



Wiadomości Lekarskie

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego



Pamięci
dra Władysława
Biegańskiego

Redaktor naczelny

Prof. dr hab. med. Władysław Pierzchała
(SUM Katowice)

Zastępca redaktora naczelnego

Prof. zw. dr hab. n. med. Aleksander Sieroń
(SUM Katowice)

Sekretarz redakcji

Joanna Grocholska

Redaktor statystyczny

Ewa Guterman

Rada naukowa

Redaktorzy tematyczni:

Chirurgia

Prof. dr hab. med. Krzysztof Bielecki
(CMKP Warszawa)

Prof. dr hab. med. Stanislav Czudek
(Onkologické Centrum J.G. Mendla Czechy)

Prof. dr hab. med. Marek Rudnicki
(University of Illinois USA)

Choroby wewnętrzne

Prof. dr hab. med. Marek Hartleb, gastroenterologia
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Jacek Dubiel, kardiologia
(CM UJ Kraków)

Prof. dr hab. med. Zbigniew Gąsior, kardiologia
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Jerzy Korewicki, kardiologia
(Instytut Kardiologii Warszawa)

Dr hab. med. Antoni Wystrychowski, nefrologia
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Ryszarda Chazan, pneumonologia
i alergologia (UM Warszawa)

Prof. dr hab. med. Tadeusz Płusa, pneumonologia
i alergologia (WIM Warszawa)

Choroby zakaźne

Prof. dr hab. med. Andrzej Gładysz
(UM Wrocław)

Epidemiologia

Prof. dr hab. med. Jan Zejda
(SUM Katowice)

Neurologia i neurochirurgia

Prof. dr hab. med. Krystyna Pierzchała, neurologia
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Henryk Majchrzak, neurochirurgia
(SUM Katowice)

Pediatrya

Prof. dr hab. med. Ewa Małecka-Tendera
(SUM Katowice)

Dr hab. med. Tomasz Szczepański
(SUM Katowice)

Położnictwo i ginekologia

Prof. dr hab. med. Jan Kotarski
(UM Lublin)

Prof. dr hab. med. Andrzej Witek
(SUM Katowice)

Stomatologia

Prof. dr hab. Maria Kleinrok
(UM Lublin)

Polskie Towarzystwo Lekarskie

Prof. dr hab. med. Jerzy Woy-Wojciechowski
(Prezes PTL)

Prof. emerytowany dr hab. med. Tadeusz Petelenz
(O. Katowicki PTL)

Kontakt z redakcją i wydawnictwem

Joanna Grocholska
e-mail: j.grocholska@blue-sparks.pl

Wydawca

Blue Sparks Publishing Group Sp. z o.o.
ul. Obornicka 15/4, 02-948 Warszawa
tel. (22) 858-92-53

Zarząd: dr Anna Łuczyńska – prezes

Reklama i marketing: Agnieszka Rosa
tel. 662-116-020
e-mail: a.rosa@blue-sparks.pl

Zamówienia na prenumeratę:

e-mail: prenumerata@blue-sparks.pl
lub tel. (22) 858-92-53

Projekt okładki: Dorota Cybulska

Opracowanie graficzne: Tomasz Białkowski

Nakład: do 6000 egz.

© Copyright by Blue-Sparks Publishing Group

Wydanie czasopisma Wiadomości Lekarskie w formie papierowej jest wersją pierwotną (referencyjną). Redakcja wdraża procedurę zabezpieczającą oryginalność publikacji naukowych oraz przestrzega zasad recenzowania prac zgodnie z wytycznymi Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Czasopismo indeksowane w:
Medline, EBSCO, MNiSW (6 pkt), Index Copernicus, PBL.



SPIS TREŚCI

Rafał Patryn Agresja pacjentów skierowana do lekarzy. Interpretacja prawna w kwestii obrony	83
Andrew Dobradin Total preperitoneal biological patch indirect inguinal hernioplasty	88
Richard Cranovsky Zdarzenia niepożądane w leczeniu	91
VIII Kongres Polonii Medycznej, Światowy Kongres Lekarzy Polskich – Streszczenia wystąpień	94
Indeks nazwisk Autorów wystąpień	135
REGULAMIN PUBLIKOWANIA PRAC	136

Bóle głowy a stwardnienie rozsiane

Headaches and multiple sclerosis

Elżbieta Buczek¹, Krystyna Mitosek-Szewczyk², Beata Szajnoga³, Ewa Wierzchowska-Cioch³

¹ISPL Poradnia Neurologiczna Elżbieta Buczek

²Klinika Neurologii Dziecięcej, DSK w Lublinie

³Oddział Neurologii, Szpital Wojewódzki w Zamościu

STRESZCZENIE

W artykule omówiono możliwy związek między stwardnieniem rozsianym (SM) a bólem głowy. Objawy kliniczne SM obejmują bardzo szeroki zakres neurologicznych symptomów, ale ból głowy nie jest do nich zaliczany. Badania nad związkiem między SM i bólem głowy koncentrują się na pierwotnych bólach głowy takich jak migrena, napięciowy ból głowy i klastrowy ból głowy. Badania nad możliwym związkiem między SM i migreną mają sprzeczne wyniki i szeroki zakres wskaźników występowania migreny u pacjentów z SM. Proponowane możliwe mechanizmy połączenia między migreną a SM mogą być jednokierunkowe, dwukierunkowe i zakładające wspólną przyczynę. Częstość występowania TTH u pacjentów z SM jest podobna jak w ogólnej populacji. Immunoterapia może odgrywać rolę w wywoływaniu bólów głowy.

SŁOWA KLUCZOWE: stwardnienie rozsiane, ból głowy, migrena, immunoterapia, napięciowy ból głowy

ABSTRACT

The article discusses the possible association between multiple sclerosis (MS) and headache. MS has a broad range of neurological symptoms, but headache is not included among them. Research on the link between MS and headache focuses on primary headaches such as migraine, tension-type headache and cluster headache. Studies on the possible association between MS and migraine have had conflicting results and have found a wide range of prevalence rates for migraine in MS patients. The possible mechanisms proposed linking migraine and MS can be unidirectional, bidirectional or involving a common cause. The prevalence of TTH in MS patients is similar to that observed in the general population. Immunotherapy may play a role in inducing headache.

KEY WORDS: multiple sclerosis, headache, migraine, immunotherapy, tension-type headache

Wiad Lek 2014, 65 (1), 1-6

Stwardnienie rozsiane (SM) jest przewlekłą chorobą zapalną w ośrodkowym układzie nerwowym, która charakteryzuje się zmniejszeniem mielin, różnego stopnia patologią aksonów i postępującą dysfunkcją neurologiczną [1]. Objawy kliniczne SM obejmują bardzo szeroki zakres neurologicznych symptomów, ale ból głowy nie jest do nich zaliczany [1].

W całej populacji prawie 50% osób dotkniętych jest co najmniej jednym podtypem bólów głowy: napięciowym bólem głowy (TTH), migreną, klastrowym bólem głowy i przewlekłym bólem głowy [8].

Należy oczekiwać, że ból głowy będzie często rozpoznawany u chorych na SM. Badania nad związkiem między bólem głowy i SM koncentrują się głównie na pierwotnych bólach głowy takich jak migrena, napięciowy ból głowy i klastrowy ból głowy.

Migrena jest pulsującym, jednostronnym bólem głowy trwającym od 4-72 godzin. Występuje u 10% ogólnej populacji [9, 10].

Etiologia i patogenez migreny jest nadal badana. Eksperymentalne i kliniczne dane wskazują na korowe i podkorowe czynniki w patofizjologii napadu migrenowego [11, 12]. Zwłaszcza układ trójdzielno-naczyniowy (TVS) odgrywa kluczową rolę w powstawaniu bólu głowy. TVS kontroluje naczynia opony twardej i miękkiej i służy jako mediator do okolic korowych.

Występowanie migreny u pacjentów z SM jest bardzo zmienne od 4,3-71,8% [34]. Istnieją demograficzne i epidemiologiczne podobieństwa między migreną i SM: częstsze występowanie u kobiet, młody wiek początku choroby oraz populacja rasy białej [1].

Badania nad możliwym związkiem między SM i migreną miały sprzeczne wyniki i szeroki zakres wskaźników występowania migreny u pacjentów z SM [1].

Meta-analiza związku między SM i migreną przeprowadzona przez J. Pakpoor i wsp. wykazała istotny związek między migreną i SM [1].

Mechanizmu związku między SM i migreną jeszcze nie ustalono, ale istnieje szereg hipotez. Proponowane możliwe mechanizmy połączenia między migreną i SM mogą być jednokierunkowe, dwukierunkowe i zakładające „wspólną przyczynę” [2].

Przykładem jednokierunkowego modelu mechanizmu połączenia jest migrena spowodowana plakami SM. Migrena powstaje równocześnie z tworzeniem zmian w kompleksie trójdzielno-szyjnym [45]. Potwierdzenie tej teorii wywodzi się z badań radiologicznych, które notowały większe prawdopodobieństwo udziału struktur pnia mózgu i międzymózgowia u migreników z SM i częstsze zmiany wzmocnione gadoliną w pniu mózgu u pacjentów z SM i bólem głowy [43], co może wskazywać na udział tych struktur w powstawaniu migreny [16]. Z drugiej strony nie wykryto żadnych różnic w liczbie i rozmieszczeniu sygnału T2, ani zmian wzmocnionych gadoliną u pacjentów z SM i migreną w porównaniu z pacjentami z SM i bez bólu głowy.

Do innych jednokierunkowych mechanizmów zalicza się obniżone stężenie serotoniny w płynie mózgowo-rdzeniowym, niedoczynność współczulną i uwalnianie cytokin [46].

Należy zauważyć, że te modele zakładają z góry, że migrena jest wtórna do SM, co jest sprzeczne z obserwacjami, że migrena poprzedza wystąpienie SM o wiele lat wcześniej [13, 44].

Kolejnym przykładem jednokierunkowego modelu jest możliwa predyspozycja do SM u pacjentów z migreną. Aura migrenowa przedstawia się jako dramatyczne zdarzenie w mózgu związane z aktywacją macierzystych metaloproteinaz prowadzących do wzrostu przepuszczalności bariery krew-mózg i neurozapalenia. Można przypuszczać, że migrena umożliwia wystawianie antygenów w uprzywilejowanej części OUN na krążące limfocyty T i w ten sposób przyczyniają się do uczulenia na produkty mieliny. Jeśli to prawda, migrena z aurą będzie potencjalnie większym czynnikiem ryzyka dla SM [2].

Migrena i SM mogą występować jednocześnie z uwagi na „wspólny czynnik”. Zarówno SM, jak i migrena są chorobami rzutowo-remisyjnymi, które czasami ewoluują do postaci przewlekłych. Częściej występują u kobiet w wieku rozrodczym, obie choroby są konsekwencją połączenia czynników środowiskowych i genetycznych. Czynniki hormonalne również mogą odgrywać rolę w etiologii obu schorzeń. Przykładem mogą być wahania wydzielania wewnętrznego, aktywność SM i częstość migreny są zmniejszone w ostatnim trymestrze ciąży [2].

Zarówno w SM, jak i migrenie występują przemijające deficyty neurologiczne.

W stwardnieniu rozsianym rzut choroby definiuje się wystąpieniem nowych objawów lub jako pogorszenie wcześniej istniejących objawów trwających przez minimum 24 godziny w przypadku braku podwyższonej temperatury ciała, czy infekcji, występujących co najmniej 30 dni po ustabilizowaniu po poprzednim rzucie. Objawy są rozsiane w czasie i przestrzeni (kliniczne i/lub MRI). Dominują objawy czuciowe, w tym parestezje, niedowłady, objawy wzrokowe, ataksja, diplopia [7].

W migrenie występuje aura migrenowa, która występuje w 15-20% pacjentów z migreną. Czas trwania aury to 5-60 minut z objawami wzrokowymi, czuciowymi, zaburzeniami mowy, rzadziej z objawami ruchowymi i zawrotami głowy. Rodzinna migrena hemiplegiczna może prezentować przedłużenie aury, a objawy motoryczne trwają do 12-24 godzin [7].

Chociaż nie znamy żadnych wspólnych czynników genetycznych dla migreny i SM, warto zauważyć, że najbardziej rozpowszechnione są wśród rasy kaukaskiej, mniej u ludzi pochodzenia afrykańskiego i azjatyckiego [2].

Pod uwagę należy brać wspólne czynniki środowiskowe, pacjenci z SM i migreną częściej, niż pacjenci bez bólu głowy, zgłaszali zachorowanie na mononukleozę. Ekspozycja na wirus Epsteina-Barra jest uważana za ważny czynnik w rozwoju SM [2].

Nicoletti i wsp. [14] porównał wiek zachorowania, dla SM $33,6 \pm 10,8$; a dla migreny $19,5 \pm 7,4$. Migrena często poprzedza SM o wiele lat, co zostało pokazane przez Kistera i wsp. Istnieje hipoteza, że migrena może być potencjalnym czynnikiem ryzyka dla SM [15]. Migrena może więc wynikać z wczesnych zmian demielinizacyjnych. W dwóch pracach [16, 17] zwrócono uwagę na znaczenie lokalizacji zmian demielinizacyjnych u pacjentów z SM, zmiany w śródmózgowiu częściej związane są ze współwystępującą migreną. Może mieć to związek z okolowodociagową istotą szarą, której przypisuje się rolę w etiologii migreny [16, 17].

Napięciowy ból głowy charakteryzuje się stałym, dokuczliwym, uciskającym bólem głowy z częstością występowania w ciągu całego życia od 30-70% [9]. Etiologia i patogeneza nie są jeszcze kompletnie poznane, ale centralne mechanizmy są oczywiste [18]. W TTH występuje uszkodzenie pnia mózgu i szyjnego odcinka rdzenia, oraz częściej uszkodzona jest schodząca hamująca ścieżka nocycyptywna w SM z TTH niż w SM bez TTH [43].

Obecność TTH nie była związana z czasem trwania choroby ani niepełnosprawnością pacjentów z SM [3, 13, 35, 44]. Korelacja między podtypem SM a specyficznymi bólami głowy była obserwowana w niektórych badaniach, TTH częściej występował wśród pacjentów z postacią postępującą SM, a migrena częściej występowała w postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) [13, 35].

Badania prospektywne pacjentów z SM wykazało, że TTH wiązało się z płcią męską i starszym wiekiem, a u 2/3 pacjentów pierwszy ból głowy występował przed początkiem SM [35].

Podobnie do migreny, TTH u pacjentów z SM waha się w przedziale 12,2% do 55,25 [13, 19].

Nowsze badania, głównie prospektywne z różnych krajów wykazały podobną częstość występowania napięciowego bólu głowy u pacjentów z SM i grupie kontrolnej. TTH był zgłaszany przez 21-48% pacjentów z SM [3, 13, 14, 34, 35].

Klasterowy ból głowy jest opisywany jako ostry, napadowy, jednostronny silny ból głowy z towarzyszącym bólem oka [20]. Występowanie tego bólu waha się w przedziale 0,4-0,6% w ogólnej populacji [21]. Obecnie uważa się że centralna dysregulacja podwzgórza może być czynnikiem wywołującym ból [21, 22]. Badania nad klasterowym bólem głowy u pacjentów z SM są rzadkie i nie można dokładnie określić występowania tego bólu.

Bóle głowy są podstawowym objawem i często są zgłaszane przez pacjentów z SM.

Ważnym pytaniem z klinicznego punktu widzenia jest czy bóle głowy występują częściej u pacjentów z SM niż w ogólnej populacji [2].

Ból głowy jest zgłaszany jako subtelny objaw na początku choroby ze zmienną częstością 1,6-28,5% [23].

W badaniu *Móhrke i wsp.* wykazali, iż pacjenci z SM i bólem głowy prezentowali znacząco niższe EDSS i inny przebieg SM w porównaniu z pacjentami bez bólu głowy. Pacjenci z bólem głowy mieli znacząco wyższą zapadalność na klinicznie izolowany zespół (*clinically isolated syndrome*) CIS i RRMS. Dla kontrastu, pacjenci bez objawów bólowych głowy częściej mieli postać wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego [6].

Nie jest jasne czy ból głowy jest objawem SM. Dopiero nie tak dawno SM uznano za „bolesną chorobę”, szacuje się, że ból występuje w około 86% u pacjentów z SM [24, 25], a ból głowy występuje od 4-58% pacjentów [13, 25, 26, 27, 28].

Immunoterapia, a w szczególności interferon beta, może odgrywać rolę w wywoływaniu migreny i innych bólów głowy [4, 13]. Uważa się, że interferon beta zwiększa częstotliwość i nasilenie istniejącej migreny, lub może powodować wystąpienie nowego bólu głowy u około 70% pacjentów, którzy przed leczeniem nie mieli bólu głowy [4, 31]. Dodatkowo ból głowy był opisywany jako jeden z ubocznych działań terapii interferonem beta [29]. W dużym obserwacyjnym badaniu ból głowy był jednym z 7 najczęstszych powodów do przerwania terapii interferonem beta [30]. *Nicoletti i wsp.* pokazali, że terapia interferonem beta pogarszała wcześniej występujący ból głowy u ponad połowy pacjentów z SM oraz wywoływała nowy ból głowy u około 70% pacjentów z SM, którzy nie mieli bólu głowy przed leczeniem [4].

Patogeneza bólu głowy u pacjentów z SM leczonych interferonem beta nie została jeszcze wyjaśniona, ale pod uwagę brane są czynniki immunologiczne. Zwiększenie ilości pro-zapalnych cytokin może warunkować neurowaskularne zapalenie w migrenie.

Kumpfel przedstawił w swojej pracy, że iniekcja interferonu beta powoduje istotny wzrost w osoczu IL-6, TNF-alfa, receptora antagonistycznego IL-1, a także hormonu adrenokortykotropowego i kortyzolu [36]. Dowody na zwiększenie ilości prozapalnych cytokin były opisywane przez innych autorów [37]. Ponadto zaburzenia równowagi niektórych Th2-cytokin mogą być immunologiczną cechą migreny. Ekspresja IL-10 może być związana ze ścieżką aktywacji czynnika jądrowego kappa B [38]. Ścieżka czynnika jądrowego kappa B jest aktywowana przez interferon beta [39]. Wzrost NF kappa B jest zgodny z atakami migreny u podatnych osób [40].

Można więc postawić tezę, że terapia interferonem beta warunkuje zmiany regulacji zapalnych cytokin zwiększając uwolnienie IL-6, IL-10, TNF alfa, IL-1 i inhibitora receptora TNF.

IL-10 może działać jako antyzapalna cytokina u pacjentów z SM, co wiąże się z podwyższeniem poziomów w surowicy krwi w czasie terapii interferonem beta [41].

Warto zauważyć że octan glatirameru i natalizumab nie wpływają na istniejącą migrenę, co mogłoby być ważne dla niektórych pacjentów, aby zredukować nasilenie i częstotliwość napadów migreny w czasie terapii immunomodulacyjnej [42].

Istnieje potrzeba większej ilości badań nad związkiem między SM i migreny, ustalenia związku czasowego i wyjaśnienia czy migrena jest czynnikiem ryzyka SM, czy współistnieje z migreną, a może jest objawem SM.

PIŚMIENNICTWO

1. **Pakpoor J., Handel A.E., Giovannoni G., Dobson R., Ramagopalan S.V.:** Meta-analysis of the relationship between multiple sclerosis and migraine. *PLoS One*. 2012, 7(9), e45295.
2. **Kister I., Caminero A.B., Herbert J., Lipton R.B.:** Tension-type headache and migraine in multiple sclerosis. *Curr. Pain Headache Rep.* 2010, 14(6), 441-448.
3. **Putzki N., Pfriem A., Limmroth V., Yaldizli O., Tettenborn B. et al.:** Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2009, 16, 262-267.
4. **Patti F., Nicoletti A., Pappalardo A., Castiglione A., Lo Fermo S., Messina S., D'Amico E., Cimino V., Zappia M.:** Frequency and severity of headache is worsened by Interferon- β therapy in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2012 Feb, 125(2), 91-95.
5. **Lin G.Y., Wang C.W., Chiang T.T., Peng G.S., Yang F.C.:** Multiple sclerosis presenting initially with a worsening of migraine symptoms. *J. Headache Pain.* 2013 Aug 9, 14(1), 70.
6. **Móhrke J., Kropp P., Zettl U.K.:** Headaches in multiple sclerosis patients might imply an inflammatory process. *PLoS One.* 2013 Aug 5, 8(8), e69570.
7. **Putzki N., Katsarava Z.:** Headache in multiple sclerosis. *Curr. Pain Headache Rep.* 2010 Aug, 14(4), 316-320.
8. **Stovner L.J., Hagen K., Jensen R. et al.:** The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007, 27, 193-210.
9. **IHS (2004) The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition.** *Cephalalgia* 24 Suppl 1, 9-160.
10. **Obermann M., Katsarava Z.:** Epidemiology of unilateral headaches. *Expert Rev. Neurother.* 2008, 8, 1313-1320.
11. **Akerman S., Holland P.R., Goadsby P.J.:** Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature reviews. Neuroscience* 2011, 12, 570-584.
12. **Farkkila M., Diener H.C., Geraud G., Lainez M., Schoenen J. et al.:** Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT(1F) receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2012, 11, 405-413.
13. **D'Amico D., La Mantia L., Rigamonti A., Usai S., Mascoli N. et al.:** Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia* 2004, 24, 980-984.
14. **Nicoletti A., Patti F., Lo Fermo S., Liberto A., Castiglione A. et al.:** Headache and multiple sclerosis: A population-based case-control study in catania, sicily. *Cephalalgia* 2008, 28, 1163-1169.
15. **Kister I., Munger K.L., Herbert J., Ascherio:** Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the nurses' health study ii. *Mult Scler. J.* 2012, 18, 90-97.
16. **Gee J.R., Chang J., Dublin A.B., Vijayan N.:** The association of brainstem lesions with migraine-like headache: An imaging study of multiple sclerosis. *Headache* 2005, 45, 670-677.
17. **Tortorella P., Rocca M.A., Colombo B., Annovazzi P., Comi G. et al.:** Assessment of mri abnormalities of the brainstem from patients with migraine and multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2006, 244, 137-141.
18. **Chen Y.:** Advances in the pathophysiology of tension-type headache: from stress to central sensitization. *Curr. Pain Headache Rep.* 2009, 13, 484-494.
19. **Villani V., Prosperini L., Ciuffoli A., Pizzolato R., Salvetti M. et al.:** Primary headache and multiple sclerosis: preliminary results of a prospective study. *Neurol. Sci.* 2008, 29 Suppl 1, S146-148.
20. **May A.:** Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005, 366, 843-855.
21. **Gaul C., Diener H.C., Müller O.M.:** Clusterkopfschmerz: Klinisches Bild und therapeutische Optionen. *Dtsch. Arztebl.* 2011, 108, 543-549.
22. **May A., Bahra A., Büchel C., Frackowiak R.S., Goadsby P.J.:** Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998, 352, 275-278.
23. **Kurtzke J.F., Beebe G.W., Nagler B., Auth T.L., Kurland L.T., Nefzger M.D.:** Studies on natural history of multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 1968, 14, 467-494.
24. **Archibald C.J., McGrath P.J., Ritvo P.G. et al.:** Pain prevalence, severity and impact in a clinic sample of multiple sclerosis patients. *Pain* 1994, 58, 89-93.

25. **Clifford D.B., Trotter J.L.:** Pain in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 1984, 41, 1270-1272.
26. **Freedman M.S., Gray T.A.:** Vascular headache: a presenting symptom of multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 1989, 16, 63-66.
27. **Poser C.M., Presthus J., Horsda O.:** Clinical characteristics of autopsy-proved multiple sclerosis. *Neurology* 1966, 16, 791-798.
28. **Watkins M.S., Espir M.:** Migraine and multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1969, 32, 35-37.
29. **Rio J., Nos C., Bonaventura I. et al.:** Corticosteroids, ibuprofen, and acetaminophen for IFN-beta-1a flu symptoms in MS: a randomized trial. *Neurology* 2004, 63, 525-528.
30. **Tremlett H.L., Oger J.:** Interrupted therapy. Stopping and switching of the B-interferons prescribed for MS. *Neurology* 2003, 61, 551.
31. **La Mantia L., D'Amico D., Rigamonti A., Mascoli N., Bussone G., Milanese C.:** Interferon treatment may trigger primary headaches in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2006, 12, 476-480.
32. **Villani V., Prosperini L., De Giglio L., Pozzilli C., Salvetti M. et al.:** The impact of interferon Beta and natalizumab on comorbid migraine in multiple sclerosis. *Headache* 2012, 52, 1130-1135.
33. **Pollmann W., Erasmus L.P., Feneberg W., Then Bergh F., Straube A.:** Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS. *Neurology* 2002, 59, 636-639.
34. **Monaldini C., Capone J.G., Caniatti M.L. et al.:** Headache in Multiple Sclerosis. Clinical and Therapeutical Correlations [poster P04.190]. Presented at the American Academy of Neurology Annual Meeting. Toronto, Canada, April 10-17, 2010.
35. **Boneschi F.M., Colombo B., Annovazzi P. et al.:** Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2008, 14, 514-521.
36. **Kumpfel T., Then Bergh F., Pollmacher T. et al.:** Acute effects of interferon beta-1a on plasma cytokine levels in patients with MS. *Neurology* 2000, 55, 1231-1233.
37. **Munno I., Marinaro M., Bassi A. et al.:** Immunological aspects in migraine: increase of IL-10 plasma levels during attack. *Headache* 2001, 41, 764-767.
38. **Liu Y.W., Chen C.C., Tseng H.P., Chang W.C.:** Lipopolysaccharide-induced transcriptional activation of interleukin-10 is mediated by MAPK- and NF- κ B-induced CCAAT/enhancer-binding protein δ in mouse macrophages. *Cell Signal* 2006, 18, 1492-1500.
39. **Yang C.H., Murti A., Pfeffer S.R. et al.:** IFN α/β promotes cell survival by activating NF- κ B. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000, 97, 13631-13636.
40. **Reuter U., Chiarugi A., Bolay H., Moskowitz M.A.:** Nuclear factor-kappaB as a molecular target for migraine therapy. *Ann. Neurol.* 2002, 51, 507-41. Ersoy E., Kus C.N.S., Sener U., Coker I., Zorlu Y. The effects of interferon-b on interleukin-10 in multiple sclerosis patients. *Eur. J. Neurol.* 2005, 12, 208-211.
41. **Huang Y.M., Adikari S., Bave U., Sanna A., Alm G.:** Multiple sclerosis: interferon-beta induces CD123(+)BDCA2-dendritic cells that produce IL-6 and IL-10 and have no enhanced type I interferon production. *J. Neuroimmunol.* 2005, 158, 204-212.
42. **Ergun U., Ozer G., Sekercan S. et al.:** Headaches in the different phases of relapsing-remitting multiple sclerosis: a tendency for stabbing headaches during relapses. *Neurologist* 2009, 15, 212-216.
43. **Rolak L.A., Brown S.:** Headaches and multiple sclerosis: a clinical study and review of the literature. *J. Neurol.* 1990, 237, 300-302.
44. **Hass D.C., Kent P.F., Friedman D.I.:** Headache caused by a single lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal gray area. *Headache* 1993, 33, 452-455.
45. **Elliott D.G.:** Migraine in multiple sclerosis. *tnt Rev. Neurobiol.* 2007, 79, 281-302.

PO/GTV/14/0139

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Elżbieta Buczek

ISPL Poradnia Neurologiczna

23-400 Biłgoraj, ul. Partyzantów 10

tel. 666-099-356

e-mail: ela_buczek@o2.pl

Pracę nadesłano: 27.01.2014 r.

Przyjęto do druku: 17.03.2013 r.

Hiperprolaktynemia niezwiązana z guzem prolaktynowym

Hyperprolactinemia unrelated to prolactinoma

Robert Krysiak, Bogusław Okopień

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Hiperprolaktynemia, rozpoznawana wówczas, gdy stężenie prolaktyny w surowicy przekracza górną granicę normy, jest najczęstszą dysfunkcją podwzgórza i przysadki. Do objawów klinicznych nadmiaru prolaktyny u kobiet należą: rzadkie miesiączkowanie, niepłodność i mlekotok, podczas gdy u mężczyzn stan ten powodować może zmniejszenie libido, dysfunkcję erekcyjną, niepłodność, ginekomastię oraz w rzadkich przypadkach mlekotok. U wielu pacjentów nadmiar prolaktyny stanowi konsekwencję obecności guza prolaktynowego, uważanego za najczęstszy hormonalnie aktywny nowotwór przysadki. Jednakże przejściowa lub przewlekła hiperprolaktynemia może występować również w niektórych stanach fizjologicznych lub rozwijać się w następstwie innych schorzeń. Jest również częstym, chociaż zazwyczaj nierozpoznanym, objawem ubocznym stosowania leków, zwłaszcza przeciwpsychotycznych. W końcu podwyższone stężenie prolaktyny w surowicy może być wtórne do występowania w krążeniu form prolaktyny o dużej masie molekularnej, które odpowiadają kompleksom prolaktyny i przeciwciał przeciw prolaktynie (makroprolaktynemia). Podłoże hiperprolaktynemii w istotny sposób wpływa na jej leczenie. W naszej pracy omawiamy przyczyny hiperprolaktynemii niezwiązanej z obecnością guza prolaktynowego, przedstawiając diagnostykę różnicową tego stanu.

SŁOWA KLUCZOWE: hiperprolaktynemia, gruczolak prolaktynowy, pseudoprolactinoma, ciąża i laktacja, niedoczynność tarczycy, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, efekty jatrogenne, makroprolaktynemia, diagnostyka różnicowa

ABSTRACT

Hyperprolactinemia, defined as prolactin levels above the upper limit of normal range, is the most frequent hypothalamus-pituitary dysfunction. Clinical symptoms of hyperprolactinemia in women include oligomenorrhea, infertility, and galactorrhea, while in men the condition may lead to hypogonadism, decreased libido, erectile dysfunction, infertility, gynecomastia, and, in rare instances, galactorrhea. In many patients, hyperprolactinemia results from the presence of prolactinoma, which is considered as the most common hormone-secreting pituitary tumors. However, transient or long-term hyperprolactinemia may also develop during different physiological situations or due to several diseases. It is also a frequent but often neglected side effect of many drugs, particularly of antipsychotics. Finally, hyperprolactinemia may be secondary to the predominance of high molecular mass circulating prolactin forms that have been postulated to represent complexes of prolactin and anti-prolactin immunoglobulins (macroprolactinemia). The cause of hyperprolactinemia determines its treatment. In this paper, we review the causes of hyperprolactinemia unrelated to prolactinoma, providing a differential diagnosis of this condition.

KEY WORDS: hyperprolactinemia, prolactinoma, pseudoprolactinoma, pregnancy and lactation, hypothyroidism, renal failure, liver failure, iatrogenic effects, macroprolactinemia, differential diagnosis

Wiad Lek 2014, 65 (1), 7-17

WSTĘP

Guzy przysadki stanowią 10-15% wszystkich nowotworów wewnątrzczaszkowych, zaś częstość ich występowania jest jeszcze większa w badaniach autopsyjnych, w których ocenia się je nawet na 27% [1]. Najlicniejszą grupę nowotworów przysadki stanowią gruczolaki prolaktynowe, określane niekiedy nazwą prolactinoma, stanowiące około 40% wszystkich guzów tego gruczołu [2]. Być może przyczyną niedodiagnozowania gruczolaków prolaktynowych jest ich zmienna prezentacja kliniczna,

zależna od wieku, płci i wielkości guza [1]. Najbardziej charakterystyczną cechą tych nowotworów jest zwiększone wytwarzanie prolaktyny. Ponieważ przyczyny wzrostu sekrecji prolaktyny są złożone, istnieje wiele różnych sytuacji klinicznych, związanych z podwyższeniem stężenia prolaktyny w surowicy, wymagających różnicowania z guzem prolaktynowym. Dane na temat częstości występowania hiperprolaktynemii różnią się w istotny sposób w poszczególnych opracowaniach, mieszcząc się w przedziale od 0,4% w populacji zdrowych ochotników w Azji Wschodniej

do około 5% w grupie pacjentów diagnozowanych w klinikach planowania rodziny [3]. W pracy omówiono etiopatogenezę, diagnostykę, różnicowanie i leczenie stanów hiperprolaktynemii niezwiązanych z guzem prolaktynowym, ale wymagających różnicowania z tą jednostką chorobową. W celu ograniczenia objętości pracy nie poruszono w niej kwestii idiopatycznej hiperprolaktynemii czynnościowej, z uwagi na kontrowersje, co do jej istnienia (w ogromnej większości publikacji anglojęzycznych opisujących stany nadmiaru prolaktyny hiperprolaktynemia czynnościowa nie jest nawet wspomniana).

FIZJOLOGIA WYDZIELANIA PROLAKTYNY

W warunkach fizjologicznych prolaktyna jest wydzielana przez komórki laktotropowe przysadki. Pozostają one pod tonicznym hamującym wpływem neuronów dopaminergicznych, których ciała komórkowe są zlokalizowane w obrębie podwzgórza, zaś większość związków wpływających na wydzielanie prolaktyny wykazuje swój efekt pośrednio poprzez modulowanie aktywności układu dopaminergicznego [4]. Najważniejszymi inhibitorami tego układu, podwyższającymi tym samym sekrecję prolaktyny, są: serotonina, noradrenalina, histamina, endogenne opiaty, kwas γ -aminomasłowy, estrogeny, galanina i somatostatyna, natomiast przeciwstawny efekt wykazują: acetylocholina, oksytocyna, wazopresyna, angiotensyna II, kalcytonina oraz sama prolaktyna [5]. Wydzielanie prolaktyny pobudzają ponadto bezpośrednio: tyreoliberyna, gonadoliberyna oraz wazoaktywny peptyd jelitowy, natomiast hamują glukokortykoidy [4].

Sekrecja prolaktyny wykazuje charakter pulsacyjny, jak również charakteryzuje się obecnością rytmu dobowego ze wzrostem w godzinach nocnych i spadkiem po obudzeniu się, przy czym wydzielanie hormonu osiąga wartości maksymalne w fazie REM (rapid eye movement) snu [5]. Istnieją dane, iż u kobiet stężenie prolaktyny jest największe w okresie okołouwulacyjnym, co może mieć związek ze szczytem wydzielania hormonu luteinizującego (luteinizing hormone – LH), jak również, iż jest wyższe w późnej fazie folikularnej i w fazie lutealnej niż w pierwszych dniach cyklu, być może wtórnie do zwiększonego wytwarzania estrogenów [6]. Również rytm dobowy sekrecji prolaktyny zależy od fazy cyklu, będąc szczególnie wyraźnie zaznaczony w fazie lutealnej [6].

Do najważniejszych egzogennych stymulatorów wydzielania prolaktyny należą: stres, wysiłek fizyczny, ssanie lub drażnienie brodawek sutkowych, współżycie płciowe, przebyte zabiegi operacyjnego oraz estrogeny [6]. Należy jednak pamiętać, że u zdrowych kobiet delikatna stymulacja sutków w czasie badania fizykalnego, ultrasonografii czy mammografii wykazuje znikomy wpływ na stężenie tego hormonu w surowicy [7]. Wzrost sekrecji prolaktyny powodować może również spożycie posiłku, zwłaszcza bogatobiałkowego [8]. W konsekwencji istnieje wiele możliwych przyczyn nadmiernego wydzielania prolaktyny w organizmie.

OBJAWY KLINICZNE

Manifestacja kliniczna stanów nadmiaru prolaktyny w surowicy wykazuje istotne różnice w zależności od płci, wieku oraz stopnia hiperprolaktynemii [7]. U kobiet z wybitnie podwyższonym stężeniem tego hormonu, zwłaszcza przekraczającym 100 $\mu\text{g/l}$, stwierdza się cechy hipogonadyzmu, brak miesiączki

oraz mlekotok [3]. Objawy te jednak rzadko manifestują się w przebiegu innych chorób niż guz prolaktynowy. W przypadku umiarkowanej hiperprolaktynemii, w której stężenie prolaktyny w surowicy mieści się w przedziale 51-75 $\mu\text{g/l}$, zwraca uwagę rzadkie miesiączkowanie, podczas, gdy łagodna hiperprolaktynemia (stężenie prolaktyny poniżej 50 $\mu\text{g/l}$) powodować może skrócenie fazy lutealnej, zmniejszenie libido oraz niepłodność anowulacyjną [3]. Do rzadziej stwierdzanych objawów nadmiaru prolaktyny u kobiet należą również hirsutyzm oraz trądzik, jako konsekwencja zwiększonej syntezy dehydroepiandrosteronu w nadnerczach [1]. Ponieważ objawy kliniczne hiperprolaktynemii u większości kobiet wynikają z rozwijającego się wówczas hipostrogenizmu, mogą być nieobecne w przypadku stosowania antykoncepcji [9]. Natomiast u mężczyzn zwraca uwagę obniżone libido, impotencja, zmniejszona liczba i ruchliwość plemników, niepłodność, ginekomastia, a w rzadkich przypadkach mlekotok [3]. U obu płci długotrwała hiperprolaktynemia może prowadzić do obniżenia gęstości mineralnej tkanki kostnej kręgosłupa [10]. Istnieją również dane, iż hiperprolaktynemia może doprowadzać do wzrostu masy ciała oraz sprzyjać insulinooporności [5, 9]. W rzadkich przypadkach hiperprolaktynemii u dzieci zwracają uwagę zahamowanie wzrostu i opóźnione dojrzewanie płciowe [1].

Obecność zmiany guzowatej powodować może zaburzenia widzenia (zwłaszcza niedowidzenia połowiczego dwuskroniowego) w wyniku ucisku na skrzyżowanie wzrokowe, bóle głowy, zespół zatoki jamistej, a u nielicznych chorych doprowadzać może do udaru i niedoczynności przysadki [10]. Objawy te najczęściej przemawiają za makrogruczolakiem przysadki wydzielającym prolaktynę, jednak niekiedy mogą wskazywać na zmianę o charakterze pseudoprolactinoma [11].

CIAŻA I LAKTACJA

Powiększenie przysadki u kobiet w ciąży jest najczęściej wynikiem zwiększenia liczby oraz wymiarów komórek laktotropowych [12]. W trakcie ciąży dochodzi bowiem do stopniowego zwiększenia objętości tego gruczołu, który osiąga maksymalne wartości (zwiększenie objętości o 30-100%) w ciągu pierwszych trzech dni po porodzie, by następnie, w ciągu kolejnych 6 miesięcy, powrócić do wielkości sprzed ciąży [13]. Tuż przed porodem komórki laktotropowe stanowią około 60% wszystkich komórek przysadki, a więc trzykrotnie więcej niż przed ciążą [14]. Po porodzie ich liczba ulega stopniowemu obniżeniu, lecz praktycznie nigdy nie wraca do wartości stwierdzanych u kobiet nierodzących [15]. Sukcesywny wzrost sekrecji przez te komórki prolaktyny w ciąży odgrywa kluczową rolę w przygotowaniu sutków do laktacji [16]. Pewien, lecz znacznie mniejszy, udział w kształtowaniu prolaktynemii odgrywa wydzielanie tego hormonu przez doczesną oraz przez organizm płodu [17]. Ponadto, w ciąży wzrasta procentowa zawartość nieglikozylowanej prolaktyny, wykazującej większą aktywność biologiczną [13]. Wyraźny wzrost prolaktynemii jest obserwowany już w 10 tygodniu, a w 20-25 tygodniu stężenie prolaktyny w surowicy osiąga wartość (100-250 $\mu\text{g/l}$), czyli ponad pięciokrotnie przewyższającą wartości sprzed ciąży [6]. Przypuszcza się nawet, iż najwcześniejsze zmiany w stężeniu tego hormonu pojawiają się już w 3 tygodniu ciąży [6]. Natomiast maksymalne wartości prolaktynemii (100-250 $\mu\text{g/l}$) są stwierdzane pod jej koniec [17].

U około 2-5% kobiet przerost komórek laktotropowych może być na tyle duży, iż dochodzi do wystąpienia objawów klinicznych wynikających z ucisku na skrzyżowanie wzrokowe, szczególnie niedowidzenia dwuskroniowego [13]. Sytuacja taka dotyczy zwykle młodych dziewcząt poniżej 19. roku życia [12]. Przerost przysadki mózgowej w ciąży, niezależnie od stopnia nasilenia, powinien być traktowany jako wariant normy, gdyż jego obecność nie niesie za sobą żadnego niekorzystnego wpływu na organizm matki i płodu [14]. W badaniu magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI) struktura gruczołu pozostaje wówczas jednorodna, czym różni się on zmian ogniskowych, w tym spotykanego nierzadko w ciąży gruczolaka prolaktynowego [12].

Po porodzie, w przypadku niekarmienia piersią, spadek stężenia prolaktyny w surowicy następuje bardzo szybko, stąd już po tygodniu od jego zaprzestania wartości prolaktynemii u części kobiet mieszczą się w granicach normy [17]. Szybkość obniżania się prolaktynemii jest jednak indywidualnie zmienna, tak iż proces normalizacji stężenia tego hormonu może niekiedy być znacznie dłuższy [16]. Natomiast w przypadku laktacji obniżenie stężenia prolaktyny jest bardzo powolne, stąd nawet po 6 miesiącach wartości stężeń tego hormonu przed karmieniem piersią przekraczają średnio dwukrotnie wartości referencyjne dla kobiet i są szczególnie wysokie w przypadku utrzymywania się braku miesiączki. Sama laktacja powoduje dalszy, średnio dwukrotny, wzrost stężenia tego hormonu w surowicy, który osiąga maksymalną wartość około 45 minut po karmieniu [15, 17].

PSEUDOPROLACTINOMA

Pseudoprolactinoma jest określeniem nadawanym guzom, w których u podłoża podwyższonego stężenia prolaktyny w surowicy leży zaburzenie napływu dopaminy z podwzgórza do przysadki [1]. Przyczyną pseudoprolactinoma są masy zlokalizowane w obrębie lub w pobliżu siodła tureckiego, takie jak: glioblastoma, germinoma, meningioma, chordoma, hamartoma, craniopharyngioma oraz ogniska przerzutowe [5, 18]. Poza zmianami nowotworowymi obraz taki powodować mogą choroby ziarniniakowe (sarkoidoza, gruźlica, histiocytoza Langerhansa), limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej oraz zapalenie mózgu [5, 18]. U podłoża hiperprolaktynemii w tych schorzeniach leży kompresja szypuły przysadki lub uszkodzenie dopaminergicznych szlaków podwzgórzowo-przysadkowych [9]. W przypadku pseudoprolactinoma stężenie prolaktyny w surowicy nie przekracza zwykle 100 µg/l, chociaż niekiedy obserwowano wyższe jej wartości [19]. Rozpoznanie zmiany o charakterze pseudoprolactinoma ma istotne znaczenie praktyczne, ponieważ w przeciwieństwie do guzów prolaktynowych nie reagują one na terapię agonistami dopaminy [20]. Ponieważ istnieje praktycznie liniowa zależność pomiędzy stopniem wzrostu stężenia prolaktyny w surowicy a wymiarem prolactinoma, obecność dużego (powyżej 1 cm) guza u pacjenta z nieznacznie podwyższonym stężeniem tego hormonu, przemawiać może za tym, iż pacjent nie ma gruczolaka produkującego prolaktynę, ale inną zmianę, która może wymagać postępowania chirurgicznego [18]. Nie należy jednak zapominać, że podobna dysocjacja pomiędzy wielkością guza i prolaktynemią może mieć miejsce w części złośliwych guzów prolaktynowych [21] oraz

w przypadku omówionego w dalszej części pracy „efekt haka” (hook effect).

GRUCZOLAKI SOMATOTROPINOWE PRZYSADKI

Poza zwiększonym wytwarzaniem prolaktyny przez gruczolaka prolaktynowego, nadmiar tego hormonu jest stwierdzany w 25-30% przypadków akromegalii [22]. Guzy wydzielające zarówno hormon wzrostu (growth hormone – GH), jak i prolaktynę zalicza się w zależności od budowy do jednej z trzech grup. Gruczolaki takie mogą mieć: 1) utkanie dimorficzne i składać się z osobnych komórek wydzielających GH i prolaktynę; 2) być zbudowane z monomorficznych laktosomatotropów, w których oba te hormony są wytwarzane przez jeden typ komórek; oraz 3) być wydzielane przez gruczolaki kwasochłonne złożone z komórek pnia [23]. W przypadku najczęściej spotykanego utkania dimorficznego gruczolaki mogą mieć utkanie kwasochłonne, częściowo kwasochłonne lub chromofobne, w zależności od proporcji obu typów komórek [24]. Gruczolaki z komórek mammosomatotropowych stanowią najczęstszy typ guza u dzieci i młodzieży z gigantyzmem, a u osób dorosłych stosunkowo często występują w zespole Carneya i zespole McCune-Albrighta [25]. Spotykane bardzo rzadko (do 5%) gruczolaki złożone z komórek pnia wywodzą się natomiast z komórek prekursorowych dla somatotropów i laktotropów [26]. Tylko w części przypadków wykazują one aktywność hormonalną oraz charakteryzuje je szybki wzrost i duża inwazyjność [25]. Guzy te, występujące najczęściej u młodych kobiet, charakteryzują się wówczas wykładnikami klinicznymi hiperprolaktynemii, do których z biegiem czasu dołączają się objawy nadmiaru GH. Sama akromegalia ma zwykle jednak nieduże nasilenie i cechuje ją powolna progresja [26]. Za rozpoznaniem gruczolaka somatotropinowego, poza klinicznymi wykładnikami akromegalii, przemawia wykazanie podwyższonego stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu-I w surowicy oraz brak supresji stężenia GH po doustnym podaniu glukozy [23].

NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY

Niedoczynność tarczycy jest jednym z najbardziej rozpoznanych schorzeń gruczołów wydzielania wewnętrznego, dotyczącym pięciokrotnie częściej kobiet niż mężczyzn [27]. Postać klinicznie jawna, którą rozpoznaje się wówczas, gdy obniżeniu ulega stężenie wolnej tyroksyny i/lub wolnej trijodotyroniny, jest stwierdzana w około 0,3% przypadków [27]. Natomiast subkliniczna niedoczynność tarczycy, definiowana jako stan kliniczny, w którym podwyższonemu stężeniu tyreotropiny (thyroid-stimulating hormone – TSH) w surowicy towarzyszą prawidłowe stężenia hormonów tarczycy, dotyka 4-10% osób w populacji ogólnej (w tym aż 7-26% osób w wieku podeszłym) [28]. Należy wyraźnie podkreślić, że choć w postaci subklinicznej stężenie hormonów tarczycy w surowicy mieści się w granicach normy, tak długo jak wydzielanie TSH jest zwiększone, ich poziom nie odpowiada rzeczywistości, indywidualnemu zapotrzebowaniu organizmu na hormony i dlatego odzwierciedla ona stan tkankowej hipotyreozy [28].

Podwyższone stężenie prolaktyny w surowicy w niedoczynności tarczycy ma złożone podłoże. W odpowiedzi na niedobór hormonów tarczycy dochodzi do kompensacyjnego wzrostu wydzielania tyreoliberyny, będącej induktorem sekrecji prolaktyny,

oraz zwiększenia wrażliwości komórek laktotropowych na ten hormon, objawiającej się nieproporcjonalnie dużym wzrostem stężenia TSH po podaniu tyreoliberyny [3, 29]. Wzrost stężenia prolaktyny w surowicy jest również po części wynikiem jej upośledzonej eliminacji z krążenia systemowego, a także rozlanego powiększenia przysadki, które ustępuje po uzyskaniu normalizacji hormonalnej w następstwie adekwatnej suplementacji L-tyroksyną [3]. To ostatnie stanowi konsekwencję rozrostu i przerostu komórek tyreotropowych i/lub laktotropowych, zaś jej stopień koreluje z ciężkością i czasem trwania niedoczynności tarczycy [30]. Innymi czynnikami odpowiadającymi za wzrost stężenia prolaktyny w surowicy w niedoczynności tarczycy są: zmniejszenie wrażliwości komórek laktotropowych na dopaminę o charakterze receptorowym lub postreceptorowym oraz bezpośredni pobudzający wpływ niedoboru hormonów tarczycy na syntezę prolaktyny [30]. Stężenie prolaktyny w surowicy jest zwykle umiarkowanie podwyższone i prawie nigdy nie przekracza 80 µg/l [29]. Występowanie hiperprolaktynemii w klinicznie jawnej niedoczynności tarczycy jest szacowane na 39-57%, natomiast w przypadku subklinicznej niedoczynności tarczycy ryzyko to jest znacznie mniejsze, a zdaniem niektórych autorów nie wykazano związku pomiędzy stężeniem prolaktyny a stopniem niedoczynności tarczycy [30]. Podawanie L-tyroksyny powoduje najczęściej ustępowanie hiperprolaktynemii [30]. U niektórych pacjentów normalizacja stężenia prolaktyny w surowicy wymaga przewlekłego podawania tego hormonu i w takich przypadkach zakłada się istotny udział regresji powiększonej przysadki [29].

Za związkiem hiperprolaktynemii z niedoczynnością tarczycy przemawia równoczesne występowanie innych objawów, takich jak: suchość skóry, osłabienie pamięci, spowolnienie procesów myślowych, obniżenie nastroju, osłabienie siły mięśniowej, przyrost masy ciała, hipercholesterolemia, uogólnione zmęczenie, nietolerancja zimna, obrzęki powiek, zaparcia czy chrypka [31]. W badaniu fizykalnym wielkość tarczycy może być prawidłowa, czasami jednak gruczoł jest niebadalny lub jednolicie powiększony [27].

Potwierdzeniem niedoczynności tarczycy jest stwierdzenie zwiększonego stężenia TSH w surowicy, któremu w przypadku postaci klinicznie jawnej towarzyszy obniżone stężenie wolnych frakcji hormonów tarczycy (zwłaszcza wolnej tyroksyny) [28]. Jedynym wyjątkiem jest wtórna postać niedoczynności, w której poziom TSH jest obniżony [27]. U osób z podwyższonym stężeniem TSH, bez obiektywnych kryteriów choroby tarczycy czy napromieniowania tarczycy w wywiadzie uzasadnione wydaje się powtórzenie pomiaru po 6-8 tygodniach [31].

NIEWYDOLNOŚĆ NEREK

Podwyższone stężenie prolaktyny w surowicy jest często obserwowane u osób z niewydolnością nerek, w której to grupie pacjentów jest stwierdzane u 20-75% chorych [32]. U chorych poddawanych dializoterapii ryzyko hiperprolaktynemii jest oceniane na około 30% [7, 33]. Wzrost prolaktynemii jest wówczas najczęściej umiarkowany i tylko u 10% chorych z niewydolnością nerek stężenie prolaktyny w surowicy przekracza 100 µg/l [33]. Podwyższenie stężenia prolaktyny w surowicy ma złożone podłoże i wynika zarówno ze zmniejszenia klirensu tego hormonu, jak również zwiększonej jego syntezy [32]. Nie obserwuje się jednak zwiększonego stężenia makroprolaktyny w surowicy

[32]. Należy podkreślić, że pomimo podwyższonej prolaktynemii, jej wydzielanie jest „sztywne”, tzn. nie ulega istotnym zmianom zarówno po bodźcach pobudzających (tyreoliberyna), jak i hamujących (L-dihydroksyfenyloalanina: L-DOPA) jej sekrecję, co dowodzi obecności defektu na poziomie komórek laktotropowych [33]. Sugeruje się ponadto dodatkowy udział dysfunkcji podwzgórza, który można wiązać ze zwiększeniem stężenia (wskutek niewydolności nerek) i być może również nieprawidłowym wzorcem sekrecji endogennych substancji wykazujących zdolność stymulacji wytwarzania i wydzielania prolaktyny [34]. Podwyższona prolaktynemia przyczyniać się może do rozwoju u kobiet z niewydolnością nerek hiperandrogenizmu nadnerczowego z uwagi na pobudzanie przez ten hormon wydzielania siarczanu dehydroepiandrosteronu, natomiast u mężczyzn może częściowo odpowiadać za zaburzenia potencji i ginekomastię [32]. Zastosowanie leków dopaminergicznych doprowadza do obniżenia stężenia prolaktyny w surowicy tych chorych [32]. Biorąc pod uwagę związek hiperprolaktynemii z hipogonadyzmem, zwiększającym ryzyko powikłań kostnych i sprzyjającym zaburzeniom miesiączkowania, do których doprowadza również sama niewydolność nerek, podawanie leków dopaminergicznych w przypadku nadmiaru prolaktyny o takim podłożu wydaje się więc uzasadnione [33]. Podwyższone stężenie prolaktyny ulega niejednokrotnie normalizacji po przeszczepieniu nerek, podczas gdy efekt hemodializy jest niewielki [35].

NIEWYDOLNOŚĆ WĄTROBY

Jednym z wykładników niewydolności wątroby jest zaburzone wydzielanie prolaktyny. Podwyższone stężenie prolaktyny w surowicy występuje u 11-14% pacjentów z marskością wątroby, nie wydaje się jednak, by korelowało ze stopniem uszkodzenia narządu [36, 37]. Niektórzy autorzy podają jeszcze wyższe ryzyko wystąpienia łagodnej hiperprolaktynemii w marskości wątroby, szacując je na 39-60% [7, 38]. Istnieją dane, iż prawdopodobieństwo hiperprolaktynemii jest większe w marskości poalkoholowej niż w zwłóknieniu o innej etiologii [38]. W przeciwieństwie do warunków fizjologicznych, w których prolaktyna wydzielana jest pulsacyjnie ze szczytem sekrecji w godzinach nocnych, u pacjentów z marskością wątroby dochodzi nie tylko do podwyższenia jej stężenia w surowicy, ale również do zaburzenia cyklicznego wydzielania tego hormonu [39]. Przyczyną wzrostu stężenia prolaktyny u tych pacjentów jest w dużej mierze stan hiperestrogenemii, ponieważ estrogeny, których stężenie w zwłóknieniu wątroby wzrasta, należą do najsilniejszych hormonów pobudzających sekrecję prolaktyny oraz nasilających proliferację komórek laktotropowych przysadki [40]. Warto zwrócić uwagę na nieobecność u pacjentów z przewlekłą niewydolnością wątroby związku pomiędzy podwyższonym poziomem prolaktyny a ginekomastią, choć ta ostatnia jest często spotykana u chorych na marskość wątroby [36]. Najprawdopodobniej jednak ginekomastia jest bezpośrednią konsekwencją hiperestrogenizmu, ponieważ w przypadku marskości wątroby charakteryzuje ją proliferacja przewodów mlecznych i podścieliska sutka, stanowiących struktury estrogenozależne, natomiast nie obserwuje się proliferacji zrazików, podlegających wpływowi prolaktyny (i progesteronu) [39]. Fakt ten może tłumaczyć, dlaczego u chorych na marskość wątroby nie obserwuje się zwiększonej tendencji do mlekotoku [36].

ZESPÓŁ PUSTEGO SIODŁA

Obserwowane średnio u co 10. chorego z zespołem pustego siodła wykładniki kliniczne hiperprolaktynemii, do których należą: brak miesiączek i mlekotok u kobiet oraz zaburzenia potencji i libido oraz znacznie rzadziej ginekomastia u mężczyzn, są wynikiem rozciągania lub ucisku szypuły przysadki [41]. Niekiedy jednak mogą one stanowić konsekwencję współistniejącego gruczolaka wydzielającego prolaktynę [41]. Do najczęstszych objawów klinicznych zespołu pustego siodła należą: bóle głowy, zaburzenia widzenia, omdlenia oraz objawy dysfunkcji hormonalnej, obserwowane u odpowiednio 50%, 1,6-16% oraz około 25% chorych [42]. Z uwagi na duże różnice w manifestacji objawów klinicznych, u wielu pacjentów rozpoznanie zespołu pustego siodła jest stawiane przypadkowo w oparciu o wykazanie w badaniu obrazowym ośrodkowego układu nerwowego wewnątrzsiodłowego uchyłka przestrzeni podpajęczynówkowej [42].

HIPERPROLAKTYNEMIA POURAZOWA

Hiperprolaktynemia może stanowić powikłanie pourazowej dysfunkcji przysadki, do rozwoju której dochodzi co najmniej dwukrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet i która rozwija się najczęściej w drugiej-trzeciej dekadzie życia [43]. Ponadto, nierzadko występuje poniżej 5. i powyżej 75. roku życia [43]. Częstość tego powikłania waha się w przedziale 4,2%-47% (średnio 25%) [44]. Przyczynę podanych powyżej dużych różnic w częstości hiperprolaktynemii wiąże się ze stosunkowo niewielką manifestacją kliniczną tego schorzenia, wykonywaniem diagnostyki w jej kierunku tylko u części chorych po urazie oraz różnicom w zakresie przyjmowanych wartości referencyjnych stężeń prolaktyny w surowicy. Z uwagi na relatywnie niewielką manifestację objawów klinicznych nadmiaru prolaktyny po urazie głowy, stosunkowo rzadko istnieje konieczność stosowania leków dopaminergicznych [45]. W przypadkach, w których dokonywano weryfikacji w badaniach autopsyjnych, obecności hiperprolaktynemii towarzyszyło uszkodzenie szypuły i/lub podwzgórza [44]. Istnieją dane, iż w ostrym okresie po urazie istnieje odwrotna korelacja pomiędzy stopniem hiperprolaktynemii a punktacją w skali Glasgow [45]. W rozpoznawaniu tej postaci hiperprolaktynemii istotne znaczenie przypada wywiadowi.

HIPERPROLAKTYNEMIA PO RADIOTERAPII

Hiperprolaktynemia u chorych poddanych radioterapii ośrodkowego układu nerwowego stanowi konsekwencję niedostatecznej sekrecji dopaminy, a być może również innych substancji, wytwarzanych w podwzgórzu, które hamują wytwarzanie i uwalnianie prolaktyny [46, 47]. Częstość hiperprolaktynemii po radioterapii jest większa u osób dorosłych, zwłaszcza kobiet (20-50%), niż dzieci (poniżej 5%) i ujawnia się ona zwykle po zastosowaniu dawki powyżej 40 Gy [47, 48]. Osiąga ona najczęściej niewielkie nasilenie, przebiegając u większości chorych subklinicznie i nie pociąga za sobą hipogonadyzmu [46]. W większości przypadków hiperprolaktynemia ustępuje w ciągu pierwszych 5 lat po napromieniowaniu [49]. Stopniowa normalizacja stężeń prolaktyny w surowicy odzwierciedla najprawdopodobniej postępującą destrukcję komórek laktotropowych w odpowiedzi na radioterapię [47].

HIPERPROLAKTYNEMIA POLEKOWA

Jatrogenne działanie leków jest uważane za najważniejszą przyczynę podwyższonego stężenia prolaktyny w surowicy niezwiązanego z obecnością guza [9]. Najwyższe wartości prolaktynemii są obserwowane w przypadku stosowania leków antypsychotycznych, pobudzających wydzielanie prolaktyny w następstwie stymulowania przez nie receptorów D2 w przysadce [50]. Choć zasadniczo ryzyko hiperprolaktynemii jest większe dla neuroleptyków typowych niż atypowych, w drugiej z powyższych grup zależy ono w istotny sposób od zdolności przenikania leku przez barierę krew-mózg [51]. U osób leczonych neuroleptykami typowymi, zwłaszcza pochodnymi fenotiazyny lub butyrofenonu, ryzyko hiperprolaktynemii jest oceniane na 40-90%, zaś w przypadku podawania neuroleptyku atypowego słabo przenikającego przez tę barierę – rysperydonu na 50-100% [9]. Neuroleptyki typowe są silnymi antagonistami receptora D2, zaś wiązanie ich z tym receptorem ma charakter długotrwały [50]. Natomiast po zastosowaniu neuroleptyków atypowych dochodzi wcześniej do oddysocjowania leku uprzednio związanego z receptorem, co powoduje, iż ryzyko hiperprolaktynemii jest zwykle mniejsze [52]. Niektóre jednak neuroleptyki atypowe, zwłaszcza wspomniany rysperydon i amisulpryd, cechują się słabą przenikalnością przez barierę krew-mózg i dlatego wystarczającego stopnia związanie tych leków z receptorami dopaminergicznymi w prążkowiu wymaga osiągnięcia znacznie większych stężeń w surowicy niż ma to miejsce w przypadku dobrze przenikających przez barierę krew-mózg klozapiny i kwetiapiny [52]. Uzyskanie efektu antypsychotycznego wymaga więc osiągnięcia wysokich stężeń rysperydonu i amisulprydu w surowicy, co pociąga za sobą pobudzenie nadmiernej liczby receptorów D2 w przysadce i – co za tym idzie – znaczną hiperprolaktynemię [51]. Indywidualne różnice w strukturze genu dla receptora D2 warunkować mogą ponadto szczególnie wysokie wartości prolaktynemii u niektórych chorych [53]. Po doustnym podaniu neuroleptyków stężenie prolaktyny w surowicy wykazuje powolny wzrost, a następnie ulega normalizacji, na którą potrzeba zwykle około 3 dni [53]. W większości przypadków hiperprolaktynemii polekowej stężenie prolaktyny w surowicy mieści się w przedziale 25-100 µg/l [9]. Wyższe wartości, niekiedy przekraczające 200 µg/l, obserwowano u chorych stosujących rysperydon, pochodne fenotiazyny oraz metoklopramid [9]. Choć maksymalna prolaktynemia jest stwierdzana po kilku tygodniach terapii podwyższone jej wartości utrzymują się przez cały okres leczenia [50]. Choć wiele osób z hiperprolaktynemią polekową nie odczuwa żadnych objawów klinicznych, u kobiet dochodzić może do wystąpienia mlekotoku i braku miesiączki, zaś u mężczyzn do obniżenia libido i zaburzeń potencji [51]. Stopień wzrostu stężenia prolaktyny w surowicy jest proporcjonalny do zastosowanej dawki leku antypsychotycznego, jednak do hiperprolaktynemii dochodzić może również po podaniu małych dawek tych leków [54].

Hiperprolaktynemia występować może również w wyniku stosowania leków niewykazujących działania antypsychotycznego, jest jednak wówczas zwykle słabiej wyrażona [50]. Opiaty i kokaina powodują zmniejszenie syntezy i uwalniania dopaminy jako konsekwencję pobudzania receptorów μ w podwzgórzu [54]. α -metylodopa zmniejsza syntezę dopa-

miny w podwzgórzcu w wyniku hamowania dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych (hamującej rozkład L-DOPA do dopaminy) oraz skutek działania jako fałszywy neuroprzekaznik [54]. W przypadku hiperprolaktynemii uwarunkowanej stosowaniem werapamilu, stwierdzanej u kilku procent osób leczonych tym lekiem, u jej podłoża leży blokowanie syntezy dopaminy w podwzgórzcu [55]. Z kolei, do leków hamujących uwalnianie dopaminy należą: antagoniści receptora H₂ oraz rezerpina [50]. Hiperprolaktynemia, rzadko najczęściej wymagająca leczenia, jest obserwowana również u 12-30% kobiet stosujących doustną antykoncepcję z zawartością wysokich dawek estrogenów, wynikając ze stymulacji wydzielania prolaktyny przez estrogeny [9]. Niektórzy autorzy podają nawet wyższe wartości hiperprolaktynemii: 40% przy zastosowaniu dawki 50 µg etynyloestradolu oraz 20-30% w przypadku otrzymywania go w dawce 35 µg [8]. Brakuje przekonujących danych na temat zwiększenia stężenia prolaktyny w surowicy kobiet stosujących preparaty antykoncepcyjne o małej zawartości estrogenów, jak również kobiet otrzymujących hormonalną terapię zastępczą [50]. Znacznie rzadziej hiperprolaktynemia jest konsekwencją nadmiernej transmisji w układzie serotoninowym, jako wynik wzrostu syntezy i uwalniania serotoniny w podwzgórzcu (fenfluramina, tryptofan), zmniejszenia jej wychwytu zwrotnego w szczelinie synaptycznej (selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) lub pobudzenia receptorów dla serotoniny (buspiron, zyprazydon, arypiprazol, fenfluramina) [54].

MAKROPROLAKTYNEMIA

Chociaż zdecydowaną większość (80-90%) prolaktyny obecnej w krążeniu stanowią monomery o masie 23,5 kDa, w surowicy stwierdza się również obecność dimerów prolaktyny o masie molekularnej 50-60 kDa, określanych nazwą „dużej” prolaktyny (big prolactin), jak również większych form molekularnych prolaktyny o masie 150-170 kDa, określanych nazwą „bardzo dużej” prolaktyny (big big prolactin) albo makroprolaktyny (macroprolactin) [56, 57]. Makroprolaktyna składa się z kompleksu antygen-przeciwciała, w skład którego wchodzi najczęściej monomery lub dimery prolaktyny oraz autologiczna IgG [57]. W rzadszych przypadkach makroprolaktyna jest złożona z kompleksów prolaktyny z IgA lub IgM, albo polimerów zbudowanych z monomerów prolaktyny, ulegających zwykle zwiększonej glikozylacji [58]. Stężenie makroprolaktyny w surowicy nie podlega tak dużej dynamice jak stężenie prolaktyny, najprawdopodobniej skutek dłuższego biologicznego okresu półtrwania w krążeniu makroprolaktyny w porównaniu z prolaktyną [7, 59]. Jest on konsekwencją zmniejszonego wydalania z moczem prolaktyny, jak również upośledzonej degradacji makroprolaktyny w tkankach docelowych [50]. Niewykluczone również, iż obecność przeciwciała w cząsteczce makroprolaktyny zaburza jej wiązanie z receptorami dla prolaktyny w tkankach docelowych [60].

Fizjologiczne znaczenie makroprolaktyny pozostaje nieznane. Makroprolaktyna złożona z kompleksów monomerów prolaktyny i IgG wykazuje pełną aktywność biologiczną w warunkach *in vitro*, jednak obniżoną w warunkach *in vivo*, najprawdopodobniej jako wynik zmniejszonej biodostępności skutek zaburzonego przenikania przez śródbłonek kompleksów o wysokiej masie

molekularnej [58, 61]. Oznaczać to może, iż z uwagi na dużą masę molekularną działanie makroprolaktyny ogranicza się wyłącznie do układu naczyniowego, natomiast nie jest ona dostępna dla większości tkanek [62].

Choć niewielkie ilości makroprolaktyny w surowicy są obecne u zdecydowanej większości osób, jednoznacznym kryterium rozpoznania makroprolaktynemii jest spadek stężenia prolaktyny w surowicy o powyżej 60% po precypitacji za pomocą glikolu polietylenowego [57, 63]. Częstość rozpoznania makroprolaktynemii u osób z podwyższonym stężeniem prolaktyny w surowicy jest oceniana na 10-46% [60]. Zakładając, iż hiperprolaktynemia idiopatyczna stanowi 14-40% wszystkich przypadków podwyższonego stężenia prolaktyny, należy założyć, iż makroprolaktynemia jest najważniejszą przyczyną nadmiaru prolaktyny o nieustalonym podłożu [60]. Istnieją wątpliwości co do konsekwencji klinicznych makroprolaktynemii [64]. Zdaniem niektórych autorów obecność makroprolaktynemii nie powoduje żadnych objawów klinicznych [40, 59]. Jednak zdaniem innych [65], występowanie makroprolaktynemii jest związane z obecnością pewnych manifestacji klinicznych, do których należą mlekotok obecny u 20%, rzadkie miesiączkowanie lub brak miesiączki stwierdzane u 45%, a nawet obecność gruczolaka przysadki, opisywanego u 20% kobiet z makroprolaktynemią. U mężczyzn natomiast obserwować można cechy dysfunkcji seksualnej [64]. Nie wydaje się, by występowanie makroprolaktynemii zmniejszało prawdopodobieństwo zajścia w ciążę lub niekorzystnie wpływało na jej przebieg i zakończenie [7]. Natomiast, pomimo obecności w cząsteczce makroprolaktyny immunoglobuliny, nie wykazano związku makroprolaktynemii ze schorzeniami autoimmunologicznymi, takimi jak toczeń rumieniowaty czy inne choroby układowe [51, 61]. Choć jest to stwierdzane rzadziej, makroprolaktynemia może współistnieć z jakąkolwiek przyczyną hiperprolaktynemii czy też z obecnością zmiany w obrębie przysadki [62]. Należy podkreślić, iż brakuje danych na temat ewentualnego wpływu makroprolaktyny (w przeciwieństwie do prolaktyny monomerycznej) na sekrecję prolaktyny przez komórki laktotropowe przysadki [8]. Trzeba pamiętać, iż w nierzadkich sytuacjach równocześnie podwyższonego stężenia monomerów prolaktyny występować mogą objawy kliniczne pomimo obecności makroprolaktyny [7].

Badanie w kierunku makroprolaktynemii jest uzasadnione u: 1) osób z wysokim stężeniem prolaktyny w surowicy, przy braku objawów klinicznych nadmiaru tego hormonu; 2) osób z nietypowym obrazem klinicznym hiperprolaktynemii; 3) osób, u których zastosowanie agonistów dopaminy nie powoduje istotnego spadku prolaktynemii lub spadek ten jest opóźniony; jak również wówczas, gdy 4) oznaczenia stężenia prolaktyny w surowicy dostarczają różnych wyników w zależności od zastosowanej metody oznaczenia tego hormonu [7, 64]. Istnieją również zwolennicy przeprowadzania badań w kierunku makroprolaktynemii w każdym przypadku podwyższonego stężenia prolaktyny w surowicy, w którym w oparciu o badania laboratoryjne i obrazowe nie udaje się ustalić jej podłoża [57]. Należy pamiętać, iż w razie współistnienia makroprolaktynemii z nieaktywnym hormonalnie guzem przysadki, jeśli nie zostanie przeprowadzona diagnostyka w kierunku obecności makroprolaktyny, istnieje ryzyko błędnego rozpoznania gruczolaka prolaktynowego [8].

Konieczność uwzględnienia makroprolaktynemii w diagnostyce różnicowej stanów hiperprolaktynemii jest celowa z uwagi na fakt, iż w przeciwieństwie do innych stanów hiperprolaktynemii nie wymaga ona żadnego leczenia [62]. Ponadto, normalizacja stężenia prolaktyny w surowicy po uwzględnieniu korekty wynikającej z obecności makroprolaktyny umożliwia zakończenie dalszego postępowania diagnostycznego [59]. Wykrycie makroprolaktynemii wymaga zastosowania technik, które umożliwią oddzielenie przed oznaczeniem w ocenianym materiale biologicznym właściwej prolaktyny od makroprolaktyny [60]. Pewne rozpoznanie makroprolaktynemii postawić można w oparciu o żelową chromatografię filtracyjną (gel filtration chromatography), która pozostaje nadal złotym standardem w diagnostyce [59]. Jednak znacznie prostszą i możliwą do przeprowadzenia metodą wykrywania makroprolaktynemii jest wspomniana powyżej ocena stężenia prolaktyny w surowicy przed i po zastosowaniu glikolu polietylenowego, który wytrąca kompleksy prolaktyny o wysokiej masie molekularnej, pozostawiając w supernatancie monomery prolaktyny [57, 63].

HIPERPROLAKTYNEMIA A ZESPÓŁ POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW

W przeszłości zwracano uwagę na możliwy związek pomiędzy hiperprolaktynemią a zespołem policystycznych jajników, dopatrując się udziału w zwiększaniu stopnia prolaktynemii nadmiaru estrogenów oraz zmienionego napięcia układu wegetatywnego [66]. Hiperprolaktynemia, w większości o łagodnym przebiegu, była opisywana u 5-30% pacjentów z zespołem policystycznych jajników, przy czym stężenie prolaktyny w surowicy najczęściej nie przekraczało więcej niż o 50% górną granicę normy [67]. Hiperprolaktynemia ma jednak w takich przypadkach przeważnie charakter przejściowy i tylko u 3-7% kobiet obserwowano przewlekłe podwyższone stężenia prolaktyny w surowicy [67]. Wyniki te, jak również obserwowany u wielu kobiet brak korelacji pomiędzy stopniem zaburzeń hormonalnych oraz klinicznym nasileniem zespołu policystycznych jajników a stężeniem prolaktyny w surowicy, przemawiają przeciwko istnieniu takiego związku, zaś relatywnie częste ich współwystępowanie jest zwykle tłumaczone dużą chorobowością z powodu zespołu policystycznych jajników i hiperprolaktynemii w populacji kobiet w okresie reprodukcyjnym [7]. Dlatego w przypadku braku normalizacji prolaktynemii w badaniach kontrolnych należy poszukiwać obecności innego, współistniejącego z zespołem policystycznych jajników, schorzenia wyjściowego [68]. Należy pamiętać, iż podwyższone stężenie prolaktyny w surowicy poprzez indukowanie hipogonadyzmu hipogonadotropowego może maskować objawy kliniczne zespołu wielotorbielowatych jajników [69]. Ponadto, w badaniu ultrasonograficznym objawowa hiperprolaktynemia powodować może obraz zmian w jajnikach zbliżony do obserwowanego w zespole policystycznych jajników i dlatego jej występowanie musi być wykluczone przed postawieniem powyższego rozpoznania [69].

INNE PRZYCZYNY HIPERPROLAKTYNEMII

Opisano nieliczne przypadki podwyższonego stężenia prolaktyny w surowicy u osób z pierwotną [70] i wtórną [71] postacią niewydolności nadnerczy. Za ich związkiem z niedoborem glukokortykoidów świadczy normalizacja prolaktynemii

oraz ustąpienie objawów klinicznych związanych z nadmiarem prolaktyny (mlekoktok, brak owulacji) w warunkach przywrócenia prawidłowej funkcji kory nadnerczy [70]. Ponieważ – jak omówiono to powyżej – glukokortykoidy hamują wydzielanie prolaktyny [4], hiperprolaktynemia w stanach niedoboru tych hormonów może być tłumaczona wypadnięciem hamującego wpływu glukokortykoidów na czynność komórek laktotropowych. Jednak niewielka liczba opisanych przypadków nadmiaru prolaktyny w przebiegu tego schorzenia przemawia za udziałem dodatkowych czynników. Zwraca się ponadto uwagę na możliwy związek hiperprolaktynemii z wrodzonym przerostem nadnerczy [5], który wymaga jednak potwierdzenia w kolejnych badaniach.

U nielicznych chorych hiperprolaktynemia stanowiła konsekwencję uszkodzenia ściany klatki piersiowej, w następstwie torakotomii, mastektomii lub zranienia pourazowego. Przypadki takie opisywało głównie u kobiet rasy czarnej, u których wcześniej nie obserwowano zaburzeń miesiączkowania i płodności [72]. Stwierdzana była ona również w przebiegu pólpaśca zlokalizowanego w górnej części klatki piersiowej, oparzeń, uszkodzeń rdzenia kręgowego oraz schorzeń neurologicznych obejmujących okolice klatki piersiowej. Przypuszcza się, iż nadmierne wydzielanie prolaktyny w tej grupie chorych ma charakter wtórny do podrażnienia nerwów międzyżebrowych i rdzenia kręgowego [72].

W kazuistycznych przypadkach guzów wydzielających gonadotropiny obserwowana hiperprolaktynemia wynikała ze stymulacji sekrecji prolaktyny przez bardzo wysokie stężenia estrogenów, wtórne do zwiększonego wydzielania gonadotropin [73]. Hiperprolaktynemia ustępowała po usunięciu zmiany [73].

Ektopowe wydzielanie prolaktyny jest stwierdzane bardzo rzadko i najczęściej ma charakter wtórny w stosunku do nowotworów złośliwych. Przypadki takie opisano w przebiegu nowotworów jelita grubego, krezki, jajnika oraz ostrej białaczki limfoblastycznej [74, 75]. Nie można jednak wykluczyć, iż w niektórych nowotworach, w których nie wykazywano obecności prolaktyny w komórkach guza, hiperprolaktynemia stanowiła konsekwencję wydzielania przez nowotwór substancji zwiększających sekrecję tego hormonu lub antagonizujących działanie dopaminy [74].

HIPERPROLAKTYNEMIA IDIOPATYCZNA

W niecałych 10% przypadków, w których nie udaje się ustalić przyczyny nadmiernego wydzielania prolaktyny, określanych nazwą hiperprolaktynemii idiopatycznej, po dłuższym okresie czasu rozpoznaje się mikrogruczolaka przysadki, choć u osób tych prawie nigdy nie dochodzi do rozwoju makrogruczolaka [9]. Z drugiej strony jednak u prawie 30% osób z rozpoznaniem hiperprolaktynemii idiopatycznej dochodzi do samoistnej normalizacji stężenia prolaktyny [9]. Natomiast u połowy pacjentów stężenie prolaktyny w surowicy pozostaje na zbliżonym poziomie, nieprzekraczającym zwykle jednak 100 µg/l [73].

DIAGNOSTYKA

W warunkach fizjologicznych stężenie prolaktyny w surowicy u kobiet wynosi 10-28 µg/l i jest wyższe niż u mężczyzn (5-10 µg/l) [62]. Stężenie to dobrze odzwierciedla wytwarzanie tego

hormonu przez komórki laktotropowe i tym samym funkcję tych komórek [76]. Próbkę krwi do oceny prolaktyny powinny być pobrane w miarę możliwości co najmniej godzinę po obudzeniu się pacjenta lub po posiłku [52]. Przez co najmniej pół godziny przed pobraniem krwi należy unikać większego wysiłku fizycznego i drażnienia brodawek sutkowych [73]. Ponieważ sama procedura pobrania krwi może sprzyjać wzrostowi stężenia prolaktyny należy unikać długiego poszukiwania żyły [77]. U niektórych osób uzasadnione jest pobranie 2-3 próbek w odstępach 15-20-minutowych przez założony cewnik, by zminimalizować w ten sposób odpowiedź stresową pacjenta [52], choć część autorów zaleca w każdym przypadku pobranie kilku próbek krwi [5]. Jeśli jednak nie jest to wykonywane rutynowo, w przypadku stężenia prolaktyny w surowicy pomiędzy 25 a 40 $\mu\text{g/l}$ wskazane jest powtórzenie oznaczenia tego hormonu, z uwagi na pulsacyjne wydzielanie prolaktyny oraz wpływ stresu na sekrecję tego hormonu [1].

W każdym przypadku hiperprolaktynemii wymagane jest wykluczenie ciąży i oznaczenie stężenia TSH i wolnej tyroksyny celem wykluczenia niedoczynności tarczycy. Oba te stany mogą bowiem podwyższać stężenie prolaktyny w surowicy nawet dziesięciokrotnie [76, 78]. Ocena kreatyninemii lub klirensu kreatyniny, aktywności aminotransferaz oraz TSH i wolnych hormonów tarczycy umożliwia ponadto wykluczenie odpowiednio niewydolności nerek, przewlekłego schorzenia wątroby oraz niedoczynności tarczycy [10]. Bardzo istotne jest również staranne zebranie wywiadu pod kątem stosowanej farmakoterapii. W przypadku zażywania przez pacjenta leku, który podwyższać może stężenie prolaktyny, należy w miarę możliwości odstawić go na co najmniej 72-96 godzin lub zastąpić takim, który nie powoduje hiperprolaktynemii [77]. Jeśli nie ma takiej możliwości lub wówczas, gdy pojawienie się hiperprolaktynemii nie wykazuje związku z początkiem leczenia przeciwpsychotycznego, jedyną metodą ustalenia przyczyny nadmiaru prolaktyny jest wykonanie badań obrazowych, zwłaszcza MRI i wykluczenie tym samym obecności zmiany organicznej [10].

Zasadniczo jednak diagnostyka obrazowa hiperprolaktynemii jest uzasadniona dopiero po wykluczeniu obecności ciąży, niedoczynności tarczycy, niewydolności nerek lub wątroby oraz hiperprolaktynemii jatrogennej. Poza względami ekonomicznymi za takim podejściem diagnostycznym przemawia fakt, iż u 10% osób poddawanych rezonansowi magnetycznemu głowy stwierdza się w obrębie siodła obecność zmiany o charakterze incidentaloma, która może być błędnie rozpoznana jako gruczolak prolaktynowy [7]. Choć jak wspomniano guz prolaktynowy może współistnieć z makroprolaktynemią, jednak w takich przypadkach ma on zwykle charakter objawowy, uzasadniający przeprowadzenia diagnostyki obrazowej [8].

Bardzo wyraźnie podwyższone stężenie prolaktyny w surowicy przekraczające 150 $\mu\text{g/l}$ wskazuje z dużym prawdopodobieństwem na obecność guza wydzielającego prolaktynę. W takich przypadkach stopień hiperprolaktynemii koreluje z wielkością guza. W przypadku makrogruczolaka stężenie prolaktyny przekracza zwykle 250 $\mu\text{g/l}$, a niekiedy osiąga 1000 $\mu\text{g/l}$ [2]. Zależność pomiędzy wielkością guza prolaktynowego a stężeniem omawianego hormonu w surowicy jest o tyle istotne, iż wykazanie dużej wielkości guza pomimo stosunkowo niewielkiego podwyższenia stężenia prolaktyny w surowicy przemawia

albo za innym charakterem zmiany albo za występowaniem tzw. „efektu haka”. Częstość występowania tego ostatniego w grupie pacjentów z obecnością makrogruczolaka prolaktynowego jest oceniana na 6-14% [79]. Jest on obserwowany częściej u mężczyzn, zaś do jego wystąpienia dochodzi w przypadku oceny stężenia prolaktynemii za pomocą metody immunoradiometrycznej lub immunochemiluminometrycznej u osób z guzami prolaktynowymi charakteryzującymi się bardzo dużym wytwarzaniem prolaktyny [79]. Nadmierne ilości prolaktyny hamują wówczas stopień wiązania tego hormonu z przeciwciałami i tym samym zaniżają oznaczone stężenie prolaktyny [80, 81]. Efektowi temu zapobiega ocena prolaktynemii w rozcieńczonych próbkach surowicy [81]. Z powyższego powodu niektóre laboratoria w przypadku wykazania guza przysadki o dużych rozmiarach wykonują rutynowo oznaczenie prolaktyny również w próbkach surowicy rozcieńczonych w stosunku 1:100 [80]. Istnieje również możliwość uniknięcia „efektu haka”, jeśli po związaniu pierwszego przeciwciała a przed dodaniem drugiego, usunie się nadmiar niezwiązanej prolaktyny [9].

Znacznie mniejsze znaczenie niż dawniej przypisuje się testowi z metoklopramidem, stosowanemu niekiedy w celu wykazania „sztywności” wydzielania prolaktyny w hiperprolaktynemii pochodzenia organicznego oraz – choć jest to kontrowersyjne – w przypadku podejrzenia hiperprolaktynemii o podłożu czynnościowym [40]. Znacznie rzadziej niż dawniej dokonuje się ponadto oceny stężeń prolaktyny w badaniach dynamicznych z zastosowaniem tyreoliberyny, L-DOPA, nomifenzyny, domperidonu oraz hipoglikemii poinsulinowej, z uwagi na ograniczoną dostępność większości stymulatorów, jak również niewielką czułość i swoistość oznaczeń [82].

W przypadku wykonania badań w kierunku makroprolaktynemii za pomocą testu precypitacji glikolem polietylenowym, wykazanie w supernatancie po strąceniu poniżej 40% wyjściowej zawartości prolaktyny wskazuje na obecność makroprolaktynemii, natomiast jeśli wynosi powyżej 60% nie upoważnia do jej rozpoznania [8]. Stwierdzenie wartości mieszczących się pomiędzy 40 a 60%, czyli w tzw. „szarej” strefie, wymaga przeprowadzenia dalszych badań z zastosowaniem techniki chromatograficznej [8, 10].

LECZENIE

Najważniejszym celem terapii jest normalizacja stanu klinicznego pacjenta, w tym ustąpienie zaburzeń miesiączkowania, objawów hipogonadyzmu, mlekotoku, przywrócenie prawidłowej aktywności płciowej oraz płodności, jak również ustąpienie innych objawów nadmiaru prolaktyny oraz w przypadku hiperprolaktynemii na tle zmian rozrostowych – ustąpienie objawów uciskowych.

Podstawową, nie zawsze możliwą do przeprowadzenia, opcją leczenia hiperprolaktynemii jest postępowanie przyczynowe. Stąd w przypadku hiperprolaktynemii wtórnej do niedoczynności tarczycy najlepsze efekty dostarcza podawanie L-tyroksyny, normalizującej funkcję komórek laktotropowych bez konieczności dodatkowego podawania leków dopaminergicznych. Podobnie w razie obecności zmian o charakterze pseudoprolactinoma oraz guzów wydzielających GH i prolaktynę niejednokrotnie niezbędne jest leczenie zabiegowe oraz – ewentualnie – chemioterapia, radioterapia lub farmakoterapia (leki dopaminergiczne, analogi

somatostatyny). W hiperprolaktynemii jatrogennej normalizację stężenia prolaktyny w surowicy przynosi odstawienie stosowanego leczenia. Makroprolaktynemia, zwłaszcza bezobjawowa, nie wymaga zwykle farmakoterapii z uwagi na zwykle bezobjawowy przebieg i brak dowodów na efektywność leczenia.

W przypadku obecności objawów klinicznych uzasadniających konieczność przewlekłego podawania leku odpowiedzialnego za wzrost stężenia prolaktyny w surowicy w pierwszej kolejności należy rozważyć zastąpienie go takim, który wykazuje słabsze działanie dopaminolityczne [9]. Szczególnie interesującym lekiem wydaje się aripiprazol, z uwagi na wykazywanie przez niego zarówno działania antagonistycznego jak i agonistycznego na receptory dopaminergiczne w tkankach docelowych, który nie zmienia, a może nawet obniża stężenie prolaktyny w surowicy i spowodować ustąpienie objawów klinicznych nadmiaru tego hormonu [10]. W przypadku objawów hipogonadyzmu można rozważyć zastosowanie estrogenów lub testosteronu [9]. Natomiast zmniejszenie masy kostnej może stanowić przesłankę do zastosowania bisfosfonianu [54]. Najwięcej kontrowersji wzbudza podawanie agonistów dopaminy, zwłaszcza bromokryptyny. Przeciwno ich stosowaniu w terapii hiperprolaktynemii polekowej przemawia umiarkowana efektywność, nieprzekraczająca 75%, oraz ryzyko pogorszenia psychozy [9].

Leki dopaminergiczne, do których należą, obok bromokryptyny, kwinagolid i kabergolina, stanowią jednak podstawową formą farmakoterapii większości innych postaci hiperprolaktynemii [11]. Z leków tych bromokryptyna jest najtańsza i stąd najczęściej stosowana, zaś kabergolina najskuteczniejsza, ale też najdroższa [83]. Dawkowanie tych leków u poszczególnych chorych powinno być zindywidualizowane w oparciu o odpowiedź kliniczną, stężenie prolaktyny w surowicy oraz tolerancję leczenia [84]. W przeciwieństwie do bromokryptyny, kabergolina i kwinagolid są selektywnymi agonistami receptora D2 w podwzgórzu, z czego wynika ich lepsza tolerancja [11, 52].

Wyjściowa dawka bromokryptyny podawanej doustnie wynosi 0,625 mg raz dziennie przed snem, kabergoliny 0,25 mg raz w tygodniu, zaś kwinagolidu 25 µg raz na dobę [84]. Dawki te są następnie stopniowo zwiększane do dawki docelowej, która najczęściej jest niższa niż podawana w guzach prolaktynowych. W przypadku bromokryptyny oznacza to niekiedy podawanie tego leku 2-3-krotnie w ciągu dnia [53]. Kwinagolid jest stosowany w pojedynczej dawce dobowej, zaś kabergolina z uwagi na bardzo długi biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}=65$ h) 1-2 razy w tygodniu [11]. Kabergolina jest również lekiem z wyboru w przypadku oporności na bromokryptynę [83]. Przyczyną większej skuteczności kabergoliny od pozostałych leków dopaminergicznych, zwłaszcza bromokryptyny, jest długotrwała stymulacja receptorów dopaminergicznych gruczolaka i lepszy stopień współpracy pacjenta, wynikający z rzadszej potrzeby stosowania tego leku [83]. Inną stwierdzoną zaletą kabergoliny jest jej silniejsze działanie na guzy mieszane, które oprócz prolaktyny wydzielają również GH, choć w tych przypadkach próbuje się również stosować łączne podawanie agonistów dopaminy oraz analogów somatostatyny [85]. Najczęściej obserwowane objawy uboczne bromokryptyny oraz – choć rzadziej – kabergoliny obejmują: nudności, wymioty, niedociśnienie ortostatyczne, bóle głowy, suchość w nosie oraz zaparcia [83]. U części chorych

na schizofrenię bromokryptyna może nasilić objawy wytwórcze [84]. Natomiast duże dawki kabergoliny, większe jednak niż stosowane w leczeniu hiperprolaktynemii, mogą prowadzić do niedomykalności zastawek serca [85]. Ponieważ kwinagolid nie jest pochodną sporyszu, jego podawanie nie powoduje typowych dla pochodnych tej grupy, a więc bromokryptyny i kabergoliny, działań niepożądanych: skurczu naczyń obwodowych, erytromegalii, zwłóknienia opłucnowo-płucnego i pozaotrzewnowego [84]. U kobiet planujących macierzyństwo zastosowanie znajdują bromokryptyna lub kabergolina (ale nie kwinagolid), przy czym więcej danych przemawia za bezpieczeństwem pierwszego z tych leków [52]. Leczenie powinno być przerwane po stwierdzeniu ciąży [11]. Kobiety decydujące się na karmienie piersią powinny unikać terapii lekami dopaminergicznymi z uwagi na hamowanie przez nie laktacji [84].

PODSUMOWANIE

Podwyższone stężenie prolaktyny w surowicy należy do częstszych zaburzeń endokrynologicznych. Choć wzrost stężenia tego hormonu może występować fizjologicznie w okresie ciąży oraz karmienia piersią, jak również może być wtórne do drażnienia brodawek sutkowych oraz stresu, u niektórych osób stanowi wykładnik poważnej choroby wyjściowej. Poza gruczolakiem przysadki do jego rozwoju dochodzi w przebiegu wielu schorzeń, w tym: zmian rozrostowych i zapalnych okolicy podwzgórza i przysadki, niedoczynności tarczycy, niewydolności nerek i wątroby, a także w następstwie stosowania wielu leków, zwłaszcza neuroleptyków. Ponadto – jak dzieje się to w makroprolaktynemii – nadmiar prolaktyny stanowi konsekwencje zaburzenia eliminacji postaci polimerycznych prolaktyny. Różnorodność przyczyn oraz fakt, iż znajdują się wśród nich choroby, których nierozpoznanie i/lub nieleczenie może w niekorzystny sposób wpływać na jakość życia, a nawet przeżywalność, uzasadnia przeprowadzenie w przypadku przewlekłej utrzymującej się lub znacznej hiperprolaktynemii diagnostyki różnicowej. Choć podstawową grupę leków w leczeniu hiperprolaktynemii stanowią agonści dopaminy, jeśli jest to możliwe należy preferować leczenie przyczynowe.

PIŚMIENNICTWO

1. **Krysiak R., Okopień B., Marek B., Szkróbka W.:** Gruczolak przysadki wydzielający prolaktynę. *Przegl. Lek.* 2009, 66, 198-205.
2. **Casaneva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A. i wsp.** Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2006, 65, 265-273.
3. **Serri O., Chik C.L., Ur E., Ezzat S.:** Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003, 169, 575-581.
4. **Ben-Jonathan N., LaPensee C.R., LaPensee E.W.:** What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr. Rev.* 2008, 29, 1-41.
5. **Mancini T., Casaneva F.F., Giustina A.:** Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2008, 37, 67-99.
6. **Egli M., Leeners B., Kruger T.H.:** Prolactin secretion patterns: basic mechanisms and clinical implications for reproduction. *Reproduction* 2010, 140, 643-654.
7. **Glezer A., Bronstein M.D.:** Approach to the patient with persistent hyperprolactinemia and negative sellar imaging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97, 2211-2216.
8. **Nawroth F.:** Hyperprolactinaemia and the regular menstrual cycle in asymptomatic women: should it be treated during therapy for infertility? *Reprod. Biomed. Online* 2005, 11, 581-588.

9. **Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. i wsp.:** Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, 273-288.
10. **Brue T, Delemer B;** French Society of Endocrinology (SFE) work group on the consensus on hyperprolactinemia: Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus - French Society of Endocrinology. *Ann. Endocrinol. (Paris)* 2007, 68, 58-64.
11. **Mann W.A.:** Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach. *Eur. J. Clin. Invest.* 2011, 41, 334-342.
12. **Krysiak R., Kobielski-Gembala I., Okopień B.:** Choroby przysadki w ciąży i po porodzie. *Przegl. Lek.* 2010, 67, 192-200.
13. **Foyouzi N., Frisbaek Y., Norwitz E.R.:** Pituitary gland and pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2004, 31, 873-892.
14. **Bronstein M.D.:** Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary* 2005, 8, 31-38.
15. **Malee M.P.:** Pituitary and adrenal disorders in pregnancy. W: Gabbe S.G., Niebly J.R., Simpson J.L. (ed): *Obstetrics: normal and problem pregnancies.* Churchill Livingstone, Edinburgh 2007, Chapter 39.
16. **Molitch M.E.:** Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2006, 35, 99-116.
17. **Riordan J.:** Anatomy and physiology of lactation. W: Riordan J, Wambach K (ed): *Breastfeeding and human lactation.* 4th edition. Barlett Publishers, Bombay, 2010, 79-92.
18. **Biller B.M.:** Hyperprolactinemia. *Int. J. Fertil. Womens Med.* 1999, 44, 74-77.
19. **Duntas L.H.:** Prolactinomas in children and adolescents - consequences in adult life. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001, 14 (Suppl. 5), 1227-1232.
20. **Pickett C.A.:** Update on the medical management of pituitary adenomas. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2005, 5, 178-185.
21. **Lamas C., Nunez R., Garcia-Uria J. i wsp.:** Malignant prolactinoma with multiple bone and pulmonary metastases. Case report. *J. Neurosurg.* 2004, 101 (1 Suppl.), 116-121.
22. **Melmed S.:** Acromegaly pathogenesis and treatment. *J. Clin. Invest.* 2009, 119, 3189-3202.
23. **Melmed S.:** Medical progress: Acromegaly. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 2558-2573.
24. **Taboada G.F., van Haute F.R., Correa L.L. i wsp.:** Etiologic aspects and management of acromegaly. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2005, 49, 626-640.
25. **Frohman L.A., Eguchi K.:** Familial acromegaly. *Growth Horm. IGF Res.* 2004, 14 (Suppl. A), S90-S96.
26. **Horvath E., Kovacs K.:** Pathology of acromegaly. *Neuroendocrinology* 2006, 83, 161-165.
27. **Roberts C.G., Ladenson P.W.:** Hypothyroidism. *Lancet* 2004, 363, 793-803.
28. **Krysiak R., Okopień B., Herman Z.S.:** Subkliniczne schorzenia tarczycy. *Pol. Merkur. Lekarski* 2006, 21, 573-578.
29. **Casulari L.A., Celotti F., Naves L.A., Domingues L., Papadia C.:** Persistence of hyperprolactinemia after treatment of primary hypothyroidism and withdrawal of long term use of estrogen: are the tuberoinfundibular dopaminergic neurons permanently lesioned? *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2005, 49, 468-472.
30. **Hekimsoy Z., Kafesçiler S., Güçlü F., Özmen B.:** The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr. J.* 2010, 57, 1011-1015.
31. **Devdhar M., Ousman Y.H., Burman K.D.:** Hypothyroidism. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2007, 36, 595-615.
32. **Yavuz D., Topçu G., Ozener C. i wsp.:** Macroprolactin does not contribute to elevated levels of prolactin in patients on renal replacement therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2005, 63, 520-524.
33. **Hochstetler L.A., Flanigan M.J., Lim V.S.:** Abnormal endocrine tests in a hemodialysis patient. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994, 4, 1754-1759.
34. **Rigden S.P., Rees L., Chantler C.:** Growth and endocrine function in children with chronic renal failure. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* 1990, 370, 20-26.
35. **Ijaiya K.:** TSH and PRL response to thyrotrophin-releasing hormone in children with chronic renal failure undergoing haemodialysis. *Arch. Dis. Child.* 1979, 54, 937-941.
36. **Farthing M.J., Green J.R., Edwards C.R., Dawson A.M.:** Progesterone, prolactin, and gynaecomastia in men with liver disease. *Gut* 1982, 23, 276-279.
37. **Morgan M.Y., Jakobovits A.W., Gore M.B., Wills M.R., Sherlock S.:** Serum prolactin in liver disease and its relationship to gynaecomastia. *Gut* 1978, 19, 170-174.
38. **Wernze H., and Schmitz E.:** Plasma prolactin and prolactin release in liver cirrhosis. *Acta Hepato-gastroenterologica* 1977, 24, 97-101.
39. **Velissaris D., Karanikolas M., Kalogeropoulos A. i wsp.:** Pituitary hormone circadian rhythm alterations in cirrhosis patients with subclinical hepatic encephalopathy. *World J. Gastroenterol.* 2008, 14, 4190-4195.
40. **Karasek M., Pawlikowski M., Lewiński A.:** Hiperprolaktynemia: przyczyny, diagnostyka, leczenie. *Endokrynol. Pol.* 2006, 57, 656-662.
41. **Thwin M., Brophy B.P.:** Hyperprolactinaemia and the empty sella. *J. Clin. Neurosci.* 2012, 19, 605-606.
42. **Agarwal J.K., Sahay R.K., Bhadada S.K., Reddy V.S., Agarwal N.K.:** Empty sella syndrome. *J. IACM* 2001, 2, 198-202.
43. **NIH Consensus Development Panel on Rehabilitation of Persons with Traumatic Brain Injury:** Rehabilitation of persons with traumatic brain injury. *JAMA* 1998, 282, 974-983.
44. **Benvenga S., Campenni A., Ruggeri R.M., Trimarchi F.:** Hypopituitarism secondary to head trauma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 1353-1361.
45. **Ruggeri R.M., Smedile G., Granata F. i wsp.:** Spontaneous recovery from isolated post-traumatic central hypogonadism in a woman. *Hormones (Athens)* 2010, 9, 332-337.
46. **Fernandez A., Brada M., Zabulienė L., Karavitaki N., Wass J.A.:** Radiation-induced hypopituitarism. *Endocr. Relat. Cancer* 2009, 16, 733-772.
47. **Darzy K.H.:** Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2009, 5, 88-99.
48. **Borson-Chazot F., Brue T.:** Pituitary deficiency after brain radiation therapy. *Ann. Endocrinol. (Paris)* 2006, 67, 303-309.
49. **Fangusaro J.R., Littlejohn E.E.:** Endocrine late effects: manifestations and treatments. *Cancer Treat. Res.* 2009, 150, 155-182.
50. **Molitch M.E.:** Drugs and prolactin. *Pituitary* 2008, 11, 209-218.
51. **Cookson J., Hodgson R., Wildgust H.J.:** Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. *J. Psychopharmacol.* 2012, 26 (5 Suppl.), 42-51.
52. **Holt R.I., Peveler R.C.:** Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. *Clin. Endocrinol.* 2011, 74, 141-147.
53. **Inder W.J., Castle D.:** Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2011, 45, 830-837.
54. **Madhusoodanan S., Parida S., Jimenez C.:** Hyperprolactinemia associated with psychotropics - a review. *Hum. Psychopharmacol.* 2010, 25, 281-297.
55. **Dagdelen S., Usman A.:** Verapamil stimulation test in hyperprolactinemia: loss of prolactin response in anatomic or functional stalk effect. *Minerva Endocrinol.* 2010, 35, 53-59.
56. **Isik S., Berker D., Tutuncu Y.A. i wsp.:** Clinical and radiological findings in macroprolactinemia. *Endocrine* 2012, 41, 327-333.
57. **Cortet-Rudelli C., Sapin R., Bonneville J.F., Brue T.:** Etiological diagnosis of hyperprolactinemia. *Ann. Endocrinol. (Paris)* 2007, 68, 98-105.
58. **Elenkova A., Abadzhieva Z., Genov N., Vasilev V., Kirilov G., Zacharieva S.:** Macroprolactinemia in a patient with invasive macroprolactinoma: a case report and minireview. *Case Rep. Endocrinol.* 2013, 2013, 634349.
59. **Kasum M., Oreskovic S., Zec I. i wsp.:** Macroprolactinemia: new insights in hyperprolactinemia. *Biochem. Med.* 2012, 22, 171-179.
60. **Hattori N.:** Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J. Pharmacol. Sci.* 2003, 92, 171-177.
61. **Lencz T., Malhorta A.:** Pharmacogenetics of antipsychotic-induced side effects. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2009, 11, 405-415.
62. **Crosignani P.G.:** Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006, 125, 152-164.

63. **Lambrinoudaki I.V., Daskalaki O.D., Thomopoulos S.A., Schinochoritis P., Argyropoulos A.B.:** Macroprolactinemia. Is treatment necessary? *Hormones* 2003, 2, 183-185.
64. **Shimatsu A., Hattori N.:** Macroprolactinemia: diagnostic, clinical, and pathogenic significance. *Clin. Dev. Immunol.* 2012, 2012, 167132.
65. **Donadio F., Barbieri A., Angioni R. i wsp.:** Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. *Eur. J. Clin. Invest.* 2007, 37, 552-557.
66. **Luciano A.A., Chapler F.K., Sherman B.M.:** Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 1984, 41, 719-725.
67. **Sheehan M.T.:** Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clin. Med. Res.* 2004, 2, 13-27.
68. **Filho R.B., Domingues L., Naves L., Ferraz E., Alves A., Casulari L.A.:** Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. *Gynecol. Endocrinol.* 2007, 23, 267-272.
69. **Su H.W., Chen C.M., Chou S.Y., Liang S.J., Hsu C.S., Hsu M.I.:** Polycystic ovary syndrome or hyperprolactinaemia: a study of mild hyperprolactinaemia. *Gynecol. Endocrinol.* 2011, 27, 55-62.
70. **Kelver M.E., Nagamani M.:** Hyperprolactinemia in primary adrenocortical insufficiency. *Fertil. Steril.* 1985, 44, 423-425.
71. **Verhage T.L., Godfried M.H., Alberts C.:** Hypothalamic-pituitary dysfunction with adrenal insufficiency and hyperprolactinaemia in sarcoidosis. A case report. *Sarcoidosis* 1990, 7, 139-141.
72. **MacFarlane I.A., Rosin M.D.:** Galactorrhoea following surgical procedures to the chest wall: the role of prolactin. *Postgrad. Med. J.* 1980, 56, 23-25.
73. **Huang W., Molitch M.E.:** Evaluation and management of galactorrhoea. *Am. Fam. Physician* 2012, 85, 1073-1080.
74. **Proust-Lemoine E., Mitchell V., Deruelle P. i wsp.:** Ectopic hyperprolactinaemia in a woman with a mesocolic perivascular epithelioid cell tumor („PEComa“). *Ann. Endocrinol. (Paris)* 2008, 69, 240-243.
75. **Elms A.F., Carlan S.J., Rich A.E., Cerezo L.:** Ovarian tumor-derived ectopic hyperprolactinemia. *Pituitary* 2012, 15, 552-555.
76. **Molitch M.E.:** Prolactin-secreting tumors: what's new? *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2006, 6 (Suppl. 9), S29-S35.
77. **Mah P.M., Webster J.:** Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin. Reprod. Med.* 2002, 20, 365-374.
78. **Pickett C.A.:** Diagnosis and management of pituitary tumors: recent advances. *Prim. Care* 2003, 30, 765-789.
79. **Simard M.F.:** Pituitary tumor endocrinopathies and their endocrine evaluation. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2003, 14, 41-54.
80. **Cook D.M.:** Long-term management of prolactinomas - use of long-acting dopamine agonists. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2005, 6, 15-21.
81. **Frieze T.W., Mong D.P., Koops M.K.:** „Hook effect“ in prolactinomas: case report and review of literature. *Endocr. Pract.* 2002, 8, 296-303.
82. **Di Sarno A., Rota F., Auremma R. i wsp.:** An evaluation of patients with hyperprolactinemia: have dynamic tests had their day? *J. Endocrinol. Invest.* 2003, 26 (7 Suppl.), 39-47.
83. **Vance M.L.:** Medical treatment of functional pituitary tumors. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2003, 14, 81-87.
84. **Iván G., Szigeti-Csúcs N., Oláh M., Nagy G.M., Góth M.I.:** Treatment of pituitary tumors: dopamine agonists. *Endocrine* 2005, 28, 101-110.
85. **Colao A., di Sarno A., Pivonello R., di Somma C., Lombardi G.:** Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2002, 11, 787-800.

ADRES DO KORESPONDENCJI:**Robert Krysiak**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
40-752 Katowice, ul. Medyków 18
tel./fax (32) 252-39-02
e-mail: r.krysiak@interia.pl

Pracę nadesłano: 12.04.2013 r.

Przyjęto do druku: 11.07.2013 r.

Polekowe dysfunkcje tarczycy

Drug-induced thyroid dysfunctions

Robert Krysiak, Bogusław Okopień

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Choroby jatrogenne są uważane za istotną przyczynę chorobowości, śmiertelności i hospitalizacji w krajach rozwiniętych. Podobnie jak w przypadku innych narządów, funkcja gruczołu tarczowego może podlegać bowiem wpływowi różnych leków, z których wiele jest stosowanych z powodu występowania schorzeń niezwiązanych z tarczycą. Mogą one zmieniać czynność tego gruczołu w różnych mechanizmach, obejmujących wytwarzanie, gromadzenie, sekrecję i metabolizm hormonów tarczycy, co powoduje wiele kierunków potencjalnego wpływu farmakoterapii na tarczycę. Zwykle wpływ ten jest częściej stwierdzany i silniej wyrażony w przypadku współistniejącego schorzenia tarczycy. Zrozumienie proponowanych mechanizmów interakcji lekowych, jak również ich ocena i diagnostyka różnicowa są pomocne w interpretacji stanów zaburzonej funkcji hormonalnej tarczycy i w ustalaniu optymalnego leczenia. Celem pracy jest omówienie obecnego stanu wiedzy na temat wpływu różnych leków na aktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej. Przedstawiamy argumenty za i przeciw stosowaniu tych leków w przypadku obecności współistniejącego schorzenia tarczycy oraz zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia jatrogennych chorób tarczycy.

SŁOWA KLUCZOWE: dysfunkcja tarczycy, amiodaron, sole litu, interferon- α , leki przeciwnowotworowe, hormony, interakcje lekowe, diagnostyka i leczenie

ABSTRACT

Iatrogenic disorders are an important cause of morbidity, mortality, and admission to hospital in developed countries. Similarly to many other organs, the thyroid gland may be affected by various drugs, often used for the treatment of non-thyroid disorders. Drugs may affect thyroid function via different mechanisms, including thyroid hormone production, storage, secretion and metabolism offering numerous targets for drug interventions. Usually, the effect of pharmacotherapy is observed more frequently and is stronger in case of the presence of the concomitant disorder of this gland. An understanding of the proposed mechanisms of these drug interactions and their evaluation and differential diagnosis is helpful in the interpretation of the findings associated thyroid disorders and in establishing the correct treatment. The purpose of this article is to review the present state of knowledge on the influence of various drugs on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. We discuss pros and cons of the use of these agents in patients with concomitant thyroid disease and provide the reader with recommendations concerning the diagnosis and treatment of iatrogenic thyroid disorders.

KEY WORDS: thyroid dysfunction, amiodarone, lithium salts, interferon- α , antineoplastic agents, hormones, drug interactions, diagnosis and treatment

Wiad Lek 2014, 65 (1), 18-29

WSTĘP

Złożona regulacji aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej powoduje, iż synteza oraz wydzielanie hormonów gruczołu tarczowego ulegają zmianie pod wpływem stosowania wielu leków. Fakt ten ma istotne znaczenie praktyczne, wykorzystywane w terapii chorób gruczołu tarczowego. Niekiedy jednak terapia lekami wpływającymi na funkcję tarczycy jest podejmowana z uwagi na obecność schorzeń innych narządów. W przypadku niektórych z tych leków zmiany w czynności tarczycy mogą być na tyle wyrażone, iż powodują występowanie objawów klinicznych ze strony gruczołu tarczowego.

Niestety nie zawsze lekarz wiąże wówczas cechy dysfunkcji tarczycy z jatrogennym działaniem farmakoterapii. W naszej pracy omawiamy wpływ na funkcję hormonalną gruczołu tarczowego leków podawanych ze wskazań pozatarczycowych, przedstawiając możliwe konsekwencje kliniczne takiego leczenia, jak również możliwości prewencyjne i leczenie dysfunkcji tarczycy w przypadku ich wystąpienia.

AMIODARON

Do leków wykazujących wyraźny wpływ na funkcję gruczołu tarczowego należy amiodaron, modelowy lek antyarytmiczny

klasy III wg podziału Vaughana-Williamsa, stanowiący pochodną benzofuranu [1]. Charakterystyczną właściwością tego leku jest bardzo duża zawartość w nim jodu, który stanowi 37,2% masy całej cząsteczki [2]. Ponieważ około 10% jodu zawartego w tym związku ulega w ciągu doby uwolnieniu w postaci wolnego jodu, jako konsekwencji dejodynacji, szacuje się, iż przy przeciętnym dawkowaniu tego leku wynoszącym 200-600 mg/dobę w wyniku metabolizmu amiodaronu uwolnieniu ulega 7-21 mg jodu [3]. Zakładając, iż optymalna podaż jodu w diecie w ciągu doby wynosi 150-200 µg, stosowanie amiodaronu dostarcza jodu w ilości 50-100 razy przekraczającej optymalną jego podaż [3]. Różnice pomiędzy pacjentami mogą być jednak znacznie większe, gdyż biodostępność tego leku wykazuje bardzo istotną indywidualną zmienność, sięgając od 2 do 86% [2]. Kolejną charakterystyczną właściwością amiodaronu jest jego bardzo długi, sięgający 100 dni (w przypadku przewlekłego stosowania) okres biologicznego półtrwania [4]. Wynika on z kumulacji amiodaronu, będącego lekiem o dużej lipofilności, w tkankach obwodowych, zwłaszcza tkance tłuszczowej i wątrobie, ale również w mięśniu sercowym, mięśniach szkieletowych i tarczycy, zaś konsekwencją kliniczną tego faktu jest możliwość utrzymywania się działania amiodaronu nawet wiele dni po przerwaniu terapii tym lekiem [5, 6].

W warunkach fizjologicznych w stanach nadmiernej podaży jodu dochodzi do uruchomienia się wewnątrztarczycowych mechanizmów adaptacyjnych, znanych pod nazwą efektu Wolffa-Chaikoffa [7]. Konsekwencją tego jest zmniejszenie przenikania jodków do tyreocyta, a w konsekwencji spadek zawartości jodu w komórce i zahamowanie syntezy hormonów tarczycy [8]. Amiodaron hamuje transport jodu do komórki zarówno w wyniku mechanizmu jodowoniezależnego, jak również w wyniku obniżenia mRNA dla symportera sodowo-jodowego (NIS) [7].

Należy jednak pamiętać również o innych kierunkach działania amiodaronu na tarczycę. Wskutek wykazywania przez niego hamującego wpływu na aktywność dejodynazy typu 1, lek ten zmniejsza konwersję tyroksyny do trijodotyroniny w tkankach obwodowych, zwłaszcza wątrobie i tarczycy, a więc wykazuje działanie zbliżone do jodowych środków kontrastowych [4]. Ponieważ blokowanie powyższego enzymu ma charakter przewlekły, dlatego zarówno w czasie leczenia jak i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu zmniejszone jest stężenie trijodotyroniny w tkankach [1]. Inną przyczyną zmniejszonej produkcji trijodotyroniny w tkankach jest hamujący wpływ amiodaronu na przenikanie tyroksyny do komórek [9], choć efekt ten jest częściowo kompensowany przez zapobieganie przez amiodaron rozkładowi trijodotyroniny do diiodotyrozyny [10]. Natomiast blokowanie aktywności typu 2 dejodynazy odgrywa rolę w hamowaniu konwersji tyroksyny do trijodotyroniny w przysadce mózgowej, co może odpowiadać za wzrost stężenia TSH, charakterystyczny dla leczenia amiodaronem [9]. W warunkach zmniejszonego powstawania trijodotyroniny większość tyroksyny ulega konwersji do rewers trijodotyroniny [11]. Amiodaron hamuje ponadto przenikanie do komórek tyroksyny [10]. Natomiast najważniejszy aktywny metabolit amiodaronu – desetylamiodaron zachowuje się jako kompetycyjny antagonist receptoru T3Ra1 i niekompetycyjny antagonist receptoru T3Rβ1, a także zmniejsza gęstość receptorów β [9]. W konsekwencji na poziomie tkankowym blokuje efekty trijodotyroniny [11]. Stymuluje natomiast konwersję tyroksyny do rewers-trijodotyroniny oraz hamuje dejodynację tej ostatniej

[5]. W końcu nie należy zapominać, iż zarówno amiodaron jak i desetylamiodaron zastosowane w wysokich stężeniach wykazują działanie toksyczne na hodowle tyreocytów, jednak nie wiadomo, czy efekty takie powodują stężenia tego hormonu uzyskiwane w organizmie człowieka [13, 14].

Nawet u osób zdrowych pozostających w stanie eutyreozy zastosowanie amiodaronu jest związane ze zmianami osi podwzgórze-przysadka-tarczyca. Krótkotrwałe stosowanie tego leku obniża stężenie trijodotyroniny powodując za to wzrost stężenia całkowitej i wolnej tyroksyny, rewers trijodotyroniny i TSH [15]. Zmiany w stężeniu hormonów homeostazy tarczycowej przypominają więc zmiany obserwowane po zastosowaniu jodowych środków kontrastowych [6]. Natomiast po trzech i więcej miesiącach uzyskiwany jest stan stacjonarny, w którym stężenia całkowitej i wolnej tyroksyny oraz rewers trijodotyroniny pozostają w górnej granicy normy, zaś stężenia trijodotyroniny pozostają niskie, choć zwykle mieszczą się w dolnych przedziałach normy [4]. Stężenie TSH najczęściej wraca do normy w ciągu 12 miesięcy terapii, najprawdopodobniej wskutek zwiększenia wytwarzania tyroksyny, jako wyniku wzrostu gromadzenia jodu w komórce i ucieczki z efektu Wolffa-Chaikoffa [15]. Zwiększenie stężenia tyroksyny powoduje, iż pomimo obniżonej aktywności dejodynazy stężenia trijodotyroniny mogą nie być obniżone [10]. Należy wyraźnie podkreślić, iż pomimo podwyższonych stężeń tyroksyny pacjent nie wykazuje zwykle cech nadczynności tarczycy z uwagi na prawidłowe (w dolnych granicach normy) stężenia trijodotyroniny [12]. W rzadkich przypadkach stężenie TSH może być nieznacznie obniżone poniżej 0,03-0,35 mIU/l, jako wynik subklinicznych epizodów destrukcyjnego zapalenia tarczycy [16].

Zgodnie z danymi statystycznymi niedoczynność tarczycy stanowi 65% dysfunkcji tarczycy w Ameryce Północnej i Południowej i 25% w Europie, podczas gdy nadczynność odpowiednio 35% i 65% [7].

NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY

Częstość występowania niedoczynności tarczycy na tle terapii amiodaronem wykazuje istotne różnice, sięgając od 6% (w krajach z niedostateczną lub umiarkowaną podażą jodu, takich jak Włochy czy Hiszpania) do 13% (w krajach z wysoką podażą jodu, takich jak Wielka Brytania czy Stany Zjednoczone) [7, 16]. Inną grupą osób predysponowanych do wystąpienia tego powikłania są osoby z β-talasemią leczone w przeszłości przetoczeniami dużej ilości krwi [14]. Ryzyko rozwoju niedoczynności tarczycy wydaje się nie zależeć od dobowej lub łącznej dawki amiodaronu, ale jest zwiększone u osób w podeszłym wieku oraz kobiet [16]. Czynnikiem szczególnie predysponującym do poamiodaronowej niedoczynności tarczycy jest obecność procesu autoimmunologicznego w gruczole tarczycy [8]. Ryzyko względne rozwoju tego powikłania jest w grupie kobiet z dodatkimi przeciwciałami przeciwko peroksydazie lub tyreoglobulinie zwiększone 13,5-krotnie [16]. W przeciwieństwie do nadczynności tarczycy, niedoczynność pojawia się stosunkowo wcześniej, gdyż zwykle w ciągu pierwszych 18 miesięcy leczenia [9]. Rozwijają się częściej u kobiet niż mężczyzn [1]. Istnieje kilka teorii próbujących wytłumaczyć powyższy fakt. Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem niedoczynności tarczycy u tych osób jest niezdolność ucieczki od efektu Wolffa-Chaikoffa, co

oznacza, iż hamujący wpływ jodu zawartego w amiodaronie na postawanie hormonów tarczycy utrzymuje się przewlekle i taka sytuacja może dotyczyć nawet osób bez wcześniejszych zaburzeń funkcji tego gruczołu [14, 16]. Alternatywnym tłumaczeniem jest zaostrzenie istniejącego stanu zapalnego tarczycy, zwłaszcza w krajach z niedostateczną podażą jodu [10]. Objawy kliniczne są zbliżone do obserwowanych w przypadkach niedoczynności tarczycy o innym podłożu [15], choć zwraca uwagę rzadkie występowanie wola [7].

W rozpoznaniu niedoczynności tarczycy na tle amiodaronu istotne znaczenie przypada wykazaniu podwyższonego stężenia TSH powyżej 20 mIU/l, współistniejącego z obniżonym lub mieszczącym się w normie stężeniem wolnej i całkowitej tyroksyny [16]. Istnieją kontrowersje czy TSH w przedziale 10-20 mIU/l odzwierciedla łagodną niedoczynność tarczycy czy też jest wynikiem swoistego działania amiodaronu na poziomie przysadki [17]. Wykazanie obniżonych stężeń całkowitej i wolnej trijodotyroniny ma niewielkie znaczenie praktyczne z uwagi na możliwość ich występowania nawet u osób bez zaburzeń funkcji tarczycy leczonych amiodaronem [1]. W każdym przypadku wykazania niskiego stężenia trijodotyroniny niezbędne jest również wykluczenie zmian wtórnych w gruczole tarczowym odpowiadających pojęciu euthyroid sick syndrome [3]. U chorych z poamiodaronową niedoczynnością tarczycy często stwierdza się dodatni wynik testu z nadchlorem potasu, jak również zwiększeniu może ulec jodochwytność [7, 9].

W przypadku osób bez udokumentowanej uprzednio patologii tarczycy po odstawieniu amiodaronu niedoczynność ustępuje zwykle w ciągu 2-4 miesięcy [16]. Natomiast w przypadku występowania przeciwciał przeciw tarczycowym stan niedoczynności może utrzymywać się i wymagać przewlekłego leczenia L-tyroksyną [6]. W trakcie terapii wskazane jest utrzymywanie stężenia TSH w górnym tercylu normy [7]. Najbezpieczniejszą i najkorzystniejszą metodą leczenia niedoczynności tarczycy jest kontynuowanie podawania amiodaronu i dodanie L-tyroksyny we wzrastających dawkach, modyfikowanych w odstępach miesięcznych do momentu uzyskania prawidłowego stężenia TSH i ustąpienia objawów niedoczynności [16]. Celem przyspieszenia powrotu prawidłowej funkcji tarczycy próbuje się również stosować nadchlorek potasu podawany w jednorazowej dawce dobowej 1 g przez okres do 5 tygodni [16]. W wyniku jego zastosowania wraz z odstawieniem amiodaronu zmniejszeniu ulega zawartość jodu w tarczycy i tym samym ulega odblokowaniu synteza hormonów tarczycy [14]. Podawanie nadchloranu potasu może również przywracać eutyrozę u chorych z poamiodaronową niedoczynnością tarczycy pomimo kontynuowania podawania amiodaronu, pod warunkiem, iż niedoczynność nie współistnieje z cechami autoimmunologicznego zapalenia tego gruczołu [6]. Niestety w 50% przypadków po kilku tygodniach od zastosowania leczenia dochodzi do nawrotu niedoczynności tarczycy [16]. Poza ryzykiem niedokrwistości aplastycznej stosowanie nadchloranu potasu grozi rozwojem zespołu nefrotycznego, objawów żołądkowo-jelitowych oraz wysypki [16, 18]. Dawki L-tyroksyny wymagane do normalizacji stężenia TSH są zwykle większe niż w innych przypadkach niedoczynności tarczycy, co przypisuje się hamowaniu dejodynazy typu 2 a przysadce [15]. Należy jednak unikać zbyt dużych dawek L-tyroksyny [9].

NADCZYNNOŚĆ TARCZYCY

Częstość rozwoju nadczynności tarczycy po amiodaronie waha się w przedziale od 3% w Stanach Zjednoczonych do 10% w krajach z niedoborem jodu [3, 5]. Do jej rozwoju dochodzi od 4 miesięcy do 3 lat od rozpoczęcia terapii amiodaronem lub nawet po odstawieniu leku, zaś ryzyko nie koreluje z dawką łączną amiodaronu [17]. Wyróżniamy trzy jej typy: I, II i mieszany. Typ I rozwija się w następstwie zwiększonego wbudowywania do hormonów tarczycy jodu zawartego w amiodaronie. Dochodzi do niego najczęściej u osób z obecnością gruczolaka tarczycy, wola wieloguzkowego lub choroby Gravesa-Basedowa. U większości osób dotkniętym tym typem zwraca uwagę występowanie guzków tarczycy, które nie muszą przed włączeniem amiodaronu kojarzyć się z nadczynnością tego gruczołu [19]. W przeciwieństwie do niedoczynności, nadczynność po amiodaronie dotyczy częściej mężczyzn niż kobiet, najprawdopodobniej wskutek częstszego stosowania przez nich amiodaronu i większej częstości arytmii [15]. Biorąc pod uwagę patomechanizm tej postaci nadczynności tarczycy możemy przyjąć, iż typ I jest odpowiednikiem nadczynności tarczycy indukowanej jodem (jod-Basedow) [20]. Natomiast u podłoża typu II, około dziesięciokrotnie częstszego niż typ I, leży destrukcyjne zapalenie tarczycy spowodowane uszkodzeniem tyreocytów i w konsekwencji zwiększonym wydzielaniem zmagazynowanych w nich hormonów tarczycy do krążenia [9]. W porównaniu z typem I w typie II rzadziej stwierdza się obecność patologii tarczycy [21]. Typ ten występuje trzykrotnie częściej u mężczyzn niż kobiet [21]. Należy wyraźnie podkreślić, iż typ II nie ma podłoża autoimmunologicznego i dlatego prawdopodobieństwo obecności przeciwciał przeciw tarczycowym jest zbliżone do populacyjnego [3]. Coraz częściej rozpoznaje się również typ mieszany, w którym stwierdza się cechy obu powyższych typów uszkodzenia tarczycy [10].

Charakterystyczną cechą nadczynności tarczycy po amiodaronie jest jej zmienna manifestacja kliniczna. Z uwagi na β -adrenolityczne działanie amiodaronu objawom nadczynności tarczycy na jego tle nie towarzyszą zwykle objawy tachykardii, choć nadczynność może pogarszać przebieg wyjściowej choroby serca [3]. Wskutek bezpośredniego działania toksycznego na poziomie serca w następstwie stosowania amiodaronu dochodzi może do zaostrzenia arytmii lub nawrotu migotania przedsionków, uprzednio efektywnie kontrolowanego farmakologicznie [7, 15]. Często, zwłaszcza w starszym wieku, zwraca uwagę utrata masy ciała [18]. U części osób rozwijać się może jej postać apatyczna, z objawami takimi jak utrata apetytu oraz depresja, przy nieobecności drżenia [7]. W końcu z uwagi na stymulujący wpływ amiodaronu na metabolizm witaminy K, za możliwością występowania nadczynności tarczycy przemawiać może konieczność redukcji dawki tej witaminy [14]. Istnieją w końcu chorzy, u których rozpoznanie jest stawiane wyłącznie w oparciu o badania laboratoryjne [15]. W badaniach tych zwraca uwagę obniżone stężenie TSH współistniejące z podwyższonym stężeniem wolnej tyroksyny i prawidłowym lub podwyższonym stężeniem trijodotyroniny [15]. Po podaniu tyreoliberyny nie obserwuje się wyraźnego przyrostu TSH [18].

Należy pamiętać, iż wskutek wielomiesięcznej kumulacji amiodaronu w tkankach objawy nadmiaru tego leku mogą utrzymywać się przez okres 2 lat [6]. Nadczynność tarczy-

cy może rozwijać się nagle, co oznacza, iż u części pacjentów wyniki badań tarczycowych wykonanych uprzednio mogą być prawidłowe [15]. W rzadkich przypadkach typ II charakteryzuje się bólem w okolicy tarczycy, gorączką i innymi objawami układowymi [15]. W typie I gruczoł tarczycowy może być powiększony i często wyczuwa się w nim obecność guzków, natomiast w typie II jest on nieznacznie powiększony lub ma prawidłową wielkość [18]. W badaniu fizykalnym nie stwierdza się zwykle cech orbitopatii tarczycowej [12]. W typie II zwraca uwagę zmniejszenie przepływu krwi przez tarczycę [14]. Jednak fakt, iż podobne zmiany obserwuje się u osób z eutyreozą leczonych amiodaronem oraz osób z cichym zapaleniem tarczycy i thyrotoxicosis factitia powoduje, iż badanie to ma wartość jedynie wraz z oznaczeniami hormonalnymi [7]. W przypadku typu II nadczynność utrzymuje się przez kilka tygodni lub miesięcy i często następuje po niej faza niedoczynności tarczycy, która może również ustępować [13].

Z praktycznego punktu widzenia istotne znaczenie odgrywa określenie typu poamiodaronowej nadczynności tarczycy, choć różnicowanie w wielu przypadkach bywa bardzo trudne. Typ I rozwija się często w Europie, natomiast relatywnie rzadko w Stanach Zjednoczonych, co prawdopodobnie odzwierciedla zwiększoną podaż jodu w diecie w Stanach Zjednoczonych w stosunku do krajów europejskich [17]. Typ I występuje relatywnie częściej u kobiet, wskutek częstszej obecności u nich choroby wyjściowej [2]. Typową cechą typu II jest bliski zeru 24-godzinny wychwyty jodu radioaktywnego, który w typie I zachowuje się często niecharakterystycznie (może być: obniżony, prawidłowy lub zwiększony), odzwierciedlając zaopatrzenie w jod w warunkach wyjściowych [17]. Z powyższego względu wykazanie prawidłowego lub zwiększonego wychwyty jodu dowodzi obecności typu I nadczynności tarczycy, jednak stwierdzenie wychwyty śladowego nie ma znaczenia diagnostycznego [12]. Niewielkie znaczenie przypada również scyntygrafii z technetem ^{99}Tc , z uwagi na najczęściej niewielki wychwyty technetu [18]. W przeciwieństwie do 24-godzinnego wychwyty jodu wychwyty technetu może być jednak badany w trakcie terapii lekami tyreostatycznymi [17]. Badaniem, które z większą czułością pozwala na określenie typu nadczynności tarczycy, jest ultrasonografia tarczycy z oceną przepływów dopplerowskich. Jak przemawiają za tym wyniki badań autorów włoskich w typie I zwracają uwagę prawidłowe lub zwiększone przepływy naczyniowe odzwierciedlające zwiększone unaczynienie guza lub obecność choroby Gravesa-Basedowa, podczas gdy w typie II przepływy są znacznie zmniejszone, a niekiedy nawet nieobecne [18]. Znacznie mniejszą niż dawniej rolę diagnostyczną przypisuje się obecnie markerom stanu zapalnego, zwłaszcza stężeniu interleukiny-6, ale również stężeniu białka C-reaktywnego oraz odczynowi opadania krwinek [15]. Ponieważ w większości przypadków typ I jest chorobą niemającą charakteru zapalnego, dlatego stężenia tych markerów mogą mieścić się w granicach normy, natomiast w typie II w następstwie istnienia zapalenia gruczołu tarczycowego są podwyższone [15]. Choć w przypadku tych markerów, zwłaszcza interleukiny-6, stężenie w osoczu jest istotnie większe w typie I niż w typie II, w przypadku indywidualnych chorych istnieje duże pokrywanie się wartości tych stężeń [10]. Wynika to po części z faktu podwyższonego stężeń tej interleukiny u osób z chorobą Gravesa-Basedowa i zaskakująco niskich u niektórych

pacjentów z typem II [5]. Stężenie tyreoglobuliny zwiększa się wraz ze stopniem destrukcji gruczołu tarczycowego i dlatego jest ono podwyższone w typie II, jednak zwiększone stężenie tego markera mogą być stwierdzone w typie I, jako konsekwencja wola [5]. W typie I mniejszy jest zwykle stosunek stężeń tyroksyny do trijodotyroniny niż w typie II [7].

W ostatnich latach grupa autorów włoskich zwróciła uwagę na możliwość wykorzystania w diagnostyce badania scyntygraficznego z zastosowaniem ^{99}Tc -sestaMIBI. Zwiększony wychwyty tego znacznika jest obserwowany w komórkach nabłonkowych zawierających dużą liczbę mitochondriów [18], natomiast znikomy w komórkach ulegających martwicy bądź apoptozie [19]. W zgodzie z tymi przesłankami teoretycznymi w typie I wychwyty ^{99}Tc -sestaMIBI jest najczęściej zwiększony, podczas gdy w typie II wyraźnie obniżony [18].

Choć logiczną formą terapii poamiodaronowej nadczynności tarczycy byłoby odstawienie tego leku, nie zawsze jest ono jednak możliwe [8, 11]. Przeciwko odstawieniu amiodaronu przemawia jego duża efektywność kliniczna, częsty brak alternatywy, jak również długi okres utrzymywania się leku w organizmie, tłumaczący efekty leku pomimo jego odstawienia [5]. Ponadto dodatkowymi argumentami przemawiającymi przeciwko odstawianiu amiodaronu w nadczynności tarczycy jest jego działanie β -adrenolityczne oraz hamowanie konwersji tyroksyny do trijodotyroniny, zaś w typie II dodatkowo możliwość przejściowego charakteru nadczynności nawet w przypadku nieodstawienia amiodaronu [14, 15]. Powyższe efekty amiodaronu mogą stanowić mechanizm ochronny dla mięśnia sercowego, zaś odstawienie tego leku wiązać się może rozwojem tzw. tyreotoksykozy serca (heart thyrotoxicosis) [18]. Tak więc część autorów uważa za uzasadnione odstawienie amiodaronu jedynie wówczas, gdy nie niesie to za sobą ryzyka pogorszenia przebiegu współistniejącego schorzenia układu sercowo-naczyniowego [14].

W typie I zastosowanie znajdują głównie leki tyreostatyczne z uwagi na leżącą u podłoża tej postaci nadczynności tarczycy zwiększoną syntezę hormonów [10]. Wymagane są jednak zwykle wysokie dawki dobowe tyreostatyków: 40-80 mg metimazolu oraz 400-800 mg propylotiouracylu [18]. Konieczność stosowania większych niż w innych postaciach nadczynności tarczycy dawek wynika z gromadzenia w tarczycy dużych ilości jodu, antagonizujących efekt leków przeciw tarczycowym na utylizację jodu w tarczycy [15]. Efekt tyreostatyków może być opóźniony (2-4 miesiące) [2]. W przypadku zaprzestania dalszego podawania amiodaronu dawka hormonu jest następnie stopniowo obniżana i stosowana przez 6-18 miesięcy, w trakcie których zawartość jodu w moczu wraca do normy (przy kontynuacji podawania amiodaronu leczenie tionamidem jest zwykle stosowane bezterminowo) [13]. Duża zawartość jodu w tarczycy tłumaczy też często oporność na tyreostatyki, które zapobiegają syntezie hormonów tarczycy, ale nie wpływają na ich uwalnianie [17]. W związku ze stosowaniem dużych dawek leków tyreostatycznych wymagane jest zachowanie dużej ostrożności, ponieważ ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metimazolu, a prawdopodobnie również i propylotiouracylu (w tym agranulocytozy) wydaje się zależeć od dawki [15].

Innym lekiem stosowanym w typie I nadczynności jest nadchloran potasu. Lek ten zmniejsza zapasy jodu w tym gruczole jako wynik kompetycyjnego hamowania wnikania jodu do ty-

reocytów [13]. Stąd ma on zastosowanie w terapii nadczynności tarczycy w przypadkach dużej podaży jodu, w tym takiej, która występuje w wyniku podawania amiodaronu [5]. Choć jest lekiem o wieloletniej historii, stosowanie nadchloranu potasu zostało zarzucone w latach sześćdziesiątych dwudziestego wieku z racji opisanych na jego tle przypadków niedokrwistości aplastycznej [5]. Obecnie preparat ten jest dostępny w Europie, lecz nie w Stanach Zjednoczonych. Zastosowanie nadchloranu potasu jest szczególnie uzasadnione, jeśli 2-3 miesięczny okres terapii amiodaronem nie przynosi efektu [15]. Wyniki badań Martino i wsp. [3] dowodzą szybszej kontroli nadczynności tarczycy w grupie leczonej terapią skojarzoną względem grupy otrzymującej wyłącznie metimazol. U osób leczonych dużymi dawkami tyreostatyków wraz z nadchloranem potasu uzasadniona jest ocena morfologii dwa razy w tygodniu [15]. Z uwagi na związek wysokich dawek tego leku z niedokrwistością aplastyczną zaleca się nieprzekraczanie dawki dobowej 1000 mg oraz podawanie nadchloranu potasu przez 2-6 tygodni [14]. Zbyt krótki okres podawania nadchloranu potasu zwiększa ryzyko nawrotu, zbyt długi zaś jest związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych [1]. Inni autorzy uważają za wskazane dodanie w ciężkich przypadkach nadczynności tarczycy (celem osiągnięcia szybszego efektu terapeutycznego) do tyreostatyku węglanu litu [13]. Jopodan sodu, stanowiący silny inhibitor dejodynazy typu 1 i 2, jest niejednokrotnie dodawany do tionamidów celem uzyskania szybszego obniżenia stężenia trijodotyroniny [20]. Poważnym ograniczeniem z zastosowaniu kwasu jopanowego jest brak wpływu tego związku na wytwarzania tyroksyny (które nawet wzrasta), jak również fakt, iż w przypadku przewlekłego leczenia dochodzić może do nawrotu nadczynności tarczycy, jako konsekwencji zjawiska ucieczki [18]. Jeśli wychwyty radiojodu jest odpowiednio wysoki można rozważyć zastosowanie radiojodu [8]. W praktyce jednak leczenie jodem radioaktywnym jest podejmowane rzadko, nawet w typie I, ponieważ u większości chorych wychwyty jodu jest przeważnie niski [22]. W przypadku pogarszania się po uprzedniej kontroli należy rozważyć nakładanie się typu II [22].

W typie II istnieje możliwość samoistnej remisji [10]. Dlatego u niektórych chorych z łagodną nadczynnością tarczycy typu II i prawidłowym lub jedynie nieznacznie podwyższonym poziomem wolnych hormonów tarczycy można nie stosować leczenia farmakologicznego oczekując spontanicznej remisji [6]. W przypadku podjęcia decyzji co do leczenia farmakologicznego w typie II poamiodaronowej nadczynności tarczycy wykorzystanie znajdują glukokortykoidy z uwagi na ich działanie przeciwzapalne oraz stabilizujące błonę komórkową [13]. Ponadto leki te zmniejszają aktywność typu 1 5'-dejodynazy w gruczole tarczycy [12]. Zalecana dawka dobową prednizonu wynosi zwykle 40-60 mg i jest po upływie 1-2 miesięcy stopniowo zmniejszana [15]. Alternatywnie zastosować można deksametazon w dawce dobowej 3-6 mg [18]. W niedawno przeprowadzonym badaniu porównawczym efekt prednizonu był bardziej efektywny i szybszy w stosunku do wpływu kwasu jopanowego [23]. Chociaż odpowiedź na leczenie jest często „dramatyczna” i u 50% z nich ustępuje ono w ciągu 4 tygodni, istnieją osoby z opóźnioną odpowiedzią [14]. W przypadku wystąpienia w tym czasie zaostrzenia należy ponownie zwiększyć dawkę glukokortykoidu [13]. Uzasadnienie utrzymywania sto-

sunkowo wysokich stężeń glukokortykoidów przez 1-2 miesiące wynika z możliwości zaostrzenia nadczynności tarczycy, jeśli zmniejszenie dawki leku następuje zbyt szybko [15]. Przerwanie leczenia nie jest najprawdopodobniej konieczne w typie II [12]. Przyjmuje się, że wykazanie stężenia wolnej tyroksyny powyżej 25 pg/ml współistniejącego z wolem przemawia za ryzykiem braku pełnej skuteczności glukokortykoidów [18]. Alternatywnym leczeniem może być podawanie soli litu z uwagi na ich hamujący wpływ na wydzielanie hormonów tarczycowych przez błonę tyreocyta [5].

W mieszanej postaci nadczynności tarczycy po amiodaronie lub w przypadku wątpliwości diagnostycznych najlepsze efekty daje terapia skojarzona z zastosowaniem tyreostatyków, glukokortykoidów, a niekiedy również i nadchloranu potasu [15].

W nielicznych przypadkach poamiodaronowej nadczynności tarczycy próbuje się stosować plazmaferezę [4]. Jednak zabieg ten, który może być niekorzystny w stanach niewydolności serca, powoduje jedynie przejściowe ustępowanie nadczynności tarczycy, jako wynik obniżenia stężenia hormonów tarczycy, ulegających następnie ponownemu podwyższeniu [18].

W wyjątkowych przypadkach stosuje się tyreoidektomię [14]. Zastosowanie tej opcji terapeutycznej znajduje uzasadnienie jedynie w ciężkich postaciach choroby, opornych na inne opcje terapeutyczne (w tym terapię skojarzoną), w których odstawienie amiodaronu nie jest możliwe [5, 15]. Przed zabiegiem zaleca się podawanie kwasu jopanowego w dawce dobowej 1 g, który umożliwi uzyskanie normalizacji stężenia trijodotyroniny w ciągu 1-3 tygodni [14]. Z uwagi na ryzyko wzrostu stężenia trijodotyroniny po zaprzestaniu terapii istnieją zwolennicy kontynuacji podawania kwasu jopanowego przez kolejny tydzień po zabiegu, zwłaszcza u osób z wyraźnie podwyższonym stężeniem hormonów tarczycy [14]. Uważa się, że jest ona wskazana szczególnie w typie II i typie mieszanym [4]. Należy rozważyć dla tych pacjentów miejscową a nie ogólną anestezję [2].

W przypadku wystąpienia dysfunkcji tarczycy po amiodaronie rozważyć należy stosowanie nowej pochodnej benzofuranu – dronedaronu, wykazującej duże podobieństwo w budowie i działaniu do amiodaronu [11]. Jednak w przeciwieństwie do amiodaronu ryzyko objawów ubocznych ze strony tarczycy jest u tych chorych znacznie mniejsze [11]. Niestety istnieją dane o hepatotoksycznym działaniu dronedaronu, jak również o tym, iż lek ten może łączyć się z receptorem TR α , powodować spadek stężenia tyroksyny i trijodotyroniny przy prawidłowym stężeniu TSH [7].

Przedstawiony powyżej związek terapii amiodaronem z dysfunkcją tarczycy uzasadnia, by u każdej osoby, u której planuje się zastosować terapię amiodaronem, wykluczyć dysfunkcję tarczycy przez ocenę stężeń TSH, wolnej tyroksyny i wolnej trijodotyroniny, a także ocenić miano przeciwciał przeciw-tarczycowych (zwłaszcza przeciwko peroksydazie) [18]. Zdaniem Loha [9] badania stężeń TSH, wolnej tyroksyny i wolnej trijodotyroniny powinny być powtórzone po 3 miesiącach terapii, zaś uzyskane wówczas wyniki traktowane jako punkt odniesienia dla dalszych oznaczeń. Dalsze badania kontrolne powinny obejmować okresową ocenę TSH, natomiast badanie wolnych hormonów tarczycy jest zdaniem tego autora wskazane jedynie wówczas, gdy stężenie TSH jest nieprawidłowe, bądź też występują

kliniczne objawy dysfunkcji tarczycy [9]. Z kolei inni autorzy sugerują przeprowadzanie kontrolnych badań co 6 miesięcy, jednak powinny one uwzględnić poza stężeniem TSH również stężenia wolnych hormonów tarczycy oraz ocenę przeciwciał przeciw tarczycowym [3].

JODOWE ŚRODKI KONTRASTOWE

Poza amiodaronem również inne leki zawierające jod mogą powodować cechy dysfunkcji hormonalnej. Obecnie najczęściej dotyczy to środków stosowanych w diagnostyce kontrastowej (zwłaszcza tomografii komputerowej i angiografii), natomiast znacznie rzadziej leków wykrztuśnych oraz antyseptycznych (jodopowidon) [24]. Uważa się, że podanie przeciętnych dawek jodowych środków kontrastowych jest związane z dostarczaniem średnio 13,5 mg wolnego jodu oraz 20-60 mg jodu związanego, co stanowi ilość kilkusetkrotnie przekraczającą zapotrzebowanie dobowe na ten pierwiastek [21]. Poza hamowaniem organifikacji jodu duże ilości jodu mogą ponadto zmniejszać wydzielanie hormonów tarczycy [21]. U osób stosujących środki kontrastowe dochodzić może do rozwoju zarówno nadczynności jak i niedoczynności tarczycy indukowanej jodem, przy czym ryzyko niedoczynności wydaje się być większe u osób w starszym wieku oraz wzrastać w przypadku występowania w warunkach wyjściowych subklinicznej choroby (zwłaszcza niedoczynności) tarczycy [25]. Zagrożenie nadczynnością, rozwijającą się w mechanizmie jod-Basedow, jest zwiększone szczególnie w przypadku współistniejącej choroby guzkowej tarczycy [25]. Przyczyną jest wówczas przetrwanie ognisk autonomicznych w tarczycy, jak również wystąpienie nadreaktywności gruczołu znajdującego się w fazie hipofunkcji [24]. Celem zminimalizowania ryzyka rozwoju nadczynności tarczycy u osób, u których istnieją wskazania do zastosowania jodowych środków kontrastowych, wskazane jest rozważenie poprzedzenia ich podania krótkotrwałym podaniem tyreostatyków lub zastosowaniem nadchloranu potasu [21]. Natomiast niedoczynność rozwija się relatywnie często u osób z dyskretnymi zaburzeniami organifikacji jodu, które można stwierdzić w teście z nadchloranem, jak również wówczas gdy wyjściowa masa komórek tarczycowych jest zmniejszona w następstwie przebytej radioterapii, częściowej tyreoidektomii oraz u osób z chorobą Hashimoto w stadium eutyreozy [24]. Z uwagi na bardzo dużą zdolność jodu do przenikania przez łożysko i z mlekiem w przypadku stosowania środków zawierających ten pierwiastek realne jest ryzyko rozwoju przejściowej niedoczynności tarczycy u płodu lub noworodka [21].

SOLE LITU

Sole litu, stanowiące leki stosowane w terapii choroby dwubiegunowej, wykazują tendencję do gromadzenia się w komórkach pęcherzykowych tarczycy, hamując syntezę i uwalnianie hormonów tego gruczołu [11]. To ostatnie działanie jest wynikiem zaburzeń sprzęgania jodotyrozyn, jak również zmienionej struktury tyreoglobuliny [26]. Natomiast bardziej kontrowersyjny pozostaje wpływ soli litu na wychwyt jodu, gdyż pod wpływem ich podawania u gryzoni jest on zmniejszony, podczas gdy u ludzi obniżony lub podwyższony [27]. Przypuszcza się, iż obniżony wychwyt stanowi konsekwencję hamującego wpływu soli litu na aktywność NIS, natomiast zwiększony występuje u osób z niedoczynnością tarczycy (nawet niewielką), jako

konsekwencja wzrostu stężenia TSH [28]. Sole litu zmniejszają ponadto aktywność 5'-dejdynazy typu 1 w wątrobie, jak również aktywność dejdynazy typu 2 w przysadce, czego wynikiem jest często stwierdzany (zwłaszcza na początku terapii) wzrost TSH i zwiększony przyrost TSH po podaniu tyreoliberyny [29]. Powyższe kierunki działania soli litu uzasadniają ich stosowanie (najczęściej węglanu litu) w farmakoterapii. Znajdują one wykorzystanie w leczeniu nadczynności tarczycy w przypadkach opornych na tyreostatyki lub w przypadku objawów ubocznych tych leków, jak również – w niektórych ośrodkach – w celu poprawy efektywności leczenia jodem radioaktywnym [30]. Hamując bowiem uwalnianie radioaktywnego jodu wbudowanego do cząsteczki hormonów tarczycy, sole litu zwiększają zawartość radiojodu w tyreocytach i wydłużają ich obecność w tych komórkach, co zdaniem części autorów poprawia wyniki terapii i umożliwia zmniejszenie dawki radiojodu [30].

Najbardziej charakterystycznym objawem ubocznym ze strony soli litu jest powiększenie gruczołu tarczycowego - ocenia się, iż ma to miejsce u do 50% osób stosujących przewlekłe leki zawierające ten pierwiastek [29]. Ryzyko jest większe w przypadku przewlekłego stosowania tych leków oraz u osób żyjących w rejonach z niedoborem jodu [31]. Powiększenie tarczycy ma w takich przypadkach zwykle charakter rozlany i jest niebolesne [29]. Stopień powiększenia gruczołu w badaniu ultrasonograficznym jest przeważnie niewielki lub umiarkowany, przy czym echogeniczność jest najczęściej prawidłowa [20]. Wole rozwijające się w następstwie stosowania soli litu ma więc charakter mięsisty i nie towarzyszą mu cechy przebudowy guzkowej tarczycy [20]. Obecność takiej przebudowy u osób otrzymujących sole litu każdorazowo powinna więc budzić inne jej podłoże [26]. Czas pojawienia się jest bardzo zmienny, gdyż rozwijać się ono może po upływie kilku tygodni lub kilku lat od początku terapii solami litu [32]. Również dokładny patomechanizm wola u tych osób nie jest znany. Najczęściej przyjmuje się, iż stanowi ono konsekwencję niewielkiej subklinicznej niedoczynności tarczycy rozwijającej się u osób leczonych solami litu [20]. Nie można jednakże wykluczyć bezpośredniego działania litu na proliferację komórek tarczycowych [20]. Za tą ostatnią przemawia stymulujący wpływ soli litu na aktywację szlaków układu kinazy tyrozynowej oraz układ Wnt/ β -kateniny [27]. Z uwagi na hamujący wpływ L-tyroksyny na powiększenie tarczycy, w przypadku wyjściowo dużych jego rozmiarów, zwłaszcza przy współistnieniu cech ucisku, uzasadnione jest ich podawanie u osób, u których włącza się sole litu [32].

Poza możliwością indukowania wola, przewlekłe leczenie solami litu jest związane z ryzykiem wystąpienia niedoczynności tarczycy. Ryzyko to jest zwiększone średnio sześciokrotnie, przy czym koreluje ono z czasem terapii, jak również jest większe u kobiet (zwłaszcza po 50 r.ż.) i osób z uprzednio rozpoznany schorzeniem tarczycy [26, 27]. Jest pięciokrotnie częstsze u kobiet niż mężczyzn [32]. W jednym z przeprowadzonych badań [33] niedoczynność tarczycy rozwinęła się u 4% pacjentów leczonych litem przez okres 1-5 lat oraz 21% pacjentów otrzymujących sole litu przez okres 10 lat]. Częstość niedoczynności tarczycy waha się w bardzo szerokich przedziałach sięgając od 3,4% do 52% [32]. Średni okres czasu od rozpoczęcia terapii solami litu do wystąpienia niedoczynności tarczycy wynosi 18 miesięcy, choć u wielu chorych był on krótszy [27]. Stopień nasilenia niedo-

czynności tarczycy na tle stosowania soli litu jest bardzo różny, sięgając od łagodnych przypadków do ciężkiej postaci obrzęku śluzakowatego [11]. Niedoczynność tarczycy rozwijać się może niezależnie od obecności lub braku wola, zaś u jej podłoża leży hamowanie syntezy i uwalniania hormonów tarczycy [28]. Choć obserwowano stymulujący wpływ soli litu na miano przeciwciał przeciwtarczycowych u osób z autoimmunologicznym zapaleniem tego gruczołu, wpływu takiego nie obserwowano u osób bez przeciwciał, co sugeruje możliwość zaostrenia procesu autoimmunologicznego w tarczycy, ale nie indukcji tego procesu [27]. Stąd też osoby, zwłaszcza kobiety, ze współistniejącym stanem zapalnym, nawet niepowodującym niedoczynności tarczycy w warunkach wyjściowych, charakteryzują się - podobnie jak w przypadku terapii amiodaronem - zwiększonym ryzykiem rozwoju niedoczynności tarczycy w następstwie zastosowania soli litu [32]. Leczenie wola współistniejącego z niedoczynnością tarczycy jest obligatoryjne z uwagi na wolotwórcze działanie podwyższonych stężeń TSH, jak również ze względu na związek nawet dyskretnej niedoczynności tarczycy z depresją, będącej wskazaniem do stosowania soli litu [20]. W trakcie leczenia dąży się do normalizacji stężeń wolnej tyroksyny i wolnej trijodotyroniny [26].

Pomimo wykorzystania w terapii nadczynności tarczycy u niektórych chorych sole litu paradoksalnie mogą powodować wystąpienie tego schorzenia, przy czym ryzyko jego rozwoju jest znacznie mniejsze niż niedoczynności tarczycy [30]. Wśród przyczyn odpowiedzialnych za nadczynność tarczycy w tej grupie pacjentów zwraca się uwagę na udział cichego, limfocytarnego oraz ziarniniakowatego zapalenia tarczycy [28]. Mniej przekonujący jest natomiast związek z wolem guzowatym toksycznym czy chorobą Gravesa-Basedowa [28]. Z uwagi na hamujący wpływ soli litu na funkcję tarczycy objawy nadczynności tego gruczołu mogą pojawiać się dopiero z chwilą zakończenia podawania soli litu [32]. W przypadku nadczynności tarczycy na stosowania soli litu stosuje się najczęściej tyreostatyki, niekiedy kojarzone z glukokortykoidami [27]. Leczenie operacyjne lub stosowanie jodu radioaktywnego jest zwykle rezerwowane dla pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa lub wolem toksycznym, w przypadku nietolerancji tyreostatyków, przeciwwskazań do ich podawania lub objawów uciskowych [31].

Opisany powyżej wpływ soli litu na tarczycę uzasadnia monitorowanie funkcji tarczycy, zarówno przed włączeniem leczenia, jak i w trakcie terapii [11]. Powinno ono obejmować ocenę funkcji hormonalnej (zwłaszcza stężenie TSH i wolnej tyroksyny), zbadanie przeciwciał przeciwtarczycowych oraz wykonanie ultrasonografii tarczycy [29]. Należy podkreślić, iż dysfunkcja tarczycy w warunkach wyjściowych nie stanowi bezwzględnie przeciwwskazania do podawania tych leków, jak również ujawnienie się zaburzeń funkcji tarczycy w trakcie leczenia nie powinno uzasadniać bezwarunkowo zakończenia tej terapii [26]. Częstość wizyt kontrolnych nie została ustalona, jednak wydaje się, iż powinny być one częstsze w grupie pacjentów zwiększonego ryzyka [28].

Warto podkreślić, iż poza indukowaniem wola stosowanie soli litu powoduje inne objawy ze strony gruczołów wydzielania wewnętrznego, z których najbardziej znane to moczówka prosta nerkopochodna i nadczynność przytarczyc [29].

INTERFERON- α

Powodowanie zmian w funkcji gruczołu tarczowego pod wpływem podawania interferonu- α nie stanowi zaskoczenia, jeśli uwzględnimy kierunek działania tego związku. Interferon- α wykazuje bowiem istotny wpływ na układ immunologiczny, objawiający się nasileniem cytotoksyczności komórkowej, uwarunkowanej zwiększeniem ekspresji perforyny w komórkach NK i limfocytach T, jak również przesunięciem odpowiedzi immunologicznej w kierunku odpowiedzi typu Th1 względem odpowiedzi typu Th2 [34]. Interferon- α może również modulować nieprawidłową ekspresję antygenów MHC na tyreocytach (zwiększa ekspresję antygenów klasy I, zmniejsza ekspresję antygenów klasy II) oraz sprzyjać rozwojowi zmian w mikrośrodkowisku komórek tarczycowych predysponujących do immunologicznego uszkodzenia tkanki tarczycowej [35]. Ponadto interferon- α powodować może martwicę tyreocytów na drodze nieimmunologicznej [36]. Wykazano również, iż wykazuje on hamujący wpływ na syntezę, uwalnianie i metabolizm hormonów tarczycy [37]. U zdrowych osób, którym podano interferon- α dochodzi do spadku stężenia TSH i trijodotyroniny oraz wzrost stężenia rewers-trijodotyroniny, konstelacji zmian podobnych do stwierdzanych w euthyroid sick syndrome [38].

Jedną z bardzo ciekawych obserwacji dotyczących terapii interferonem- α jest fakt, iż ryzyko wystąpienia powikłań ze strony gruczołu tarczowego w bardzo istotny sposób zależy od schorzenia wyjściowego. Stąd jest ono znacznie większe w przypadku wirusowego zapalenia wątroby typu C niż wirusowego zapalenia wątroby typu B [39]. Różnice te są obserwowane również w przypadku chorób niezapalnych. W przypadku podawania interferonu- α chorym na rakowiaka lub raka sutka, ryzyko dysfunkcji jest wysokie i oceniane na 20-30% (w niektórych opracowaniach wynosi nawet 50%), podczas gdy w przypadku leczenia interferonem- α nowotworów układu krwiotwórczego ryzyko to jest znacznie mniejsze [38]. W przypadku podłoża zapalnego częściowym tłumaczeniem obserwowanych różnic jest fakt, iż sama obecność zapalenia wątroby typu C wiąże się ze zwiększonym ryzykiem współistnienia schorzenia autoimmunologicznego w tarczycy, gdyż nawet u 20% osób zakażonych wirusem HCV już przed rozpoczęciem leczenia interferonem- α obserwuje się występowanie przeciwciał przeciwtarczycowych [38]. Odsetek ten jest znacznie większy niż w zapaleniu wątroby typu B [40]. Innym tłumaczeniem może być kojarzenie w zapaleniu wątroby typu C interferonu z rybawiryną, która wydaje się zwiększać ryzyko powikłań tarczycowych w przypadku zastosowania terapii skojarzonej w porównaniu z podawaniem samego interferonu- α [41]. Znacznie trudniej wytłumaczyć obserwowane różnice w przypadku podanych powyżej chorób nowotworowych z uwagi na stosunkowo niewielką liczbę badań poświęconych temu zagadnieniu [38]. Brakuje danych przemawiających za tym, iż zawartość jodu w diecie ma jakikolwiek wpływ na częstość i nasilenie objawów ubocznych terapii interferonem- α ze strony tarczycy [37].

Częstość dysfunkcji tarczycy po interferonie- α ocenia się na 1-35%, przy czym wartości z dolnych przedziałów odzwierciedlają najprawdopodobniej niedoszacowanie powikłań tarczycowych tej terapii [37]. Pegylacja interferonu poprawia jego efektywność kliniczną, nie zmieniając przy tym ryzyka uszkodzenia tarczycy [20, 32]. Ryzyko dysfunkcji tarczycy wzrasta z czasem terapii,

ale nie wydaje się wykazywać związku z dawką tego leku [37].

W około 10-40% osób leczonych interferonem- α dochodzi do rozwoju bezobjawowej choroby tarczycy o podłożu autoimmunologicznym, definiowanej jako wystąpienie przeciwciał przeciwtarczycowych, które przed rozpoczęciem terapii były nieobecne, przy braku wykładników klinicznych i laboratoryjnych dysfunkcji hormonalnej [36]. Pomimo przerwania leczenia przeciwciała te wykazują niejednokrotnie tendencję do utrzymywania się [35]. Natomiast najczęstszą manifestacją kliniczną leczenia interferonem- α ze strony tarczycy jest choroba Hashimoto, uważana za najważniejszą przyczynę niedoczynności tarczycy. Ryzyko niedoczynności tarczycy ocenia się na 2-10%, zaś okres od rozpoczęcia terapii interferonem- α do jej wystąpienia wynosi 1-23 miesiące (średnio 4 miesiące) [42]. Obecność przeciwciał przeciwko peroksydazie zwiększa to ryzyko czterokrotnie [42]. W badaniu Roti i wsp. [43] ryzyko klinicznie jawnej choroby Hashimoto w grupie osób z dodatkimi przeciwciałami przeciwtarczycowymi otrzymującymi interferon- α było oceniane na 67% [39]. Z uwagi na pewne podobieństwo do objawów zapalenia wątroby, rozpoznawanie objawowej niedoczynności tarczycy może być nieco opóźnione [35]. Jednak nieobecność przeciwciał nie wyklucza rozwoju choroby Hashimoto pod wpływem interferonu- α , co sugeruje istnienie predyspozycji genetycznej do rozwoju powyższej choroby [36]. Rzadziej natomiast dochodzi do wystąpienia choroby Gravesa-Basedowa, której towarzyszyć może orbitopatia [19]. Jeśli jednak dojdzie do jej rozwoju to obserwowana wówczas nadczynność tarczycy nie wykazuje tendencji do ustępowania nawet pomimo zaprzestania terapii [36]. W niektórych przypadkach choroba Gravesa-Basedowa rozwija się po przejściowym destrukcyjnym zapaleniu tarczycy, a niekiedy nawet następuje po fazie niedoczynności tarczycy [37]. Typ przeciwciał przeciwtarczycowych wydaje się mieć istotne znaczenie w determinacji typu stanu zapalnego w tarczycy. Pacjenci, u których w warunkach wyjściowych występowały przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej, wykazują tendencję albo do nasilania objawów choroby Gravesa-Basedowa, albo też choroby Hashimoto, podczas gdy osoby bez obecności w warunkach wyjściowych przeciwciał wykazują tendencję do rozwoju zapalenia tarczycy [38]. U osób z wyjściową obecnością przeciwciał przeciwtarczycowych ich miano ulega często zwiększeniu, przy czym wzrost miana tych przeciwciał jest większy u kobiet [39]. Natomiast u osób, u których rozwojowi niedoczynności tarczycy nie towarzyszy pojawienie się przeciwciał, ma ona zwykle charakter przejściowy [44]. W przypadku rozwoju niedoczynności tarczycy uzasadnione wydaje się podawanie L-tyroksyny, bez konieczności odstawienia terapii interferonem- α [45].

U prawie połowy pacjentów, u których dochodzi do wystąpienia zapalenia tarczycy, rozwija się ciche zapalenie tarczycy, którego pierwszą manifestacją kliniczną jest destrukcyjne zapalenie tarczycy [19]. Zaczyna się ona fazą nadczynności, po której występują zwykle faza niedoczynności tarczycy i faza normalizacji funkcji tego gruczołu [40]. U osób z wyjściowo dodatkimi przeciwciałami przeciwtarczycowymi niedoczynność może mieć charakter trwały [34]. Sumarycznie jednak sytuacja taka występuje u niecałych 5% osób [44]. U większości pacjentów z destrukcyjnym zapaleniem tarczycy nie obserwuje się występowania przeciwciał przeciwtarczycowych, co przemawia za tym, iż ciche zapalenie tarczycy na tle stosowania

tego leku często nie ma podłoża autoimmunologicznego [20]. Niekiedy jednak pojawiać się mogą przeciwciała, głównie przeciwko tyreoglobulinie [44]. Podobnie jak w innych przypadkach uszkodzenia tyreocyty, zapalenie to charakteryzuje obniżone stężenie TSH współlistniejące ze śladowym wychwytem izotopu w tarczycy [20]. Ciche zapalenie tarczycy może nawracać w przypadku ponownego zastosowania terapii interferonem- α , dlatego w przypadku decyzji o powtórny włączeniu tego leku należy dokładnie monitorować chorego [44]. Choć w większości przypadków nadczynność tarczycy ma wówczas przebieg łagodny, u nielicznych chorych przebieg schorzenia może być znacznie cięższy i uzasadniać wykonanie ablacji radiojodem lub tyreoidektomii przed ponowną próbą zastosowania interferonu [34, 44]. W takich przypadkach uzasadnione jest również odstawienie interferonu- α [45].

W przypadku wystąpienia nadczynności o podłożu destrukcyjnym można również stosować leki β -adrenolityczne [19]. Z uwagi na charakter schorzenia wyjściowego kontrowersyjne jest stosowanie glikokortykoidów, pomimo potencjalnie korzystnego wpływu tych leków na nasilenie objawów nadczynności tarczycy [39]. W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu podawania interferonu- α z racji nadczynności tarczycy wskazane jest po 4-6 tygodniach od zakończenia tego leczenia przeprowadzenie ponownej oceny funkcji tarczycy i w przypadku wykazania eutyroeozy lub niedoczynności tarczycy efektywnie kontrolowanej L-tyroksyną powtórne podjęcie leczenia interferonem (ze względu na udokumentowane jego korzyści w terapii choroby wyjściowej) [37]. W łagodnych przypadkach choroby Gravesa-Basedowa można kontynuować podawanie interferonu- α wraz z niewielką dawką tyreostatyku, jednak gdy schorzenie ma cięższy przebieg należy czasowo przerwać leczenie interferonem do momentu normalizacji funkcji tarczycy w wyniku leczenia definitywnego radiojodem lub postępowania zabiegowego [37].

Uważa się u pacjentów leczonych interferonem- α ocenę stężeń TSH i przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej przeprowadzić należy przed rozpoczęciem leczenia, a następnie, albo co dwa miesiące przy obecności przeciwciał albo cztery razy do roku przy ich braku, ocenia się stężenie TSH [44]. W przypadku wykazania nieprawidłowych jego wartości wskazane jest oznaczenie wolnej tyroksyny i wolnej trijodotyroniny, zaś w przypadku wykazania cech nadczynności tarczycy określenie jej podłoża przez ocenę miana przeciwciał przeciwko receptorowi dla TSH i przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej [44].

LEKI O DZIAŁANIU PRZECIWNOWOTWOROWYM

Inhibitory kinazy tyrozynowej stanowią grupę białek receptorowych o właściwościach enzymatycznych, które blokują miejsce wiązania ATP kinazy tyrozynowej i tym samym zaburzają proces przeniesienia fosforanów z ATP na reszty tyrozynowe białek [46]. Wśród objawów ubocznych tej grupy leków na podkreślenie zasługuje niedoczynność tarczycy. Rozwija się ona najczęściej w następstwie stosowania sunitinibu, w przypadku którego ryzyko to jest duże, gdyż oceniane na 53% to 85% [47]. Jest ono szczególnie wysokie w przypadku raka tarczycy, w którym leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej jest poprzedzone usunięciem tarczycy [20]. Rozwój niedoczynności jest zwykle powolny i - zwłaszcza w przypadku stosowania tego leku przez krótki okres czasu - niedoczynność tarczycy jest najczęściej

odwracalna [48]. W badaniach laboratoryjnych zwraca uwagę współistnienie podwyższonego stężenia TSH z obniżonym stężeniem wolnej trijodotyroniny, podczas gdy stężenia całkowitej i wolnej tyroksyny pozostają zwykle w granicach normy [47]. Niekiedy niedoczynność jest poprzedzona fazą nadczynności tarczycy [48]. Wśród potencjalnych czynników odpowiedzialnych za dysfunkcję tarczycy u chorych otrzymujących inhibitory kinazy tyrozynowych wymienić należy: hamowanie wychwytu jodu przez tyreocyt, wpływ na NIS, hamowanie aktywności peroksydazy w tarczycy, blokowanie efektów pobudzenia tarczycy przez TSH na poziomie jego receptora, jak również - w przypadku sunitinibu - zanik tarczycy w następstwie zmniejszenia unaczynienia gruczołu [47]. W przypadku imatinibu, sorafenibu i motesanibu dochodzi może do zaostrzenia już istniejącej niedoczynności tarczycy i zwiększenia dawki L-tyroksyny, jednak bardzo rzadko dochodzi do rozwoju niedoczynności tarczycy de novo [46]. Uważa się, że objawy te w dużym stopniu stanowią konsekwencję wzrostu aktywności dejodazy typu 3 przyspieszającej rozkład tyroksyny i trijodotyroniny [20]. Z powyższych względów w przypadku stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej należy co 2-3 miesiące dokonywać oceny hormonalnej i ewentualnie modyfikować leczenie L-tyroksyną czy ją włączać [47].

U około 20-50% osób leczonych interleukiną-2, najczęściej z powodu czerniaka, bądź raka nerki, dochodzi do wystąpienia niedoczynności tarczycy, przy czym ryzyko jest szczególnie duże, jeśli stwierdza się u nich obecność przeciwciał przeciw tarczycowym [49, 50]. U niektórych z nich fazę niedoczynności poprzedza krótka najczęściej faza nadczynności tarczycy [49]. W leczeniu niedoczynności zastosowanie znajduje L-tyroksyna, nadczynności zaś zwykle korzystne efekty daje podawanie β -adrenolityków [50].

Denileukin diftitox stanowi białko fuzyjne składające się z fragmentu toksyny błonicznej i wiążącej ligand domeny ludzkiej interleukiny-2, które znajduje zastosowanie w leczeniu skórnych chłoniaków T-komórkowych, chłoniaków niezłośliwych oraz choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po przeszczepie szpiku allogenicznego [42]. Pod wpływem tego leku, zwłaszcza u osób z obecnymi przeciwciałami przeciw tarczycowym, dojść może do rozwoju przejściowej nadczynności tarczycy, w następstwie destrukcji tyreocytów, po której u części chorych rozwijała się faza niedoczynności tego gruczołu [51]. W jej powstawaniu postuluje się udział wewnątrz tarczycowej lizy komórek zapalnych, występujących w zwiększonej liczbie w tarczycy dotkniętej stanem zapalnym, z następczym uwalnianiem cytokin uszkodzających tyreocyt [20]. Stąd sugestia oceny stężenia TSH w warunkach wyjściowych, następnie co miesiąc przez 3 miesiące, a następnie w odstępach 2-3 miesięcznych [42].

Beksaroten jest jedynym powszechnie obecnie stosowanym retinoidem, który znalazł wykorzystanie w terapii chłoniaków skóry zbudowanych z limfocytów T oraz - choć rzadziej - stosowanym w leczeniu raka płuc, sutka czy tarczycy [52]. Najlepiej udokumentowanym efektem tego leku na funkcję tarczycy jest zmniejszanie produkcji TSH przy braku wpływu na syntezę innych hormonów przysadkowych, co przemawia za selektywnym działaniem beksarotenu na poziomie tyreocytów [53]. Wpływ na stężenie TSH ujawnia się wkrótce po rozpoczęciu leczenia i ma najczęściej charakter odwracalny [52]. Beksaroten wydaje się ponadto wykazywać wpływ na hormony tarczycy, obniżając

stężenie tyroksyny i trijodotyroniny, najprawdopodobniej przez nasilenie stopnia dejodacji, sulfatacji, a być może również glukuronizacji tych hormonów [53]. W konsekwencji dochodzić może do rozwoju obrazu klinicznego najbardziej zbliżonego do ośrodkowej niedoczynności tarczycy [52]. W trakcie leczenia niedoczynności tarczycy u osób otrzymujących beksaroten należy pamiętać, iż z racji zwiększonego rozkładu L-tyroksyny dawki tego leku są zwykle 2-3-krotnie większe niż w innych postaciach niedoczynności tarczycy, zaś z uwagi na ośrodkowy charakter niedoczynności skuteczność leczenia jest monitorowana stężeniem wolnej tyroksyny a nie TSH [42].

Alemtuzumab jest humanizowanym przeciwciałem skierowanym przeciwko antygenowi CD52, obecnemu na powierzchni komórek zapalnych, stosowanemu w terapii przewlekłej białaczki limfatycznej, reumatoidalnego zapalenia stawów, a zwłaszcza stwardnienia rozsianego [54]. U co 3 osoby leczonej tym lekiem z racji stwardnienia rozsianego dochodziło po 6-31 miesiącach od włączenia takiej terapii do rozwoju choroby Gravesa-Basedowa [55]. Zwiększone jest ponadto ryzyko wystąpienia niedoczynności tarczycy. Przypuszcza się, iż u podłoża dysfunkcji tarczycy u osób leczonych tym lekiem leżą zaburzenia proporcji limfocytów, w następstwie czego dochodzi do utraty tolerancji w stosunku do własnych antygenów, w okresie pojawienia się naiwnych komórek T, mającego miejsce po polekowej deplekcji limfocytów [54].

Podawanie analogów somatostatyny jest związane z hamowaniem wydzielania TSH i dlatego znajduje wykorzystanie w leczeniu zespołu oporności na hormony tarczycy, jak również w leczeniu gruczolaków tyreotropinowych [56]. Z kolei stosowanie tych leków u osób bez wyjściowych zaburzeń funkcji gruczołu tarczowego zmniejsza amplitudę i pulsacyjność wydzielania TSH, jak również zmniejsza odpowiedź TSH na tyreoliberynę [56]. Może również wpływać na zwiększenie konwersji tyroksyny do trijodotyroniny w stosunku do przekształcenia tego hormonu do trijodotyroniny [53]. Efekt ten jest jednak zwykle przejściowy i nie obserwuje się go zwykle po dłuższym podawaniu tego leku, co oznacza, iż leczenie jest w takich przypadkach zbyt skuteczne [53].

Ośrodkową postać niedoczynności tarczycy opisywano w nielicznych przypadkach osób leczonych ipilimumabem lub tremelimumabem, będących przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko antygenowi CTLA-4. Zwykle współistniała ona z wtórną niedoczynnością nadnerczy i hipogonadyzmem hipogonadotropowym [57].

Niedoczynność tarczycy może ponadto stanowić powikłanie terapii talidomidem, a niekiedy również jego pochodną - lenalidomidem, zaś w jego powstawaniu zwraca się uwagę na zmniejszanie wnikania jodu do tyreocytu, jak również hamowanie wydzielania hormonów tarczycy zmniejszanie unaczynienia tarczycy, indukowanie stanu zapalnego, a być może również bezpośrednie uszkodzenie tyreocytu [42].

LEKI WPŁYWAJĄCE NA METABOLIZM HORMONÓW TARCZYCY

Hormony tarczycy podlegają metabolizmowi w wątrobie, w którym istotne znaczenie przypada cytochromowi P450 [19]. Dlatego związki zwiększające aktywność tego cytochromu, do których należą zwłaszcza leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina, okskarbamazepina, kwas walproinowy, barbitu-

rany), fenylobutazon oraz leki przeciwwgruźlicze (riwampicyna, etambutol) wskutek nasilenia metabolizmu tyroksyny powodować mogą wzrost stężenia TSH i za wyjątkiem fenytoiny wypierającej tyroksynę z połączeń białkowych (i tym samym podwyższającej stężenie wolnej tyroksyny) obniżenie stężenia hormonów tarczycy [53]. U osób bez wyjściowych zaburzeń funkcji tego gruczołu stężenia te mogą mieścić się ciągle w granicach normy, bądź, jeśli ją przekraczają, odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych są niewielkie [45]. Jednak u chorych z wyjściową niedoczynnością tarczycy może dojść do zwiększenia jej nasilenia, zwłaszcza zwiększenia zapotrzebowania na L-tyroksynę [19]. W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano, iż niskim stężeniom hormonów tarczycy u chorych leczonych karbamazepiną, okskarbamazepiną i kwasem walproinowym towarzyszą niskie stężenia TSH, jako wynik zmienionej wrażliwości komórek tyreotropowych na hormonalne sprzężenie zwrotne [53]. Z teoretycznego punktu widzenia odwrotnych zmian w zakresie funkcji tarczycy należałoby oczekiwać w przypadku stosowania inhibitorów cytochromu P450 (makrolidy, fluorowane chinoliny, tetracykliny, inhibitory pompy protonowej, leki przeciwhistaminowe), jednak jak dotąd brakuje przekonujących danych potwierdzających obecność takiego kierunku działania tych leków.

HORMONY PŁCIOWE I REGULUJĄCE AKTYWNOŚĆ OSI PODWZGÓRZOWO-PRZYSADKOWO-GONADALNEJ

Opisywano nieliczne przypadki nadczynności tarczycy na tle stosowania analogów gonadoliberyny, zwłaszcza leuproreliny oraz gosereliny [58, 59]. Wydaje się, że u jej podłoża leżą przynajmniej dwa różne mechanizmy. Po pierwsze, leki te obniżając stężenie estrogenów zmniejszają poziom białka transportowego dla hormonów tarczycy - TBG (thyroxine-binding globulin) i tym samym zwiększają frakcję tyroksyny niezwiązanej z białkami [59]. U osób bez wyjściowych zaburzeń funkcji tarczycy ten kierunek działania analogów gonadoliberyny powoduje jedynie przejściowy wzrost stężenia wolnej tyroksyny i spadek stężenia TSH, który ustępuje w miarę kontynuacji leczenia. Jednak u kobiet otrzymujących endogenną L-tyroksynę może być on bardziej wyrażony i mieć charakter przewlekły [58]. Co ciekawe, bardzo podobne zmiany obserwowano w grupie kobiet leczonych fluoksymesteronem, należącym do grupy androgenów, czyli hormonów obniżających wytwarzania TBG [58]. Inny mechanizm nadczynności tarczycy na tle stosowania analogów gonadoliberyny to indukowanie przez te leki cichego zapalenia tarczycy, co tłumaczy przejściowy charakter nadczynności tarczycy u takich chorych [58].

W przeciwieństwie do analogów gonadoliberyny stosowanie estrogenów drogą doustną było związane z ryzykiem zaostrzenia niedoczynności tarczycy jedynie w grupie z wyjściowo stwierdzaną niedoczynnością tarczycy [20]. Za rolę udziału w tym efekcie stymulującego wpływu estrogenów na syntezę TBG przemawia nieobecność podobnego działania estrogenów w przypadku ich podawania drogą przekskorną [20].

LEKI WYKAZUJĄCE WPŁYW NA UKŁAD DOPAMINERGICZNY

W przypadku pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej należy pamiętać o możliwości indukowania

dysfunkcji tarczycy w wyniku stosowania dopaminy. Związek ten bowiem wykazuje zdolność obniżania stężenia TSH oraz wytwarzania tyroksyny, przy czym zmiany pojawiają się w ciągu 24-godzin od chwili rozpoczęcia wlewu. Obniżenie stężenia TSH stanowi konsekwencję wpływu pobudzenia receptorów dopaminergicznych w przysadce, ponieważ stymulacja tych receptorów w podwzgórze jest związana z niewielkim pobudzeniem wydzielania tyreoliberyny [53]. Czas trwania wlewu koreluje ze stężeniem trijodotyroniny [11]. Zmiany ustępują w ciągu 24-godzin od zaprzestania podawania dopaminy i wymagają różnicowania z euthyroid sick syndrome, co może być trudne z uwagi na niewykluczoną rolę dopaminy w powstawaniu tego powikłania, jak również z uwagi na możliwość nakładania się wpływu farmakoterapii na powyższe schorzenie [11]. Podobny efekt obserwowany jest również po zastosowaniu agonistów dopaminy, zwłaszcza bromokryptyny [53]. Natomiast odwrotny kierunek zmian stężeń TSH, to znaczy ich wzrost, wykazywało stosowanie leków działających dopaminolitycznie, takich jak neuroleptyki, metoklopramid oraz domperidon [45, 50].

GLUKOKORTYKOIDY

Wpływ glukokortykoidów na funkcję tarczycy jest złożony i obejmuje hamowanie sekrecji TSH, najprawdopodobniej wtórne do zmniejszenia wydzielania tyreoliberyny w podwzgórze, jak również hamowanie konwersji tyroksyny do trijodotyroniny [50]. W wyniku stosowania tych leków dochodzi więc do obniżenia stężenia TSH oraz wolnej trijodotyroniny, którym niekiedy towarzyszą podwyższone stężenia wolnej tyroksyny. Uważa się, iż wahania stężeń endogennych glukokortykoidów odpowiadać mogą za dobowe wahania stężeń TSH. Brakuje jednak przekonujących danych za znaczeniem praktycznym tego wpływu, za czym może świadczyć fakt, że nawet w ciężkich postaciach choroby Cushinga oraz w warunkach przewlekłego stosowania glukokortykoidów nie obserwuje się wykładników klinicznych dysfunkcji tarczycy [50].

INNE LEKI

Niektóre leki, do których należą: inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H₂, sukralfat, wodorotlenek glinu, żywice jonowymiennie, węglan wapnia oraz siarczan żelaza, upośledzają wchłanianie egzogennej L-tyroksyny ze światła przewodu pokarmowego i tym samym powodować mogą ujawnienie się niedoczynności tarczycy uprzednio efektywnie kontrolowanej przez podawanie L-tyroksyny [20]. W takich przypadkach poprawę przynosi wydłużenie odstępu czasowego pomiędzy podaniem L-tyroksyny a zastosowaniem powyższych leków lub zwiększenie dawki L-tyroksyny [45].

Przejściowy wzrost stężenia wolnej tyroksyny jest stwierdzany po podaniu nawet niewielkich dawek heparyny (zarówno niefrakcjonowanej jak i drobnocząsteczkowej) [60]. Wynika on z wypierania tyroksyny z jego połączeń białkowych (zwłaszcza z albuminami) przez wolne kwasy tłuszczowe, powstające w wyniku stymulowania przez heparynę aktywności lipazy lipoproteinowej. Stąd ocena stężenia wolnej tyroksyny powinna być przeprowadzona po co najmniej dziesięciogodzinnej przerwie od podania ostatniej dawki heparyny [60].

Furosemid podawany w dawkach powyżej 80 mg powoduje przejściowy wzrost stężenia wolnej tyroksyny i spadek stężenia

całkowitej tyroksyny [61]. W przypadku podawania przewlekłego tego leku całkowite stężenie tyroksyny ulega obniżeniu, podczas gdy stężenie wolnej tyroksyny ulega normalizacji [61].

Klofibrat, 5-fluorouracyl i heroina zwiększają syntezę TBG i tym samym podwyższają stężenie całkowitych hormonów tarczycy, któremu towarzyszą jednak prawidłowe stężenia TSH i najczęściej prawidłowe stężenia wolnych hormonów tarczycy [19].

PODSUMOWANIE

Jak przedstawiono to w artykule wpływ leków na funkcję gruczołu tarczowego jest wielokierunkowy. Zaburzają one wnikanie jodu do tyreocytów, wytwarzanie hormonów tyroksyny i trijodotyroniny, wydzielanie tych hormonów przez tyreocyty, a niekiedy również modyfikują czynność tarczycy na poziomie przysadki i/lub podwzgórza. Choć istnieją istotne odmienności pomiędzy poszczególnymi lekami najczęściej ich wpływ na funkcję tarczycy jest wyraźniej zaznaczony u chorych z istniejącą patologią gruczołu tarczowego, zwłaszcza przebudową guzkową, autoimmunologicznymi chorobami tarczycy oraz chorych po leczeniu ablacyjnym, niż u osób z prawidłową funkcją i masą tego gruczołu. Wydaje się więc uzasadnione, by w przypadku udokumentowanego schorzenia tarczycy włączenie farmakoterapii poprzedzać oceną funkcji gruczołu tarczowego, a następnie przeprowadzać okresowe badania kontrolne, zwłaszcza stężenia TSH, nawet wówczas, gdy w warunkach wyjściowych funkcja tarczycy jest wyrównana. Trzeba pamiętać, iż niewielkie zmiany aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej niejednokrotnie nie mają istotnego znaczenia klinicznego, jednak w każdym takim przypadku należy brać pod uwagę możliwość jatrogennego działania leku i uwzględnić ją w diagnostyce różnicowej obserwowanych zmian w oznaczeniach hormonalnych. Leczenie jatrogennej niedoczynności tarczycy nie wymaga zwykle konieczności odstawienia leku, choć niekiedy do osiągnięcia stanu eutyreozy potrzebne jest stosowanie większych dawek L-tyroksyny. Większy problem stanowi postępowanie w jatrogennej nadczynności tarczycy, która w nielicznych przypadkach uzasadnia rezygnację ze stosowanego leczenia, albo jego odroczenie do czasu uzyskania wyrównania hormonalnego w następstwie podawania radiojodu lub postępowania zabiegowego.

PIŚMIENNICTWO

- Han T.S., Williams G.R., Vanderpump M.P.: Benzofuran derivatives and the thyroid. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2009, 70, 2-13.
- Rajeswaran C., Shelton R.J., Gilbey S.G.: Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Swiss Med. Wkly* 2003, 133, 579-585.
- Martino E., Bartalena L., Bogazzi F., Braverman L.E.: The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr. Rev.* 2001, 22, 240-254.
- Eskes S.A., Wiersinga W.M.: Amiodarone and thyroid. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 23, 735-751.
- Cardenas G.A., Cabral J.M., Leslie C.A.: Amiodarone induced thyrotoxicosis: diagnostic and therapeutic strategies. *Cleve. Clin. J. Med.* 2003, 70, 624-631.
- Cohen-Lehman J., Dahl P., Danzi S., Klein I.: Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010, 6, 34-41.
- Bogazzi F., Tomisti L., Bartalena L., Aghini-Lombardi F., Martino E.: Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J. Endocrinol. Invest.* 2012, 35, 340-348.
- Klein I., Danzi S.: Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007, 116, 1725-1735.
- Loh K.C.: Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad. Med. J.* 2000, 76, 133-140.
- Ursella S., Testa A., Mazzone M., Gentiloni Silveri N.: Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2006, 10, 269-278.
- Thomas Z., Bandali F., McCowen K., Malhotra A.: Drug-induced endocrine disorders in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2010, 38 (6 Suppl.), S219-S230.
- Padmanabhan H.: Amiodarone and thyroid dysfunction. *South Med. J.* 2010, 103, 922-930.
- Tsang W., Houlden R.L.: Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can. J. Cardiol.* 2009, 25, 421-424.
- Bogazzi F., Bartalena L., Martino E.: Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, 95, 2529-2535.
- Basaria S., Cooper D.S.: Amiodarone and the thyroid. *Am. J. Med.* 2005, 118, 706-714.
- Newman C.M., Price A., Davies D.W., Gray T.A., Weetman A.P.: Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart* 1998, 79, 121-127.
- Daniels G.H.: Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 3-8.
- Piga M., Serra A., Boi F., Tanda M.L., Martino E., Mariotti S.: Amiodarone-induced thyrotoxicosis. A review. *Minerva Endocrinol.* 2008, 33, 213-228.
- Berberoglu M.: Drugs and thyroid interaction. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2003, 1 (Suppl. 2), 251-256.
- Barbesino G.: Drugs affecting thyroid function. *Thyroid* 2010, 20, 763-770.
- Leung A.M., Braverman L.E.: Iodine-induced thyroid dysfunction. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2012, 19, 414-419.
- Iskandar S.B., Jordan R.M., Peiris A.N.: Treating amiodarone-induced thyrotoxicosis with radioactive iodine. *Tenn. Med.* 2004, 97, 408-410.
- Bogazzi F., Bartalena L., Cosci C.: Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 1999-2002.
- Braverman L.E.: Effects of iodine on thyroid function in man. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 1991, 102, 143-151.
- Markou K., Georgopoulos N., Kyriazopoulou V., Vagenakis A.G.: Iodine-induced hypothyroidism. *Thyroid* 2001, 11, 501-510.
- Bou Khalil R., Richa S.: Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. *Clin. Neuropharmacol.* 2011, 34, 248-255.
- Kibirige D., Luzinda K., Ssekitooleko R.: Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid Res.* 2013, 6, 3-8.
- Grandjean E.M., Aubry J.M.: Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. *CNS Drugs* 2009, 23, 397-418.
- Giusti C.F., Amorim S.R., Guerra R.A., Portes E.S.: Endocrine disturbances related to the use of lithium. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2012, 56, 153-158.
- Ng Y.W., Tiu S.C., Choi K.L. i wsp.: Use of lithium in the treatment of thyrotoxicosis. *Hong. Kong. Med. J.* 2006, 12, 254-259.
- Bocchetta A., Loviselli A.: Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 2006, 2, 23-27.
- Lazarus J.H.: Lithium and thyroid. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 23, 723-733.
- Perrild H., Hegedüs L., Baastrup P.C., Kayser L., Kastberg S.: Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. *Am. J. Psychiatry* 1990, 147, 1518-1521.
- Oppenheim Y., Ban Y., Tomer Y.: Interferon induced Autoimmune Thyroid Disease (AITD): a model for human autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2004, 3, 388-393.
- Prummel M.F., Laurberg P.: Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2003, 13, 547-551.
- Tomer Y.: Hepatitis C and interferon induced thyroiditis. *J. Autoimmun.* 2010, 34, J322-J326.

37. **Carella C., Mazziotti G., Amato G., Braverman L.E., Roti E.:** Interferon-alpha-related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 3656-3661.
38. **Chan W.B., Chow C.C., Cockram C.S.:** Interferon alpha treatment and endocrine disease. *J. R. Soc. Med.* 2003, 96, 481-485.
39. **Tomer Y., Menconi F.:** Interferon induced thyroiditis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 23, 703-712.
40. **Menconi F., Hasham A., Tomer Y.:** Environmental triggers of thyroiditis: hepatitis C and interferon- α . *J. Endocrinol. Invest.* 2011, 34, 78-84.
41. **Andrade L.J., Atta A.M., Atta M.L., Mangabeira C.N., Paraná R.:** Thyroid disorders in patients with chronic hepatitis C using interferon-alpha and ribavirin therapy. *Braz. J. Infect. Dis.* 2011, 15, 377-381.
42. **Hamnvik O.P., Larsen P.R., Marqusee E.:** Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011, 103, 1572-1587.
43. **Roti E., Minelli R., Giuberti T. i wsp.:** Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am. J. Med.* 1996, 101, 482-487.
44. **Tomer Y., Blackard J.T., Akeno N.:** Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2007, 36, 1051-1066.
45. **Saikia U.K., Saikia M.:** Drug-induced thyroid disorders. *J. Indian Med. Assoc.* 2006, 104, 583-587.
46. **Brown R.L.:** Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: incidence, etiology, and management. *Target Oncol.* 2011, 6, 217-226.
47. **Zygulska A.L., Krzemieniecki K., Sowa-Staszczak A.:** Hypothyroidism during treatment with tyrosine kinase inhibitors. *Endokrynol. Pol.* 2012, 63, 302-306.
48. **Vetter M.L., Kaul S., Iqbal N.:** Tyrosine kinase inhibitors and the thyroid as both an unintended and an intended target. *Endocr. Pract.* 2008, 14, 618-624.
49. **Kroemer G., Francese C., Martínez C.:** The role of interleukin 2 in the development of autoimmune thyroiditis. *Int. Rev. Immunol.* 1992, 9, 107-123.
50. **George J., Joshi S.R.:** Drugs and thyroid. *J. Assoc. Physicians India* 2007, 55, 215-223.
51. **Ghori F., Polder K.D., Pinter-Brown L.C. i wsp.:** Thyrotoxicosis after denileukin diftitox therapy in patients with mycosis fungoides. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, 2205-2208.
52. **Smit J.W., Stokkel M.P., Pereira A.M., Romijn J.A., Visser T.J.:** Bexarotene-induced hypothyroidism: bexarotene stimulates the peripheral metabolism of thyroid hormones. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 2496-2499.
53. **Haugen B.R.:** Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 23, 793-800.
54. **Weetman A.:** Immune reconstitution syndrome and the thyroid. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 23, 693-702.
55. **Coles A.J., Wing M., Smith S. i wsp.:** Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet* 1999, 354, 1691-1695.
56. **Zatelli M.C., degli Uberti E.C.:** Somatostatin receptors: from basic science to clinical approach--thyroid. *Dig. Liver Dis.* 2004, 36 (Suppl. 1), S86-S92.
57. **Corsello S.M., Barnabei A., Marchetti P., De Vecchis L., Salvatori R., Torino F.:** Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013 Mar 7.
58. **Kasayama S., Miyake S., Samejima Y.:** Transient thyrotoxicosis and hypothyroidism following administration of the GnRH agonist leuprolide acetate. *Endocr. J.* 2000, 47, 783-785.
59. **van Bon A.C., Wiersinga W.M.:** Goserelin-induced transient thyrotoxicosis in a hypothyroid woman on L-thyroxine replacement. *Neth. J. Med.* 2008, 66, 256-258.
60. **Laji K., Rhidha B., John R., Lazarus J., Davies J.S.:** Abnormal serum free thyroid hormone levels due to heparin administration. *QJM* 2001, 94, 471-473.
61. **Stockigt J.R., Topliss D.J.:** Assessment of thyroid function during high-dosage furosemide therapy. *Arch. Intern. Med.* 1989, 149, 973-974.

ADRES DO KORESPONDENCJI:**Robert Krysiak**

Klinika Chorób Wewntrznych i Farmakologii Klinicznej

Katedry Farmakologii

lskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

40-752 Katowice, ul. Medyków 18

tel./fax (32) 252-39-02

e-mail: r.krysiak@interia.pl

Prac nadeslano: 4.04.2013 r.

Przyjto do druku: 11.06.2013 r.

Łuszczyca i schorzenia współistniejące – przegląd piśmiennictwa

Psoriasis and comorbidity – literature review

Agnieszka Owczarczyk-Saczonek¹, Roman Nowicki²

¹Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie

²Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Łuszczyca jest obecnie uważana za chorobę ogólnoustrojową. Coraz więcej badań nad etiopatogenezą schorzenia wskazuje na związek z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak: otyłość, cukrzyca i choroby sercowo-naczyniowe. Łuszczyca okazuje się być czynnikiem ryzyka rozwoju tych chorób. Dlatego zaproponowano pojęcie „marszu łuszczycowego” dla wyjaśnienia wpływu ciężkich postaci łuszczycy na rozwój chorób sercowo-naczyniowych. Liczne badania epidemiologiczne dowodzą częstszego współistnienia zaburzeń metabolicznych (insulinooporności, dyslipidemii aterogennej, otyłości, nadciśnienia tętniczego i chorób układu sercowo-naczyniowego) u chorych zwłaszcza z ciężkim przebiegiem łuszczycy. Dodatkowo stwierdza się u nich częstsze występowanie zaburzeń autoimmunologicznych, nowotworów. Sam fakt dotknięcia chorobą jaką jest łuszczyca, powoduje zaburzoną samoocenę, zaburzenia depresyjne i jest źródłem stresu dla chorych sprawiając, że częściej sięgają oni po alkohol i papierosy.

SŁOWA KLUCZOWE: łuszczyca, zespół metaboliczny, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia

ABSTRACT

Nowadays we know that psoriasis is more than “skin deep”: it is considered a systemic disease. An increasing number of studies on the pathogenesis of psoriasis have shown that this disease is associated with metabolic disorders such as obesity, diabetes and cardiovascular diseases. Psoriasis appears to be a risk factor for the development of these diseases. That is why the concept of “psoriatic march” was proposed to demonstrate that severe psoriasis may cause cardiovascular diseases. Many epidemiological studies have shown frequent coexistence of metabolic syndrome (insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, obesity, hypertension and diseases of the cardiovascular system) in patients with severe course of psoriasis. Additionally, we observe a frequent coexistence of autoimmune disorders and cancers in patients with psoriasis. Suffering from psoriasis causes impaired self-esteem and depressive disorders. It is a source of stress for the patients, making them more likely to use alcohol or cigarettes.

KEY WORDS: psoriasis, metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia

Wiad Lek 2014, 65 (1), 30-37

WSTĘP

Łuszczyca jest obecnie uważana za chorobę ogólnoustrojową. Coraz więcej badań nad etiopatogenezą schorzenia wskazuje na związek z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak: otyłość, cukrzyca i choroby sercowo-naczyniowe. Łuszczyca okazuje się być czynnikiem ryzyka rozwoju tych chorób [1, 2, 3, 4]. Dlatego zaproponowano pojęcie „marszu łuszczycowego” dla wyjaśnienia wpływu ciężkich postaci łuszczycy na rozwój chorób sercowo-naczyniowych [2]. Ogólnoustrojowy stan zapalny towarzyszący łuszczycy, podsyćany przez cytokiny prozapalne i adipokiny produkowane przez tkankę tłuszczową trzewną, prowadzi do rozwoju insulinooporności, uszkodzenia komórek śródbłonna. Dysfunkcja śródbłonna predysponuje do powsta-

wania blaszek miażdżycowych i szybszego rozwoju incydentów sercowo-naczyniowych [2].

Występowanie jednego lub wielu zaburzeń współistniejących z daną chorobą (*comorbidity*), jest przedmiotem zainteresowania różnych dziedzin medycyny. Często jest to związane z istnieniem wspólnej ścieżki patogenetycznej. Klasycznym przykładem jest współistnienie łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów [5]. Prawie połowa pacjentów powyżej 65. r.ż. chorych na łuszczycę ma co najmniej trzy choroby współistniejące [6].

1. ZESPÓŁ METABOLICZNY

Zespół metaboliczny to kompleks powiązanych ze sobą czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych CVD

(*cardiovascular diseases*), do których należą: otyłość brzuszna, hiperglikemia, dyslipidemia i podwyższone ciśnienie krwi.

Przeprowadzono wiele badań oceniających występowanie łuszczycy i zespołu metabolicznego, które wykazały znacznie częstsze występowanie zespołu metabolicznego u chorych z łuszczycą, zwłaszcza z postaciami o ciężkim przebiegu [7-11]. W przekrojowym, włoskim badaniu *Gisondi i wsp.* współistnienie zespołu metabolicznego (wg kryteriów *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) stwierdzono u 30,1% pacjentów z łuszczycą, a u chorych na inne schorzenia dermatologiczne u 20,6%. Dodatkowo wykazano, że tylko hipertrójglicerydemia i otyłość brzuszna znacznie częściej występowały u pacjentów z łuszczycą, a współistnienie zespołu metabolicznego nie było zależne od nasilenia zmian na skórze [8, 9]. W badaniach niemieckich *Sommer i wsp.* wśród hospitalizowanych pacjentów z łuszczycą wykazano znacznie większe ryzyko współistnienia zespołu metabolicznego (ocenianego wg kryteriów WHO) w porównaniu z pacjentami chorującymi na czerniaka (OR 5,92). Dodatkowo stwierdzono zwiększone ryzyko cukrzycy (OR 2,48), nadciśnienia tętniczego (OR 3,27), hiperlipidemii (OR 2,09), oraz choroby wieńcowej (OR 1,95). Pacjenci z łuszczycą częściej nadużywali alkoholu (OR 3,33) i palili papierosy (OR 2,96) w stosunku do populacji ogólnej [12]. Kolejne przekrojowe badanie przeprowadzono wśród 16 851 pacjentów chorych na łuszczycę, grupę kontrolną stanowiło 48 681 osób zarejestrowanych w *Clalit Health Services* w Izraelu. Wykazano u 13,8% pacjentów z łuszczycą występowanie cukrzycy w porównaniu do grupy kontrolnej, w której cukrzyca występowała u 7,3% chorych, nadciśnienia tętniczego u 27,5% vs 14,4%, otyłości 8,4% vs 3,6%, choroby niedokrwiennej serca 14,2% vs 7,1%. Ponadto łuszczyca była związana z zespołem metabolicznym (OR 1,3) [7].

Bardzo interesujące wnioski wynikają z badań *Neimanna*, przeprowadzonych w populacji brytyjskiej, wykazał on brak istotnych statystycznie zależności występowania zaburzeń metabolicznych u pacjentów z łagodną postacią łuszczycy. Po przebadaniu 3854 chorych z ciężką postacią i 127 706 z łagodną łuszczycą, porównując z grupą kontrolną, wyniki były następujące: występowanie cukrzycy (7,1%, 4,4%, 3,3%), nadciśnienia tętniczego (20%, 14,7%, 11,9%), hiperlipidemii (6%, 4,7%, 3,3%), otyłości (20,7%, 15,8%, 13,2%), palenia tytoniu (30,1%, 28%, 21,3%) [11].

W grudniu 2010 r. ogłoszono raport przekrojowego badania *National Health and Nutrition Examination Survey*, przeprowadzonego w latach 2003 do 2006 w Stanach Zjednoczonych. Przebadano osoby w wieku 20 do 59 lat. Oceniono cechy zespołu metabolicznego wg kryteriów *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*. Wśród chorych z łuszczycą częstość występowania zespołu metabolicznego wynosiła 40% (kobiety 47,9%, mężczyźni 30,6%) w porównaniu do 23% w grupie kontrolnej. Dodatkowo u chorych otyłość brzuszną stwierdzono u 63%, hipertrójglicerydemie u 44%, podwyższony LDL u 34%. Zaobserwowano, że tylko u 13% osób z łuszczycą nie wystąpiła żadna z cech zespołu metabolicznego, a u 28% w grupie kontrolnej [10].

Pojedyncze doniesienia nie potwierdzają tego związku. W japońskich badaniach *Takahashi i wsp.* nie znaleziono zależności pomiędzy nasileniem zmian łuszczykowych oraz czasem trwania choroby a współistnieniem zespołu metabolicznego

[13]. Podobnie w badaniach tureckich nie zanotowano takiego związku, analizując dane 250 pacjentów, u których zespół metaboliczny stwierdzono w 30,8% (wiek badanych 18-85 lat), a w populacji kontrolnej ludności tureckiej aż u 34,8% [14]. Badacze koreańscy nie stwierdzili częstszego występowania zespołu metabolicznego w grupie 682 chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Co ciekawe, osoby chore na łuszczycę, u których występował zespół metaboliczny, były znacznie starsze (średnia wieku 53,3 lat) w stosunku do chorych bez zespołu metabolicznego (średnia wieku badanych wynosiła 39,5 lat) [15]. Również badania hinduskie *Pereiry i wsp.* nie potwierdziły takiej korelacji, a grupę badaną stanowiły głównie osoby chore na łuszczycę w wieku 35-44 lat [16].

2. OTYŁOŚĆ

Otyłość polega na nadmiernej kumulacji tkanki tłuszczowej białej, przekraczającej 20% całkowitej masy ciała mężczyzn i 25% kobiet. Prosty wskaźnik oceny otyłości jest BMI (*Body Mass Index*), czyli wskaźnik Queteleta. Wartości 25,0 do 29,9 odpowiadają nadwadze, 30,0 do 39,0 otyłości i powyżej 40,0 otyłości olbrzymiej wg WHO [17, 18]. Częstość występowania otyłości w łuszczycy według różnych autorów wynosi od 15,8% do 20,7% [11].

Otyłość jest zaburzeniem w którym istotną rolę odgrywiają prozapalne czynniki, istotne również w patogenezie zmian łuszczykowych: TNF- α , IL-6 oraz CRP [18].

Liczne badania potwierdzają związek otyłości i łuszczycy, a nawet wysuwane są hipotezy, że otyłość może być czynnikiem rozwoju łuszczycy. Zwiększony wskaźnik BMI 26-29 nieznacznie zwiększa ryzyko wystąpienia łuszczycy, natomiast otyłość (BMI>29) zwiększa to ryzyko ponad 2-krotnie [19]. Ponadto redukcja masy ciała poprawia przebieg choroby [20, 21]. Okazuje się również, że zmniejszenie masy ciała o 5-10% poprawia odpowiedź terapeutyczną zmian łuszczykowych na leczenie cyklosporyną A u pacjentów otyłych. Dlatego zastosowanie niskokalorycznej diety może stanowić uzupełnienie terapii chorych z łuszczycą [22].

Lindgaard po raz pierwszy opisał związek występowania otyłości z łuszczycą, badając 159 200 osób w ciągu 10-letniej obserwacji [23]. Duże badanie kohortowe, przeprowadzone wśród 78 626 pielęgniarek w Stanach Zjednoczonych z 14-letnią obserwacją, z aktualizacją BMI co 2 lata, wykazały, że wzrost tkanki tłuszczowej i przyrost masy ciała są silnym czynnikiem rozwoju łuszczycy [24]. Podobne wyniki przyniosło badanie wykonane u pacjentów zarejestrowanych w *General Practice Research* w Wielkiej Brytanii – dokonano oceny 4000 pacjentów z łuszczycą. W przypadku ciężkiej łuszczycy korelacja była silniejsza (OR 1,8), niż w łagodnych postaciach łuszczycy (OR 1,3) [1, 23]. Badania *Herrona i wsp.* w grupie 500 chorych w Utah również potwierdziły częstsze występowanie otyłości u pacjentów z łuszczycą – 34% vs grupa kontrolna – 15%, ale nie znaleziono związku otyłości z rozwojem łuszczykowego zapalenia stawów [25]. Badania *Gottlieb* wykazują dwukrotnie częstsze występowanie otyłości u chorych w porównaniu z grupą kontrolną, szczególnie z ciężkim przebiegiem łuszczycy [11, 20, 25].

W badaniu populacji chińskiej obecność otyłości i antygeny HLA-Cw6 zwiększa ryzyko rozwoju łuszczycy 35-krotnie w porównaniu z osobami szczupłymi i bez tego antygeny [26].

Otyłość w łuszczycy może być spowodowana zmniejszeniem aktywności fizycznej spowodowanym uczuciem napiętnowania społecznego, bądź współistnieniem łuszczycowego zapalenia stawów, depresją, zwiększonym spożyciem alkoholu [20].

3. CUKRZYCA

Zmniejszona wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę (insulinooporność) stanowi niezbędny, patogenetyczny element rozwoju zespołu metabolicznego. U 95% pacjentów spełniających wszystkie jego kryteria występuje oporność tkanek na insulinę [27]. Nowy styl życia, wykreowany przez postęp cywilizacyjny, związany z nadmiernym spożywaniem pokarmów, przy niedostatecznej aktywności fizycznej, sprzyja odkładaniu się tłuszczu i powstaniu otyłości wisceralnej, która indukuje insulinooporność [27]. Dodatkowo TNF- α , główna cytokina prozapalna związana z łuszczycą i wydzielana również przez adipocyty w otyłości, prowadzi do oporności tkanek na insulinę [28]. TNF- α zaburza działanie insuliny poprzez inhibicję kinazy tyrozynowej jej receptora [23, 28, 29].

Pierwsze doniesienie o współistnieniu łuszczycy z hiperglikemią opublikował *Incedaye* już w 1938 r. Stwierdził on u 19% chorych nieprawidłową krzywą cukrową, a u 46% obecność hiperglikemii [30]. Kilka kolejnych badań przekrojowych potwierdza ten związek. W retrospektywnych obserwacjach *Lyncha* z 1967 r stwierdzono u 29% chorych z łuszczycą nieprawidłowy poziom glukozy we krwi [31]. Polskie badania *Seneczki* potwierdziły tę korelację w łuszczycy objawowej, natomiast w miarę ustępowania objawów klinicznych pod wpływem leczenia dochodziło do normalizacji glikemii w surowicy krwi [32]. W innych badaniach polskich *Grzybowski i wsp.* stwierdzili statystycznie znamienne wzrost stężenia glukozy, insuliny, peptydu C i kwasu moczowego u chorych na łuszczycę, co powoduje szybszy rozwój zespołu metabolicznego. Zaburzenia te korelowały z czasem trwania i nasileniem zmian chorobowych, natomiast w wyniku leczenia, wraz z ustępowaniem wykwitów chorobowych, ulegały stopniowej normalizacji [27, 33].

Wcześniej wspomniane brytyjskie badania *Neimann* potwierdzają współistnienie cukrzycy u pacjentów z ciężką łuszczycą w 7,1%, łagodną w 4,4%, w porównaniu z grupą kontrolną 3,3% [11]. Nowsze badania brytyjskie *Brauchli i wsp.* sugerują nieznacznie większe ryzyko zachorowania na cukrzycę u chorych z łuszczycą (OR 1,36), a ryzyko zwiększa się w przypadku długiego czasu choroby, większego nasilenia zmian i stosowania leczenia systemowego (OR 2,56). Najbardziej zagrożeni wystąpieniem cukrzycy byli pacjenci z łuszczycą o wyższym BMI (OR 2,02) [34]. Badania przeprowadzone w Europie Środkowej wskazują na ścisły związek łuszczycy z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, występujący częściej u kobiet, niż u mężczyzn [11, 20]. Słaby, ale statystycznie istotny związek, nasilenia zmian łuszczycowych (PASI) z markerami insulinooporności (wydzielanie insuliny, poziom rezystyny) stwierdzono w badaniach [35]. Natomiast duże badanie izraelskie przeprowadzone u dzieci, wykazało silny związek występowania cukrzycy u chłopców do lat 5, chorujących na łuszczycę [11].

W niektórych badaniach nie wykazano statystycznego związku występowania zmian łuszczycowych z insulinoopornością i cukrzycą t. 2 [36]. Badania *Janusz i wsp.* wykazały, co prawda, podwyższone poziomy insuliny w surowicy krwi u chorych, ale nie były to statystycznie istotne różnice [37].

4. ZABURZENIA LIPIDOWE

Zaburzenia składu lipidów w surowicy krwi pod postacią aterogenicnej dyslipidemii są istotnym elementem zespołu metabolicznego. Charakteryzuje się ona podwyższonym stężeniem trójglicerydów, obniżonym stężeniem frakcji HDL cholesterolu oraz obecnością VLDL i niekiedy podwyższeniem LDL [38].

W łuszczycy stwierdza się nieprawidłowości w metabolizmie kwasów tłuszczowych, peroksydacji lipidów i lipoprotein. Zdrowa skóra wydziela 85 mg cholesterolu w ciągu 24 godzin, podczas gdy pacjent z łuszczycą traci 1-2 g w tym samym czasie [3, 39]. Stan zapalny w łuskach łuszczycowych prowadzi do uwalniania reaktywnych form tlenu, produkowanego przez mieloperoksydazy i enzymy proteolityczne leukocytów. Powstający stres oksydacyjny powoduje oksydację białek i lipidów, między innymi utlenianie LDL do oxy-LDL (modyfikowane oksydacyjne lipoproteiny), prowadząc do zniszczenia błony komórkowej i tym samym uszkodzenia komórek [39, 40]. Dodatkowo stan zapalny, rozwijający się w zmianach łuszczycowych, jest związany z uwalnianiem dużych ilości TNF α , IL-6, które działając na adipocyty powodują uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych, cholesterolu, trójglicerydów [20]. Konsekwencją tych zaburzeń jest znacząco wyższe stężenie trójglicerydów, cholesterolu całkowitego (w tym LDL i VLDL) w surowicy krwi, co stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [20, 41]. Z drugiej strony zaburzenia lipidowe występują u chorych już przy pierwszych stwierdzanych objawach na skórze, co może sugerować, że są predysponującym czynnikiem wysiewu zmian łuszczycowych [20, 41]. U chorych z łuszczycą stwierdzono również obniżenie aktywności receptora cząsteczek LDL na powierzchni fibroblastów. Prowadzi to do wzrostu frakcji LDL i apolipoproteiny B w surowicy, co sprzyja rozwojowi miażdżycy [27]. Badania *Rocha-Pereira* potwierdzają zaburzenia lipidowe, zależne od stopnia nasilenia zmian łuszczycowych. Dodatkowo zwracają uwagę na aterogenną rolę stresu oksydacyjnego u chorych [42].

Badania tureckie 84 pacjentów z łuszczycą, w porównaniu z 40-osobową grupą kontrolną dopasowaną według płci i wieku, wykazały wyższe poziomy cholesterolu całkowitego, trójglicerydów i LDL, a niższe HDL. Różnice te były zależne od płci: u mężczyzn nie obserwowano różnic we frakcji HDL, a u kobiet nie wykazano istotnych różnic w stężeniu cholesterolu całkowitego, trójglicerydów i LDL [39]. Dodatkowo kilka badań przeprowadzonych u chorych ze spondyloartropatiami potwierdziło te obserwacje [1, 7, 12]. Podobnie w badaniach polskich *Toruniowa* i *Pietrzak* wykazały zależność między zaburzeniami lipidowymi a rozległością zmian skórnych [3, 43]. Zaburzenia lipidowe występują już u dzieci chorych na łuszczycę. Badania *Ferretti i wsp.* wykazały wzrost całkowitego cholesterolu z obniżeniem frakcji HDL u 30 badanych dzieci [31].

Natomiast w badaniu 285 pacjentów z łuszczycą łagodną, przeprowadzonym wśród szwedzkich pacjentów, stwierdzono tylko niewielkie podwyższenie stężenia cholesterolu i lipoprotein, a średnie stężenie HDL było nawet wyższe niż w grupie kontrolnej [41]. Podobne rozbieżności zaobserwował *Jones i wsp.* oceniając pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów: obserwowano u chorych statystycznie niższe stężenie HDL, a wyższe LDL [44], natomiast w badaniach *Kimhi i wsp.* wyniki nie różniły się od populacji ogólnej [45]. Również w badaniach *Pereira i wsp.*, przeprowadzone u pacjentów z łuszczycą, obejmujące

głównie osoby w wieku 35- 44 r.ż., nie wykazały istotnych statystycznie różnic w lipidogramie oraz zwiększonej częstości występowania zespołu metabolicznego w porównaniu z grupą kontrolną [16].

Terapia systemowa łuszczycy może przyczynić się dodatkowo do nasilenia zaburzeń lipidowych. Retinoidy wpływają na wzrost trójglicerydów i frakcji LDL, VLDL cholesterolu, jednocześnie mogą obniżać poziom HDL. Cyklosporyna ma łagodniejszy wpływ na profil lipidowy, ale również może powodować wzrost poziomu trójglicerydów. Antagoniści TNF- α również mogą powodować hipertrójglicydemie, ale mają korzystny wpływ na wzrost poziomu HDL, działając protekcyjnie. Istnieją doniesienia, że dieta wzbogacona w olej z ryb może zmniejszyć skutki uboczne tych leków [3, 46].

W związku z częstym współistnieniem łuszczycy i dyslipidemii proponowane jest stosowanie u chorych statyn. Są to leki obniżające poziom LDL poprzez hamowanie 3-hydroksy-3-methylglutarylo koenzymu A (HMG-CoA), ale również mają działanie przeciwzapalne i immunomodulujące. Statyny hamują ekspresję cząsteczek adhezyjnych (LFA-1 i ICAM-1), niezbędnych do migracji limfocytów do miejsc zapalnych, oraz hamują wytwarzanie TNF- α i IFN- γ przez makrofagi [4]. Rosyjskie badanie pilotażowe wykonane przez *Shirinskiego* w 2007 r. wykazało obniżenie PASI średnio o 47% podczas 8-tygodniowego stosowania simwastatyny u chorych [4, 47].

5. NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Nadciśnienie tętnicze w łuszczycy ma złożoną patogenezę. Jednym z czynników ułatwiających wystąpienie tego zaburzenia u chorych z łuszczycą jest endotelina-1, produkowana przez keratynocyty. Powoduje ona skurcz naczyń oraz działa silnie mitogenicznie i proagregacyjnie, dodatkowo prowadząc do zmniejszenia światła naczynia i wzrostu oporu naczyniowego. Cytokiny prozapalne (TNF- α , Il-1, Il-2 i Il-6) pobudzają wydzielanie endoteliny-1 [2, 35]. Jej poziom jest istotnie wyższy u chorych w porównaniu z grupą kontrolną [31, 46, 48]. Drugim czynnikiem może być rozwijający się stres oksydacyjny, hamujący wasodylatoryjne działanie tlenu azotu NO. Tlenek azotu jest naturalnym antagonistą endoteliny-1 rozszerzającym naczynia krwionośne. Kolejnym istotnym czynnikiem jest zwiększona aktywność reninowa osocza u chorych, przy niepodwyższonej aktywności współczulnej [27]. U chorych z łuszczycą dochodzi do wzrostu aktywności osi renina-angiotensyna-aldosteron [49]. Dodatkową przyczyną rozwoju nadciśnienia tętniczego u chorych może być jatrogenne działanie cyklosporyny A [46].

Po raz pierwszy na związek nadciśnienia tętniczego z łuszczycą zwrócił uwagę *Preece* już w 1977 r. [50]. W kilku dużych, przekrojowych badaniach, stwierdzono częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z łuszczycą ciężką – 20%, niż o lekkim przebiegu – 14,7%, w porównaniu z grupą kontrolną [51]. W badaniach niemieckich stwierdzono dwukrotnie częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z łuszczycą niż u osób zdrowych [52].

6. CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWE

Wiele badań potwierdza silną korelację łuszczycy z chorobami układu sercowo-naczyniowego, w tym miażdżycą i zawałem serca

[11, 53]. Częstsze występowanie otyłości, zaburzeń lipidowych, utrzymujący się przewlekły stan zapalny (rola TNF- α), powoduje szybszy rozwój miażdżycy i chorób układu krążenia [54]. Pierwsze doniesienie potwierdzające te obserwacje to raport *McDonalda* i *Calabresi*. W przekrojowej analizie pacjentów hospitalizowanych z powodu łuszczycy zaobserwowali oni częstsze przypadki śmiertelnych epizodów zatorowości (zakrzepowe zapalenie żył, zawał mięśnia sercowego, zator tętnicy płucnej i udary mózgu), w porównaniu z hospitalizowanymi z innych powodów dermatologicznych 11,5% vs 5% [31, 53, 54].

W badaniu *Ludwiga* i *wsp.* oceniono stopień zwapnienia tętnic wieńcowych u 32 pacjentów z ciężką łuszczycą (zdefiniowaną jako ponad 10-letni czas trwania łuszczycy plackowatej z przynajmniej dwoma cyklami leczenia systemowego) w porównaniu z 32-osobową grupą kontrolną. W ciężkiej łuszczycy częściej stwierdzono chorobę wieńcową u 59% vs grupa kontrolna u 28% [55]. Badanie kohortowe przeprowadzone w Wielkiej Brytanii w grupie ponad 130 000 pacjentów z łuszczycą w wieku 20. do 90. r.ż., potwierdza zwiększone ryzyko zawału serca, zwłaszcza u młodych pacjentów z ciężką łuszczycą (definiowaną jako łuszczyca leczona lekami systemowymi). U 30-letniego pacjenta z ciężką postacią łuszczycy ryzyko rozwoju zawału serca wynosiło 3,1, a z łagodną tylko 1,29, gdy w przypadku pacjenta 60-letniego, to ryzyko wynosiło już tylko 1,36 w ciężkiej łuszczycy, a w łagodnej postaci – 1,08, nie różniąc się znacznie od grupy kontrolnej [56]. Przyjmuje się, że ryzyko rozwoju chorób układu krążenia u chorych z łuszczycą jest o 20 do 30% większe niż w grupie kontrolnej [54]. Dane te potwierdzają najnowsze, dziesięcioletnie obserwacje *Ahlehoffa* populacji duńskiej. Chorzy z łuszczycą ciężką mają większe ryzyko zapadalności na choroby sercowo-naczyniowe, migotanie przedsionków, udar niedokrwienny oraz chorobę zakrzepowo-zatorową [57]. Ostatnie badania wskazują, że młode kobiety z ciężką postacią łuszczycy są 5,6 razy bardziej narażone na choroby sercowo-naczyniowe i stanowią one najczęstszą przyczynę śmiertelności tych pacjentów [58].

Przeprowadzone badania *Tam* i *wsp.* na grupie pacjentów 102 z łuszczycowym zapaleniem stawów również potwierdziło częstsze występowanie czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego u tych chorych: BMI>25 stwierdzono u 72,5% chorych vs 53,6% w grupie kontrolnej, otyłość brzuszna u 40% vs 25,6%, nadciśnienie tętnicze u 50% vs 16%, zespół metaboliczny (wg NCEP ATP III) u 24% vs 13%, hipertrójglicydemie u 28% vs 17%. Dodatkowo wykazano podwyższone wartości wskaźników stanu zapalnego: CRP, leukocytów i płytek krwi u chorych [45].

Konsekwencją zwiększonej zapadalności chorych z łuszczycą na choroby sercowo-naczyniowe jest zwiększone ryzyko zgonu z ich powodu. W badaniu *Mallbris* stwierdzono o 50% większe ryzyko zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych u chorych z łuszczycą [59]. Podobne wyniki pokazują badania *Mehta* i *wsp.* U chorych z ciężką postacią choroby występuje 57% ryzyko śmierci z powodu chorób układu krążenia [60]. W tym badaniu, udowodniono, że ciężka postać łuszczycy jest co najmniej tak silnym czynnikiem ryzyka zgonu jak inne znane czynniki ryzyka, takie jak palenie, hiperlipidemia i nadciśnienie tętnicze [60]. W ocenie ryzyka wystąpienia 10-letnich poważnych zdarzeń sercowych przy użyciu skali *Framingham*

(FRS), pacjentom z ciężką łuszczycą przyznaje się dodatkowe 6,2% bezwzględnego ryzyka w porównaniu z populacją ogólną. FRS jest głównym narzędziem wykorzystywaną przez praktyków dla stratyfikacji ryzyka chorób układu krążenia w Stanach Zjednoczonych [61].

Na podstawie badań powyższych badań epidemiologicznych opublikowano konsensus w *American Journal of Cardiology* w 2008r, zalecający aby „pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy informować, że mogą być oni bardziej narażeni na wystąpienie chorób układu sercowo-naczyniowego, oraz że powinni być poddani odpowiedniej ocenie medycznej” [4].

Do szybszego rozwoju chorób układu krążenia mogą się również przyczyniać jatrogenne skutki leczenia systemowego chorych. Cyklosporyna-A i retinoidy mogą nasilać zaburzenia lipidowe, ułatwiając rozwój miażdżycy. Metotreksat, powoduje wzrost poziomu toksycznej homocysteiny (cytotoksyczne działanie na komórki śródbłonna i pobudzanie procesów krzepnięcia), dlatego też podaje się chorym kwas foliowy, aby obniżyć jej stężenie, natomiast przeciwzapalne właściwości leku zmniejszają ryzyko zmian w naczyniach. Metotreksat również obniża poziom stresu oksydacyjnego [62]. Natomiast zastosowanie inhibitorów TNF- α powoduje u chorych leczonych wzrost stężenia HDL w surowicy krwi w długoterminowych obserwacjach [46].

7. NIEALKOHOLOWE STŁUSZCZENIOWE ZAPALENIE WĄTROBY

Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby – NAFLD (*Non alcoholic fatty liver disease*) jest to odmiana przewlekłego zapalenia wątroby, przypominająca zmiany, które występują u osób nadużywających alkohol, ale jej przyczyną są inne czynniki. Największe znaczenie w rozwoju tego zaburzenia ma insulinooporność. Jej skutkiem jest podwyższenie stężenia trójglicerydów. W sytuacji gdy zdolności wątroby przekraczają możliwości wbudowywania ich w VLDL, dochodzi do magazynowania trójglicerydów w hepatocytach i stłuszczenia narządu. Stres oksydacyjny stymuluje peroksydację lipidów, wytworzenie cytokin prozapalnych i rozwój zapalenia wątroby. Czynnikiem ryzyka tego zaburzenia jest współistniejący zespół metaboliczny, niski poziom HDL, podwyższony poziom trójglicerydów, płeć żeńska, wiek powyżej 50. rż., otyłość brzuszna oraz gwałtowny spadek masy ciała [63, 64].

W badaniu *Gisoni i wsp.* stwierdzono częstsze występowanie niealkoholowego stłuszczenia wątroby u chorych z łuszczycą plackowatą – 47%, w porównaniu z grupą kontrolną – 28%. Zaburzenie było skorelowane z występowaniem zespołu metabolicznego u chorych, podwyższonym poziomem CRP i nasileniem zmian na skórze [65]. Podobną zależność u pacjentów z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów potwierdzili w badaniach *Miele i wsp.* [66].

8. CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE

Łuszczyca jest chorobą o podłożu immunologicznym współistniejącą częściej z innymi chorobami z tego kręgu, często z chorobami autoimmunologicznymi [9]. Choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelit stwierdza się od 3,8 do 7,5 razy częściej niż w ogólnej populacji [9, 53]. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna siedmiokrotnie częściej występują zmiany łuszczycowe. Gen CARD-15 odpowiedzialny za

rozwój choroby jest zlokalizowany na chromosomie 16q21, w tej samej lokalizacji co PSOR8 [53]. Są również badania wykazujące częstsze współistnienie stwardnienia rozsianego, choroby Gravesa-Basedowa, cukrzycy t. 1 oraz celiakii z łuszczycą [9]. Podobną korelację stwierdza się u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów. Współistnienie choroby z wrzodziejącym zapaleniem jelita wynosi 2.0, choroby Leśniowskiego-Crohna 2.1, olbrzymiomórkowego zapalenia tętnicy skroniowej 4,8, a zwłóknienia płuc 1,9 [67].

9. CHOROBY NOWOTWOROWE

Podczas powstawania zmian łuszczycowych dochodzi do zaburzeń immunologicznych na skutek nadmiernej aktywności limfocytów Th, co sprzyja prawdopodobnie rozwojowi chłoniaków u chorych [9, 48, 68, 69]. Dodatkowo stosowanie w leczeniu cyklosporyny-A, metotreksatu oraz leków biologicznych ułatwia wystąpienie tych zaburzeń [68]. Badania *Gelfand i wsp.*, przeprowadzone na populacji zarejestrowanej w *General Practice Research Database* w Wielkiej Brytanii w latach 1988-2002, wykazują wyższe ryzyko wystąpienia u pacjentów z łuszczycą chłoniaków T-komórkowych (OR 10,75), chłoniaka Hodgkina (OR 3,18), a chłoniaków nieziarniczych (OR 0,73) [20, 48, 70]. Stwierdzono również częstsze występowanie raków płaskonabłonkowych u chorych z łuszczycą leczonych PUVA, dziegciami oraz cyklosporyną-A [68]. Istnieją pojedyncze doniesienia o częstszym występowaniu u chorych z łuszczycą nowotworów głowy i szyi, wątroby, nerek, płuc oraz narządów płciowych [20, 53].

10. AKOHOLOWIZM I NIKOTYZM

Należy zaznaczyć, że sam fakt dotknięcia chorobą jaką jest łuszczyca, powoduje zaburzoną samoocenę, jest źródłem stresu dla chorych sprawiając, że częściej sięgają oni po alkohol i papierosy [71, 72].

Alkohol jest silnym czynnikiem prowokującym wystąpienie zmian łuszczycowych. U chorych, zwłaszcza u mężczyzn, obserwuje się dodatnią korelację między spożyciem alkoholu a nasileniem zmian na skórze, również niezależnie od alkoholowego uszkodzenia wątroby. Stwierdzono także zależność między ilością spożywanego alkoholu, paleniem papierosów a nasileniem zmian chorobowych oraz śmiertelnością pacjentów z łuszczycą [31, 68, 73]. Na podstawie badań stwierdzono, że nawet do 50% pacjentów zgłasza nadmierną konsumpcję alkoholu. Wpływa to na nasilenie zmian klinicznych, częstsze występowanie zaburzeń lękowych i depresji, ale również na większą umieralność pacjentów łuszczycowych z przyczyn związanych z alkoholem [74]. Mechanizm szkodliwego działania alkoholu nie jest do końca poznany. Może on wynikać z wywołania „stresu oksydacyjnego”, powodującego peroksydację lipidów i spadek endogennych antyoksydantów. Alkohol wpływa również na zmniejszenie obwodowej liczby limfocytów T, wpływa na poszerzenie naczyń, ułatwiając migracje komórek zapalnych i zwiększa stężenie kwasu arachidonowego [71, 75].

Palenie papierosów jest również czynnikiem zaostrażającym przebieg choroby. Ryzyko zachorowania jest wyższe u obecnych i byłych palaczy w porównaniu z osobami, które nigdy nie paliły. Dodatkowo związek palenia tytoniu a zachorowaniem jest większy u kobiet niż u mężczyzn, zwłaszcza w przypadku krostkowicy dłoni i stóp [72, 76, 77]. Istnieją badania potwierdzające związek

intensywności palenia przez chorych ze stopniem nasilenia zmian łuszczykowych na skórze [46]. Prawdopodobnie palenie tytoniu wyzwała duże ilości wolnych rodników i podobnie jak alkohol jest przyczyną powstawania stresu oksydacyjnego oraz zwiększa produkcję TNF- α [72]. Nikotyna zwiększa również ekspresję antygenów zgodności tkankowej MCH II oraz cząstek adhezyjnych na komórkach dendrytycznych, co zwiększa ich zdolność do stymulacji proliferacji limfocytów T [19, 46, 77].

11. ZABURZENIA PSYCHOLOGICZNE I DEPRESYJNE

Widoczne zmiany łuszczykowe mogą w znacznym stopniu oddziaływać na życie osobiste i rodzinne pacjentów. *Doodley* i *Finley* wykazali, że 17% chorych było zakłopotanych faktem, że inni ludzie przyglądają się lub zadają pytania dotyczące zmian skórnych [78]. Do czynników pogłębiających obniżoną samoocenę należą: lokalizacja zmian, czas ich trwania, płeć. Kobiety odczuwają większy stopień upośledzenia niż mężczyźni w stosunku do życia społecznego, relacji z przyjaciółmi i uprawiania sportu [79, 80]. Niektórzy pacjenci czują się dyskryminowani w pracy z powodu choroby, inni z uwagi na zmiany skórne nie mogą wykonywać wybranych wcześniej zawodów. Ponad 80% zgłasza umiarkowane lub duże problemy ze znalezieniem pracy, bądź relacjami międzyludzkimi w miejscu pracy [80].

U chorych stwierdza się częsty brak samoakceptacji, zaburzenia nastroju, prowadzące do depresji lub aleksytymii. Aleksytymia to trudności w identyfikowaniu i werbalizowaniu emocji, z towarzyszącym fizjologicznym pobudzeniem oraz zaburzeniem operacyjnego myślenia [81, 82]. Natomiast częstość występowania zaburzeń depresyjnych wynosi około 30% u chorych leczonych ambulatoryjnie, a nawet do 60% pacjentów hospitalizowanych. W wyniku zaburzeń depresyjnych stwierdzono większy odsetek samobójstw – myśli samobójcze występowały u 10 do 17% chorych [80]. Dodatkowo łuszczyca ma znaczący wpływ na funkcjonowanie seksualne u 30-70% pacjentów [83].

Duże badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii w latach 1987 do 2002 na podstawie *General Practice Research Database* pacjentów z łagodną i ciężką łuszczyką w stosunku do grupy kontrolnej, pokazuje częstsze występowanie depresji (OR 1,39), niepokoju (OR 1,31) oraz samobójstw (OR 1,44) [84]. Obserwacje pacjentów leczonych etanerceptem pokazują poprawę o 50% w Skali Depresji Hamiltona w trakcie leczenia [9, 68]. Dodatkowo okazuje się, że zaburzenia depresyjne są również czynnikiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [68].

12. WPŁYW ŁUSZCZYCY NA DŁUGOŚĆ ŻYCIA

Ciężki przebieg łuszczycy predysponując do rozwoju innych schorzeń, prowadzi w konsekwencji do skrócenia długości życia średnio o 3,5 roku u mężczyzn i do 4,4 lat u kobiet w porównaniu z populacją ogólną [9, 85]. Natomiast badania *Gelfand* i *Gulliver* sugerują, że wczesny początek choroby przed 25. r.ż., o ciężkim przebiegu, może przyczynić się do jego skrócenia aż o około 20 lat [58]. W związku z częstym współistnieniem łuszczycy z innymi schorzeniami obowiązkiem dermatologa nie tylko jest leczenie zmian skórnych, ale także diagnostyka i monitorowanie zaburzeń współistniejących. Wczesne podjęcie odpowiedniego leczenia może zapobiegać rozwojowi innych chorób, często współistniejących z łuszczyką [5]. Drugim istotnym aspektem tych obserwacji jest odpowiednie dostosowanie terapii chorych. Chorzy

z cukrzycą narażeni są na ryzyko wystąpienia niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby NAFLD, więc stosowanie u nich metotreksatu zwiększy ryzyko jego wystąpienia. Z drugiej strony udowodniony jego przeciwwzpalny efekt może prowadzić do zmniejszonej częstości incydentów sercowo-naczyniowych. Z kolei, współistnienie dyslipidemii u chorych z łuszczyką dyskwalifikuje z terapii retinoidami, a współistnienie nadciśnienia tętniczego z leczenia cyklosporyną A [6, 58].

PIŚMIENICTWO

1. **Azfar R., Gelfand J.M.:** Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008, 20, 416-422.
2. **Boehncke W.H., Boehncke S., Tobin A.M., Kirby B.:** The "psoriatic march": a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp. Dermatol.* 2011, 20, 303-307.
3. **Pietrzak A., Michalak-Stoma A., Chodorowska G., Szepietowski J.C.:** Lipid disturbances in psoriasis: an update. *Mediators Inflamm* 2010, 535612. Epub 2010 Jul 20.
4. **Rajpara A.N., Goldner R., Gaspari A.:** Psoriasis: can statins play a dual role? *Dermatology Online Journal* 2010, 16, 2.
5. **Christophers E.:** Comorbidities in psoriasis. *J. Eu Acad. Dermatol. Venereol.* 2006, 20, 52-55.
6. **Gulliver W.P.:** Importance of screening for comorbidities in psoriatic patients. *Expert Rev. Dermatol.* 2008, 3, 133-135.
7. **Cohen A.D., Gilutz H., Henkin Y., Zahger D., Shapiro J., Bonneh D.Y., Vardy D.A.:** Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Dermatol. Venereol.* 2007, 87, 506-509.
8. **Gisondi P., Tessari G., Conti A., Piaserico S., Schianchi S., Peserico A., Gianetti A., Girolomoni G.:** Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br. J. Dermatol.* 2007, 157, 68-73.
9. **Kim N., Thrash B., Menter A.:** Comorbidities in psoriasis patients. *Sem. Cutan. Med. Surg.* 2010, 29, 10-15
10. **Love T.J., Quresi A.A., Karlson E.W., Gelfand J.M., Choi H.K.:** Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis. *Arch. Dermatol.* 2011, 147, 419-424.
11. **Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B., Gelfand J.M.:** Prevalence of cardiovascular risk factors in patient of psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006, 55, 829-835.
12. **Sommer D.M., Jenisch S., Suchan M., Christophers E., Weichental M.:** Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2006, 298, 321-328.
13. **Takahashi H., Tsuji H., Takahashi I., Hashimoto Y., Ishida-Yamamoto A., Iizuka H.:** Prevalence of obesity in Japanese psoriasis patients: adiposity is correlated with severity of psoriasis. *J. Dermatol. Sci.* 2009, 55, 74-76.
14. **Kutlu S., Ekmeci T.R., Ucak S., Koslu A., Altuntas Y.:** Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2011, 77, 193-194.
15. **Gun-Wook K., Hyun P., Hoon-Soo K. i wsp.:** Analysis of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in Korean patients with psoriasis. *Ann. Dermatol.* 2012, 24, 11-15.
16. **Pereira R.R., Amladi S.T., Varthakavi P.K.:** A study of the prevalence of diabetes, insulin resistance, lipid abnormalities and cardiovascular risk factors in patients with chronic plaque psoriasis. *Indian J. Dermatol.* 2011, 56, 520-526.
17. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Technical Report Series 894. Geneva, WHO. 2000.
18. **Duarte G.V., Cavalheiro C.A., de Oliveira M.F.:** Psoriasis and obesity: literature review and recommendations for management. *An. Bras. Dermatol.* 2010, 85, 355-360.
19. **Naldi L., Chatenoud L., Linder D.:** Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J. Invest. Dermatol.* 2005, 125, 61-67.

20. **Gottlieb A.B., Dann F.:** Comorbidities in patients with psoriasis. *Am. J. Med.* 2009, 122, 1150-1159.
21. **Hamminga E.A., van der Lely A.J., Neumann H.A., Thio H.B.:** Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med. Hypotheses.* 2006, 67, 768-773.
22. **Gisondi P., Del Giglio M., Di Francesco V., Zamboni M., Girolomoni G.:** Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 88, 1242-1247.
23. **Bremmer S., van Voorhees A.S., Hsu S. i wsp.:** Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010, 63, 1058-1069.
24. **Setty A.R., Curhan G., Choi H.K.:** Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch. Intern. Med.* 2007, 167, 1670-1675.
25. **Herron M.D., Hinckley M., Hoffman M.S., Papenfuss J., Hansen C.B., Callis K.P., Krueger G.G.:** Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch. Dermatol.* 2005, 141, 1527-1534.
26. **Jin Y., Zhang F., Yang S. i wsp.:** Combined effects of HLA-Cw6, body mass index and waist-hip ratio on psoriasis vulgaris in Chinese Han population. *Dermatol. Sci.* 2008, 52, 123-129.
27. **Wojas-Pelc A., Rajzer L., Rajzer M.:** Łuszczyca a choroby sercowo-naczyniowe. *Przegl. Lek.* 2002, 59, 844-847.
28. **Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B., Żurkowski A., Glinianowicz M.:** Rola czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) w kontroli metabolizmu. *Wiad. Lek.* 2005, 58, 670-674.
29. **Gustafson B.:** Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2010, 17, 332-341.
30. **Pietrzak A., Toruniowa B., Pietrzak B.:** Przewód pokarmowy u chorych na łuszczycę. [W:] *Red. Bowszyc J. Postępy Dermatologii, Poznań 1996*, 13, 203-210.
31. **Tobin A.M., Veale D.J., Fitzgerald O. i wsp.:** Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* 2010, 37, 1386-1394.
32. **Seneczko F., Grzybowski G., Kaszuba A., Iupa S., Kostusiak M.:** Gospodarka węglowodanowa w łuszczycy. [W:] *Red. Bowszyc J. Postępy Dermatologii, Poznań 1997*, 14, 337-343.
33. **Grzybowski G., Fąfara I., Żaba R., Wierusz-Wysocka B.:** Współistnienie łuszczycy z upośledzeniem tolerancji glukozy (IGT), cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem nie jest przypadkowe. *Post. Dermatol. Alergol.* 2002, 19, 46-51.
34. **Brauchli Y.B., Jick S.S., Meier C.R.:** Psoriasis and the risk of incident diabetes mellitus: a population-based study. *Br. J. Dermatol.* 2008, 159, 1331-1337.
35. **Boehncke S., Thaci D., Beschmann H., Ludwig R.J., Ackermann H., Badenhoop K., Boehncke W.H.:** Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br. J. Dermatol.* 2007, 157, 1249-1251.
36. **Reynoso-von Drateln C., Martinez-Abundis E., Balcasar-Munoz B.R., Bustos-Saldana R., Gonzales-Ortiz M.:** Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003, 48, 882-885.
37. **Janusz I., Lewandowski K., Lukamowicz J., Świątkowska E., Narbutt J., Zalewska-Janowska A.:** Ocena insulinooporności oraz stężenia adiponektyny u chorych na łuszczycę zwyżającą. *Post. Dermatol. Alergol.* 2010, 27, 451-455.
38. **Kłosewicz-Latoszek L., Cybulska B.:** Aterogenna dyslipidemia – problem kliniczny. *Forum Zaburz. Metab.* 2010, 1, 141-148.
39. **Tekin N., Tekin I.O., Barut F., Sipahi E.Y.:** Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm.* 2007, 1-5.
40. **Boullier A., Bird D.A., Chang M.K. i wsp.:** Scavenger receptors, oxidized LDL, and atherosclerosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2001, 947, 214-222.
41. **Mallbris L., Grannath F., Hamsten A., Stahle M.:** Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006, 54, 614-621.
42. **Rocha-Pereira P., Santos-Silva A., Rebelo I. i wsp.:** Dyslipidemia and oxidative stress in mild and severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta* 2001, 303, 33-39.
43. **Toruniowa B., Chibowska M., Pietrzak A.:** Zachowanie się niektórych apolipoprotein w łuszczycy. *Przegl. Dermatol.* 1990, 77, 96-101.
44. **Jones S.M., Harris C.P.D., Lloyd J., Stirling C.A., Reckless J.P., McHugh N.J.:** Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2000, 59, 904-909.
45. **Tam L.S., Tomlinson B., Chu T.T.W. i wsp.:** Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls – the role of inflammation. *Rheumatology* 2008, 47, 718-723.
46. **Wakkee M., Thio H.B., Prens E.P., Sijbrands E.J., Neumann H.A.:** Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007, 190, 1-9.
47. **Shirinsky I.V., Shirinsky V.S.:** Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: A pilot study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007, 57, 529-531.
48. **Gottlieb A.B., Dann F., Menter A.:** Psoriasis and metabolic syndrome. *J. Drugs Dermatol.* 2011, 7, 563-572.
49. **Janusz I., Bissinger A., Narbutt J., Sysa-Jedrzejowska A., Markuszewski L., Zalewska-Janowska A.:** Zaburzenia sercowo-naczyniowe w łuszczycy. *Dermatol. Klin.* 2006, 8, 205-207.
50. **Preece J.F.:** Raised blood pressure and psoriasis. *J. R. Coll. Gen. Pract.* 1997, 27, 713-715.
51. **Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B., Gelfand J.M.:** Prevalence of cardiovascular risk factors in patient of psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006, 55, 829-835.
52. **Christophers E., Dann F.:** Comorbidities in patients with psoriasis. *Am. J. Med.* 2009, 122, 1150-1159.
53. **Christophers E.:** Comorbidities in psoriasis. *Clin. Dermatol.* 2007, 25, 529-534.
54. **Wakkee M., Nijsten T.:** Comorbidities in dermatology. *Dermatol. Clin.* 2009, 27, 137-147.
55. **Ludwig R.J., Herzog C., Rostock A., Ochsendorf F.R., Zollner T.M., Thaci D., Kaufmann R., Vogl T.J., Boehncke W.H.:** Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br. J. Dermatol.* 2007, 156, 271-276.
56. **Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B.:** Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *J. Am. Med. Assoc.* 2006, 296, 1735-1741.
57. **Ahlehoff O.:** Psoriasis and cardiovascular disease. *Epidemiological studies.* *Dan. Med. Bull.* 2011, 58, B4347.
58. **Guenther L., Gulliver W.:** Psoriasis comorbidities. *J. Cutan. Med. Surg.* 2009, 13, 77-87.
59. **Mallbris L., Akre O., Granath F., Yin L., Lindelöf B., Ekblom A., Ståhle-Bäckdahl M.:** Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur. J. Epidemiol.* 2004, 19, 225-230.
60. **Mehta N.N., Azfar R.S., Shin D.B., Neimann A.L., Troxel A.B., Gelfand J.M.:** Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur. Heart J.* 2010, 31, 1000-1006.
61. **Mehta N.N., Yu Y., Pinnelas R., Krisnamoorthy P., Shin D.B., Troxel A.B., Gelfand J.M.:** Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am. J. Med.* 2011, 124, 775-776.
62. **Komorowska O., Szczerkowska-Dobosz A., Dobosz M.:** Współczesne aspekty leczenia łuszczycy metotreksatem. *Dermatol. Prakt.* 2010, 6, 17-23.
63. **Adams L.A., Angulo P.:** Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad. Med.* 2006, 82, 315-322.
64. **Karnafel W.:** Niealkoholowa choroba tłuszczowa wątroby. *Nowa Klin.* 2008, 15, 4-7.
65. **Gisondi P., Targher G., Zoppini G., Girolomoni G.:** Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol.* 2009, 51, 758-764.

66. **Rivera R., Vanaclocha F.:** Nonalcoholic fatty liver disease and psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010, 101, 657-658.
67. **Sokolik R., Szechiński J.:** Łuszczycowe zapalenie stawów. [W:] Red. Wiland P. *Reumatologia – nowe trendy 2010/2011*, Termedia, Poznań 2012, 99-114.
68. **Kimball A.B., Gladman D., Gelfand J.M. i wsp.:** National Psoriasis Fudation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008, 58, 1031-1042.
69. **Kruger J.G., Bowcock A.:** Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, 30-36.
70. **Gelfand J.M., Shin D.B., Neiman A.L., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B.:** Risk of lymphoma in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2006, 126, 2194-2201.
71. **Luty-Frąckiewicz A.:** Wpływ palenia tytoniu i picia alkoholu na zmiany skórne u pacjentów z łuszczycą. *Przegl. Dermatol.* 2003, 90, 275-280.
72. **Szramka-Pawlak B., Kowalczyk M.J., Żaba R.:** Palenie tytoniu sprzyja zachorowaniu na łuszczycę – mit czy rzeczywistość? [W:] Red. Rzepa T., Szepietowski J., Żaba R. *Psychologiczne i medyczne aspekty chorób skóry*. 1 wyd. Cornetis, 2011, 65-69.
73. **Poikolainen K., Reunala T., Karvonen J.:** Smoking, alcohol and life events related to psoriasis among women. *Br. J. Dermatol.* 2006, 130, 473-477.
74. **McAleer M.A., Mason D.L., Cunningham S. i wsp.:** Alcohol misuse in patients with psoriasis: identification and relationship to disease severity and psychological distress. *Br. J. Dermatol.* 2011, 164, 1256-1261.
75. **Kazakevich N., Moody M.N., Jennifer M.:** Alcohol and skin disorders with a focus on psoriasis. *Skin Therapy Letter* 2011, 16, 4.
76. **Gupta M.A., Schork N.J., Gupta A.K.:** Alcohol intake and treatment responsiveness of psoriasis: a prospective study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993, 28, 730-732.
77. **Naldi L., Chatenoud L., Linder D. i wsp.:** Cigarette smoking, Body Mass Index, and Stressful Life Events as risk factors for psoriasis: Results from an Italian case-control study. *J. Invest. Dermatol.* 2005, 125, 61-67.
78. **Doodley G., Finlay A.Y.:** Personal construct system of psoriatic patients. *Clin. Exp. Dermatol.* 1990, 15, 401-403.
79. **Hawro T., Janusz I., Zalewska A.:** Jakość życia i stygmatyzacja a nasilenie zmian skórnych i świadomości u osób chorych na łuszczycę. [W:] Red. Rzepa T., Szepietowski J., Żaba R. *Psychologiczne i medyczne aspekty chorób skóry*. 1 wyd., Cornetis, 2011, 42-51.
80. **Kanikowska A., Pawlaczek M.:** Narzędzia wykorzystywane do oceny jakości życia chorych na łuszczycę. *Dermatol. Klin.* 2006, 8, 132-136.
81. **Zalewska A., Miniszewska J., Woźniacka A., Juszczyński Z., Sysa-Jędrzejowska A.:** Radzenie sobie z chorobą a jakość życia pacjentów z łuszczycą zwykłą. *Badanie pilotażowe. Przegl. Dermatol.* 2003, 90, 267-272.
82. **Ogłodek E., Marek L., Araszkiewicz A., Placek W., Moś D.:** Aleksytyzmia u pacjenta chorującego na łuszczycę i depresję. *Przegl. Dermatol.* 2009, 96, 363-366.
83. **Gupta M.A., Gupta A.K.:** Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int. J. Dermatol.* 1997, 36, 259-262.
84. **Kohli Kurd S., Troxel A.B., Crits-Christoph P., Gelfand J.M.:** The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch. Dermatol.* 2010, 146, 891-895.
85. **Gelfand J.M., Troxel A.B., Lewis J.D.:** The risk mortality in patients with psoriasis. *Arch. Dermatol.* 2007, 143, 1493-1499.

DANE DO KORESPONDENCJI:

Agnieszka Owczarczyk-Saczonek
 Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową
 i Immunologii Klinicznej Miejski Szpital Zespolony
 10-959 Olsztyn, al. Wojska Polskiego 30
 tel. (89) 53-26-117
 e-mail: aganek@wp.pl

Pracę nadesłano: 12.02.2013 r.

Przyjęto do druku: 27.05.2013 r.

May smoking be considered as the most important factor that determines premature death after hospitalization due to COPD exacerbation?

Preliminary data

Czy nikotynizm można uznać za najważniejszy czynnik rokowniczy, co do przedwczesnego zgonu u pacjentów po szpitalnym leczeniu zaostrzenia POChP? Doniesienie wstępne.

Szymon Skoczyński¹, Katarzyna Mizia-Steć², Grzegorz Brożek¹, Ewa Sozańska¹, Władysław Pierzchała¹

¹Katedra i Klinika Pneumologii w Katowicach, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Klinika Kardiologii w Katowicach, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

ABSTRACT

Introduction: COPD, cardiovascular diseases and cancer are smoking-related diseases that have been accepted as the leading causes of premature mortality worldwide. Nevertheless, smoking is still considered to be a risk rather than a prognostic factor for mortality.

The aim of the study was to determine the most important factors in predicting the risk of premature death after effective hospital treatment of COPD exacerbation.

Material and methods: 34 consecutive patients hospitalized with COPD exacerbation were followed up and their post-hospitalization survival time was analyzed. Basic clinical data (BORG, MRC, BMI, pack-years and age) was collected. The following tests that were performed prior to discharge were assessed: 6MWT, spirometry, body plethysmography, diffusion capacity, transthoracic echocardiography (TEE) and whole night polysomnography. Routine laboratory and immunoenzymatic tests (hs-CRP, endothelin 1 (ET-1), NT-proBNP, IL-6, TNF-alfa) were analyzed.

Results: The average follow-up period was 15.1±8.2 month. The mortality rate was 3/34 = 8.8%. Univariable analysis revealed significant differences that indicated a greater number of deaths at higher values of: pack-years (p=0.02), BODE (p=0.03), heart rate (HR) after 6MWT (p=0.003), ET-1 (p=0.04), but at lower values of TLCO/VA (p=0.03) and 6MWT-distance (p=0.006). Multivariable analysis revealed that only pack-years (p=0.005) were predictive for mortality.

Conclusions: Smoking history seems to have the strongest impact on short-term mortality after recovery from COPD exacerbation.

KEY WORDS: COPD exacerbation, pack-years, mortality risk factors

STRESZCZENIE

Wstęp: Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), choroby sercowo-naczyniowe i nowotwory to choroby, których wspólnym podstawowym czynnikiem ryzyka jest ekspozycja na dym tytoniowy. Choroby te należą do najczęstszych przyczyn przedwczesnej śmiertelności na świecie. Pomimo to palenie tytoniu w ujęciu populacyjnym jest raczej zaliczane do czynników ryzyka niż czynników rokowniczych. Celem niniejszego badania było poszukiwanie najistotniejszych czynników ryzyka przedwczesnego zgonu u pacjentów wypisanych ze szpitala po skutecznym leczeniu zaostrzenia POChP.

Materiał i metody: Obserwacji poddano grupę 34 chorych kolejno hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP. Analizowano czas przeżycia po wypisie. Przed wypisem odnotowano podstawowe dane kliniczne, w tym: punktację w skalach BORG, MRC, wartość BMI, wskaźnik paczko-lat oraz wiek. Przed wypisem wykonano również następujące badania dodatkowe: sześciominutowy test marszowy (6MWT), spirometrię, pletyzmografię, pomiar zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla, echokardiografię przezklatkową (TEE) oraz badanie polisomnograficzne. Wykonano również badania laboratoryjne i immunoenzymatyczne, w tym między innymi ocenę stężeń: CRP, endoteliny 1 (ET-1), NT-proBNP, IL-6 i TNF-alfa.

Wyniki: Czas obserwacji wynosił 15,1±8,2 miesiąca. Wskaźnik śmiertelności wyniósł w tym okresie 3/34 = 8,8%. W analizie jednoczynnikowej wyższe wartości następujących zmiennych korelowały dodatnio ze zwiększonym prawdopodobieństwem zgonu: wskaźnik paczko-lat (p=0,02), BODE (p=0,03), częstość tętna po zakończeniu 6MWT p=(0,003), stężenie ET-1 (p=0,04). Analogicznie ze zgonem korelowały niższe wartości wskaźnika dyfuzji (TLCO/VA) (p=0,03) i krótszy dystans pokonany w trakcie 6MWT (p=0,006). Analiza wieloczynnikowa ujawniła, że wyższy wskaźnik paczko-lat, jako jedyny korelował dodatnio ze zwiększoną śmiertelnością (p=0,005).

Wnioski: Narażenie na dym tytoniowy ma najprawdopodobniej największy wpływ na rokowanie krótkoterminowe u chorych po skutecznym leczeniu zaostrzenia POChP.

SŁOWA KLUCZOWE: Zaostrzenie POChP, wskaźnik paczko-lat, czynniki ryzyka przedwczesnego zgonu

INTRODUCTION

Smoking-related morbidity, cardiovascular diseases, COPD and cancer, are the leading causes of mortality [1]. Cigarette smoking is the most important COPD risk factor [2]. The cumulative consumption of tobacco and a higher number of points in the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence increase the probability of developing COPD [3].

The mortality attributable to smoking is high, although it seems to be decreasing with the prevalence of smoking [4]. Unfortunately cancer survivors tend to have similar smoking habits as the cancer-free population [5]. Quitting smoking can influence the decline of FEV1, and therefore extend the length of life [6]. These results were proven and quitting was found to be superior to pharmacotherapy with regard to FEV1 [7]. That is why FEV1 was used as a marker of all causes [8, 9], respiratory [8], cardiovascular [10] and cancer [11] mortality. Deaths from COPD are often caused by severe exacerbations [2, 12]. COPD is also accepted as being independent from smoking and age, cardiovascular [13] and lung cancer [14] death risk factor. On the other hand, impaired heart function, elevated NT-proBNP, COPD and sleep apnea syndrome are associated with a poor prognosis in heart failure patients [15]. Therefore, there are ongoing attempts to find more accurate predictors of death in the smoking population. One of the most broadly accepted mortality predictor is the BODE index [16], which has been adopted by the International Society for Heart and Lung Transplantation as a listing tool for COPD lung transplantation candidates [17].

Although, as stated above, smoking is accepted as a risk factor of mortality, and quitting may extend the length of life [4, 18], according to the best knowledge of the authors, smoking is still not accepted as a quantitative predictive tool. That is why we decided to follow-up a group of well-matched COPD patients to determine whether exposure to tobacco could be considered as a quantitative death risk factor after hospital treatment for COPD exacerbation.

MATERIAL AND METHODS

The study complied with the principles of the Declaration of Helsinki and its protocol was approved by the Bioethical Committee of The Silesian Medical University. All patients gave their written informed consent.

STUDY POPULATION

40 consecutive patients after hospitalization in the Department of Pneumology of the Medical University of Silesia because of COPD exacerbation were screened. 36 subjects met all of the inclusion criteria and were free of any exclusion criteria. Two additional patients were lost for follow up.

Inclusion criteria were: COPD exacerbation [19], COPD stage II to IV [2], age ≥ 40 years and pack-years ≥ 20 .

Exclusion criteria were: chronic pulmonary disease other than COPD, cancer and pregnancy. There were no patients with a poor prognosis due to a disease other than COPD.

STUDY DESIGN

All subjects were followed up, and their post hospitalization survival time was analyzed. Post-discharge surveys were based on a phone call questionnaire and on checkup visits.

Post-discharge treatment was based on current guidelines [2]. All active smokers were encouraged, with their own spirometric results, to quit smoking [20]. Comorbidities were treated according to dedicated guidelines.

All tests except for polysomnography (PSG) and transthoracic echocardiography (TTE) were performed in the morning hours (6:00-12:00 AM) on the day of discharge.

PSG was performed during hospitalization according to [21], using the Alice 4 Respironics diagnostic system or the STARDUST- Respironics screening tool.

Pulmonary function tests were performed using the MasterLab diagnostic system, Jaeger, Germany. The study protocol included: spirometry [22], body plethysmography [23] and diffusion capacity [24].

TTE was performed ± 2 days after discharge at the Department of Cardiology in Katowice according to Douglas et al. [25] using a Toshiba APILO PST-30BT transducer with a continuous Doppler (3 MHz frequency).

Exercise capacity was measured using 6MWT performed on a 30-meter long corridor with continuous monitoring of oxygen saturation [26]. MRC and BORG scales were used to assess dyspnea [27, 28].

Fasting blood tests (blood count, creatinine concentration) were performed in the certified laboratory of the Central Clinical Hospital, the Medical University of Silesia. Serum samples were frozen at -78°C for further analysis of the concentrations of Endothelin-1 (ET-1), NT-proBNP, hsCRP, TNF- α and IL-6 using commercially available ELISA kits: ET-1 and NT-proBNP (Biomedica Gmgh), hsCRP (CircuLexTM), TNF- α and IL-6 with (R&D) respectively. The BODE index [16] and creatinine clearance [29] were calculated.

Statistical analysis was performed using Statistica 7.1 software. The statistical significance of differences was assessed using the U Mann-Whitney and Fisher's exact test. For qualitative variables the strength of association was based on the relative risk (OR) and 95% confidence intervals (CI). Multivariable logistic regression analysis with death/survival outcome was used to examine the association of statistically significant factors and age in a simple analysis to account for potential confounding using the following model of multivariable regression:

$P < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

The average observation time was 15.1 ± 8.2 month. In that period, 3/34 subjects died. Two deaths were caused by COPD exacerbation, whereas one was caused by cancer that had not been diagnosed at the inclusion time. Four females (11.8%) and 30 males (88.2%) participated in the follow up. There were no differences in the occurrence of death that were related to gender ($p=0.3$).

Quantitative variables with predictive potential were assessed with univariable analysis (Table I). Statistical analysis revealed significant differences that indicated a greater number of deaths at higher values of: pack-years ($p=0.02$), BODE ($p=0.03$), heart rate (HR) after 6MWT ($p=0.003$), ET-1 ($p=0.04$), but at lower values of TLCO/VA ($p=0.03$) and 6MWT-distance ($p=0.006$). Other analyzed factors did not differ ($p > 0.05$) (Table I). None

Table I. Quantitative factors assessed for premature death.

	All n=34	Died n=3 [mean ± SD]	Survived n=31 [mean ± SD]	p†
Age	66.5 ± 8.5	71.3 ± 7.5	66.0 ± 8.6	p=0.3
Pack-years	42.5 ± 20.3	66.7 ± 23.1	40.2 ± 18.8	p=0.02
BMI	27.9 ± 5.8	21.8 ± 3.6	28.5 ± 5.6	p=0.05
BODE [points]	3.2 ± 1.6	5.0 ± 1.0	3.0 ± 1.5	p=0.03
TLCO/VA [mmol/min/kPa/l]	1.2 ± 0.5	0.7 ± 0.2	1.3 ± 0.5	p=0.03
ET-1 [fmol/ml]	1.3 ± 2.1	4.1 ± 1.8	1.2 ± 2.0	p=0.04
IC [l]	1.8 ± 0.6	1.2 ± 0.3	1.9 ± 0.6	p=0.07
VC [l]	2.6 ± 0.6	2.3 ± 0.4	2.6 ± 0.6	p=0.4
ITGV [l]	5.1 ± 1.3	6.2 ± 1.2	5.0 ± 1.2	p=0.1
RV%TLC [%]	61.2 ± 9.4	65.9 ± 9	60.8 ± 9.5	p=0.3
Time of hospitalization [days]	12.5 ± 8.0	12 ± 8.7	12.5 ± 8.1	p=0.6
MRC [pt.]	1.8 ± 0.7	2.0 ± 0.0	1.7 ± 0.8	p=0.4
BORG [pt.]	2.8 ± 1.6	2.3 ± 0.6	2.8 ± 1.6	p=0.6
6MWT [m]	416.5 ± 93.8	280.0 ± 53.0	430.0 ± 86.0	p=0.006
SaO2 after 6MWT [%]	86.8 ± 7.8	82.3 ± 13.9	87.2 ± 7.2	p=0.3
HR after 6MWT [n/min]	144.2 ± 19.0	144.0 ± 32.0	111.0 ± 15.0	p=0.003
FEV1 [l]	1.2 ± 0.5	1 ± 0.1	1.2 ± 0.5	p=0.3
NT-proBNP [fmol/ml]	9.7 ± 12.2	19.1 ± 9.1	9.0 ± 12.2	p=0.2
TNF-α [pg/ml]	16.4 ± 50.4	15.7 ± 25.9	16.5 ± 52.5	p=0.9
IL-6 [pg/ml]	6.2 ± 17.6	5.0 ± 8.0	6.3 ± 18.4	p=0.9
hsCRP [pg/ml]	14.5 ± 22.8	12.1 ± 9.8	14.8 ± 23.8	p=0.8
AHI [n/h]	11.8 ± 18.1	12.1 ± 14.3	11.8 ± 18.5	p=0.9
Night SaO2min [%]	76.9 ± 12.1	74.5 ± 17.7	77 ± 12.1	p=0.7
LVEF [%]	55.4 ± 9.4	58.3 ± 1.5	54.9 ± 10.0	p=0.8
Creatinine Clearance [ml/min]	77.4 ± 34.7	45.8 ± 2.8	80.9 ± 34.8	p=0.01

*Results of the U Mann-Whitney test

Table II. Qualitative factors assessed for premature death.

	Died n=3	Survived n=31	p*	Relative Risk (95% Confidence Interval)
Increased purulent sputum	2	18	1.0	1.3 (0.4-1.9)
Increased sputum volume	3	30	1.0	-
Pericardial exudate in TTE	1	17	0.9	0.6 (0.1-1.5)
Paradox IVS movement	1	11	1.0	0.9 (0.1-2.5)
Home oxygen treatment after hospitalization	1	11	1.0	(0.1-2.5)

*Results of the Fisher's exact test

of analyzed qualitative factors were found to be predictive for premature death (Table II). Multivariable analysis revealed that only pack-years ($p=0.005$) were predictive for premature death.

DISCUSSION

The presented preliminary data represent an attempt to consecutively analyze a very wide spectrum of potential death risk factors in COPD patients. Although there are many COPD predictive systems, most of them rely on exercise capacity, and rarely include smoking habits [30, 31, 32]. According to the best knowledge of the authors, the only COPD scoring system which incorporates smoking habits, but not cumulative pack-years, is the DOSE Index [33]. This index utility is limited as it is unable to predict prognosis [33]. The novelty of our study is that if our results are confirmed in a longer observation, smoking could be considered as a prognostic factor for all-cause mortality after hospital treatment of COPD exacerbation. It has been stated, that FEV1 is not valid as a treatment goal or prognosis marker [34]. Similar to Celli et al. [16], we understand that COPD is complex, and that therefore a multivariable grading system is needed to predict outcome in COPD patients. That is why we have included the BODE index in our risk analysis. Although important as a “combined” single predictive factor, we found that it may be weaker than pack-years in assessing short-term mortality after COPD exacerbation. Our results are similar to a large Norwegian observation study in which smoking appeared to be a death-predicting factor [35]. Unfortunately, the study could be biased because the analysis was limited to smoking habits and age and did not include information on lung and heart function or exercise capacity. Similarly, although on a smaller population than Meyer et al. [36], we found a positive correlation between smoking and increased mortality. The advantage of our study over the one by Meyer et al. [36] is its prospective, ongoing nature and the fact that a COPD diagnosis was confirmed. Moreover, in that study, 16.7% of the COPD patients who died had never smoked. That means that these results may have been biased.

Although most of our study participants have severe COPD in comparison to the study by McGhan et al. [37], our results show a much lower short-term mortality. This could be explained by the acceptance of patients with metastasized cancer by McGhan et al. [37]. Although the cohort [37] was much larger than ours, it was assessed only briefly with no information on smoking habits, whereas in our study besides pack-years a whole range of pulmonary functional tests, TTE, PSG and 6MWT were performed.

Death risk assessment in COPD patients should include cardiovascular morbidity. In the most recent study by Marcun et al. [38], it was found that elevated NT-proBNP ($p=0.011$) may help to predict mortality after COPD exacerbation. In comparison to that study, we could not confirm the predictive value of NT-proBNP, but our population was younger and cancer free, which in our opinion is vital when predicting mortality. Like Stone et al. [39], we analyzed the TTE indices of PH as they may have a predictive value. Unfortunately, although we assessed a similar number of patients, we could not find any correlation between the echocardiographic indices of PH and mortality.

One of the most important advantages of our study is that it was planned in order to assess the quantitative influence of various factors on mortality in COPD patients. In our opinion, smoking should not only be used qualitatively, but quantitatively.

An additional reason why we have decided to publish this preliminary data is that although smoking is considered to be one of the most important death risk factor, doctors tend to forget its importance as an underlying cause of death [40].

Although we found the most recent optimistic data on the decline in smoking-related deaths in the US population [41], it is too early to conclude that the problem is solved [42]. That is why we still need more research on tobacco and nicotine issues.

Although direct proof is needed, we feel that cumulative pack-years have the potential to be considered as a potent, albeit independent death risk factor in COPD, in the future. That is why, our goal is to follow up this population for at least 10 years in order to verify these preliminary results.

Because spirometry may increase the likelihood of smoking cessation [43], work on predictive indexes based on smoking habits could be of great value. We are looking into the future to find out whether our results would help to carry out a larger project planned to determine whether pack-years can be used as an independent or important co-variable in a clinically useful index capable of assessing premature death risk.

To conclude, smoking seems to have the strongest impact on short-term mortality after recovery from COPD exacerbation. Therefore, it is worth encouraging patients to quit smoking every time we see them.

Acknowledgments

This project was financed by grant Nr N N402 3238 33 sponsored by the Polish Ministry of Education. None of the authors has any conflict of interest.

REFERENCES

1. World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: http://www.who.int/whr/2000/en/whr00_en.pdf
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2008. Available from: www.goldcopd.org.
3. Jiménez-Ruiz C, Miravittles M, Sobradillo V et al.: Can cumulative tobacco consumption, FTND score, and carbon monoxide concentration in expired air be predictors of chronic obstructive pulmonary disease? *Nicotine Tob. Res.* 2004, 6, 649-653.
4. Rodu B, Cole P.: Declining mortality from smoking in the United States. *Nicotine Tob. Res.* 2007, 9, 781-784.
5. Mayer D.K., Carlson J.: Smoking patterns in cancer survivors. *Nicotine Tob. Res.* 2011, 13, 34-40.
6. Fletcher C., Peto R.: The natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J.* 1977, 1, 1645-1648.
7. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al.: Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994, 272, 1497-1505.
8. Stavem K., Aaser E., Sandvik L. et al.: Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur. Respir. J.* 2005, 25, 618-625.
9. Schunemann H.J., Dorn J., Grant B.J., Winkelstein W.J., Trevisan M.: Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000, 118, 656-664.
10. Passowicz-Muszyńska E., Gostkowska-Malec A., Jankowska R., Piesiak P.: Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010, 78, 28-32.
11. Lange P., Nyboe J., Appleyard M., Jensen G., Schnohr P.: Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990, 141, 613-617.

12. **Anzueto A.:** Impact of exacerbations on COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2010, 19, 113-118.
13. **Sin D.D., Man S.F.:** Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2005, 83, 8-13.
14. **Young R.P., Hopkins R.J., Christmas T., Black P.N., Metcalf P., Gamble G.D.:** COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur. Respir. J.* 2009, 34, 380-386.
15. **Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al.:** ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. J. Heart Fail.* 2008, 10, 933-989.
16. **Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al.:** The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 1005-1012.
17. **Orens J.B., Estenne M., Arcasoy S. et al.:** Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2006, 25, 745-755.
18. **Rivara F.P., Ebel B.E., Garrison M.M., Christakis D.A., Wiehe S.E., Levy D.T.:** Prevention of smoking-related deaths in the United States. *Am. J. Prev. Med.* 2004, 27, 118-125.
19. **Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., Hershfield E.S., Harding G.K., Nelson N.A.:** Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987, 106, 196-204.
20. **Wilt T.J., Niewoehner D., Kane R.L., MacDonald R., Joseph A.M.:** Spirometry as a motivational tool to improve smoking cessation rates: a systematic review of the literature. *Nicotine Tob. Res.* 2007, 9, 21-32.
21. **Kushida C.A., Littner M.R., Morgenthaler T. et al.:** Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and Related Procedures: An Update for 2005 Sleep. 2005, 28, 499-521.
22. **Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al.:** ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005, 26, 319-338.
23. **Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al.:** Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005, 26, 511-522.
24. **Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al.:** Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005, 26, 720-735.
25. **Douglas P.S., DeCara J.M., Devereux R.B. et al.:** American Society of echocardiography Standards; American College of Cardiology Foundation. Echocardiographic imaging in clinical trials: American Society of Echocardiography Standards for echocardiography core laboratories: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009, 22, 755-765.
26. **ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories.** ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, 166, 111-117.
27. **Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R., Garnham R., Jones P.W., Wedzicha J.A.:** Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999, 54, 581-586.
28. **Borg G.A.V.:** Psychophysical basis of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982, 14, 377-381.
29. **Friedman J.R., Norman D.C., Yoshikawa T.T.:** Correlation of estimated renal function parameters versus 24-hour creatinine clearance in ambulatory elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1989, 37, 145-149.
30. **Oga T., Tsukino M., Hajiro T., Ikeda A., Nishimura K.:** Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011, 6, 521-526.
31. **Esteban C., Quintana J.M., Aburto M. et al.:** The health, activity, dyspnea, obstruction, age, and hospitalization: prognostic score for stable COPD patients. *Respir. Med.* 2011, 105, 1662-1670.
32. **Dijk W.D., Bemt Lv., Haak-Rongen Sv. et al.:** Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A systematic review. *Respir. Res.* 2011, 12, 151.
33. **Jones R.C., Donaldson G.C., Chavannes N.H. et al.:** Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009, 180, 1189-1195.
34. **Glaab T., Vogelmeier C., Buhl R.:** Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. *Respir. Res.* 2010, 11, 79.
35. **Vollset S.E., Tverdal A., Gjessing H.K.:** Smoking and deaths between 40 and 70 years of age in women and men. *Ann. Intern. Med.* 2006, 144, 381-389.
36. **Meyer P.A., Mannino D.M., Redd S.C., Olson D.R.:** Characteristics of adults dying with COPD. *Chest.* 2002, 122, 2003-2008.
37. **McGhan R., Radcliff T., Fish R., Sutherland E.R., Welsh C., Make B.:** Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest.* 2007, 132, 1748-1755.
38. **Marcun R., Sustic A., Brguljan P.M. et al.:** Cardiac biomarkers predict outcome after hospitalisation for an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Cardiol.* 2012, 161, 156-159.
39. **Stone A.C., Machan J.T., Mazer J., Casserly B., Klinger J.R.:** Echocardiographic evidence of pulmonary hypertension is associated with increased 1-year mortality in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2011, 189, 207-212.
40. **Proctor I., Sharma V., Khoshzaban M., Winstanley A.:** Does smoking kill? A study of death certification and smoking. *J. Clin. Pathol.* 2012, 65, 129-132.
41. **Rostron B.:** Smoking-Attributable Mortality by Cause in the United States: Revising the CDC's Data and Estimates. *Nicotine Tob Res.* 2012 May 23. [Epub ahead of print].
42. **Kinnula V.L., Vasankari T., Kontula E., Sovijarvi A., Saynajakangas O., Pietinalho A.:** The 10-year COPD Programme in Finland: effects on quality of diagnosis, smoking, prevalence, hospital admissions and mortality. *Prim. Care Respir. J.* 2011, 20, 178-183.
43. **Sundblad B.M., Larsson K., Nathell L.:** Lung function testing influences the attitude toward smoking cessation. *Nicotine Tob. Res.* 2010, 12, 37-42.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Szymon Skoczyński
 Department of Pulmonology SP CSK,
 Medical University of Silesia, Katowice, Poland
 40-752 Katowice, ul. Medyków 14
 tel. 0048-32-789-46-51
 mobile: 0048-502-519-02
 fax: 0048-32-252-38-31
 e-mail: simon.mds@poczta.fm

Received:
 Accepted:

Możliwości fizjoterapii w usprawnianiu funkcji pompy mięśniowej goleni w przewlekłej niewydolności żyłnej

Physiotherapy potentials in improve the calf muscle pump function in chronic venous insufficiency

Robert Dymarek¹, Kuba Ptaszkowski², Lucyna Słupska³, Joanna Rajfur⁴, Małgorzata Pasternok⁴, Jakub Taradaj^{5,6}, Tomasz Halski⁴

¹Zakład Chorób Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

³Katedra Fizjoterapii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁴Instytut Fizjoterapii, Państwowa Medyczna Wyższa Szkoła Zawodowa w Opolu

⁵Katedra Podstaw Fizjoterapii, Akademia Wychowania Fizycznego w Katowicach

⁶Katedra i Zakład Biofizyki Lekarskiej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Mechanizm pompy mięśniowej łydki odgrywa zasadniczą rolę w powrocie krwi żyłnej z obwodowych części naczyń kończyn dolnych. Umożliwia płynne przemieszczenie krwi żyłnej układu głębokiego niżej położonego segmentu żylnego, w kierunku segmentu leżącego powyżej, przez co skutecznie zapobiega dystalnemu zastojowi krwi i obrzękowi żylnolimfatycznemu kończyn. Dysfunkcja pompy mięśniowej wraz z zaburzeniami w budowie ścian naczyń oraz osłabieniem wydolności zastawek prowadzi do nadciśnienia żylnego i wpływa na rozwój niewydolności żyłnej.

Celem niniejszej pracy jest ukazanie zarówno teoretycznych podstaw obejmujących fizjologię powrotu żylnego oraz mechanizm pompy mięśniowej kończyn dolnych, jak również przedstawienie praktycznego zastosowania metod fizjoterapii we wspomaganiu prawidłowego funkcjonowania omawianej pompy. Zaprezentowano przykłady z zakresu medycyny fizykalnej, kompresjoterapii oraz kinezyterapii ukierunkowanych na poprawę wydolności mięśni kończyn dolnych, zapewniających fizjologiczny powrót krwi żyłnej.

SŁOWA KLUCZOWE: fizjoterapia, pompa mięśniowa goleni, przewlekła niewydolność żylna

ABSTRACT

Mechanism of the calf muscle pump plays a major role in venous blood return from peripheral parts of blood vessels of lower extremities. It enables a smooth venous blood movement from the deep venous system segment located below in a direction to the segment lying above which effectively prevents a distal blood stasis and veno-lymphatic edema of lower limbs. Calf muscle pump dysfunction together with disorders in the construction of blood vessels walls and with endurance weakness of valves, leads to venous hypertension and contributes to the development of venous insufficiency.

The aim of this paper is to demonstrate the theoretical basis including venous return physiology and the mechanism of lower limbs venous – muscle pump as well as provide practical application of physiotherapy methods to support the proper function of presented calf muscle pump. Examples in the field of physical medicine, compression therapy and kinesiotherapy for improving the efficiency of lower extremity muscles, providing a physiological venous return.

KEY WORDS: physiotherapy, calf muscle pump, chronic venous insufficiency

Wiad Lek 2014, 65 (1), 43-49

WPROWADZENIE

Budowa anatomiczna układu żylnego kończyn dolnych jest stosunkowo skomplikowana. Fakt ten spowodowany jest jego złożonością, dość częstą możliwością pojawienia się osobniczych odmian poszczególnych pni żylnych. Podstawowy podział układu

żylnego kończyn dolnych obejmuje trzy nadrzędne składowe: układ powierzchowny, głęboki oraz przesywający. Kierunek przepływu krwi pomiędzy trzema układami jest stały i odbywa się od układu powierzchownego poprzez przesywający do głębokiego [1-3].

Układ powierzchniowy położony jest nadpowięziowo i cechuje się małą złożonością w porównaniu do głębokiego. Funkcją omawianego układu jest zbieranie krwi żyłnej ze skóry oraz tkanki podskórnej. W warunkach fizjologicznych stanowi miejsce odpływu dla około 10% krwi żyłnej zalegającej w kończynach dolnych. Zapewnić może ewentualne krążenie zastępcze w sytuacji pojawienia się niedrożności układu głębokiego [4-6].

Układ głęboki natomiast zlokalizowany jest podpowięziowo, wewnątrz przedziałów mięśni kończyny dolnej. Jest bardziej rozbudowany w stosunku do powierzchniowego, cechuje się znaczną złożonością przez co stanowi główną drogę odpływu dla krwi żyłnej kończyny dolnej na poziomie około 90%. Funkcją układu głębokiego kończyn dolnych jest odprowadzanie krwi żyłnej z mięśni oraz elementów aparatu stawowego. Żyły głębokie kończyny dolnej towarzyszą jednoimiennym tętnicom, zgodnie z zasadą, że każdej dużej tętnicy towarzyszą dwie żyły z wyjątkiem żyły udowej i podkolanowej, którym towarzyszy jednoimienna pojedyncza żyła [4-6].

Połączenie dla obydwu części układu żylnego kończyn dolnych stanowią żyły łączące oraz przesywające (perforatory). Tworzą one połączenia pomiędzy żyłami układu powierzchniowego lub żyłami układu głębokiego, nie przechodzą przez powięź głęboką. W przypadku kończyn dolnych żyły przesywające zaopatrzone są w zastawki zapobiegające w warunkach prawidłowych prądowi wstecznemu krwi żyłnej z układu głębokiego do powierzchniowego. Dodać należy, iż ustawienie zastawek w żyłach przesywających na goleni i udach zapobiega się cofaniu krwi z sieci głębokiej do powierzchniowej. Odwrotne ustawienie zastawek żył przesywających ma miejsce w obrębie stopy, stąd przepływ odbywa się w przeciwnym kierunku [1, 4, 6, 7].

FIZJOLOGIA ODPLYWU ŻYLNego KOŃCZYN DOLNYCH

Układ żylny odpowiedzialny jest za regulację temperatury powłoki wspólnej podczas zmian środowiskowych i klimatycznych. Powszechnie wiadomo również, iż jest zbiornikiem objętościowym krwi oraz reguluje zarówno pojemność minutową, jak i objętość wyrzutową serca. Bierze także udział w metabolizmie tkankowym dzięki odprowadzaniu szkodliwych metabolitów. Nadrzędną fizjologiczną funkcją układu żylnego kończyn dolnych jest zapewnienie powrotu krwi żyłnej z tkanek w kierunku prawego przedsionka serca. Jest to zjawisko nieustanne, które ma miejsce zarówno w sytuacji spoczynku, jak i wysiłku. Powrót krwi żyłnej w kierunku dosercowym możliwy jest dzięki prawidłowemu współdziałaniu wielu istotnych mechanizmów narządowych i ustrojowych [8].

Krążenie żyłne regulowane jest na dwóch poziomach. Kontrola lokalna dokonywana jest przez neurohormony (noradrenalinę, histaminę, serotoninę), czynniki fizyczne (zmiany temperatury) oraz mechaniczne (właściwości ściany naczyń i zastawek). Centralna regulacja krążenia żylnego odbywa się na zasadzie łuku odruchowego składającego się z baroreceptorów oraz receptorów mięśni i odpowiada za kontrolę zmian napięcia żył oraz ciśnienia żylnego. W kończynach dolnych, na skutek gradientu ciśnienia, krew zasysana jest do żyły piszczelowej tylnej w wyniku zmniejszenia się ciśnienia spoczynkowego w odniesieniu do ciśnienia panującego w żyły odpiszczelowej [4, 9].

Odptyw żylny jest zmienny i zależy między innymi od aktu-

alnej pozycji ciała, napięcia spoczynkowego i czynnościowego mięśni, zakresu ruchomości w stawach kończyn oraz elastyczności i sprężystości ścian naczyń żylnych. Nie bez znaczenia są także czynniki takie jak: napięcie ścian naczyń żylnych (opór naczyniowy ze strony żył wynosi około 15% w warunkach fizjologicznej normy); rozszerzalność ścian naczyń żylnych (decyduje o aktualnych możliwościach pojemnościowych i objętościowych naczyń); wydolność dwupłatkowych zastawek żylnych (gwarantują jednokierunkowy przepływ krwi oraz zapobiegają wstecznemu przepływowi krwi); wartość pojemności żyłnej (całkowita powierzchnia przekroju układu żylnego wynosi szacunkowo 338 cm², co stanowi do 75% całkowitej objętości krwi człowieka) [4, 6, 10, 11].

Nieustannie zmieniający się, w zależności od aktualnej pozycji ciała, gradient ciśnień pomiędzy sercem, a naczyniami żylnymi dystalnych części kończyn ma kluczowy wpływ na ogólny mechanizm powrotu żylnego. W pozycji stojącej ciśnienie w układzie żylnym zależy od ciśnienia hydrostatycznego i jest równe w układzie żył powierzchniowych i głębokich. W warunkach fizjologicznych w pozycji stojącej w spoczynku ciśnienie krwi żyłnej w okolicy stopy wynosi ok. 80-90 mmHg i spada stopniowo podczas pracy mięśni do ok. 20 mmHg. Podczas pracy pompy mięśniowej ciśnienie krwi żyłnej nie spada w żyły podkolanowej, co sprawia, że między żyłą podkolanową, a pozostałymi żyłami goleni utrzymuje się gradient ciśnienia bliski 35 mmHg [12].

W głównej mierze elementy takie jak poziom wydolności pompy mięśniowo-naczyniowej i pompy stawowej posiadają decydujący udział w optymalizacji dosercowego odpływu żylnego z kończyn. Mając na uwadze szczegółowe składowe mechanizmy powrotu krwi żyłnej z kończyn dolnych należy wskazać następujące czynniki: cykliczny mechanizm respiracyjny (faza wdechu odpowiada za wytworzenie podciśnienia w jamie brzusznej, co prowadzi to do przemieszczenia się krwi żyłnej z kończyn dolnych w kierunku klatki piersiowej); kurczliwość mięśni gładkich ściany żyły (tzw. fala żylna rozumiana jako cykliczna aktywność własna ściany naczyń żylnego związana z motoryką miocytów gładkich zlokalizowanych w warstwie środkowej żyły); siła ssąca prawego przedsionka serca (największy wpływ na powrót krwi znajdującej się w proksymalnych odcinkach żył głównych); ucisk naczyń tętniczych (wzbudzenie przepływu w naczyniach żylnych poprzez kurczące się sąsiednie naczynia tętnicze zgodnie z regułą przeciwnego kierunku przepływu krwi); opory powięzi goleni (aktywnie wspomaga pracę pompy mięśniowej kończyn dolnych) [4-6, 13].

Średnia wartość szybkości przepływu krwi w naczyniach żylnych w istotnym stopniu decyduje o jakości odpływu krwi. Uzależniona jest w głównej mierze od średnicy danego naczynia i zwiększa się wprost proporcjonalnie do wzrostu wielkości naczynia (10 cm/s w żyły głównej dolnej). Zmiany pozycji ciała powodują istotne modyfikacje omawianego parametru biofizycznego. W pozycji stojącej wynosi on około 1,2 cm/s strumienia krwi, w pozycji leżenia na plecach natomiast równy jest 2 cm/s, a podczas swobodnego marszu rzędu 2,4 cm/s. W trakcie aktywności fizycznych oscyluje w granicy 3,8-8,8 cm/s, w zależności od poziomu intensywności wysiłku, wraz z którym stopniowo wzrasta. Podkreślić należy, iż podczas noszenia materiałów kompresyjnych średnia szybkość przepływu krwi żyłnej zwiększa się o 80% i wynosi około 3,6 cm/s [6].

MECHANIZM POMPY MIĘŚNIOWO-ŻYLNEJ GOLENI

W odróżnieniu do siły ssącej prawego przedsionka serca oraz mechanizmu oddechowego, pompa mięśniowo-naczyniowa oraz pompa stawowa odgrywają zasadniczą rolę w powrocie krwi żylniej z obwodowych części naczyń kończyn dolnych. Kurczące się mięśnie łydki często określane mianem serca obwodowego, są główną siłą przesuującą krew żylną układu głębokiego z niższego segmentu w kierunku segmentu leżącego powyżej, zapobiegając zastojowi krwi i obrzękowi kończyn. Praca mięśni uda także wspomaga powrót żylny, jednakże stopień w jakim wpływają na to zjawisko nie jest znaczący [3, 5, 10, 14].

Prawidłowe funkcjonowanie pompy stawowej kończyny dolnej uwarunkowane jest niezaburzoną biomechaniką oraz pełnym zakresem ruchomości we wszystkich płaszczyznach głównie stawu skokowego, ale także pozostałych stawów kończyny dolnej. Nadrzędnym elementem tworzącym zjawisko pompy mięśniowo-naczyniowej kończyny dolnej jest mięsień trójgłowy łydki (brzuchaty i płaszczkowaty). Oprócz mięśni szkieletowych ważnymi komponentami składowymi mechanizmu pompy są także zastawki żyłne, powięzie, rozciągnięta oraz skóra okalająca mięśnie [15-18].

Mechanizm funkcjonowania pompy mięśniowej łydki oparty jest na ucisku wywieranym przez mięsień brzuchaty łydki na znajdujące się tam naczynia żyłne powierzchniowe, jak również te zlokalizowane głębiej. Kompresja fizjologiczna spowodowana jest kurczącym się mięśniem, a rytmiczne przemieszczanie i wspomaganie odpływu żylnego odbywa się podczas naprężonego skurczania i rozkurczania mięśnia brzuchatego łydki oraz określonej sekwencji pracy zastawek żylnych. Głównym zadaniem obydwu pomp jest przeciwstawianie się siłom grawitacji oraz wahaniom ciśnienia piersiowo-brzusznego, które w dużym utrudnia powrót dosercowy krwi w pozycji stojącej [7, 19, 20]. Wielkość siły oraz poziom wydolności pompy mięśniowo-naczyniowej uzależniony jest od ogólnego stopnia wytrenowania mięśni szkieletowych kończyny dolnej. Dodać należy także, iż pompa łydki nie funkcjonuje wydajnie, gdy występuje w jej obrębie znaczna ilość tkanki tłuszczowej. Podczas ćwiczeń aż 30% energii powstałej w wyniku pracy pompy mięśniowej przekazywane jest na odpływ krwi żylniej [15, 21-23].

Wydolność pompy mięśniowo-naczyniowej ma decydujący wpływ ilość i jakość odpływu krwi żylniej z dystalnych części naczyń kończyn dolnych. Spadek ciśnienia panującego w naczyniach, do wartości pomiędzy 0-10 mmHg, podczas rozkurczu mięśnia brzuchatego pozwala na otwarcie zastawek części bliższej i dalszej żył sieci powierzchownej, żył przesywających oraz żył sieci głębokiej w części bliższej. W tym samym czasie zastawki układu głębokiego w jego części dalszej zamykają się umożliwiając napływ krwi z segmentów żylnych zlokalizowanych poniżej. Odwrotna sytuacja ma miejsce podczas skurczu mięśnia, w momencie aktywizacji pompy mięśniowej goleni, na skutek skurczu koncentrycznego mięśnia. Nagły wzrost ciśnienia hydrostatycznego krwi w naczyniach do około 200-400 mmHg, powoduje zamknięcie zastawek w części proksymalnej i dystalnej żył układu powierzchownego, żył przesywających oraz żył układu głębokiego w części dystalnej, co ma znaczenie w zapobieganiu cofania krwi żylniej. Dochodzi również do jednoczesnego otwarcia zastawek sieci głębokiej w części proksymalnej i wypompowania krwi do segmentu żylnego położonego powyżej (w kierunku prawego przedsionka serca) [14, 19].

DYSFUNKCJA POMPY MIĘŚNIOWO-ŻYLNEJ GOLENI

Żyły mięśnia trójgłowego łydki funkcjonują na zasadzie pompy tłoczącej dla układu głębokiego oraz pompy ssącej względem układu powierzchownego. Jest to mechanizm automatycznego wyrównania gradientu ciśnienia słupa krwi żylniej na poziomie podudzia zgodnie z zasadami kompensacji. Samo unaczynienie żył mięśnia brzuchatego łydki klasyfikowane jest do sieci głębokiej. Łączą się one z układem powierzchownym, głównie z dorzeczem żyły odstrzałkowej, przez perforatory okolicy środkowej tylnej łydki. Ma to istotne znaczenie w patofizjologii przewlekłej niewydolności żylniej (PNŻ) tego obszaru. Zaawansowany refluks sieci żylniej może być nadrzędnym powodem całkowitej niewydolności pompy mięśniowej. Uszkodzenie pompy stawowej oraz dysfunkcja pompy mięśniowej goleni posiadają w aspekcie patofizjologii i przebiegu przewlekłej niewydolności żylniej bardzo ważne znaczenie [2, 4].

Simka [24] donosi, iż niewydolność pompy mięśniowej wydaje się być najbardziej nieoszacowanym czynnikiem patologicznym, którego klasyczne badanie dopplerowskie oraz flebograficzne nie jest w stanie wykryć. Dysfunkcja pompy mięśniowej wraz z zaburzeniami w budowie ścian naczyń oraz osłabieniem wydolności zastawek prowadzi do nadciśnienia żylnego. *Yang i wsp.* [25] dowiedli, iż pacjenci z PNŻ posiadają znaczące upośledzenie funkcji pompy mięśniowej w porównaniu z osobami zdrowymi. Autorzy tego badania sugerują także potrzebę oceny programu poprawy siły mięśniowej u pacjentów, która może być korzystna w leczeniu i prewencji najczęstszych powikłań w formie przewlekłych owrzodzeń żylnych goleni. Ograniczenie ruchomości oraz powstanie blokad i patologicznych zrostów w obrębie stawów skokowych skutecznie utrudnia możliwości powrotu żylnego i także przyczynia się do rozwoju PNŻ [16, 22, 26].

Zaburzenia statyki stopy w formie patologii, takich jak: stopa płaska, końska, wydrążona lub płasko-koślawka, także opisywane są jako jeden z czynników pogłębiania symptomów PNŻ. Celowe zastosowanie korekcji w tych przypadkach łagodzi objawy i usprawnia powrót żylny. Dysfunkcja pompy mięśniowej łydki jest natomiast wynikiem zaburzeń i utraty normalizacji napięcia mięśniowego, na skutek urazów ortopedycznych oraz neurologicznych, jak również w wyniku braku informacji o szkodliwych nawykach związanych z aktywnością dnia codziennego oraz i ich niekorzystnych skutkach [26]. Efekt potęgowania patologicznych stanów pogarszają sztywne buty narciarskie oraz wysokie buty na obcasach. Pierwsze ograniczają zakres ruchów w stawach skokowych, drugie ograniczają możliwości optymalnej pracy mięśnia brzuchatego łydki. Obydwa przypadki mają szkodliwy wpływ na odpływ żylny, efektem czego są obrzęknięte okolice kostek. Choroby kości i stawów, zapalenia mięśni oraz atrofie mięśniowe proste, powstałe na skutek długotrwałego unieruchomienia lub porażań neurogennych w znacznym stopniu upośledzają mechanizm i wydolność pompy mięśniowej [24, 27]. Czynnikiem decydującym o pojawieniu się osłabienia wydolności mięśni jest także wiek, gdyż u osób w podeszłym wieku trudne jest utrzymanie odpowiednich właściwości mięśni, ich elastyczności, mobilności oraz możliwości wydolnościowych. Zaburzenia w budowie i czynności powięzi dodatkowo wpływają niekorzystnie na działanie pompy mięśniowej goleni [6, 16, 19, 28].

Spadek wydajności powyższych mechanizmów związanych z funkcją pompy żyłnej skutkuje znacznym obniżeniem frakcji wyrzutowej oraz frakcji objętościowej mięśni łydki, zarejestrowanych w nieinwazyjnym badaniu pletyzmograficznym. Badania wykazują, iż dysfunkcja pompy łydki jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby PNŻ po epizodach zakrzepicy żył głębokich. Wyżej opisane patologie, które prowadzą do znaczących zaburzeń w mechanizmie funkcjonowania pompy naczyniowej kończyny dolnej przyczyniają się istotnie do powstania nadciśnienia żylnego. Konsekwencją powyższego jest rozwój obrzęku kończyn dolnych oraz zmian troficznych skóry, tkanki podskórnej i paznokci (deformacje, lipodermatoskleroza, zrogowacenia, owrzodzenia, martwica), a także stanów zapalnych ostrych lub przewlekłych naczyń krwionośnych i limfatycznych [29-31].

FIZJOTERAPIA W DYSFUNKCJI POMPY MIĘŚNIOWEJ GOLENI

Lecnicze zabiegi fizjoterapeutyczne w terapii przewlekłej niewydolności żyłnej oraz innych patologii naczyniowych są nadal w zbyt małym stopniu doceniane. Nie ulega wątpliwości, iż kliniczne ich wykorzystanie nie jest obojętne oraz może być właściwym i skutecznym środkiem wspomagającym kompleksowe postępowanie lecznicze. W sytuacji progresywnej patologii żyłnej, która prowadzi do sztywności stawu skokowego, atrofii mięśniowych kończyn dolnych i zmian troficznych, kwalifikowana pomoc fizjoterapeutyczna wydaje się być nieunikniona.

AKTYWNOŚĆ RUCHOWA I ĆWICZENIA KINEZYTERAPEUTYCZNE

Prawidłowa aktywność ruchowa, modyfikacja stylu życia i diety, nauka zachowań prozdrowotnych i higieny, ćwiczenia kinezyterapeutyczne oraz sprawność fizyczna kształtowana we własnym zakresie mają priorytetowe znaczenie. Leczenie ruchem w formie szczególnie adekwatnej do wskazań i zaleceń jego stosowania w aspekcie PNŻ jest bez wątpienia nie do zastąpienia przez żadne leki oraz zabiegi mniej lub bardziej inwazyjne. Wskazane są spacer, szybki marsz, jogging, Nordic Walking, pływanie, brodenie w wodzie, jazda na rowerze i taniec. Wykonywanie prostych ćwiczeń wolnych w formie naprzemiennych ruchów zginania i prostowania stopy w stawie skokowym lub z zastosowaniem różnych form oporu, wzmacniają wydolność mechanizmu pompy stawowej i mięśniowej [19, 21, 32, 33].

Badania donoszą o zwiększeniu prędkości przepływu krwi żyłnej podczas ćwiczeń ruchowych. Ponadto wykazano obniżenie dolegliwości bólowych, obrzęku, kurczów, parestezji, swędzenia oraz innych dokuczliwych objawów PNŻ. W rehabilitacji pacjentów duży nacisk należy kłaść na towarzyszący stan obniżenia wytrzymałości mięśni łydki oraz skrócenie długości kroku w przebiegu PNŻ. Obserwuje się również wydłużenie fazy podporu w porównaniu do osób zdrowych. Szczególne efekty daje połączenie wybranych ćwiczeń mięśni łydek z jednoczesnym noszeniem pończoch uciskowych, co skutkuje dodatkową stymulacją pompy oraz poprawą ruchomości stawu skokowego. Wdrażanie łączonych zabiegów w PNŻ powinno być tak wczesne, na ile to możliwe [3, 16, 34, 35].

Trenell i wsp. [36] sugerują, że noszenie odzieży uciskowej podczas ćwiczeń ekscentrycznych może zmienić uszkodzającą odpowiedź zapalną oraz aktywować procesy naprawcze i regene-

racyjne w mięśni. Wyniki badań u pacjentów z PNŻ sugerują, iż funkcja pompy mięśniowej łydki oraz dynamiczna siła mięśni podudzi może zostać usprawniona po 6-miesięcznym cyklu systematycznych ćwiczeń. Wyniki przekładają się na parametry hemodynamiczne obiektywnie ukazane metodą pletyzmograficzną oraz subiektywnego zadowolenia w kwestionariuszach jakości życia. Wyśiłek przeplatać należy częstymi, głębokimi oddechami, które dodatkowo zwiększają powrót żylny [33].

Powyższe działania przyczyniają się to do redukcji objawów PNŻ, poprawy samopoczucia i jakości życia oraz korzystny zmian widocznych w badaniach dodatkowych. Warto w tej kwestii pamiętać o kilku elementarnych zasadach. W ciągu dnia nie można zapomnieć o potrzebnym odpoczynku, przestrzeganiu zasad higieny skóry oraz zachowaniu prawidłowej pozycji ciała, szczególnie unikać długotrwałej pozycji stojącej i siedzącej. Podczas przerw w wykonywaniu obowiązków codziennych, jak również w trakcie odpoczynku nocnego kończyny dolne powinny znajdować się w pozycji elewacyjnej, umożliwiającej zwiększony bierny odpływ żylny i częściowe zmniejszenie objętości krwi żyłnej w naczyniach kończyn dolnych. Faktem jest, że pozycja Trendelenburga (uniesienie nóg w pozycji leżącej 30-40 cm ponad poziom łóżka) zmniejsza słup ciśnienia hydrostatycznego do 10-20 mmHg oraz pozwala zwiększyć prędkość przepływu krwi w żyłach kończyn dolnych o około 200%. Pacjenci powinni bezwzględnie unikać aktywności o znacznej intensywności, które w sposób niekorzystny prowadzą do zwiększenia ciśnienia śródbrzusznego oraz znacznego obciążenia pompy mięśniowo-stawowej (trening siłowy, kolarstwo górskie, gra w tenisa, jazda na nartach, sporty walki) [28].

ZABIEGI FIZYKALNE I LECZENIE UZDROWISKOWE

Liczne zabiegi z zakresu medycyny fizykalnej i uzdrowiskowej oraz różnych form masażu stanowią wskazanie do wspomagania kompleksowej terapii pacjentów z PNŻ. Zalecane są zabiegi zimnociecznicze oraz oziębiające (zimne kompresy żelowe, lokalne oziębianie, chłodne kąpiele i prysznice), które działają przeciwzapalnie, przeciwobrzękowo i przeciwbólowo oraz obkurczająco na naczynia żyłne z późniejszym efektem przekrwienia i poprawy trofiki. Wbrew stereotypom i powszechnemu pogładowi na temat niekorzystnego oddziaływania ciepła w PNŻ, dodać należy, że zabiegi w saunie nie są bezwzględnie przeciwwskazane pod warunkiem przestrzegania ważnych zaleceń metodycznych [6, 21].

U pacjentów z PNŻ kąpiel w saunie poprzedzić należy zimnym prysznicem kończyn dolnych; w saunie pacjent powinien przebywać w pozycji leżącej, nie dłużej niż 5 minut; po opuszczeniu kabiny ma miejsce zimny prysznic lub zanurzenie nóg w naczyniu z zimną wodą; sesja zabiegowa zakończona jest kinezyterapią stymulującą odpływ żylny. Boddźce ciepłe dostarczone zabiegami hydroterapeutycznymi zdają się nie mieć korzystnego wpływu w przeciwieństwie do zabiegów wykorzystujących promieniowanie światła podczerwonego [21]. *Ogawa* [37] w swoim eksperymencie na 25 pacjentach z PNŻ przy użyciu badania dopplerowskiego oceniał średnicę żył powierzchownych i głębokich, szczytową szybkość refluksu oraz objętość i czas jego trwania po 5-minutowej kąpeli w temperaturze chłodnej i cieplej. Zaobserwował pojawienie się refluksu oraz powiększenie średnicy naczyń po kąpeli cieplej, co wyraźnie pogarszało stan chorobowy pacjentów.

Zuccarelli i wsp. [38] dowiedli, iż elektryczna stymulacja nerwowo-mięśniowa może być przydatna we wspomaganiu poprawy funkcji pompy mięśniowej łydki. Ponadto elektryczny zabieg fizykalny zwiększa aktywność mięśni podczas chodzenia, usprawnia fizjologiczny przepływ żylny, efektywizuje działanie kompresjoterapii oraz istotnie poprawia jakość życia pacjentów. W badaniu przeprowadzonym przez *Broderick i wsp.* [39] udowodniono, że elektryczna stymulacja mięśni łydki doprowadzająca do ich widocznego skurczu istotnie poprawia hemodynamikę przepływu krwi w kończynach dolnych i może złagodzić skutki długotrwałego leżenia w łóżku. Literatura opisuje również możliwości zastosowania zabiegów elektrycznej stymulacji mięśni i przezskórnej elektrycznej stymulacji nerwów [21, 40, 41]. Masaż ręczny oraz pneumatyczna kompresja dynamiczna w szczególności, także posiadają udział w leczeniu PNŻ. Delikatne dawkowanie bodźców mechanicznych w obrębie kończyn dolnych gwarantują zabiegi masażu klasycznego, techniki manualnego drenażu limfatycznego oraz masażu tkanki łącznej.

Skutecznie rezultaty lecznicze obserwuje się po zastosowaniu manualnego drenażu limfatycznego (MDL), który jest formą sekwencyjnego ręcznego masażu ukierunkowanego na redukcję obrzęku żylny-limfatycznego będącego powikłaniem zaawansowanej niewydolności żyłnej. Wyniki randomizowanych badań polskich naukowców donoszą o wymiernych efektach leczniczych serii zabiegowej z wykorzystaniem MDL u pacjentów z przewlekłą chorobą żylną, którzy zostali poddani leczeniu chirurgicznemu. Uzyskano istotnie statystyczną poprawę ocenianą subiektywnymi skalami jakości życia oraz obiektywnym oznaczeniem wskaźnika refluksu żylnego, w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej bez stosowania MDL [42].

Pasek i wsp. [43] wskazują, iż terapia uzdrowiskowa, szczególnie w przypadku pacjentów z przewlekłymi chorobami naczyń obwodowych, powinna być cennym uzupełnieniem i alternatywą dla leczenia ambulatoryjnego i szpitalnego. Autorzy we wskazaniach chorobowych do korzystania z leczenia balneoklimatologicznego w ramach profilaktyki III-rzędowej zaliczają także żylaki kończyn dolnych w 2-3 stopniu rozwoju choroby (wg klasyfikacji CEAP) lub ewentualnie w 4-5 stopniu bez dużych obrzęków. Do przeciwwskazań leczenia chorób naczyniowych w warunkach uzdrowiskowych zalicza się miażdżycę tętnic kończyn dolnych (3 i 4 stopień wg Fontaine'a), chorobę Bürgera (okres ostry oraz 3 i 4 stopień wg Fontaine'a), zespół stopy cukrzycowej (z owrzodzeniami i zgorzelą), stany po operacjach naczyniowych (z powikłaniami pooperacyjnymi) oraz żylaki kończyn dolnych (6 stopień wg Fontaine'a). Zabiegi fizjoterapeutyczne i balneologiczne stosowane w ramach leczenia uzdrowiskowego obejmują między innymi hydroterapię (kąpiele solankowe, siarczkowo-siarkowodorowe, kwasowęglowe suche i gazowe CO₂, radoczynne, w mieszance tlenowo-ozonowej, metodą Kneipp'a), peloidoterapię, termoterapię, magnetoterapię i magnetostymulację, elektroterapię, fototerapię, ultradźwięki. Szczególnym przykładem ćwiczeń w prowadzonych w warunkach uzdrowiskowych są ćwiczenia ruchowe w środowisku wodnym, co skutkuje zmniejszeniem średnicy naczyń żylnych i przepuszczalności włośniczek, usprawnieniem dopływu krwi z kończyn dolnych oraz zwiększeniem napięcia ścian naczyń żylnych i limfatycznych.

Nie ma jak dotąd obiektywnych prac badawczych jednoznacznie potwierdzających i udowadniających wartość leczenia balneoklimatologicznego i uzdrowiskowego na poprawę zdrowia pacjentów z PNŻ, a wartość kliniczna i efekt samego masażu ręcznego jest przejściowy i krótkotrwały [6, 28].

SYSTEMY TERAPII KOMPRESYJNEJ ELASTYCZNEJ I NIEELASTYCZNEJ

Złotym standardem w leczeniu i profilaktyce PNŻ oraz we wspomaganiu prawidłowego funkcjonowania pompy mięśniowej kończyn dolnych jest kompresjoterapia. Jest to metoda fizykalna polegająca na zastosowaniu w obrębie chorej kończyny właściwej siły zewnętrznej w postaci stopniowanego ucisku, uzyskanego przy użyciu odpowiednich materiałów uciskowych oraz różnych technik ich aplikacji. Liczne badania naukowe prowadzone nad kompresjoterapią w myśl zasad medycyny opartej na faktach (EBM), potwierdzają jej wysoką skuteczność oraz przydatność kliniczną. Ucisk zewnętrzny, zaaplikowany na kończynę objętą procesem patologicznym, działa bezpośrednio na układ naczyń żylnych, tętnicznych oraz limfatycznych [43-45]. Terapię uciskową podzielić można na elastyczną i nieelastyczną, mając na uwadze właściwości elastyczne materiałów. Pierwszy typ odznacza się wysokim stopniem elastyczności, gdzie zaliczane są pończochy, podkolanówki i rajstopy elastyczne oraz bandaże o średnim i długim naciągu (wywierają stosunkowo stały ucisk – wysokie ciśnienie spoczynkowe). Forma nieelastyczna natomiast charakteryzuje się niskimi wartościami elastyczności, w skład której wchodzi gotowe wyroby wielowarstwowe oraz bandaże o krótkim naciągu (wywierają kompresję podczas pracy mięśni – wysokie ciśnienie wysiłkowe) [33, 34, 48].

Kompresjoterapia powinna być nieodzownym i codziennym elementem usprawniania pacjentów z przewlekłą chorobą żylną, co skutkować będzie utrzymaniem uzyskanego efektu leczniczego i zminimalizuje ryzyko rozwoju owrzodzeń goleni (przyspieszenie gojenia owrzodzeń żylnych oraz fibrynolizy skrzepliny w żyłach). Niestety klasyfikacje stosowanych ciśnień w kompresjoterapii są odmienne na różnych kontynentach, co stanowi duże utrudnienie praktyczne i badawcze. W Europie wyróżniono 5 głównych klas ucisku. W Polsce natomiast standardy ustalone przez Polskie Towarzystwo Flebologiczne oraz Polskie Towarzystwo Leczenia Ran mówią o 4 klasach. W kontekście profilaktyki przewlekłej choroby żyłnej stosowana jest I klasa ucisku (20-30 mmHg); w przypadku większych żyłaków i profilaktyki owrzodzeń zastosowanie kliniczne odnajduje II klasa kompresji (30-40 mmHg); w walce z odwracalnym obrzękiem żylny-chłonny, przewlekłymi owrzodzeniami żylnymi i zaawansowaną postacią PNŻ stosuje się III klasę ucisku (40-50 mmHg); ostatnia IV klasa (50-60 mmHg) kompresji wykorzystywana jest w ciężkich epizodach pozakrzepowych i nieodwracalnych formach obrzęku. Kwalifikując pacjenta do zabiegów kompresyjnych pamiętać należy o bezwzględnych przeciwwskazaniach do ich stosowania takich jak: znaczne niedokrwienie kończyn dolnych, niewydolność serca i ostra faza zakrzepicy żyłnej [5, 6, 48].

Jak dotąd nie ustalono konkretnych standardów odnośnie czasu trwania terapii z wykorzystaniem bandaży uciskowych. Niektórzy naukowcy donoszą, że obserwowane skutki lecznicze są zbliżone, zarówno po jednorazowym nałożeniu bandaży, jak

i systematycznej, kilkutygodniowej terapii z jego użyciem [33, 46-47]. Naukowcy na podstawie badań o znacznym stopniu wiarygodności danych, donoszą o mierzalnej poprawie wydolności pompy mięśniowej goleni przekładającej się bezpośrednio na wartości parametrów hemodynamicznych w postaci wzrostu frakcji wyrzutowej oraz objętości wyrzutowej krwi żyłnej z kończyn dolnych [49-52]. Ponadto odnotowano spadek frakcji objętości krwi, obniżenie wartości nadciśnienia żylnego, redukcję zjawiska refluksu żylnego, zmniejszenie zalegającej objętości krwi żyłnej oraz pomniejszenie żylnego przekroju, co wpływa na pożądane przybliżenie płatków zastawek i poprawę ich fizjologicznej czynności [53-56].

PODSUMOWANIE

Kinezyterapia, zabiegi fizykalne oraz terapia uciskowa korzystnie wpływają na poprawę fizjologicznego krążenia żylnego oraz mechanizmów składających się na optymalny powrót krwi żyłnej. Znacznie zmniejszają lub całkowicie eliminują liczne dolegliwości subiektywne zgłaszane przez chorego. Udowodniono, że szkieletowa pompa mięśniowa jest bardzo efektywna w opróżnianiu naczyń żylnych, stąd 40% całkowitej objętości krwi z żył międzymięśniowych kończyn dolnych może być przemieszczane dosercowo podczas pojedynczego skurczu mięśni. Wnioskować można, iż poziom codziennej aktywności sportowej, rekreacyjnej, czy też domowej decyduje o formie pompy mięśniowej łydki oraz stawowej. Stąd też działania fizjoterapeutyczne skoncentrowane na regularną aktywizację pacjentów z PNŻ są ważnym elementem postępowania leczniczego i nie powinny być w żaden sposób bagatelizowane, czy też pomijane.

PIŚMIENNICTWO

1. **Caggiati A., Bergan J.J., Gloviczki P. i wsp.:** Nomenclature of the veins of the lower limbs: an International Interdisciplinary Consensus Statement. *J. Vasc. Surg.* 2002, 36, 416-422.
2. **Korta K., Janczak D., Barć P., Szyber P.:** Diagnostyka i leczenie żylaków okolicy dołu podkolanowego. *Terapia* 2000, 8(93), 34-38.
3. **Shiman M.I., Pieper B., Templin T.M. i wsp.:** Venous ulcers: a reappraisal analysis the effects of neuropathy, muscle involvement, and range of motion upon gait and calf muscle function. *Wound Rep. Reg.* 2009, 17, 147-152.
4. **Jawień A., Ciecierski M., Migdalski A.:** Fizjologia i patofizjologia odpływu żylnego. *Przew. Lek.* 2004, 8, 33-35.
5. **Szewczyk M.T., Jawień A.:** Selected aspects of venous ulcers conservative treatment, part I: compression therapy. *Post. Derm. Alerg.* 2005, 22(3), 133-140.
6. **Ramelet A.A., Monti M.:** Flebologia. Przewodnik, Wydawnictwo Medyczne Via Medica, Gdańsk 2003.
7. **Eberhardt R.T., Raffetto J.D.:** Chronic venous insufficiency. *Circ.* 2005, 11, 2397-2409.
8. **Raju S.:** Compliance with compression stockings in chronic venous disease. *Phlebology* 2008, 15(3), 103-106.
9. **Clement D.:** Veins and their impact on the cardiovascular system. *Phlebology* 2009, 16(1), 224.
10. **Miller J.D., Pegelow D.F., Jacques A.J. i wsp.:** Skeletal muscle pump versus respiratory muscle pump: modulation of venous return from the locomotor limb in humans. *J. Physiol.* 2005, 563(3), 925-943.
11. **Neubauer-Geryk J., Nienaszewski L.:** Przewlekła choroba żylna – patofizjologia, obraz kliniczny i leczenie. *Chor. Serca Nacz.* 2009, 6(3), 135-141.
12. **Arnoldi C.C.:** Venous pressure in patients with valvular incompetence of the veins of the lower limb. *Acta Chir Scand* 1966, 132, 628-645.
13. **Milic D.J., Zivic S.S., Bogdanovic D.C. i wsp.:** The influence of different sub – bandage pressure values on venous leg ulcers healing when treated with compression therapy. *J. Vasc. Surg.* 2010, 51(3), 655-661.
14. **Nadland I.H., Walloe L., Toska K.:** Effect of the leg muscle pump on the rise in muscle perfusion during muscle work in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2009, 105, 829-841.
15. **Bermudez K., Knudson M.M., Morabito D. i wsp.:** Fasciotomy, chronic venous insufficiency, and the calf muscle pump. *Arch. Surg.* 1998, 133, 1356-1361.
16. **Davies J., Bull R., Farrelly I. i wsp.:** Improving the calf pump using home – based exercises for patients with chronic venous disease. *Wounds.* 2008, 4(3), 48-58.
17. **Panny M., Ammer K., Kundi M. i wsp.:** Severity of chronic venous disorders and its relationship to the calf muscle pump. *Vasa.* 2009, 38(2), 171-176.
18. **Parmar J.H., Aslam M., Standfield N.J.:** Calf muscle pump failure in the lower limb lymphoedema. *Phlebology* 2006, 21, 96-99.
19. **Heather L.O., Radke L., Gorst R.:** The impact of musculoskeletal changes on the dynamics of the calf muscle pump. *Ostomy Wound Manage.* 2001, 47(10), 18-24.
20. **Simka M.:** Calf muscle pump impairment and delayed healing of venous leg ulcers: air plethysmographic findings. *J. Dermatol.* 2007, 34, 537-544.
21. **Maduro-Maytin C.L., Morale M.I., Maduro-Maytin M. i wsp.:** How to rehabilitate a vascular patient. *J. Phleb. Lymph.* 2009, 2, 1-7.
22. **Podberg F.T., Johnston M.V., Sisto S.A. i wsp.:** Structured exercise improves calf muscle pump function in chronic venous insufficiency: a randomized controlled trial. *J. Vasc. Surg.* 2004, 39(1), 79-87.
23. **Van Rij A.M.:** Obesity and severity of venous insufficiency. *Phlebology* 2003, 42, 48.
24. **Simka M.:** Calf muscle pump dysfunction in the patients with severe chronic venous insufficiency. *Phlebology* 2004, 47, 299-303.
25. **Yang D., Vandongen Y.K., Stacey M.C.:** Changes in calf muscle function in chronic venous disease. *Cardiovasc Surg.* 1999, 7(4), 451-456.
26. **Dix F.P., Brooke R., McCollum C.N.:** Venous disease is associated with an impairment range of ankle motion. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2003, 25(6), 556-561.
27. **Orsted H.L., Radke L., Gorst R.:** The impact of musculoskeletal changes on dynamic of the calf muscle pump. *Ostomy Wound Manage.* 2001, 47(10), 18-24.
28. **Żmudzińska M., Czarnecka-Operacz M.:** Chronic venous insufficiency – an update. Part II: prophylaxis, conservative therapy. *Post. Dermatol. Alergol.* 2005, 5, 239-243.
29. **Cornu-Thenard A.:** UIP consensus in diagnosis and treatment of CVI – related skin changes. *Phlebology* 2010, 17(1), 11.
30. **Haenen J.H., Janssen C.H., Brakkee J.M. i wsp.:** Venous reflux has a limited effect on calf muscle pump dysfunction in post – thrombotic patients. *Clin. Sci.* 2000, 98, 449-454.
31. **Mosti G., Mattaliano V., Partsch H.:** Inelastic compression increases venous ejection fraction more than elastic bandages in patients with superficial venous reflux. *Phlebology* 2008, 23, 287-294.
32. **Agus G.B., Allegra C., Antignani P.L.:** Guidelines for the diagnosis and therapy of the vein and lymphatic disorders. *Int. Angiol.* 2005, 24(2), 107-168.
33. **Rybak Z., Szyber P.:** Miejsce kompresoterapii, fizykoterapii oraz farmakoterapii w profilaktyce, leczeniu i utrwalaniu efektów leczenia niewydolności żyłnej kończyn dolnych. *Terapia* 2000, 8(8), 27-28.
34. **Morris J., Woodcock J.P.:** Evidence – Based Compression: prevention of stasis and deep vein thrombosis. *Ann Surg.* 2004, 239(2), 162-171.
35. **Van Uden C.J., Van der Vleuten C.J., Kooloos J.G. i wsp.:** Gait and calf muscle endurance in patients with chronic venous insufficiency. *Clin. Rehabil.* 2005, 19(3), 339-344.
36. **Trenell M.I., Rooney K.B., Sue C.M. i wsp.:** Compression garments and recovery form eccentric exercise: a primary study. *J. Sci. Med. Sport.* 2006, 5, 106-114.
37. **Ogawa T.:** Changes on venous valvular function in patients with chronic venous disease undergoing heat stress. *Phlebology* 2003, 42, 60.
38. **Zuccarelli F., Launay J., Le Magrex J. i wsp.:** Activation of the calf muscle pump action by electro – stimulation with VeinoPlus device. *Angiologie* 2005, 57(2), 1-7.

39. Broderick B.J., O'Briain D.E., Breen P.P. i wsp.: A hemodynamic study of popliteal vein blood flow: the effect of the bed rest and electrically elicited calf muscle contractions. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2009, 2149-2152.
40. **Broderick B.J., O'Briain D.E., Breen P.P. i wsp.:** A pilot evaluation of a neuromuscular electrical stimulation (NMES) based methodology for the prevention of venous stasis during bed rest. *Med. Eng. Phys.* 2010, 32(4), 349-355.
41. **Corley G.J., Birlea S.I., Breen P. i wsp.:** Popliteal blood flow and plantar flexion force due to neuromuscular electrical stimulation (NMES) of the calf muscle pump are strongly associated with NMES intensity. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2009, 3051-3054.
42. **Molski P., Ossowski R., Hagner W. i wsp.:** Patients with venous disease benefit from manual lymphatic drainage. *Int. Angiol.* 2009, 28(2), 151-155.
43. **Pasek J., Cieślak G., Stanek A. i wsp.:** Health resort treatment – a new chance for the treatment of vessel diseases? *Acta Angiol.* 2010, 16, 3, 99-113.
44. **Jawień A., Szewczyk M.T., Piotrowicz R.:** Zastosowanie kompresjoterapii w chorobach żył. *Przew. Lek.* 2004, 8, 58-64.
45. **Nicolaides A.N.:** Investigation in chronic venous insufficiency: a consensus statement. *Circ.* 2000, 102, 126-163.
46. **Partsch H., Caprini J., Neumann M. i wsp.:** Evidence based compression therapy. *VASA.* 2004, 34(63), 1-39.
47. **Keller A., Müller M.L., Calow T. i wsp.:** Bandage pressure measurement and training: simple interventions to improve efficacy in compression bandages. *Int. Wound J.* 2009, 6(5), 324-330.
48. **Partsch H.:** The use of pressure change on standing as a surrogate measure of the stiffness of a compression bandage. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2005, 30, 415-421.
49. **Taradaj J.:** Zastosowanie i przegląd wyrobów uciskowych (kompresjoterapia). *Rehab. Prakt.* 2007, 4, 18-19.
50. **Felty C.L., Rooke T.W.:** Compression therapy for chronic venous insufficiency. *Semin. Vasc. Surg.* 2005, 18 (1), 36-40.
51. **Partsch H.:** Compression therapy: experimental evidence of efficacy, 50 Annual Meeting of The German Society of Phlebology, Bochum 2008, 3-4.
52. **Mosti G., Partsch H.:** Is low compression pressure able to improve venous pumping function in patients with venous insufficiency. *Phlebology* 2010, 25, 145-150.
53. **Mosti G., Partsch H.:** Inelastic bandages maintain their hemodynamic effectiveness over time despite significant pressure loss. *J. Vasc. Surg.* 2010, 52 (4), 925-931.
54. **Mosti G., Mattaliano V., Partsch H.:** Inelastic compression increases venous ejection fraction more than elastic bandages in patients with superficial venous reflux. *Phlebology* 2008, 23, 287-294.
55. **Liu R., Lao T.T., Kwolk Y.L. i wsp.:** Effect of graduated compression stockings with different pressure profiles on lower limbs venous structures and haemodynamics. *Adv. Ther.* 2008, 25 (5), 465-478.
56. **Mosti G., Partsch H.:** Duplex scanning to evaluate the effect of compression on venous reflux. *Int. Angiol.* 2010, 29 (5), 416-420.
57. **Partsch H., Menzinger G., Borst-Krafek B.:** Does thigh compression improve venous hemodynamics in chronic venous insufficiency? *J. Vasc. Surg.* 2002, 36 (5), 948-952.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Robert Dymarek
 Zakład Chorób Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny
 im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
 51-618 Wrocław, ul. K. Bartla 5
 tel.: (+48) 723-895-770
 e-mail: r.dymarek@gmail.com

Pracę nadesłano: 14.06.2013 r.
 Przyjęto do druku: 18.06.2013 r.

Ocena postępów rehabilitacji u pacjentów po alloplastyce stawu biodrowego. Doniesienie wstępne

Progress assessment of rehabilitation in patients after hip replacement. Preliminary report

Monika Łabęcka^{1,3}, Mariusz Pingot^{1,3}, Julia Pingot^{1,3}, Marta Woldańska-Okońska^{2,3}

¹Ośrodek Rehabilitacji w Piotrkowie Trybunalskim

²Klinika Rehabilitacji i Medycyny Fizykalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Kierunku Fizjoterapii, Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³Zakład Pedagogiki Terapeutycznej Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach, filia w Piotrkowie Trybunalskim

STRESZCZENIE

Wstęp: Choroba zwyrodnieniowa stawów biodrowych jest jedną z najczęściej występujących chorób narządu ruchu. Wyróżniamy koksartrozy pierwotne oraz wtórne. Do całkowitej alloplastyki tego stawu skłaniają ból, zniszczenia powierzchni stawowych głowy i panewki stawu biodrowego, względnie skrócenie długości kończyny, zanik mięśni pośladka, uda, łydki, a także zaburzenia funkcji chodu. Celem pracy jest ukazanie wpływu rehabilitacji na poprawę sprawności fizycznej ze szczególnym uwzględnieniem jakości chodu oraz skuteczności przeciwbólowej prowadzonej terapii u pacjentów po alloplastyce stawu biodrowego.

Materiał i metody: Badania wykonano u 37 pacjentów w wieku od 35-72 lat (średnia wieku 53,78±9,92 lat) w tym 21 kobiet i 16 mężczyzn. Wszyscy pacjenci, po zabiegu operacyjnym całkowitej alloplastki stawu biodrowego, zostali poddani fizjoterapii, polegającej na stosowaniu promieniowania laserowego na bliźnię pooperacyjną, masażu wirowego i klasycznego na kończynę operowaną, ćwiczeń w odciążeniu i oporowych kończyn dolnych, reedukacji chodu. W badaniu wykorzystano Zmodyfikowany Kwestionariusz Wskaźników bólu Laitinena, skalą wzrokowo-analogową VAS oraz test standaryzowanej mobilności Timed-Up-And-Go test. Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując program komputerowy STATYSTIKA 5 PL.

Wyniki: Otrzymane wyniki wskazują na skuteczność przeciwbólową prowadzonej fizjoterapii oraz poprawę jakości chodu.

Wnioski: Wieloczynnikowa fizjoterapia po alloplastyce stawu biodrowego wykazuje działanie przeciwbólowe. Właściwie dobrane ćwiczenia i zabiegi fizykalne wpływają korzystnie na reedukację chodu u pacjentów po alloplastyce stawu biodrowego. Test Timed Up and Go może służyć do funkcjonalnej oceny chodu u pacjentów ze schorzeniami narządu ruchu.

SŁOWA KLUCZOWE: koksartroza, alloplastyka stawu biodrowego, skala natężenia bólu, Timed Up and Go test

ABSTRACT

Introduction: Coxarthrosis is one of the most common diseases of the motor system. We distinguish primary and secondary coxarthrosis. The premises for total hip replacement include pain, damage to the surface of the acetabulum and the head of the hip, relative shortening of the limb, gluteal, femur and crur muscle atrophy and gait dysfunctions. The aim of this paper is to present the influence of rehabilitation on the improvement of physical ability, especially in respect to quality of gait and antianalgesic efficacy of the physical therapy in patients after total hip replacement.

Materials and methods: The study was carried out in 37 patients aged 35-72 (mean of age – 53.78±9.92). The group consisted of 21 women and 16 men. After the total hip replacement, all the patients underwent physical therapy which involved application of laser radiation on the postoperative scar, whirlpool and classic massage of the operated limb, exercises in non-weight bearing and weight-bearing exercises and gait reeducation. Modified Laitinen Pain Indicator Questionnaire, Visual Analogue Scale – VAS and the standardized mobility test – Timed-Up-And-Go test were used in the study. The statistical analysis was carried out with the use of the STATYSTIKA 5 PL computer program.

Results: The results reached point to the analgesic efficacy of the physical therapy and a better gait quality.

Conclusions: Multifactor physical therapy after total hip replacement shows analgesic action. Appropriate selection of exercises and physical treatment have positive influence on gait reeducation in patients after total hip replacement. The Timed Up and Go test may be used in functional assessment of gait in patients with musculoskeletal disorders.

KEY WORDS: coxarthrosis, total hip replacement, pain intensity scale, Timed Up and Go test

WSTĘP

Zmiany zwyrodnieniowo-zniekształcające stawów biodrowych (łac. arthrosis deformans coxae) stanowią obok zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa, jedną z najczęściej spotykanych chorób narządu ruchu, szczególnie u osób po 40. roku życia. w Polsce na chorobę zwyrodnieniową stawów cierpi około 2 milionów osób, choć niektóre dane mówią o 17% społeczeństwa, jest też najczęstszą przyczyną orzekania o inwalidztwie [1, 2]. Choroba zwyrodnieniowa stawów nie zawsze związana jest z procesem starzenia się człowieka. Podłożem zmian zniekształcająco-zwyrodnieniowych stawów biodrowych są rozmaite wady wrodzone lub nabyte, przebyte urazy, choroby metaboliczne, nadwaga, nadmierne przeciążenie stawów, brak aktywności ruchowej, przyjmowanie niewłaściwej postawy ciała i wiele innych [1]. Uwzględniając czynniki przyczynowe choroby wyróżnia się dwie podstawowe grupy zmian zwyrodnieniowo-zniekształcających stawy biodrowe, a mianowicie: koksartrozy pierwotne (łac. coxarthrosis primaria) oraz koksartrozy wtórne (łac. coxarthrosis secundaria) [3]. Koksartrozy pierwotne (idiopatyczne) to te, których przyczyny nie są znane, zaś wtórne to zmiany zwyrodnieniowe powstałe w następstwie urazów, stanów zapalnych, dysplazji stawu biodrowego przebytej w wieku dziecięcym lub innych chorób stawów [2].

Dotychczas nie wyjaśniono przyczyn pierwotnych choroby, jednak przypuszcza się, że duże znaczenie mogą mieć tutaj czynniki genetyczne [4, 5]. Ponadto wielu autorów doszukuje się przyczyn tych zmian w strukturze chrząstki oraz w zaburzeniach biomechanicznych stawu lub zmianie składu mazi stawowej, czy zmianach w warstwie podchrzęstnej kości [4]. Postać wtórna coxarthrosis jest natomiast najczęściej wywołana wrodzonymi zmianami w budowie stawu biodrowego (dysplazja, niedorozwój panewek, wrodzone zwichnięcie stawu) lub zaburzeniami w okresie wzrostowo-rozwojowym (choroba Perthesa, młodzieńcze złuszczenie głowy kości udowej), a także urazami i zmianami zapalnymi swoistymi i nieswoistymi w obrębie stawu biodrowego [6].

Niezależnie od przyczyny, najczęstszą zgłaszaną przez chorych dolegliwością jest ból, a stopień jego nasilenia, charakter i lokalizacja, określane są różnie. Ze względu na pochodzenie dolegliwości bólowych, można je podzielić następująco:

1. Przyczyny śródstawowe:
 - a) choroba zwyrodnieniowa,
 - b) aseptyczna martwica głowy kości udowej.
2. Przyczyny okołostawowe:
 - a) zapalenie kaletki okołokrętarzowych,
 - b) zapalenie ścięgna przywodziciela,
 - c) ucisk na nerw (neuralgia paresthetica),
 - d) złamanie szyjki kości udowej,
 - e) choroba Pageta kości – przewlekłe, zniekształcające zapalenie kości z zaburzeniami neurologicznymi [7].
3. Przyczyny bólu rzutowanego:
 - a) choroby odcinka piersiowo-łędźwiowego kręgosłupa,
 - b) choroby narządów jamy brzusznej.

Charakterystyczne dla procesów zwyrodnieniowych jest to, że postępują powoli w ciągu wielu lat i mogą ulec stabilizacji, a nawet niewielkiej poprawie oraz złagodzeniu objawów klinicznych. Choroba zwyrodnieniowa stawu biodrowego, atakuje wszystkie tkanki tworzące ten staw, tak więc zmiany dotyczą

chrząstki stawowej, warstwy podchrzęstnej kości, przynasady kości, błony maziowej, więzadeł, torebki stawowej i mięśni działających na ten staw. Za wskazania do całkowitej alloplastyki stawu biodrowego, przyjmuje się zniszczenia powierzchni stawowych głowy i panewki, ból, upośledzenie ruchomości stawu oraz udzielone względnie skrócenie długości kończyny, zanik mięśni pośladka, uda, łydki. Zmiany w stawie biodrowym ze skróceniem kończyny, zanikami mięśni, zaburzeniami mechaniki chodu, wpływają bezpośrednio na funkcje odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa, stawy krzyżowo-biodrowe i drugi, zdrowy staw biodrowy. Ociążenie chorego biodra skutkuje przeciążeniem biodra zdrowego. Należy podkreślić, iż zmiany zwyrodnieniowe w części lędźwiowej kręgosłupa oraz uszkodzenie tarczy międzykręgowej, mają niekorzystny wpływ na postępy rehabilitacji zarówno w okresie wczesno pooperacyjnym, jak i późnym [8].

Celem tej pracy jest wykazanie wpływu rehabilitacji na poprawę ogólnej sprawności fizycznej ze szczególnym uwzględnieniem jakości chodu oraz skuteczności przeciwbólowej prowadzonej terapii u pacjentów po alloplastyce stawu biodrowego.

MATERIAŁ I METODY

Badania wykonano u 37 pacjentów w wieku od 35-72 lat w tym 21 kobiet i 16 mężczyzn. Średnia wieku pacjentów wynosiła $53,78 \pm 9,92$ lat, średnia wzrostu $158,78 \pm 6,84$ cm, natomiast średnia masy ciała wynosiła $84,76 \pm 11,75$ kg, wskaźnik masy ciała BMI wyniósł średnio 26,8 stanowiąc o nadwadze pacjentów. Podkreślić należy, że kobiety stanowiły znaczną część grupy badanych tj. 21 osób, 56,8%. Wszyscy pacjenci byli po zabiegu operacyjnym alloplastyki stawu biodrowego i zostali skierowani na rehabilitację, którą przeprowadzono w okresie od listopada 2006 r. do kwietnia 2007 r. w Ośrodku Rehabilitacji w Piotrkowie Trybunalskim. U wszystkich pacjentów rozpoczęto stosowanie zabiegów fizykalnych od 6. do 8. tygodnia po zabiegu operacyjnym. U każdego pacjenta w czasie badania przedmiotowego stwierdzono zaburzenia lokomocji, osłabienie siły mięśni kończyny dolnej oraz ból po stronie operowanej. Do oceny siły mięśni kończyny operowanej wykorzystano subiektywny test Lovetta, określając siłę mięśni prostowników i odwodźcicieli kończyny dolnej operowanej na poziomie 2+, 3- wg Lovetta.

U wszystkich pacjentów przez okres od 3 do 6 tygodni prowadzono zabiegi z zakresu kinezyterapii, fizykoterapii i hydroterapii przez sześć dni w tygodniu. Zabiegi kinezyterapii indywidualnej u większości pacjentów prowadzono dwa razy dziennie, jednorazowo w czasie 30-40 minut ze zwróceniem szczególnej uwagi na ćwiczenia poprawiające lokomocję. Prowadzono także ćwiczenia w ociążeniu oraz ćwiczenia oporowe dla mięśni prostowników i odwodźcicieli stawu biodrowego. Zaproponowane ćwiczenia pacjenci wykonywali w seriach po 2-3 serie codziennie dla każdego mięśnia w ilości 18-20 powtórzeń w każdej serii. Przerwa pomiędzy ćwiczeniami średnio wynosiła 1-1,5 minuty.

Z zabiegów fizykoterapii stosowano naświetlanie laserowe skierowane na bliźną pooperacyjną z wykorzystaniem skanera w dawce $7-10 \text{ J/cm}^2$ dla promieniowania podczerwonego, w czasie 5,4 do 7,4 minut, każdego dnia zabiegowego. Natomiast po całkowitym zagojeniu się miejsca operowanego wykonywano masaż klasyczny po stronie kończyny operowanej w czasie 15-20 minut oraz masaż wirowy wodny kończyn dolnych w temperaturze $29-32^\circ\text{C}$ w czasie

12-15 minut. Zabieg masażu stosowano każdego dnia wymiennie, czyli trzy razy w tygodniu każdy rodzaj masażu.

U wszystkich pacjentów przeprowadzono ocenę bólu wykorzystując skalę Laitinena – Zmodyfikowany Kwestionariusz Wskaźników Bólu, oparty na interpretacji poszczególnych czynników bezpośrednio związanych z bólem [9]. W metodzie tej pojęcia pogrupowane są w czterech głównych kategoriach, takich jak: intensywność bólu i częstotliwość jego występowania oraz stosowanie leków przeciwbólowych, a przede wszystkim ograniczenie aktywności ruchowej. Ocena kwestionariusza dostarcza informacji zarówno o jakości bólu, jak i o jego skali jak również o pozostałych czynnikach, które są charakterystyczne dla obecnego stanu zdrowia pacjenta. Skala Laitinena, jest skalą punktową, gdzie można uzyskać najwięcej 16 punktów. Pod względem natężenia bólu, to bardzo niekorzystny wynik, natomiast jak najmniejsza punktacja uzyskana w ocenie bólu z wykorzystaniem kwestionariusza Laitinena, tym wyższa poprawa odnotowana w postępowaniu usprawniającym.

Ponadto, w określeniu natężenia bólu u wszystkich użyto skali VAS (skala wzrokowo-analogowa), która jest graficzną skalą opisową. Chory określa stopień natężenia bólu na linii o długości 10 cm, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 cm – najsilniejszy ból, jaki może sobie wyobrazić [10, 11]. Wartości w zakresie VAS 0-3 wskazują na prawidłowo prowadzone leczenie. VAS powyżej 7 oznacza bardzo silne bóle, wskazujące na konieczność natychmiastowej interwencji [11].

Dodatkowo u wszystkich badanych pacjentów zarówno przed rozpoczęciem rehabilitacji, jak i bezpośrednio po jej zakończeniu, przeprowadzono test standaryzowanej mobilności Timed-Up-And-Go (TUG) test [12, 13]. Test ten pomaga stwierdzić, czy pacjent wymaga pomocy innych osób lub pomocy ortopedycznych w trakcie chodzenia. Pośrednio może informować o stanie narządu równowagi i ryzyku upadków. Test zawiera

miar czasu od momentu wstania z krzesła (wysokość ok. 46 cm), przejścia dystansu 3 metrów, powrót do krzesła i powtórny siad na krzesło. Ocena chodu pacjentów z wykorzystaniem Timed-Up-And-Go test, określa czas <10 sekund jako norma, <20 sekund – niezależna mobilność w prostych transferach, >30 sek. pacjent wymaga pomocy w każdej aktywności życia codziennego [13].

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem testu t Studenta dla prób powiązanych i niepowiązanych. Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując program komputerowy STATYSTIKA 5 PL.

Wszyscy pacjenci dobrze tolerowali zabiegi, a w czasie prowadzenia rehabilitacji nie odnotowano żadnego incydentu, który wstrzymałby realizację założonego programu usprawniania.

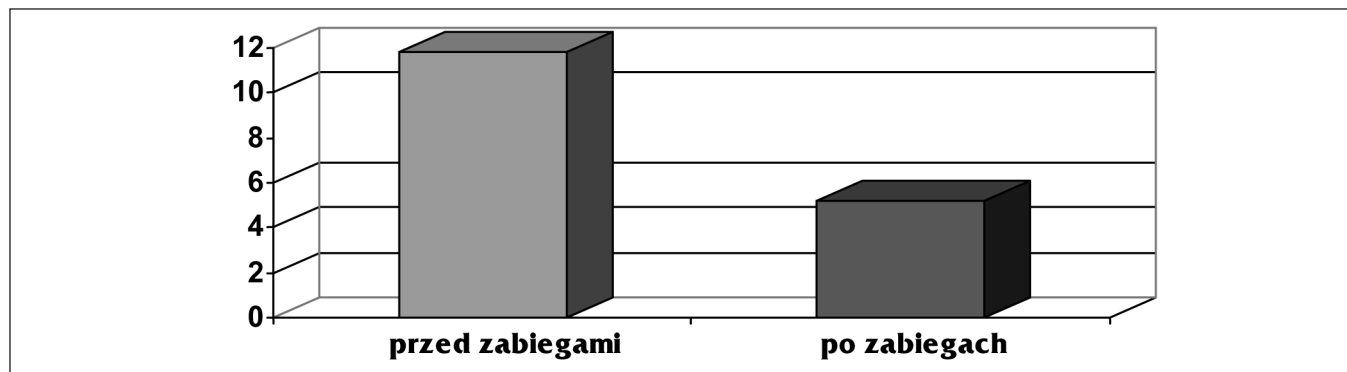
WYNIKI

Poniżej przedstawiono wyniki oceny natężenia bólu w skali Laitinena, zarówno przed, jak i po zakończeniu prowadzonej rehabilitacji u badanych pacjentów po alloplastyce stawu biodrowego.

Ocena natężenia bólu u badanych pacjentów przedstawiona w skali Laitinena wykazuje istotne statystycznie różnice. Wartość minimalna przed zabiegami wynosiła 8, po zabiegach 3, natomiast maksymalna przed – 15, a po zabiegach 8. Różnica w odczuciu bólu przed zabiegami wykazała wartość minimalną 4, maksymalną 9. Mediana w skali Laitinena przed zabiegami miała wartość 12, po zabiegach 5. Średnia w tym badaniu, przed leczeniem dała wartość 11,81 z odchyleniem standardowym $\pm 2,25$, natomiast średnia po leczeniu była o wartości 5,16 z odchyleniem standardowym $\pm 1,36$. Różnica średniej wyniosła 6,56 przy odchyleniu standardowym wartości $\pm 1,49$. Natężenie bólu przed rehabilitacją i po jej zakończeniu ocenione w skali Laitinena wykazuje istotność statystyczną na poziomie $p < 0,05$. (tab. I).

Tabela I. Wyniki oceny natężenia bólu u badanych pacjentów w skali Laitinena.

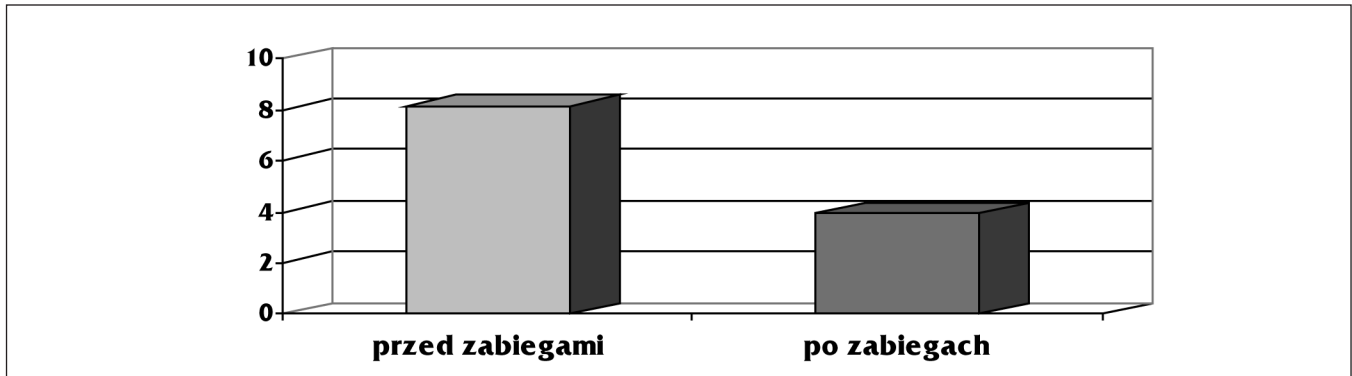
	Minimum	Maksimum	Mediana	Średnia	Odch. std	Istotność różnic
Przed zabiegiem	8	15	12	11,81	$\pm 2,25$	p<0,05
Po zabiegu	3	8	5	5,16	$\pm 1,36$	
Różnica (przed-po)	4	9	4	6,65	$\pm 1,49$	



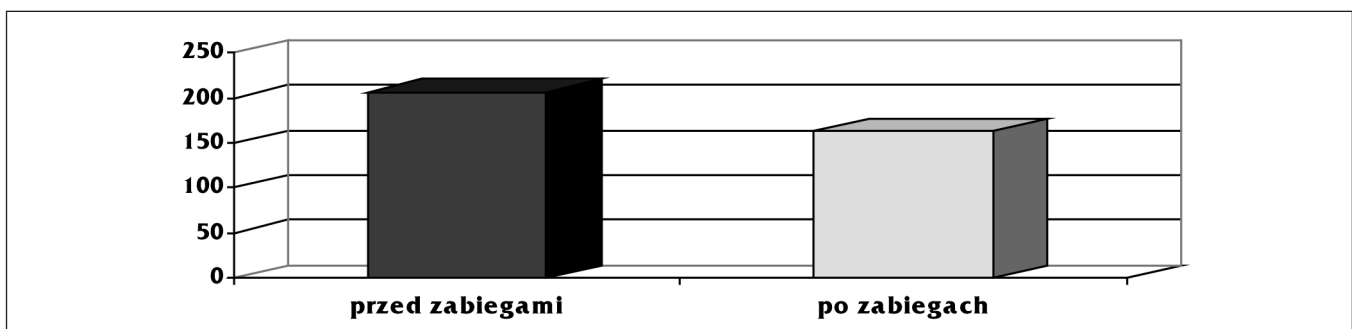
Ryc. 1. Wyniki oceny natężenia bólu u badanych pacjentów w skali Laitinena.

Tabela II. Wyniki oceny natężenia bólu u badanych pacjentów w skali VAS.

	Minimum	Maksimum	Mediana	Średnia	Odch. std	Istotność różnic
Przed zabiegiem	6,3	9,2	8,3	8,17	0,78	p<0,05
Po zabiegu	2,7	5,1	4,0	3,93	0,74	
Różnica (przed-po)	2,2	6,2	4,1	4,24	0,93	-

**Ryc. 2.** Wyniki oceny natężenia bólu u badanych pacjentów w skali VAS.**Tabela III.** Wyniki ogólne testu chodu – Timed-Up-And-Go [13, 14].

	Minimum	Maksimum	Mediana	Średnia	Odch. std	Istotność różnic
Przed zabiegami	17,3	23,8	20,3	20,65	±1,83	p<0,05
Po zabiegach	13,2	20,2	16,5	16,36	±2,06	
Różnica (przed-po)	2,3	8,3	4,3	4,29	±1,25	-

**Ryc. 3.** Średnie wartości testu Timed-Up-And-Go.

W prowadzonych badaniach oceny bólu wykorzystano także wizualno analogową skalę VAS.

Oceniając natężenie bólu u badanych pacjentów z wykorzystaniem subiektywnej skali VAS można stwierdzić, iż przed rozpoczęciem rehabilitacji średnia wynosiła 8,17 przy odchyleniu standardowym 0,78, natomiast po zabiegach średnia bólu w tej skali wynosiła 3,93, a odchylenie standardowe 0,74. Tak więc uzyskana różnica przed – po

zabiegach wyniosła 4,24, zaś odchylenie standardowe było na poziomie 0,93. Uzyskane wyniki wskazują także na różnice statystycznie istotne – p<0,05.

U wszystkich 37 pacjentów przeprowadzono Timed-Up-And-Go (TUG) test. Przed rehabilitacją średni wynik wyniósł 20,65 s. po rehabilitacji 16,36 s. Różnica ta wyniosła 4,29 i wykazuje istotność statystyczną na poziomie p<0,05 (tab. III) i (ryc. 3).

DYSKUSJA

Ćwiczenia usprawniające są niezastąpionym sposobem leczenia i mają decydujące znaczenie w powrocie do zdrowia pacjentów po alloplastyce stawu biodrowego. Zmiany patologiczne w obrębie stawów biodrowych oraz schorzenia kończyn dolnych upośledzają sprawność i wydolność chodu, a w skrajnych przypadkach mogą także doprowadzić do całkowitych zaburzeń lokomocji. Współczesna rehabilitacja ortopedyczna wychodzi z założenia, że osoba czasowo lub trwale niepełnosprawna powinna stać się niezależna od otoczenia. Dlatego tak wielką wagę w programach leczenia, pielęgnowaniu i rehabilitacji pacjentów po alloplastyce stawu biodrowego przywiązuje się do nauki wykonywania czynności życia codziennego, szczególnie w zakresie jego samoobsługi, przywrócenia prawidłowej funkcji chodu i zniesienia lub co najmniej zmniejszenia natężenia odczuwanego bólu.

Alloplastyka jest obecnie szeroko stosowanym zabiegiem szczególnie u pacjentów z dużą niewydolnością funkcji stawu. W przypadku stawu biodrowego, niewydolność ta może doprowadzić do wzrostu natężenia bólu uniemożliwiającego normalne funkcjonowanie, a nawet sen. Wielu autorów uważa, że bezpośrednia ocena bólu dokonana przez samych pacjentów, spełnia warunki dokonania rzetelnej oceny poziomu bólu, szczególnie, gdy jest dokonana poprzez dwie niezależne skale. Wykorzystując więc metody subiektywnych odczuć pacjenta, możemy ocenić skuteczność usprawniania leczniczego [10, 14].

Wyniki badań własnych natężenia bólu u 37 pacjentów po alloplastyce stawu biodrowego przeprowadzono z wykorzystaniem zmodyfikowanego kwestionariusza wskaźników bólu wg Laitinena i skali wzrokowo-analogowej VAS. Taka subiektywna samoocena bólu jest prostą i jasną metodą pozwalającą ocenić postępy prowadzonej rehabilitacji. Należy jednak pamiętać, iż punktowa ocena bólu wg skali Laitinena obejmuje także stosowanie leków przeciwbólowych. Leki te u większości pacjentów mają skuteczne działanie przeciwbólowe, co z kolei ma duży wpływ na poprawę aktywności ruchowej badanych pacjentów. Zmniejszenie ilości zażywanych leków świadczy pośrednio o poprawie funkcjonalnej rehabilitowanych pacjentów.

Chód pacjentów po zabiegu alloplastyki stawu biodrowego charakteryzuje się obniżoną prędkością na skutek zarówno obniżenia częstości kroków, jak i ich długości [15]. Obniżenie długości kroków jest spowodowane przede wszystkim znacznym zmniejszeniem zakresu ruchu stawów biodrowych w płaszczyźnie strzałkowej, przy czym, co ciekawe zmniejszenie to dotyczy zarówno operowanej, jak i nie operowanej kończyny [16, 17]. U wszystkich pacjentów ponadto, odnotowano niekorzystny i nieestetyczny objaw pochylania tułowia oraz opisywany często w literaturze chód utykający. Te niekorzystne objawy występowały u wszystkich badanych pacjentów zwłaszcza na początku ćwiczeń związanych z poprawą jakości chodu.

Prowadzono liczne laboratoryjne badania chodu i pomimo znacznego postępu w tym zakresie, nadal są one niezbyt często wykorzystywane do celów diagnostyki klinicznej. Pełna diagnostyka biomechaniczna ruchu wymaga drogiej aparatury oraz umiejętności interpretacji uzyskanych wyników. Najczęściej jednak przeszkody natury ekonomicznej powodują ograniczenia w przeprowadzaniu drogich badań, tak więc niezmiernie rzadko zarówno w praktyce, jak i doniesieniach naukowych spotyka się bardzo precyzyjne wyniki oceny chodu pacjentów po alloplastyce

stawu biodrowego. Toteż możliwość zastosowania prostego testu jakim jest Timed Up and Go, ułatwia ocenę postępów reedukacji chodu na poziomie klinicznym [13].

Badania dotyczące uszkodzeń kończyn dolnych, jak również ingerencji operacyjnej oraz mechanizmów zastępczych w przypadku utraconego stawu biodrowego, doprowadziły do zmiany poglądu na rolę czegoś obcego w ciele, co należy przede wszystkim traktować jak nowy narząd, a nie jako szczątkową część wymienionego stawu. Rehabilitację z kolei należy traktować jako ostatni i wręcz niezbędny akt kończący leczenie [15, 18].

Odtwarzanie funkcji narządów ruchu wymaga dokładnego opracowania i specjalnych metod, co mobilizuje do szukania ulepszeń oraz niekiedy zastosowania nowoczesnych technologii. Celem rehabilitacji jest więc takie postępowanie z pacjentem, aby jak najmniejszym nakładem kosztów i wysiłków, zarówno ze strony zespołu rehabilitacyjnego, jak i osoby objętej procesem rehabilitacji, osiągnąć wszystkie możliwe funkcje lub utrzymać jak najwięcej z nich. Dąży się zatem do uzyskania jak największej sprawności fizycznej i oczywiście psychicznej, możliwości powrotu do pracy zawodowej [4, 8, 19].

Możliwość obiektywnej oceny, jak również porównana uzyskanych jest niezmiernie istotna dla sukcesywnej poprawy form skutecznej fizjoterapii. Odroczenie rehabilitacji po alloplastyce biodra, jak również rehabilitacja nieskuteczna powoduje wytworzenie wtórnej niepełnosprawności u operowanych, szczególnie u osób otyłych [16, 21]. Test TUG spełnia wymagania dotyczące oceny funkcjonalnej gdyż jest wiarygodny [13], koreluje w ocenie codziennego funkcjonowania ze skalą Barthel, spełnia również warunki dotyczące oceny równowagi w porównaniu z testem Berga. Pozytywne wyniki zabiegów fizykalnych u badanych pacjentów są porównywalne z obserwowanymi przez innych autorów [21]. Jest to ważne ze względu na zdolność sprawnej do lokomocji, gdyż pacjenci nie objęci rehabilitacją wykazywali zaburzenia chodu jeszcze po sześciu miesiącach po operacji [22].

Wybrane metody lecznicze, wraz z określonymi, nowoczesnymi metodami rehabilitacji leczniczej, korzystnie wpływają na poprawę funkcjonowania i poprawę jakości życia u pacjentów po alloplastyce stawów biodrowych [20, 21, 22, 23]. Wymienione efekty udaje się uzyskać dzięki poprawie w zakresie lokomocji i zmniejszeniu dolegliwości bólowych.

WNIOSKI

1. Wieloczynnikowa fizjoterapia po alloplastyce stawu biodrowego wykazuje działanie przeciwbólowe, co ułatwia funkcjonowanie ruchowe.
2. Właściwie dobrane ćwiczenia i zabiegi fizykalne wpływają korzystnie na reedukację chodu u pacjentów po alloplastyce stawu biodrowego.
3. Test Timed Up and Go może służyć do funkcjonalnej oceny chodu u pacjentów z endoprotezą stawu biodrowego. Za ogólne – jak widać u chorych z coxartrozą a nie wszystkimi schorzeniami narządu ruchu

PIŚMIENICTWO

1. **Stanisławska-Biernat E., Filipowicz-Sosnowska A.:** Leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów. *Przew. Lek.* 2004, 11, 62-70.
2. **Szczeptański L, Wisłowska M.:** V Światowy Kongres Choroby Zwyrodnieniowej. *Reumatologia*, 2000, 38, 468.

3. **Roslowski A.:** Propedeutyka rehabilitacji i łacińsko-polskie nazewnictwo medyczne. Wydawnictwo Rubikon, Wrocław 1993, 79-80.
4. **Gaździk T.:** Podstawy ortopedii i traumatologii narządu ruchu. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
5. **Neumann R.:** Ocena chorego biodra. W: Dziak A. (red.): Sekrety Ortopedii. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2004, 277.
6. **Hurmann W.:** Choroby stawu biodrowego u dzieci. W: Dziak A. (red.): Sekrety Ortopedii. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2004, 288.
7. **Wiesz-Kozłowska M., Markuszewski J.:** Choroba zwyrodnieniowa stawów. W: Marciniak W., Szulc A.: Wiktor Degi ortopedia i rehabilitacja. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003, 274-289.
8. **Kokosz M., Gnat R., Wojdyła L., Mańka J.:** S-E-T: Możliwości i wykorzystanie w przypadku zmian zwyrodnieniowo-wytwórczych stawu biodrowego. Fizjoterapia Polska 2004, 4 411-418.
9. **Laitinen J.:** Acupuncture in the treatment of chronic sacrolumbalgia and ischialgia. Am. J. Chinese ed.. 1978, 4(2), 169.
10. **Dobrogowski J.:** Patomechanizm bólu przewlekłego. Wykłady z kursu doskonalącego nr 5. FEEA – Ośrodek Regionalny w Poznaniu, Poznań 1998, 195-204.
11. **Gumułka W., Rewerski S.:** Terapia bólu. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1989, 24, 35, 56.
12. **Kumorek A., Milert A., Borowy P., Czerwiński E.:** Ocena przydatności testu "Tandem Walk" oraz "Timed Up and Go" w ocenie ryzyka upadków u pacjentów z osteoporozą. Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2011, 13, supl. 1, 42.
13. **Podsiadlo D., Richardson S.:** The Time "Up & Go": A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. J. Am. Geriatr. Soc. 1991, 39 (2), 142-148.
14. **Brauer S., Woollacott M.:** Predicting the Probability for Falls in Community Dwelling Older Adults Using the Timed Up & Go Test. Physical Therapy 2000, 80 (9), 896-903.
15. **Pietaszek-Kusik H.:** Ocena chodu i ogólnej sprawności chorych po totalnej endoprotezoplastyce stawu biodrowego. Praca doktorska. Akademia Medyczna, Poznań 2001, 45-53.
16. **Skalski K., Haraburda M., Golnik R., Syczewska M.:** Endoprotezoplastyka stawu biodrowego. Wydawnictwo Politechniki Łódzkiej, 2005, 238-256.
17. **Kiwerski J.:** Rehabilitacja medyczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005, 592-650.
18. **Kwolek A. (red.):** Rehabilitacja Medyczna. Tom I. Urban & Partner, Wrocław 2003, 466, 494-505.
19. **Zawadzki J., Bober T.:** Biomechanika układu ruchu człowieka. Wydawnictwo BK, Wrocław 2006, 110-185.
20. **Chwieško Z., Sierakowski S., Kita K., Lewandowski B.:** Fizjoterapia i balneoterapia w leczeniu rehabilitacyjnym osteoporozy. Nowa Medycyna 2004, 3.
21. **Pasek J., Koczy B., Stołtny T., Pająk J., Pyda M., Pasek T., Kloza Z., Sieroń A.:** Fizjoterapia w alloplastyce przynasadowej stawu biodrowego z użyciem trzpienia J&J Proxima TM Chirurgia Narządów Ruchu i Ortopedia Polska, 2011, 76(1), 5-8.
22. **Madsen M., Mirrill A., Morris H., Meding J., Berend E., Faris M., Vardaxis V.G.:** The effect of total hip arthroplasty surgical approach on gait. J. Orthop. Res. 2004, 22, 1, 45-50.
23. **Mahoney C.R., Buchert P.K.:** Całkowita aloplastyka stawu biodrowego. W: Dziak A. (red.): Sekrety Ortopedii. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2004, 297.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Monika Łabęcka
Ośrodek Rehabilitacji w Piotrkowie Trybunalskim
e-mail: monia.labecka@wp.pl

Pracę nadesłano: 31.05.2013 r.
Przyjęto do druku: 4.01.2014 r.

Ocena skuteczności krioterapii miejscowej u osób ze spastycznością po udarze mózgu

Evaluation of effectiveness of local cryotherapy in patients with post-stroke spasticity

Jolanta Krukowska^{1,2}, Maciej Dalewski¹, Jan Czernicki²

¹Pracownia Fizjoterapii Zakładu Medycyny Fizykalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Wydział Pedagogiki i Promocji Zdrowia Wyższej Szkoły Informatyki i Umiejętności w Łodzi

STRESZCZENIE

Wstęp: Spastyczność jest źródłem ograniczeń funkcjonalnych chorego. Prowadzi do osłabienia siły mięśniowej, ograniczenia ruchomości, męczliwości mięśni oraz do nieodwracalnych zmian w tkankach. Celem pracy jest ocena skuteczności krioterapii miejscowej u osób ze spastycznością po udarze mózgu.

Materiał i metody: Badania wykonano u 56 pacjentów ze spastycznością po udarze mózgu, których podzielono na dwie grupy (grupa 1 – stosowano krioterapię na mięśnie spastyczne i kinezyterapię, grupa 2 – jedynie kinezyterapię). Dwukrotnie (przed i po terapii) oceniano stopień spastyczności według zmodyfikowanej skali Ashworth'a oraz funkcję kończyn dolnych, górnych i rąk w skali Brunnström. Wyniki badań poddano analizie statystycznej. Wyniki: W badanych grupach napięcie mięśniowe zmniejszyło się. Uzyskano poprawę lokomocji oraz sprawności ręki w wykonywaniu czynności życia codziennego. Korzystniejsze wyniki obserwowano w grupie 1.

Wnioski: Krioterapia miejscowa w skojarzeniu z kinezyterapią jest bardziej skuteczna w zwalczaniu spastyczności niż terapia wykorzystująca tylko metody kinezyterapeutyczne. Zmniejszenie spastyczności oraz poprawa funkcji kończyn jest wyrazem normalizacji napięcia mięśniowego u chorych z uszkodzeniem górnego neuronu ruchowego.

SŁOWA KLUCZOWE: spastyczność, udar mózgu, krioterapia miejscowa

ABSTRACT

Introduction: Spasticity is a source of functional limitations in patients. It leads to weakening of muscles, reduced mobility, muscle fatigue and irreversible changes in tissues. The aim of the study is to evaluate the effectiveness of local cryotherapy in patients with post-stroke spasticity.

Material and methods: The study was conducted in 56 patients with post-stroke spasticity. They were divided into two groups (Group 1 was administered cryotherapy and kinesitherapy and Group 2 – kinesitherapy only). The researchers assessed the level of spasticity according to the Modified Ashworth Scale as well as functions of lower limbs, upper limbs and hands according to the Brunnström Scale twice (before and after the therapy). The findings were statistically analyzed.

Results: In the treatment groups decreased muscle tone. An improvement of the efficiency of locomotion and hand in performing activities of daily living. More favorable results were observed in group 1.

Conclusions: Local cryotherapy combined with kinesitherapy appeared to be more effective in treating spasticity rather than kinesitherapy alone. A decrease in spasticity and an improvement of the limb function indicate a stabilization of muscular tension in patients with disorders upper motor neuron.

KEY WORDS: spasticity, cerebral stroke, local cryotherapy

Wiad Lek 2014, 65 (1), 56-60

WSTĘP

Choroby układu nerwowego są coraz częstszym problemem społecznym w Europie i na świecie. Nieustannie rosnąca liczba nowych przypadków zachorowań na choroby neurologiczne, jest nie tylko przyczyną zwiększonej umieralności wśród tych chorych, ale przede wszystkim wzrostu liczby osób niepełno-

sprawnych. Do aktywności zawodowej i społecznej powraca niewielu chorych – 8,4% osób po udarze, 30,4% ze stwardnieniem rozsianym, 3,3% z chorobą Parkinsona [1].

Rozwój metod diagnostycznych i terapeutycznych we współczesnej medycynie daje szansę pacjentom na przeżycie ostrego incydentu chorobowego, np. udaru mózgu bądź przedłuże-

nia życia w chorobach przewlekłych, jak choroba Parkinsona, dystrofie mięśniowe czy stwardnienie rozsiane. Jednak ostry incydent udarowy bądź nagły rzut choroby przewlekłej prowadzi do rozwoju powikłań niemal we wszystkich układach i narządach organizmu człowieka, a najbardziej uciążliwymi dla tych chorych są zaburzenia napięcia mięśniowego typu spastycznego [1, 2, 3, 4].

Spastyczność utrudnia i wydłuża czas leczenia oraz jest źródłem ograniczeń funkcjonalnych chorego. Utrzymująca się przez dłuższy czas prowadzi do osłabienia siły mięśniowej, ograniczenia ruchomości (a nawet do skostnień okołostawowych), męczliwości mięśni oraz do nieodwracalnych zmian w tkankach (zmiany zwyrodnieniowo-zniekształcające powierzchni stawowych oraz deformacje kości) [5, 6, 7].

Złożoność problemu spastyczności ma wpływ na obniżenie jakości życia chorych, utrudnienie kontaktów międzyludzkich, jest przyczyną nieporadności w życiu codziennym (utrudnia utrzymanie higieny osobistej, spożywanie posiłków, ubieranie się) i powstania niekorzystnych powikłań podczas rehabilitacji (przykurcz ręki, podwichnięcie w stawie ramiennym i bolesność barku, przeprost w stawie kolanowym), których leczenie jest uciążliwe, czasochłonne i nie zawsze przynosi oczekiwane rezultaty [7, 8, 9, 10].

W literaturze opisane są przypadki pozytywnego wpływu krioterapii miejscowej i ogólnoustrojowej na rozluźnienie mięśni, poprawę ukrwienia i odżywienie tkanek miękkich oraz działanie przeciwbólowe, a zwłaszcza poprawę jakości życia tych chorych [11, 12].

Celem pracy jest ocena skuteczności krioterapii miejscowej u osób ze spastycznością po udarze mózgu.

MATERIAŁ I METODY

Badania wykonano u 56 pacjentów obojga płci w wieku od 21 do 90 lat (średnia 56 lat \pm 13,15), w tym 33 kobiety i 23 mężczyzn ze spastycznością po udarze mózgu, leczonych w Klinice Rehabilitacji i Medycyny Fizykalnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralnego Szpitala Weteranów w Łodzi oraz w Centrum Rehabilitacyjno-Opiekuńczym w Łodzi. Do badań zakwalifikowano pacjentów z zachowanym kontaktem słowno-logicznym, aby możliwe było przeprowadzenie badań i prawidłowy przebieg terapii.

Chorych podzielono na dwie grupy: grupę 1 – stanowiło 30 chorych (19 kobiet i 11 mężczyzn) w wieku od 38 do 92 lat (średnia 57 lat \pm 14,13), u których stosowano krioterapię miejscową na mięśnie spastyczne i kinezyterapię, natomiast w grupie 2

było 26 osób (14 kobiet i 12 mężczyzn) w wieku od 20 do 75 lat (średnia 55 lat \pm 16,24); stosowano jedynie kinezyterapię – nie wykonywano krioterapii.

Z kinezyterapii u wszystkich chorych prowadzono ćwiczenia metodami reedukacji nerwowo-mięśniowej: metodę proprioceptywnego torowania nerwowo-mięśniowego – PNF (Proprioceptive Neuromuscular Facilitation) oraz metodę NDT-Bobath (Neuro Developmental Treatment-Bobath). U chorych z grupy 1 przed ćwiczeniami schładzano mięśnie spastyczne przy użyciu dwutlenku węgla (CO₂) przez 3 minuty na jedną okolicę zabiegową (jednorazowo schładzano do pięciu okolic ciała). Podczas zabiegu okolicę zabiegową układano w pozycji zapewniającej rozluźnienie.

Dwukrotnie (przed rozpoczęciem terapii oraz po serii 15 zabiegów) przeprowadzano ocenę stopnia nasilenia spastyczności według zmodyfikowanej skali Ashworth'a [13] oraz ocenę funkcji kończyn dolnych, górnych i rąk w skali Brunnström [14, 15].

Wyniki badań poddano analizie statystycznej. Istotność statystyczną różnic wyników między badanymi grupami wykazano na podstawie testu t-Studenta dla prób niezależnych, a między badanymi czasami zastosowano test t-Studenta dla prób zależnych. Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$. Wykorzystując współczynnik Pearsona (r) oznaczono korelację wyników uzyskanych w skali Ashworth'a i w skali Brunnström.

Uchwałą Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr RNN/115/12/KB uzyskano zgodę na przeprowadzenie powyższych badań.

WYNIKI

Uzyskane wyniki przedstawiono w tabelach i w postaci graficznej (tab. I).

Po terapii nasilenie spastyczności kończyny dolnej u wszystkich chorych zmniejszyło się w grupie 1 o 0,7 pkt., natomiast w grupie 2 – o 0,3 pkt. Stąd większe zmniejszenie stopnia spastyczności w kończynie dolnej zaobserwowano w grupie 1, a różnice wyników w badanych czasach i pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie.

W grupie 1 po terapii nasilenie spastyczności kończyny górnej według zmodyfikowanej skali Ashworth'a zmniejszyło się o 1 pkt, a w grupie 2 – o 0,85 pkt. Nieznacznie większe zmniejszenie stopnia spastyczności w kończynie górnej zaobserwowano w grupie 1, a różnice wyników pomiędzy badanymi czasami i między grupami nie były istotne statystycznie.

Średnie nasilenie spastyczności mięśni ręki według zmodyfikowanej skali Ashworth'a przed terapią w obu grupach było

Tabela 1. Zmiany nasilenia spastyczności mięśni kończyny dolnej, kończyny górnej i ręki w zmodyfikowanej skali Ashworth'a.

	MIĘŚNIE kończyny dolnej		MIĘŚNIE kończyny górnej		MIĘŚNIE ręki	
	Przed terapią X \pm SD	Po terapii X \pm SD	Przed terapią X \pm SD	Po terapii X \pm SD	Przed terapią X \pm SD	Po terapii X \pm SD
GRUPA 1	2,55 \pm 0,74	1,85 \pm 0,83	2,95 \pm 0,59	1,95 \pm 0,59	3,05 \pm 0,70	2,00 \pm 0,76
GRUPA 2	2,45 \pm 0,64	2,15 \pm 0,52	3,05 \pm 0,46	2,20 \pm 0,56	3,05 \pm 0,46	2,25 \pm 0,46

Tabela II. Zmiany funkcji kończyny dolnej, kończyny górnej i ręki w skali Brunnström.

	Kończyna dolna		Kończyna górna		Ręka	
	Przed terapią X±SD	Po terapii X±SD	Przed terapią X±SD	Po terapii X±SD	Przed terapią X±SD	Po terapii X±SD
GRUPA 1	2,55±0,99	3,25±1,09	3,20±0,56	3,85±0,64	2,20±0,41	3,05±0,46
GRUPA 2	2,45±0,83	3,00±1,13	3,05±0,26	3,75±0,59	2,35±0,49	3,15±0,35

Tabela III. Współczynniki korelacji między wynikami w skali Asworth'a i Brunnström dla kończyny dolnej, górnej i ręki przed i po terapii w grupie 1.

	r Skala Brunnström/Skala Ashworth		
	kończyna dolna	kończyna górna	ręka
Przed terapią	-0,414	-0,601	-0,294
Po terapii	-0,192	-0,589	-0,206

Tabela IV. Współczynniki korelacji między wynikami w skali Asworth'a i Brunnström dla kończyny dolnej, górnej i ręki przed i po terapii w grupie 2.

	r Skala Brunnström/Skala Ashworth		
	kończyna dolna	kończyna górna	ręka
Przed terapią	-0,098	-0,645	-0,426
Po terapii	-0,366	-0,687	-0,236

podobne i wynosiło 3,05 pkt. Po terapii nasilenie spastyczności w grupie 1 zmniejszyło się o 1,05 pkt., a w grupie 2 – o 0,8 pkt. Większe zmniejszenie stopnia spastyczności zaobserwowano w grupie 1, a różnice wyników nie były istotne statystycznie (tab. II).

Po leczeniu w grupie 1 największą poprawę funkcji w skali Brunnström uzyskano w zakresie ręki (o 0,85 pkt.), następnie kończyny dolnej (o 0,7 pkt.) i kończyny górnej (o 0,65 pkt.). Różnice pomiędzy wynikami uzyskanymi w obu badanych grupach oraz przed- i po zakończeniu terapii ni wykazywały znamienności statystycznej.

W grupie 2 po leczeniu największą poprawę funkcji odnotowano także w zakresie ręki (0,8 pkt.), następnie kończyny górnej (o 0,7 pkt.) i kończyny dolnej (o 0,55 pkt.), a różnice były nieistotne statystycznie.

Przeprowadzono także korelację między wynikami uzyskanymi w skali Ashworth'a i Brunnström dla kończyny górnej, dolnej i ręki przed rozpoczęciem terapii oraz po jej zakończeniu (tab. III).

Przed terapią, w grupie 1 odnotowano korelację umiarkowaną (zależność istotną) między wynikami w skali Ashworth'a i Brunnström dla kończyny górnej, natomiast dla kończyny dolnej i ręki – korelację niską (zależność wyraźną,

lecz małą). Po terapii zależność badanych cech zmniejszyła się. W przypadku wyników dla kończyny górnej i ręki siła korelacji nie zmieniła się, natomiast dla kończyny dolnej wykazała brak zależności ($r=-0,192$). Największą zależność badanych cech obserwowano w zakresie kończyny górnej ($r=-0,589$) (tab. IV).

Przed terapią, w grupie 2 wyższe wartości współczynników korelacji (o sile umiarkowanej) badanych cech odnotowano w zakresie kończyny górnej i ręki. Zależność wyników badanych cech dla kończyny dolnej była bardzo niska ($r=-0,098$). Po terapii zależność pomiędzy badanymi cechami zwiększyła się w zakresie kończyny górnej i dolnej, a ich siła kształtowała się na poziomie umiarkowanym. Natomiast zależność wyników dla ręki zmniejszyła się i była niska ($r=-0,236$). Największą korelację cech obserwowano dla kończyny górnej, a jej siła kształtowała się na poziomie umiarkowanym ($r=-0,687$).

DYSKUSJA

Mechanizm powstawania spastyczności jest złożony i jak dotąd nie w pełni poznany. Uznaje się, że wzmożone napięcie mięśniowe typu spastycznego powstaje na skutek uwolnienia odruchów rdzeniowych spod kontroli ośrodków nadrdzeniowych, stąd uwolnienie motoneuronów γ spod kontroli ośrodków hamujących powoduje zwiększoną aktywność mięśni [3, 16].

W literaturze opisanych jest wiele metod zwalczania spastyczności: farmakologiczne [17], fizykalne [18, 19, 20], kinezyterapia [18, 21, 22] oraz leczenie chirurgiczne [14], które traktowane jest jako ostateczność w postępowaniu leczniczym. Jednak złożoność problemu spastyczności oraz nie do końca poznany mechanizm powstawania powodują, że nadal poszukuje się skutecznej metody zmniejszania napięcia mięśniowego typu spastycznego [16]. Józwiak [17] wskazał na wysoką skuteczność leczenia toksyną botulinową pacjentów ze spastycznością oraz zasadność stosowania pompy baklofenowej u tych chorych. Natomiast Krukowska i wsp. [19] zwracają uwagę na konieczność wczesnego wprowadzenia terapii ułożeniowej u tych chorych oraz rozpoczęcie ćwiczeń z zakresu kinezyterapii i metod specjalnych celem przyspieszenia procesów kompensacyjnych, profilaktyki nieprawidłowych stereotypów ruchowych i powikłań ze strony układu mięśniowo-kostnego oraz układu krążenia, oddychania, wydalniczego i skóry. Ponadto wskazano także na celowość stosowania zabiegów fizykalnych z zakresu elektroterapii, termoterapii i magnetoterapii w zwalczaniu spastyczności [19]. W publikacji Łuczak-Piechowiak i wsp. [20] zwrócono również uwagę na skuteczność anty-spastyczną metod fizykalnych z zakresu elektroterapii, hydroterapii, termoterapii, magnetoterapii i światłolecznictwa. Natomiast Śliwiński i wsp. [23] nie wykazali istotnego zmniejszenia napięcia mięśniowego w skali Ashworth'a, ani poprawy funkcji kończyn w skali Brunnström po zabiegach kriostymulacji miejscowej i ćwiczeniach u pacjentów ze spastycznością po udarze mózgu.

W prezentowanych badaniach, w obu badanych grupach, uzyskano nieistotne statystycznie zmniejszenie spastyczności oraz poprawę funkcji lokomocyjnej kończyn dolnych, poprawę funkcji kończyn górnych oraz poprawę funkcji chwytnej i manipulacyjnej rąk.

Po terapii w grupie 1 uzyskano zmniejszenie spastyczności kończyny dolnej w skali Ashworth'a o 0,7 pkt., a w grupie 2 o 0,3 pkt., co świadczy o większym zmniejszeniu stopnia spastyczności w grupie 1 (różnica 0,4 pkt.). Odpowiednio zwiększyła się funkcja kończyny dolnej w skali Brunnström: w grupie 1 średnio o 0,7 pkt., a w grupie 2 o 0,55 pkt. (różnica 0,15 pkt.). W obrębie kończyny górnej obserwowano większe zmniejszenie spastyczności w skali Ashworth'a w grupie 1 (w grupie 1 o 1 pkt., a w grupie 2 o 0,85 pkt.). Wyniki nie były istotne statystycznie. Uzyskano także poprawę funkcji kończyny górnej w skali Brunnström: w grupie 1 o 0,65 pkt., a w grupie 2 o 0,7 pkt. Spastyczność mięśni ręki w skali Ashworth'a zmniejszyła się w grupie 1 o 1,05 pkt., natomiast w grupie 2 o 0,8 pkt. Funkcja chwytana i manipulacyjna ręki w skali Brunnström zwiększyła się w grupie 1 o 0,85 pkt. oraz w grupie 2 o 0,8 pkt. Zaobserwowano zbliżony stopień powrotu funkcji chwytnej i manipulacyjnej ręki w obu grupach. Różnice wyników nie były istotne statystycznie.

Przeprowadzono również korelację otrzymanych wyników i stwierdzono, że wraz ze zmniejszeniem spastyczności (kończyny dolnej, górnej i ręki) w skali Ashworth'a poprawiała się funkcja kończyn w skali Brunnström.

Z powyższego wynika, że w obu grupach wystąpiło zmniejszenie napięcia mięśniowego zarówno u pacjentów, u których stosowano krioterapię miejscową na okolicę spastycznych mięśni i ćwiczenia oraz u chorych, którzy tylko ćwiczyli według metod

kinezyterapeutycznych w fizjoterapii. Jednak nieznacznie korzystniejsze wyniki obserwowano w grupie 1. W obu badanych grupach uzyskano także poprawę lokomocji oraz sprawności ręki w wykonywaniu czynności życia codziennego. Przeprowadzone badania wykazały wspomagające znaczenie krioterapii miejscowej w zwalczaniu wzmożonego napięcia mięśniowego u pacjentów ze spastycznością.

Z uwagi na powyższe zasadne jest dalsze prowadzenie badań w celu oceny skuteczności krioterapii miejscowej w zwalczaniu wzmożonego napięcia mięśniowego oraz poszukiwanie nowych metod zwalczania spastyczności.

WNIOSKI

Na podstawie analizy wyników badań sformułowano następujące wnioski:

1. Krioterapia miejscowa w połączeniu z kinezyterapią wpływa na zmniejszenie spastyczności i poprawę funkcji kończyn górnych i dolnych oraz ręki u chorych po udarze mózgu.
2. Krioterapia miejscowa stosowana przed ćwiczeniami wspomaga zmniejszenie napięcia mięśniowego u chorych ze spastycznością.
3. Zmniejszenie spastyczności oraz poprawa funkcji kończyn jest wyrazem normalizacji napięcia mięśniowego u chorych z uszkodzeniem górnego neuronu ruchowego.
4. Uzyskane wyniki zachęcają do podjęcia dalszych badań na znacznie liczniejszym materiale klinicznym.

PIŚMIENNICTWO

1. **Miedzianow M.:** Rehabilitacja neurologiczna w Polsce – potrzeba jeszcze wielu zmian. Wywiad z prof. Józefem Oparą na temat rehabilitacji neurologicznej w Polsce. *Prakt. Fizjoter. i Rehab.* 2010, 10, 4-7.
2. **Krawczyk M., Lizak A., Chwała W.:** Wybrane problemy badania i fizjoterapii chorych ze spastycznością. *Post. Psych. i Neurol.* 2004, 2, 23-28.
3. **Brown P.:** Pathophysiology of spasticity. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1994, 57, 773-777.
4. **Domka E., Myjkowska E., Kwolek A.:** Ocena występowania powikłań u pacjentów rehabilitowanych z powodu udaru mózgu. *Neurol. i Neurochir. Pol.* 2005, 4, 300-309.
5. **Barnes M.P.:** An overview of the clinical management of spasticity. W: Barnes M.P., Johnson G.R.: *Upper motor neuron syndrome and spasticity: clinical management and neurophysiology.* Cambridge University Press, Cambridge 2001.
6. **Kiwerski J.E.:** Neurogenne skostnienia okołostawowe. *Balneol. Pol.* 2008, 50, 283-288.
7. **Dietz V., Sinkjaer T.:** Spastyczne zaburzenia ruchowe: upośledzenie funkcji odruchowych i zmiana mechaniki mięśni. *Neurol. Prakt.* 2009, 2, 44-58.
8. **Brola W., Fudala M., Przybylski W., Czernicki J.:** Profilaktyka późnych powikłań udaru mózgu. *Studia Medyczne* 2008, 9, 21-26.
9. **Pandayan A.D., Gregoric M., Barnes M.P. i wsp.:** Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disability and Rehabilitation*, 2005, 27, 2-6.
10. **Czernicki J., Krukowska J., Łukasiak A.:** Uszkodzenia i choroby układu nerwowego. W: *Fizjoterapia w neurologii i neurochirurgii* (red. A. Kwolek). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012.
11. **Kinalski R.:** The contribution to spasticity qualification in neurological rehabilitation of patients with upper motor neuron syndrome. *Neurol. i Neurochir. Pol.* 1996, 30, 111-119.
12. **Taradaj J., Franek A., Kucio C., Palewicz K.:** Skuteczność krioterapii w wybranych schorzeniach – przegląd najnowszych doniesień naukowych. *Rehabilitacja w praktyce* 2011, 3, 40-42.

13. **Ansari N.N., Naghdi S., Moammeri H., Jalie S.:** Ashworth scales are unreliable for the assessment of muscle spasticity. *Physiotherapy Theory and Practice* 2006, 22, 119-125.
14. **Brunnström S.:** Motor testing procedures in hemiplegia. *Journal American Physical Therapy Association*, 1966, 46, 357-375.
15. **Wolińska O., Zwolińska J., Kwolek A.:** Weryfikacja oceny funkcji ręki w skali Brunnström z wykorzystaniem elektronicznego urządzenia do diagnostyki ręki u pacjentów po udarze mózgu. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego* 2007, 4, 350-354.
16. **Stelmasiak Z., Gustyn T.:** Przewlekłe zespoły korzeniowe – spastyczność – depresje. *Psychiatria Neurologia* 1999, 7, 3-8.
17. **Józwiak M.:** Farmakologiczne leczenie spastyczności. *Rehabilitacja w praktyce* 2007, 1, 37-40.
18. **Krukowska J., Czernicki J., Żytkowski A.:** Spastyczność i metody fizykalne jej zwalczania. *Neurol. i Neurochir. Pol.* 1999, 33, 217-224.
19. **Ferrarello F., Baccini M., Rinaldi L.A. i wsp.:** Efficacy of physiotherapy interventions late after stroke: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2011, 82, 136-143.
20. **Łuczak-Piechowiak A., Bartkowiak Z., Zgorzalewicz-Stachowiak M. i wsp.:** Fizyko-terapia w spastyczności. *Balneol. Pol.* 2008, 50, 189-197.
21. **Jarczeńska E.:** Dodatkowe i alternatywne metody terapeutyczne stosowane w redukcji napięcia spastycznego. *Rehabilitacja w praktyce* 2012, 2, 35-39.
22. **Kossut M.:** Wstęp do neuroplastyczności. *Neurol. i Neurochir. Pol.* 2002, 36, 11-21.
23. **Śliwiński Z., Łachacz K., Płaza P.:** Wpływ kriostymulacji miejscowej na napięcie spastyczne kończyn u pacjentów po udarze mózgu. *Medycyna Manualna* 2000, 4, 55-60.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Jolanta Krukowska
Pracownia Fizjoterapii Zakładu Medycyny Fizykalnej
Katedry Rehabilitacji Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
90-647 Łódź, Pl. Hallera 1
tel. (42) 639-33-25
e-mail: jola.krukowska@o2.pl

Pracę nadesłano: 24.05.2013 r.

Przyjęto do druku: 1.07.2013 r.

Choroby jamy ustnej u chorych na stwardnienie rozsiane

Oral health in multiple sclerosis patients

Bogna Pierzchała¹, Beata Łabuz-Roszak², Ewa Pierzchała³, Krystyna Tyrpień⁴

¹Centrum Dentystyczne, Katowice

²Katedra i Klinika Neurologii w Zabrz, SUM w Katowicach

³Zakład Medycyny Estetycznej Katedry Kosmetologii, SUM w Katowicach

⁴Katedra i Zakład Chemii w Zabrz, SUM w Katowicach

STRESZCZENIE

Stwardnienie rozsiane (SR) jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego, która występuje u młodych dorosłych, częściej kobiet. Choroba przeważa w populacji kaukaskiej zamieszkującej obszary oddalone od równika.

W etiopatogenezie rozważa się współistnienie czynników genetycznych i środowiskowych. Choroba najczęściej przebiega w postaci zaostrzeń i remisji prowadzących do narastającej niesprawności ruchowej i deficytów poznawczych.

Rozpoznanie oparte jest o RM głowy i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Aktualne kierunki leczenia to immunosupresja (sterydy stosowane w czasie zaostrzenia) lub immunomodulacja dla złagodzenia przebiegu choroby oraz leczenie objawowe najczęściej związane z bólem lub sztywnością mięśni.

Dane epidemiologiczno-geograficzne zwracają uwagę na podobne rozmieszczenie wskaźników zwiększonej chorobowości dla SR i próchnicy zębów. Podkreśla się rolę wit. D3 w rozwoju obu schorzeń odrzucając udział wypełnień amalgamatowych w rozwoju SR.

Proces demielinizacyjny w SR oraz stosowane leczenie usposabiają do dolegliwości bólowych o charakterze neurologicznym w obszarze twarzoczaszki lub dysfunkcji stawów skroniowo-żuchwowych. Narastająca niesprawność i stosowane leczenie zwiększają również podatność na stany zapalne błony śluzowej, kserostomię, uaktywniają zakażenia wirusowe i grzybicze. Wymaga to systematycznej kontroli stomatologicznych często w warunkach dostosowanych dla chorych nieporuszających się samodzielnie.

SŁOWA KLUCZOWE: stwardnienie rozsiane, choroby jamy ustnej, próchnica zębów

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease of the central nervous system occurring in young adults, mainly female. MS dominates in Caucasians living in regions far away from the equator. The coexistence of genetic and environmental factors is considered in its etiopathogenesis. MS mostly occurs in the form of relapses and remissions, leading to the physical disability and cognitive decline.

The diagnosis is based on MRI images and cerebrospinal fluid testing. The current guidelines for therapy recommend immunosuppression (steroids during relapses) and immunomodulation. Symptomatic treatment of pain or muscle rigidity is used additionally.

The epidemiological data draw attention to the geographical distribution of indicators related to the increased prevalence of MS and dental caries. The role of D3 vitamin is discussed in the development of both diseases, but the role of amalgam filling in the development of MS is rejected. The demyelinating process in MS and applied treatment predispose to the neurological pain in the facial area or the temporomandibular joints. The increasing disability and used treatment enhance the susceptibility to mucosal inflammation and xerostomia, and activate viral and fungal infections. Patients with MS require regular dental control often in conditions arranged for disable people.

KEY WORDS: sclerosis multiple, oral diseases, dental caries.

Wiad Lek 2014, 65 (1), 61-64

Stwardnienie rozsiane (SR) jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego rozpoczynającą się przeważnie u młodych dorosłych z przewagą zachorowań (2:1) u kobiet. Dane epidemiologiczne, wskazują na zmienność wskaźników chorobowości zależną od szerokości geograficznej. Polska należy do obszarów o średnich wskaźnikach chorobowości 62-81/100 tys.

populacji w porównaniu do krajów północnych np.: Szkocja 178/100 tys. populacji, w których te wskaźniki są wyższe [1, 2, 3, 4].

Proces chorobowy w SR przebiega w postaci zaostrzeń i remisji, mniej często powolnego postępu prowadzącego do rozległego uszkodzenia układu nerwowego o zróżnicowanym osobniczo obrazie klinicznym.

Przebieg choroby trudno przewidzieć, a różnorodność obrazu klinicznego jest wynikiem odmiennego rozmieszczenia ognisk demielinizacyjnych w poszczególnych obszarach OUN.

Ze względu na predylekcję ognisk (demyelinizacyjnych) do pewnych rejonów mózgu najczęściej objawy chorobowe dotyczą dróg wzrokowych, układu piramidowego, mózdzku i rdzenia kręgowego. Z tego względu wyróżniamy klinicznie postać mózgową, rdzeniową i mózdkową, którym towarzyszyć mogą różnie nasilone zaburzenia widzenia i czucia. SR może przebiegać łagodnie z niewielką lub agresywnie z dużą częstością rzutów w ciągu roku, a także przy braku remisji objawów mieć charakter postępujący.

Oprócz osłabienia i nieprawidłowego napięcia mięśni, koordynacji ruchów lub zaburzeń zwieraczy u chorych występują również zmiennie nasilone i zlokalizowane zaburzenia czucia o charakterze przykrych dysestezji lub bólu neuropatycznego [5].

Etiologia choroby jest złożona i nie do końca poznana. Podkreśla się współistnienie czynników genetycznych i środowiskowych genetyczna podatność jest determinowana przez wiele genów. Prawdopodobnie istnieje odmienna zróżnicowana predyspozycja genetyczna w populacjach etnicznych. Najistotniejszy związek pomiędzy genotypem a występowaniem SR stwierdzono dla allelu HCA OR B1 1501, HLARR3 i HLADR4 (chromosom 6p21, 17q23, 5q33) dla rasy kaukaskiej oraz HLADR4 i HLADP5 dla populacji azjatyckiej. Geny te kodują cząsteczki zaangażowane w kontrolę reakcji immunologicznych [6,7].

Wśród czynników środowiskowych wymienia się wirusy neurotropowe (herpeswirus NHV-6, wirus Epstein-Barra, retrowirus MSRV), bakterie (*Chlamydia pneumoniae*) oraz czynniki geograficzne (obszary na północ od równika) i klimatyczne (niższe temperatury) [8, 9].

Ponadto w patogenie podkreśla się wagę mniejszej ekspozycji na światło słoneczne (niedobór wit. D3, a także nikotynizm [10, 11].

W przebiegu procesu chorobowego wyróżnia się dwie fazy: zapalną i degeneracyjną. Fazę zapalną rozpoczynają limfocyty T i makrofagi z wybiórczym atakiem na oligodendrocyty i osłonkę włókien nerwowych prowadząc do ogniskowo nasilonej demielinizacji. W fazie degeneracyjnej dochodzi do uszkodzenia aksonu i apoptozy oligodendrocytów oraz proliferacji astrocytów. Aktualnie toczą się dyskusje czy SR jest pierwotnie zapalnym czy degeneracyjnym procesem na który nakłada się stan zapalny [12, 13].

W przebiegu choroby zarówno w postaci rzutowo-remisyjnej, jak i pierwotnie czy wtórnie postępującej dochodzi do narastania niesprawności ruchowej oraz deficytów poznawczych.

Mimo, iż początkowe objawy są zwiewne i ustępują w ciągu kilku dni niesprawność ruchowa i towarzyszące objawy bólowe pogarszają aktywność codzienną (activities of daily living – ADL (28 z Fischer), jak i jakość życia chorych [14].

Rozpoznanie choroby opiera się na badaniu RM głowy i/lub rdzenia kręgowego, wyniku wzrokowych potencjałów wywołanych, które wykrywają często nieuzmysłowione przez pacjentów zaburzenia widzenia oraz badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego w którym obecność podwyższonych wartości immunoglobulin G wskazuje na toczący się proces demielinizacyjny, a pozostałe parametry płynu pozwalają wykluczyć inne procesy zapalne

[15].

Leczenie chorych prowadzone jest dwutorowo. Na ostro pojawiające się objawy stosowane są przez glikokortykosteroidy (3-5 dni). Leczenie przedłużone prowadzimy stosując substancje immunomodulacyjnie w celu zmniejszenia aktywności choroby i prewencji przed kolejnymi rzutami.

Wśród leków immunomodulacyjnych I rzutu stosowane są interferony beta 1a i b oraz octan glatimeru w iniekcjach domięśniowych lub podskórnych z różną częstością od codziennych do 1 iniekcji w tygodniu.

W przypadku braku dobrej odpowiedzi na leczenie czyli tej samej lub zwiększonej częstości rzutów zalecane są leki II rzutu do których należy Fingolimod (lek doustny, stosowany codziennie, 1 tabl. a 5 mg) lub Natalizumab (wlewy dożylnie podawane 1 x 300 mg/m-c).

Często chorzy wymagają dodatkowych leków, tak zwanych objawowych stosowanych dla zmniejszenia napięcia mięśni, bólu lub zaburzeń zwieraczy [16, 17, 18].

Wśród pierwszych objawów neurologicznych SR lub w czasie kolejnego rzutu często pojawiają się objawy czuciowe w obszarze twarzoczaszki. Są to połowicze drętwienia lub bóle w obrębie twarzy, niedowłady lub mimowolne skurcze mięśni twarzy, zaburzenia artykulacji czy też objaw Lhermita tj.: ból przebiegający wzdłuż kręgosłupa po przygięciu głowy do mostka. U 1-5% chorych na SR występują bóle o charakterze neuralgii trójdzielnej, czyli sekundowych, bardzo silnych i częstych napadów bólu pojawiających jedno lub obustronnie w obszarze 1 lub obu gałęzi nerwu trójdzielnego w następstwie demielinizacji włókien [19].

Według Kovacz i wsp. powyższe objawy i dolegliwości usposabiają do dysfunkcji stawów skroniowo-żuchwowych [20].

Chorzy na SR często (54-58%) skarżą się na bóle głowy o typie migreny lub napięciowego bólu głowy, który według niektórych badaczy ma związek z procesem demielinizacji w strukturach pnia mózgu. Bóle w obrębie twarzy oraz przeczulica zawsze wymagają zróżnicowania czy są następstwem SR czy choroby zębów lub tkanek jamy ustnej. Zarówno sama choroba, wynikająca z niej niesprawność ruchowa, jak i stosowane leki mogą powodować wiele objawów ubocznych również w obrębie tkanek jamy ustnej [21].

Fischer i wsp. wymieniają zmiany powodowane przez leki immunosupresyjne wskazując na zwiększone ryzyko infekcji bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych oraz gorsze gojenie ran, a także możliwość powikłań w czasie leczenia immunomodulacyjnego pod postacią: zapalenia błony śluzowej, aftozy, zapalenia języka z zaburzeniem smaku i kserostomii i przerostu dziąseł w następstwie stosowania leków przeciwpadaczkowych dla opanowania bólu [22].

Publikacja Firuhabera i Ortha z 1977 r. Zwróciła uwagę na wysoki wskaźnik próchnicy wśród chorych na SR w porównaniu do równie przewlekłe chorych na padaczkę [23].

W kolejnych badaniach zwrócono uwagę na podobne rozmieszczenie geograficzne wskaźników chorobowości SR i próchnicy zębów. Szeroko zakrojone badania populacyjne oparte o dane WHO przeprowadzone dla Stanów Zjednoczonych, Kanady, Australii, niektórych krajów Europy i Afryki uwzględniające rasę, płeć, warunki socjo-ekonomiczne i dostępność do stomatologa wykazały wysoką dodatnią korelację pomiędzy występowaniem SR i próchnicy zębów ($P < 0,01$, $r = 0,99$).

Poszukując wspólnych czynników etiopatogenetycznych dla obu schorzeń zwrócono uwagę na dietę w tym spożycie węglowodanów, tłuszczy nienasyconych i niedoborów wit. D3. Spożycie węglowodanów nie łączyło się istotnie z występowaniem próchnicy zębów. Wyszło hipotezę, iż niedobory pozostałych składników diety obecne szczególnie w dzieciństwie mogą wpływać na zaburzenia struktury mieliny, czyniąc ją podatną na proces demielinizacyjny a zaburzenie gospodarki wapniowo-fosforanowej usposabiać do próchnicy [24].

W odniesieniu do zmian patologicznych w tkankach jamy ustnej prześlędzono również możliwy wpływ wypełnień amalgamatowych.

Badania D. Bangsi i wsp. z 1998 r. dotyczyły 143 chorych na SR i 128 osób grupy kontrolnej z podobnych warunków socjo-ekonomicznych Montrealu poddano ocenie uwzględniając wiek, płeć, nikotynizm i wykształcenie u których zmiany próchnicze były leczone wypełnieniami amalgamatowymi.

Nie stwierdzono znamiennej różnicy w ilości lub czasokresie narażenia na wypełnień amalgamatowych pomiędzy badanymi grupami, chociaż ryzyko próchnicy u chorych z SR wydaje się w tych badaniach być większe [25].

Badania przeprowadzone w latach 1989-1990 w Leicestershire u 39 chorych kobiet z świeżo rozpoznany SR i 62 kobietach grupy kontrolnej w tym samym wieku, będących w opiece tego samego lekarza GP wykazały zwiększoną częstość próchnicy u chorych w porównaniu do grupy kontrolnej oraz znamienne różnicę na niekorzyść chorych na SR w indeksie zębów leczonych i usuniętych.

Autorzy, również nie znaleźli związku między występowaniem SR, a obecnością wypełnień amalgamatowych i stężeniem rtęci w surowicy. Nie przypuszczają również, aby częstość zmian próchniczych zależała jedynie od higieny jamy ustnej [26]. Badania małej grupy (20 chorych) z terenu Śląska ze zgodną pod względem wieku i płci grupę kontrolną wykazało większą średnią liczbę zębów z próchnicą i usuniętych. Częściej również stwierdzono zmiany przyzębia i dolegliwości subiektywne jak suchość, pieczenie, zaburzenie smaku i samoistne bólowe z zakresu unerwienia nerwu V-go.

Podobne badania wykonane u 86 chorych na SR z terenu Lublina wykazały wysokie wartości liczby PUW (próchnica czynna, zęby usunięte, zęby wypełnione) u chorych w porównaniu do badań populacyjnych przeprowadzonych u osób w podobnym przedziale wieku w innych rejonach kraju.

Autorzy uważają, że średnia liczba zębów usuniętych wyższa od średniej zębów wypełnionych wskazuje na niedostateczną dbałość o higienę [27].

W kolejnych badaniach ocenie poddano skład śliny chorych na SR. Ślina jest mieszaniną substancji organicznych, nieorganicznych oraz bakterii i spełnia pewną funkcję ochronną dla struktur jamy ustnej. Pomaga w oczyszczaniu jamy ustnej z resztek pokarmowych. Ma właściwości antybakteryjne, buforujące, a także poprzez obecność składników mineralnych (wapnia, fosforanów, fluoru) wspomaga dojrzewanie szkliwa, hamuje jego demineralizację i przyczynia się do remineralizacji. W badaniu Chałas i wsp. (2001 r.) stwierdzono u chorych na SR obniżony poziom magnezu i wapnia w porównaniu z osobami zdrowymi. W kolejnych badaniach oceniającymi skład śliny przed i po 6 miesięcznej kuracji lekiem immunosupresyjnym

(Cladrybiną) wykazano nieistotny statystycznie wzrost stężenia wapnia [28, 29, 30].

W większości publikacji podnosi się problem większej podatności chorych niesprawnych na choroby zębów i jamy ustnej. Związek dentystów Ameryki (American Dental Association – ADA) uczula, że chorzy z przewlekłymi schorzeniami i niesprawnością mają oprócz większej podatności również duże problemy z czynnościami higienicznymi, a niekiedy z powodu zespołu przewlekłego zmęczenia lub depresji mniejszą motywację do wizyt w gabinecie dentystycznym [31, 32].

Mc Grother i wsp. oraz Griffiths i wsp. zwracają uwagę, że 25% chorych na SR ma kłopoty z czyszczeniem zębów, a 30% jest zmuszonych w związku z niesprawnością zmienić dominującą rękę dla tej czynności higienicznej [26, 33].

Wśród czynników wpływających na stan jamy ustnej u chorych na SR jest również lęk przed bólem, który wg Baird W.O. i wsp. prowadzi do częstszego stosowania w tej grupie ogólnego znieczulenia (86%) w czasie zabiegów stomatologicznych.

Baira i wsp. w badaniu zauważyli, że chorzy na SR częściej niż osoby z populacji ogólnej rezygnują z wizyt (81% vs 71%) z powodu pogorszenia stanu zdrowia, głównie nasilenia niesprawności ruchowej i wnioskują, że stan jamy ustnej jest wynikiem powikłań SR, a nie specyficznych zmian w biologii jamy ustnej [34].

PODSUMOWANIE

Z większości obserwacji klinicznych i prac badawczych wynikają następujące zalecenia dla lekarzy i dentystów opiekujących się chorymi na SR:

1. Zwiększyć dostępność do gabinetów chorym niesprawnym ruchowo.
2. Ocenic badania laboratoryjne, uwzględniając wpływ choroby i leczenia na wartości leukocytozy, płytek krwi, gojenie ran w przypadku ekstrakcji zębów.
3. Dostosować pozycję w czasie leczenia do stanu sprawności chorego i rodzaj znieczulenia w przypadku nasilonego lęku przed leczeniem.
4. Zalecić właściwe działanie profilaktyczne (elektryczna szczotka do zębów, płukanki przeciwbakteryjne).
5. Poinformować o podatności na stany zapalne błon śluzowych, możliwą aktywację wirusa opryszczki i konieczność okresowej kontroli stomatologicznej.
6. Przekonać chorego, że zdrowie jamy ustnej prowadzi do lepszego stanu ogólnego i lepszej jakości życia.

PIŚMIENNICTWO

1. **Potemkowski A., Walczak A., Nocoń D.:** Epidemiological analysis of multiple sclerosis in the Szczecin region, north-western part of Poland. W: Multiple sclerosis in Europe: An epidemiological update. Firrihaber W., Lauer K. (red.) Leuchttunrm – Verlag LTV Pres. Darmstadt 1994.
2. **Labinska A., Stelmasiak Z.:** Epidemiological aspects of multiple sclerosis in Lublin (Poland). *Neurol. Neurochir. Pol.* 2006, 38, 361-366.
3. **Tienari P.J., Sumelahti M.L., Pantomaki T.:** Multiple sclerosis in western Finland: evidence for a founder effect. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2004, 106, 175-179.
4. **Zivadivov R., Jona L., Monti-Bragadin i wsp.:** The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on multiple sclerosis. A metaanalysis study. *Neuroepidemiology* 2003, 22, 65-74.

5. **Calabresi P.A.:** Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am. Fam. Physician* 2004, 70, 1935-44.
6. **Sadovick A.D.:** The genetic epidemiology of multiple sclerosis: The „hard facts”. *Adv. Neurol.* 2006, 98, 17-25.
7. **Bielecki B., Myćko M., Tronczyńska E. i wsp.:** A whole genome screen for association in Polish multiple sclerosis patients. *J. Neuroimmunol.* 2003, 143, 107-111.
8. **Ascherio A., Munger K.L.:** Environmental risk factor for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann. Neurol.* 2007, 61, 288-299.
9. **Ascherio A., Munger K.L.:** Environmental risk factor for multiple sclerosis. Part II Noninfectious factors. *Ann. Neurol.* 2007, 61, 504-513.
10. **Ascherio A., Munger K.L.:** Witamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010, 9, 599-612.
11. **Pierrot Descilligny C., Souberbielle I.C.:** Is Hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain* 2012, 133, 1869-1888.
12. **Brosnan C.F., Raine C.S.:** Mechanisms of immune injury in multiple sclerosis. *Brain Pathol.* 1996, 6, 243-257.
13. **Neuman H.:** Molecular mechanisms of axonal damage in inflammatory central nervous system diseases. *Curr. Opin. Neurol.* 2003, 16, 267-273.
14. **Miller D.M., Weinstock-Guttman B., Bourdette D. i wsp.:** Change in quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 years in relation to other clinical parameters: results from a trial of intramuscular interferon beta 1a. *Mult. Scler* 2011, 17, 734-742.
15. **Polman Ch. H., Reingold S.C., Edan S. i wsp.:** Diagnostic criteria for MS: 2005 revision to the „Mc Donald criteria”. *An. Neurol.* 2005, 58, 840-846.
16. **Rudick R.A., Stuart W.H., Calabresi P.A. i wsp.:** Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354, 911-923.
17. **Cohen J.A., Barkhof F., Comi G. i wsp.:** Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010, 362, 402-415.
18. **Goodin D.S., Frohman E.M., Garmany G.P. Jr i wsp.:** Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines Neurology 2002, 58, 169-178.
19. **De Simone R., Marano E., Brescia Morra V i wsp.:** A clinical comparison of trigeminal neurologic pain in patients with and without underlying multiple sclerosis. *Neurol. Sci.* 2005, 26 (suppl. 2), 150-151.
20. **Kovac Z., Uhač J., Buković D. i wsp.:** Oral health status and temporomandibular disorders in multiple sclerosis patients. *Call. Antropol.* 2005, 2, 441-444.
21. **Osterberg A., Boivic J., Thuomas K.A.:** Central pain in multiple sclerosis – prevalence and clinical characteristics. *Eur. J. Pain.* 2005, 9, 531-552.
22. **Fischer D.J., Epstein B.J., Klasser G.:** Multiple sclerosis: an update for oral health care providers. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2009, 108, 318-327.
23. **Firnhaber W., Orth H.:** Über die pathogenetische Bedeutung von Zahnerkrankungen und Zahnbehandlungen bei der Multiplen Sklerose. *J. Neurol.* 1977, 215, 141-149.
24. **Craielius W.:** Comparative epidemiology of multiple sclerosis and dental caries. *Journal of Epidemiology and Community Health.* 1978, 32, 155-165.
25. **Bangsi D., Ghadirian P., Ducic S. i wsp.:** Dental amalgam and multiple sclerosis: a case-control study in Montreal Canada. *International Journal of Epidemiology* 1998, 27, 667-671.
26. **Mc Grother C.W., Dugmare C., Phillips M.J. i wsp.:** Multiple sclerosis, dental caries and fillings: a case-control study. *British Dental Journal* 1999, 187, 261-264.
27. **Bachanek T., Stachurska J., Chałas R. i wsp.:** Stan uzębienia i potrzeby lecznicze pacjentów leczonych z powodu stwardnienia rozsianego. *Czas Stomat.* 1998, 3, 178-182.
28. **Chałas R., Bachanek t., Stachurska J. i wsp.:** Poziom magnezu w ślinie osób chorych a stwardnienie rozsiane. *Biul. Magnezol.* 2001, 6(1), 5-10.
29. **Chałas R.:** Koncentracja kalcija i kalija w ślinie pacjenta s multiplom sklerozom. *Acta. Stomatol. Croat.* 2009, 43(1), 34-38.
30. **Bachanek T., Chałas R., Klijer M.:** Analiza wybranych składników śliny u pacjentów leczonych preparatem 2-CDA z powodu stwardnienia rozsianego. *Doniesienie wstępne. Czas Stomat.* 1999, 3, 159-163.
31. **Acces to special care dentistry. Part 7. Special care dentistry services: seamless care for people in their middle years – part 1:** Levis, Fiske J., Dougall A. *British Dental Journal* 2008, 205, 305-317.
32. **Scardina G.A., Carini F., Fuca G. i wsp.:** Multiple sclerosis: oral manifestations and Dental Implications. *Research Journal of Biological Sciences* 2007, 2(4), 444-448.
33. **Griffiths J.E., Trimlett H.J.:** Dental status and barriers to care for adults with multiple sclerosis. *Int. Dent. J.* 1996, 46 (suppl. 2), 445-448.
34. **Baird W.O., Mc Grother C., Abrams K.R. i wsp.:** Factors that influence the dental attendance pattern and maintenance of oral health for people with multiple sclerosis. *Br. Dent. J.* 2007, 202, E4.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Krystyna Pierzchała
 Katedra i Klinika Neurologii w Zabrze, SUM w Katowicach
 41-800 Zabrze ul. 3-go Maja 13-15
 tel.: 32 370-45-94
 fax: (32) 370-45-97
 e-mail: neurozab@sum.edu.pl

Pracę nadesłano: 24.10.2013 r.
 Przyjęto do druku: 25.03.2014 r.

Wpływ toksyny botulinowej na stereotyp chodu dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym. Analiza funkcjonalna z wykorzystaniem systemu do kompleksowej oceny chodu – BTS. Doniesienie wstępne

Influence of toxin botulin on walk stereotype of children with Juvenile Cerebral Palsy. The functional examination performed by BTS, comprehensive movement analysis system. A preliminary report

Ilona Kwiecień-Czerwieniec¹, Jolanta Krukowska², Marta Woldańska-Okońska^{3,4}

¹Centrum Pediatrii im Jana Pawła II w Sosnowcu, Oddział Rehabilitacji,

²Pracownia Fizjoterapii Zakładu Medycyny Fizykalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³Klinika Rehabilitacji Medycznej i Medycyny Fizykalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁴Zakład Pedagogiki Terapeutycznej Piotrkowskiej Filii Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

STRESZCZENIE

Wstęp: Mózgowe porażenie dziecięce to zespół objawów związanych z uszkodzeniem, będącego w rozwoju, ośrodkowego układu nerwowego. Objawy kliniczne obejmują niedowłady i porażenia głównie spastyczne kończyn górnych i dolnych, zaburzenia lokomocji, równowagi i koordynacji wzrokowo-ruchowej, funkcji manualnych, mowy, niekiedy opóźnienie psychoruchowe i zaburzenia emocjonalne. Podstawowym problemem terapeutycznym u dzieci z mózgowym porażeniem jest nauka przemieszczania się w pozycjach niższych oraz nauka chodu. Celem pracy jest ocena wpływu toksyny botulinowej na stereotyp chodu dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym. Do badania chodu u dzieci stosowano system do kompleksowej analizy chodu BTS. System ten pozwala na uzyskanie precyzyjnych, zgodnych z EBM (Evidence Base Medicine) wyników badań.

Materiał i metody: W pracy badano dwie grupy pacjentów, pierwsza była leczona rehabilitacją standardową (stosowano terapię neurorozwojową oraz klasyczną kinezyterapię), druga grupa to dzieci leczone w sposób skojarzony, tzn. rehabilitacją standardową i toksyną botulinową. Dzieci badano przed rozpoczęciem leczenia, po 6 tygodniach terapii, a następnie po kolejnych 3 miesiącach rehabilitacji. W badanych grupach porównywano wpływ ww. metod na stereotyp chodu u dzieci z mózgowym porażeniem. W analizie funkcjonalnej zastosowano system do kompleksowej oceny chodu BTS.

Wyniki: Stwierdzono wydłużenie fazy podparcia mierzonej w sekundach i procentach dla kończyny dolnej prawej i lewej. Uzyskano także wydłużenie fazy dwupodporowej mierzonej w procentach dla prawej i lewej kończyny dolnej.

Wnioski: Toksyna botulinowa wpływa pozytywnie na parametry chodu u dzieci. Powoduje wydłużenie fazy podporu kończyn dolnych do 3 miesięcy po jej podaniu, potem wartości parametrów nie zwiększają się już. Leczenie skojarzone z zastosowaniem standardowej rehabilitacji oraz toksyny botulinowej jest zasadne, ponieważ powoduje ono poprawę stereotypu chodu dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym.

SŁOWA KLUCZOWE: toksyna botulinowa, mózgowe porażenie dziecięce, spastyczność, stereotyp chodu, BTS

ABSTRACT

Introduction: Juvenile Cerebral Palsy – is caused by damage of the motor control centers of the developing brain (cerebral refers to the cerebrum, which is the affected area of the brain, although the disorder probably involves connections between the cortex and other parts of the brain and palsy refers to disorder of movement). The clinical symptoms of juvenile cerebral palsy are very diversified and include gross and fine motor-coordination disorders, manual ability, locomotion, perception and response, speech, psychomotor retardation, emotional disorders. The primary therapeutic problem in children with cerebral palsy is learning to move in a lower position and learning to walk. The aim of this research is evaluation the action of the botulinum toxin on gait pattern of children with cerebral palsy. Application of a comprehensive BTS analysis of gait will get accurate, consistent EBM (Evidence Base Medicine) results.

Material and methods: The children with pyramidal syndrome of juvenile cerebral palsy have been included in the examinations. The children have been divided into 2 random groups: group I – children treated with standard therapy a neurodevelopmental rehabilitation and classic kinesiotherapy, group II – children treated with standard therapy - neurodevelopmental rehabilitation, classic kinesiotherapy and a botulinum toxin . The children were examined three times: before the therapy, after 6 weeks of treatment and after 3 months of treatment. In the research BTS comprehensive motion analysis system have been used where influence of toxin botulin on walk stereotype of children was assessed.

Results: The treatment connected with standard rehabilitation and using botulinum toxin brings quicker walk improvement. Comparing the above treatment methods of influence on the walk stereotype of children with juvenile cerebral palsy, we can confirm, that standard treatment brings regular improvement,

still, it requires longer period of time, often even 3 months. Using botulinum toxin brings quicker walk improvement, after 6 weeks only, which is a clear, but short-term result.

Conclusions: Botulinum toxin has a positive effect on gait parameters in children, especially until 3 months, after this time parameters are not better. Concomitant treatment with standard therapy and botulinum toxin should be used because it is positive treatment for locomotion of children with cerebral palsy.

KEY WORDS: botulinum toxin, Juvenile Cerebral Palsy, spastic form of cerebral palsy, walk stereotype, BTS

Wiad Lek 2014, 65 (1), 65-69

WSTĘP

Mózgowe porażenie dziecięce jest to zespół objawów klinicznych związanych z uszkodzeniem, będącego w rozwoju, ośrodkowego układu nerwowego. Częstość występowania mózgowego porażenia dziecięcego ocenia się na 1,5-3 na 1000 żywo urodzonych dzieci [1].

Objawy kliniczne mózgowego porażenia dziecięcego są bardzo zróżnicowane i obejmują zaburzenia emocjonalne, dotyczące motoryki, percepcji bodźców, mowy, kontaktów społecznych. W obrazie klinicznym stwierdzamy: zaburzenia motoryki dużej, niedowład lub porażenia głównie spastyczne kończyn górnych i dolnych, opóźnienie w rozwoju psychoruchowym, deficyt funkcji manualnych, zaburzenia chodu [1].

Lokomocja, czyli umiejętność przemieszczania się rozwija się u dziecka już od pierwszych miesięcy życia. Początkowo jest to chód na szerokiej podstawie, dziecko uczy się równowagi, koordynacji wzrokowo-ruchowej, kontroli postawy w nowej dotychczas nieznannej pozycji. Funkcja chodu i jego prawidłowy wzorzec wykształca się ostatecznie u dzieci około 3. roku życia. Cykl chodu to pojedyncza sekwencja czynności wykonanej przez jedną kończynę dolną. Każdy cykl składa się z dwóch komponentów: fazy podporu – gdy stopa styka się z podłożem oraz fazy przenoszenia – gdy stopa znajduje się w powietrzu. Faza podporu, stanowi 60% cyklu, faza przenoszenia stanowi 40% cyklu chodu. Podstawową przyczyną zaburzonego chodu u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym jest spastyczność. Spastyczność powstaje wskutek uszkodzenia górnego neuronu ruchowego układu piramidowego (kora ruchowa, okołokomorowa istota biała, torebka wewnętrzna, śródmózgowie, drogi korowo-rdzeniowe). Brak hamowania nadrdzeniowego sprawia, że odruch rozciągania wywołuje nadmierne pobudzenie. Spastyczność utrudnia funkcjonowanie i codzienną opiekę, a także rehabilitację, prowadzi do powstawania wtórnych przykurczy mięśniowo-szkieletowych [2].

W zależności od typu mózgowego porażenia dziecięcego występują zróżnicowane zaburzenia chodu lub też brak możliwości lokomocyjnych. Dzieci z niedowładem połowicznym (hemipareza) oraz obustronnym niedowładem kurczowym (dipareza) uzyskują funkcję chodu, w hemiparezie około drugiego roku życia, w diparezie w zależności od nasilenia, między drugim a piątym rokiem życia. Porażenie czterokończynowe spastyczne, a także pozapiramidowe prowadzą do znacznych deformacji kostno-stawowych uniemożliwiających chodzenie. Cechy chodu hemiparetycznego to: globalny wzorzec wyprostny w kończynie dolnej, tendencja do wysuwania głowy kości udowej z panewki, zagrożenie zwichnięciem stawu biodrowego, wzrost aktywności przywodzicieli biodra, biodro w rotacji zewnętrznej, staw kolanowy najczęściej w ustawieniu zgięciowym, koślawy, stopa końska, końsko-koślawy, końsko-szpotała [3].

Cechy chodu diparetycznego to: przykurcz zgięciowy w stawach biodrowych, kolanowych, stopy ustawione w nadmiernym zgięciu podeszwowym; przykurcz przywiedzeniowy w stawach biodrowych, koślawość stawów kolanowych oraz koślawe ustawienie stóp; zaburzenia rotacyjne w obrębie stawu biodrowego (zwiększona rotacja wewnętrzna kończyny); prędkość chodu znacznie obniżona w porównaniu do zdrowych rówieśników; skrócony dystans chodu [3].

Proces leczenia dziecka z mózgowym porażeniem dziecięcym prowadzi do osiągnięcia przez chorego największej możliwej samodzielności i niezależności. Leczenie spastyczności jest procesem skomplikowanym i wielokierunkowym. Wiodącą rolę w terapii spastyczności odgrywa kinezyterapia, jest ona jednak wspomagana przez inne metody, takie jak: fizykoterapię, farmakoterapię, chirurgię ortopedyczną, ortotykę [4, 5, 6].

Do najważniejszych środków farmakologicznych zmniejszających spastyczne napięcie mięśni należy zaliczyć: baklofen (analog kwasu gamma-aminomasłowego), benzodiazepiny (diazepam, klonazepam, tetrazepam, ketazolam), dantrolen (pochodna hydantoiny) oraz tazanidyna (antagonista receptorów alfa2-adrenergicznych). Ze względu na stosunkowo niską skuteczność oraz liczne działania niepożądane, leki te mają ograniczone zastosowanie w leczeniu spastyczności u dzieci z mózgowym porażeniem [6, 9].

Obecnie wiodącą rolę w leczeniu farmakologicznym spastyczności odgrywa toksyna botulinowa [9, 10, 11]. Jest ona wytwarzana przez laseczki jadu kiełbasianego *Clostridium botulinum*. Znanych jest siedem podtypów antygenowych toksyny botulinowej, lecz do celów klinicznych wykorzystywana jest jedynie grupa A – BTX-A. Działanie toksyny botulinowej polega na hamowaniu uwalniania acetylocholin z zakończeń presynaptycznych w obrębie obwodowego układu nerwowego. Następuje tym samym zablokowanie płytek nerwowo-mięśniowych, powodujące wiotkie porażenie wybranych grup mięśniowych. Trwałość efektu terapeutycznego utrzymuje się około 3-4 miesiące. Lek rozprzestrzenia się w promieniu około 4,5 cm od miejsca podania. Toksyna zaczyna działać po 24-72 godzinach po podaniu, najbardziej spektakularny efekt jest widoczny po około 3 tygodniach od iniekcji. Obecnie zalecana dawka u dzieci z mózgowym porażeniem to 6-8 j/kg m.c. (w odniesieniu do preparatu Botox), całociowa dawka nie powinna przekraczać 300 jednostek, oraz 50 j podanych w jeden punkt. Obecne wskazania do leczenia BTX-A u dzieci obejmują: iniekcje mięśni trójgłowych łydki w przypadku stopy końskiej, iniekcje grupy kulszowo-goleniowej w przypadku nadmiernego zgięcia w stawach kolanowych, iniekcje mięśni przywodzicieli i kulszowo-goleniowych – w celu poprawy zakresu ruchu w stawach biodrowych, zmniejszenie rotacji kończyn i ich przywiedzenia.

W praktyce klinicznej, podczas wstrzykiwania leku do mięśni zaleca się wykonywanie iniekcji wielopunktowych [7]. Iniekcje należy wykonywać w obrębie środkowej części mięśnia, która zawiera największą ilość płytek nerwowo-mięśniowych.

W przypadku uzyskania pozytywnego efektu stosowania Botoxu iniekcje można wielokrotnie powtarzać, nie istnieje jednak określona liczba powtórzeń. Powtórne podanie toksyny oraz liczba powtórzeń są indywidualne i zależne głównie od wyznaczonego celu terapeutycznego. Leczenie BTX-A jest najbardziej skuteczne w najwcześniejszych stadiach rozwoju spastyczności [8]. Nie wiadomo, jak wcześnie należy podawać toksynę, jednak większość autorów uważa, że koniecznym warunkiem rozpoczęcia terapii jest pojawienie się zaburzeń funkcji. Oznacza to, że leczyć powinniśmy w momencie pojawienia się zaburzeń funkcji, np. chodu, spowodowanej przez spastyczność. Powoduje to ustalenie dolnej granicy wieku rozpoczęcia terapii około 18. miesiąca życia, przedział wiekowy w, którym wyniki są najlepsze to 2-6. r.ż. W związku z rozwojem rehabilitacji i stosowaniem różnych metod wspomagających leczenie, między innymi iniekcji toksyną botulinową, zmniejszyła się ilość wskazań do radykalnych zabiegów ortopedycznych u dzieci z mózgowym porażeniem [10].

Miejscowe podawanie toksyny botulinowej typu A może być skutecznym uzupełnieniem ortopedycznych i fizjoterapeutycznych metod leczenia spastyczności kończyn dolnych [3]. Z uwagi na ogniskowy charakter działania BTX-A istotny jest wybór mięśni do ostrzyknięć. Efekty leczenia są najlepsze, gdy zajęta jest jedna lub dwie grupy mięśniowe. W przypadkach złożonych z bardziej uogólnioną spastycznością należy wybierać do ostrzyknięcia mięśnie, których rola w motoryce pacjenta jest największa [10, 11, 12, 13]. W czasie jednej sesji nie zaleca się ostrzykiwania większej ilości grup mięśni (maksymalnie 2 grupy: zwykle mięśnie trójgłowe i kulszowo-goleniowe, lub przywodziciele). Podawanie BTX-A u dzieci z mózgowym porażeniem powinno być planowane, długofalowe i kompleksowe, powinno uwzględniać wszystkie aspekty leczenia pacjenta. Wskazaniem do leczenia toksyną botulinową są zniekształcenia kończyn o charakterze dynamicznym, wpływające na stan funkcjonalny chorego. Optymalny efekt kliniczny obejmuje uzyskanie likwidacji spastycznego napięcia mięśniowego bez klinicznie wyrażonego osłabienia siły mięśniowej. Stosowanie BTX-A z punktu widzenia ortopedycznego, stanowi skuteczną metodę profilaktyki powstawania utrwalonych przykurczów i deformacji stawowych. Pozwala to na możliwość odroczenia terminu wykonania korekcji operacyjnej zniekształceń do okresu uzyskania przez dziecko optymalnego stanu funkcjonalnego. Stosowanie BTX-A jest doskonałą metodą leczenia spastyczności u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym [7].

Zaletą stosowania BTX-A jest wysoka selektywność leczenia (indywidualny dobór miejsca podania leku), brak miejscowych zaburzeń czuciowych, destrukcji tkanki mięśniowej oraz brak negatywnego oddziaływania na ośrodkowy układ nerwowy [9]. Wadą stosowania BTX-A jest krótki czas działania leku, bolesność iniekcji. Obserwowano także sporadyczne działania niepożądane w postaci: osłabienia siły mięśniowej, porażenia mięśni sąsiadujących z miejscem podania (objawy przemijające), miejscowy krwiak, objawy grypopodobne [9].

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena wpływu toksyny botulinowej na stereotyp chodu dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym.

MATERIAŁ I METODY BADAWCZE

Badanie przeprowadzono w Ośrodku Wczesnej Interwencji Centrum Pediatrii w Sosnowcu. Projekt badawczy uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr RNN/265/10/KB z dnia 24.04.2012 r. Badaniem objęto dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, postacią piramidową o typie diparezy i hemiparezy, z umiejętnością samodzielnego chodu. W badanej grupie pacjentów większość stanowiły dzieci z diparezą, a wśród pacjentów z hemiparezą większość stanowił niedowład prawostronny. Do projektu zakwalifikowano 40 pacjentów: 20 dzieci leczonych standardowo – rehabilitacją neurorozwojową i klasyczną kinezyterapią, 20 dzieci leczonych standardowo – rehabilitacją neurorozwojową, klasyczną kinezyterapią oraz toksyną botulinową typu A. Stosowano preparat Botox, w zależności od stanu klinicznego dzieci ostrzykiwano: mięśnie trójgłowe łydek, mięśnie kulszowo-goleniowe oraz przywodziciele stawów biodrowych. Preparat Botox stosowano w dawce 6 j/kg m.c.

Projekt obejmował analizę chodu 40 pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym o stereotypie lokomocji hemiparezy i diparezy. Badanie wykonano za pomocą diagnostyki funkcjonalnej z wykorzystaniem laboratorium do analizy chodu BTS. Oceniono lokomocję po zastosowaniu standardowego leczenia (klasyczna kinezyterapia oraz metody neurorozwojowe NDT-Bobath, metoda Vojty) i porównano wyniki do grupy badanej, leczonej standardową rehabilitacją z wykorzystaniem również toksyny botulinowej. Określano wpływ działania toksyny botulinowej typu A na kinetyczne i kinematyczne parametry chodu u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym.

System do kompleksowej analizy ruchu BTS służy do trójwymiarowej analizy parametrów chodu. Urządzenie to umożliwia kompleksową i obiektywną ocenę ruchu, pozwala na weryfikację efektów leczenia. BTS działa w oparciu o technologię pasywnych markerów odbijających emitowane promieniowanie podczerwone. W połączeniu z platformami dynamograficznymi, zestawem do analizy EMG i kamerami do rejestracji obrazu video pozwala na kompleksową ocenę parametrów kinetycznych, kinematycznych i sygnału EMG podczas każdego dowolnego ruchu. Zalety stosowania BTS to: nieinwazyjność (markery refleksyjne naklejane na skórę), precyzyjna i szybka kalibracja zapewniająca dokładność i powtarzalność badania. Parametry rejestrowane przez BTS to: prędkość chodu, długość kroku, częstość kroków, udział fazy podparcia w cyklu chodu, ustawienie miednicy, zakres ruchu bioder, kolan, stóp, aktywność mięśni w procesie chodu. EMG System BTS pozwala na synchronizację, rejestrację i archiwizację danych z platform dynamograficznych. Analiza sił reakcji z podłoża jest istotnym elementem oceny ruchu, a śledzenie sił i momentów reakcji podłoża w układzie trzech płaszczyzn przedstawia cenną informację na temat stanu funkcjonowania układu ruchu.

Do badania zakwalifikowano 40 pacjentów, 60% stanowiły dziewczynki, 40% chłopcy, 60% dzieci z diparezą, 40% z hemiparezą (28% hemipareza prawostronna, 12% hemipareza lewostronna), 31% dzieci w wieku od 4. do 6. r.ż., 42% dzieci

w wieku od 7. do 10. roku życia, 27% dzieci w wieku od 10. do 18. roku życia.

Kryteria włączenia do projektu badawczego: wiek powyżej 4. roku życia, dipareza, hemipareza na poziomie II lub III wg skali GMFCS (dzieci chodzące), brak przeciwwskazań medycznych ze strony narządu ruchu i innych układów do przeprowadzenia badania, możliwość współpracy dziecka z prowadzącym testy funkcjonalne i terapię, zgoda pacjenta i opiekuna na udział w badaniach. Kryteria wyłączenia z projektu badawczego: przeciwwskazania medyczne do stosowania toksyny botulinowej (np. dystrofia mięśniowa), stosowanie pompy baklofenowej i innego leczenia spazmolitycznego, wiek poniżej 4 r. ż., brak współpracy ze strony pacjenta, brak zgody pacjenta i opiekunów na udział w badaniu.

Dzieci badano systemem BTS trzykrotnie, przed rozpoczęciem leczenia, po 6 tygodniach terapii oraz po kolejnych 3 miesiącach rehabilitacji. Po wstępnym badaniu BTS rozpoczęto 6-tygodniowe leczenie, dzieci podzielono losowo na 2 grupy. W pierwszej grupie badanej u 20 dzieci rozpoczęto leczenie terapią neurorozwojową metodą NDT-Bobath oraz metodą Vojtę (w zależności od metody, którą wcześniej były leczone) oraz klasyczną kinezyterapią, terapia odbywała się 2 razy w tygodniu, czas 1 terapii to 1 godzina; w pierwszej grupie badanej dzieciom podano także toksynę botulinową w miejsca zależne od stanu klinicznego pacjenta (mięśnie podudzi oraz, lub mięśnie przywodziciele bioder), toksynę podawano w dawce 6 j/kg m.c.; podawano preparat toksyny botulinowej typu A-Botox [10, 11].

W drugiej grupie dzieci – porównawczej znajdowało się 20 dzieci, pacjenci ci byli leczeni metodą standardową, terapią neurorozwojową (metodą NDT-Bobath lub metodą Vojtę zależnie od wskazań), stosowano także klasyczną kinezyterapię, rehabilitacja odbywała się 2 razy w tygodniu, czas 1 terapii wynosił 1 godzinę.

Po 6 tygodniach leczenia dzieci ponownie zbadano systemem BTS, następnie rozpoczęto leczenie przez kolejne 3 miesiące w sposób przedstawiony wyżej. Po zakończeniu 3-miesięcznego etapu leczenia dzieci ponownie zbadano systemem BTS. Analizę statystyczną uzyskanych wyników oparto na teście ANOVA Friedmana. Poziom istotności ustalono na $p \leq 0,05$.

WYNIKI

Ze względu na dużą liczbę parametrów uzyskanych w trakcie badania, przekraczających zakres przedstawianej pracy, przeanalizowano tylko część wybranych wyników. Analizie poddano 6 wybranych parametrów: fazę podporową kończyny dolnej prawej mierzony w procentach, fazę podporową kończyny dolnej lewej mierzony w procentach, fazę dwupodporową kończyny dolnej prawej mierzony w procentach, fazę dwupodporową kończyny dolnej lewej mierzony w procentach, fazę podporową kończyny dolnej lewej mierzony w sekundach, fazę podporową kończyny dolnej lewej mierzony w sekundach. Obserwowano istotną statystycznie zmianę wyników.

Faza podporowa dla kończyny dolnej prawej mierzona w procentach oraz w sekundach uległa istotnie statystycznemu wydłużeniu w przypadku leczenia Botoksem oraz leczenia standardowego. U dzieci leczonych toksyną botulinową uzyskano lepsze wyniki, najbardziej spektakularne po 6 tygodniach leczenia, potem poprawa utrzymywała się, ale nie rosła.

Faza podporowa dla kończyny dolnej lewej mierzona w procentach oraz w sekundach zmieniła się istotnie statystycznie. W przypadku leczenia toksyną botulinową uległa wydłużeniu po 6 tygodniach leczenia, po 3 miesiącach od zastosowania terapii powróciła jednak do wartości wyjściowej. W przypadku leczenia standardowego uzyskano wydłużenie fazy podparcia dopiero po 3 miesiącach terapii, ale wartość ta była większa niż w przypadku leczenia toksyną botulinową.

Faza dwupodporowa dla prawej kończyny dolnej mierzona w procentach uległa statystycznie istotnemu wydłużeniu w grupie chorych leczonych Botoksem. W przypadku leczenia standardowego uzyskano istotnie statystycznie wydłużenie tej fazy ale dopiero po 3 miesiącach leczenia, względna wartość tego parametru dla tej grupy po 3 miesiącach leczenia była większa niż w przypadku leczonych Botoksem.

Faza dwupodporowa dla lewej kończyny dolnej mierzona w procentach uległa istotnie statystycznemu wydłużeniu w obydwu grupach badanych, w przypadku leczenia toksyną botulinową najbardziej po 6 tygodniach, a następnie wartość nieco obniżyła się w stosunku do uzyskanego efektu. W przypadku grupy leczonej standardowo, wydłużenie fazy dwupodporowej systematycznie rosło do uzyskania wartości największej po 3 miesiącach leczenia.

DYSKUSJA

W przeprowadzonym badaniu porównywano 2 grupy leczonych pacjentów. Badani pacjenci to dzieci leczone z powodu mózgowego porażenia dziecięcego, z diparezą oraz hemiparezą, z umiejętnością samodzielnego chodu. Pierwsza grupa dzieci była leczona standardowo oraz stosowano u niej toksynę botulinową, druga grupa była leczona standardowo. Dzieci były badane: przed leczeniem, po 6 tygodniach leczenia, po 3 miesiącach leczenia. Analiza uzyskanych wyników za pomocą BTS ujawniła pozytywny wpływ leczenia toksyną botulinową oraz leczenia standardowego na stereotyp chodu dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym. Na podstawie wyników uzyskanych tą metodą można stwierdzić, iż poprawę przyniosło zarówno leczenie kompleksowe zawierające terapię toksyną botulinową oraz standardową rehabilitację, jak również rehabilitacja standardowa. Czas działania ww. metod leczenia był różny. Leczenie skojarzone zawierające terapię standardową oraz toksyną botulinową dało szybszą poprawę, bo już po 6 tygodniach i wartości parametrów były tutaj wyższe. Po 3 miesiącach leczenia poprawa utrzymywała się, ale nie obserwowano już wzrostu wartości parametrów określających funkcje podporowe kończyn dolnych. Jak podaje Heinen i wsp. działanie toksyny botulinowej utrzymuje się 3-4 miesiące, powrót funkcji mięśnia rozpoczyna się około 7 tygodni po podaniu toksyny i polega na stopniowej reinerwacji sarkomerów [4]. Wyniki te mają związek ze zmniejszeniem się napięcia mięśniowego, które po podaniu botuliny uległo obniżeniu, co spowodowało poprawę parametrów chodu – większą po 6 tygodniach od iniekcji. Jak podają Gugala i Snela stosowanie toksyny botulinowej zmniejsza spastyczność mięśni ocenianą w skali Ashworta, zmniejszając się także przykurcze w stawach. W przytoczonym badaniu, po około 4 tygodniach od podania toksyny botulinowej zwiększył się zakres ruchu w stawach: biodrowym, kolanowym, skokowym, badania wykonywano z wykorzystaniem goniometru [14].

W przypadku leczenia standardową rehabilitacją (grupa porównawcza) uzyskano pozytywne efekty leczenia, ale dopiero po 3

miesiącach leczenia, parametry wskazujące poprawę systematycznie rosły w trakcie 3-miesięcznego czasu programu badawczego. Uzyskano podobne efekty leczenia, chociaż czas w którym one występowały był nieco inny. W przypadku leczenia toksyną botulinową najbardziej wyraźne, efekty uzyskano po 6 tygodniach leczenia, utrzymywały się one jednak dłużej, nawet po 3 miesiącach od zakończenia terapii. W przypadku leczenia standardowego uzyskane parametry zmieniały się po dłuższym czasie leczenia, w większości dopiero po 3 miesiącach. Podobne wyniki uzyskano w badaniach Ubhi i wsp. [11] oraz Meholjic i Madjar'a [13].

W badanej grupie pacjentów większość stanowiły dzieci z diparezą. Analiza fazy dwupodporowej dla prawej i lewej kończyny dolnej wykazała jej wydłużenie, efekty leczenia bardziej były widoczne w przypadku kończyny dolnej prawej. Wydłużenie fazy dwupodporowej było większe po 3 miesiącach leczenia w przypadku grupy leczonej rehabilitacją standardową niż w przypadku grupy leczonej także z zastosowaniem toksyny botulinowej. Wydłużenie fazy dwupodporowej świadczy o poprawie wzorca motorycznego chodu, a także o korekcji zaburzonego wzorca postawy i aktywności antygravitacyjnej. Efekt uzyskany dzięki toksynie botulinowej może częściowo ulec wycofaniu, co prawdopodobnie świadczy o wyraźniejszym działaniu botuliny w przypadku asymetrii ruchowych. U dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym zaburzenie chodu wynika głównie z nieprawidłowego obciążania kończyn oraz wydłużania czynnościowego strony obciążonej [15].

Poprawa podparcia wskazuje pośrednio na zwiększenie się zakresu ruchu w stawach, sugeruje także zmniejszenie się przykurczów i poprawę rozkładu napięcia mięśniowego [16]. Analiza badań wykazała poprawę fazy podporowej dla obydwu kończyn dolnych, szczególnie dla kończyny dolnej prawej. W badanej grupie dzieci, wśród pacjentów z hemiparezą większość stanowił niedowład prawostronny. Wydłużenie fazy podporowej dla prawej kończyny dolnej było statystycznie większe w porównaniu do kończyny dolnej lewej.

Ważna jest przeprowadzona w badaniu, a możliwa dzięki systemowi BTS, obiektywizacja obserwowanych zaburzeń wzorców ruchowych. Pamiętać należy, że system ten posłużył również do opracowania wzorca chodu dzieci zdrowych, do którego można było porównać wyniki dzieci przedstawione w pracy [17].

WNIOSKI

Toksyna botulinowa wpływa pozytywnie na parametry chodu u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym. Powoduje wydłużenie fazy podparcia kończyn dolnych do 3 miesięcy po jej podaniu, potem wartości parametrów nie zwiększają się. Leczenie skojarzone z zastosowaniem standardowej rehabilitacji oraz toksyny botulinowej jest zasadne, ponieważ powoduje ono poprawę stereotypu chodu dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym.

PIŚMIENNICTWO

1. **Michałowicz R., Józwiak S.:** Neurologia dziecięca. Wydawnictwo Urban&Partner, Wrocław 2000, 100-101.
2. **Dorman J.:** Ortopedia pediatria. Wydawnictwo Elsevier, Urban&Partner, Wrocław 2009, 467-470.
3. **Józwiak M., Stryła W.:** Leczenie rehabilitacyjno-ortopedyczne chorego z mózgowym porażeniem dziecięcym. W: Marciniak W., Szulc A. (red.): Wiktor Degi Ortopedia i Rehabilitacja, t. 2., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003, 354-360.
4. **Graham H.K.:** Botulinum toxin type A management of spasticity in the context of orthopaedic surgery for children with spastic cerebral palsy. *European Journal of Neurology* 2001; November, 8, Suppl. 5, 30-39.
5. **Kwiecień-Czerwieniec I., Marta Woldańska-Okońska M.:** Magnetoledtherapy in comprehensive pediatric rehabilitation. *Polish Annals of Medicine* 2012, 19, 163-169.
6. **Chung C.Y., Chen C.L., Wong A.M.:** Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. *J. Formos. Med. Assoc.* 2011, 110, 215-222.
7. **Unlu E., Cevikol A., Bal B., Gonen E.:** Multilevel botulinum toxin type A as a treatment for spasticity in children with cerebral palsy: a retrospective study. *Clinics (Sao Paulo)* 2010, 65, 613-619.
8. **Strobl W.:** Botulin toxin type A in the treatment plan for cerebral palsy. *Wien Klin Wochenschr.* 2001, suppl. 4, 30-35.
9. **Delgado M.R., Hirtz D., Aisen M., Ashwal S., Fehlings D.L., McLaughlin J., Morrison L.A. i wsp.:** Pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2010, 74, 336-3439.
10. **Mezaki T.:** Clinical Application of Botulinum Toxin. *Brain Nerve* 2011, 63(7), 785-794.
11. **Ubhi T., Bhakta B.B., Ives H.L., Allgar V., Roussounis S.H.:** Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Archives of Disease in Childhood* 2000, 83, 481-487.
12. **Patel D.R., Soyode O.:** Pharmacologic interventions for reducing spasticity in cerebral palsy. *Indian J. Pediatr.* 2005, 72(10), 869-872.
13. **Meholjic A., Madjar D.:** Application of botulinum toxin in treatment of spasticity and functional improvements for children suffering from cerebral palsy. *Med. Arh.* 2010, 64(6), 359-361.
14. **Gugała B., Snela S.:** Badania nad skutecznością toksyny botulinowej w leczeniu przykurczów czynnościowych kończyn dolnych u dzieci z mózgowym porażeniem. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego Rzeszów* 2007, 4, 346-349.
15. **Jureczko P., Łosień T., Głowacka-Kwiecień A., Jochymczyk K.:** Zastosowanie komputerowego systemu pomiarowego przy ocenie chodu dzieci. *Modelowanie inżynierskie Gliwice* 2009, 37, 155-160. Nowotny J.: Ocena zaburzeń chodu u dzieci usprawnianych z powodu porażenia mózgowego. *Fizjoterapia Polska* 2003, 3, 2.
16. **Czupryna K.:** Ocena chodu dzieci z MPD jako podstawa programowania rehabilitacji i kontroli jej wyników. *Rehabilitacja Medyczna* 2006, 1, 10.
17. **Jochymczyk K., Głowacka-Kwiecień A., Jureczko P., Tejszerska D., Łosień T.:** Analiza biomechaniczna chodu dzieci z zastosowaniem systemu BTS Smart. *Modelowanie Inżynierskie* 2009, 37, 147-154.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Marta Woldańska-Okońska
94-124 Łódź, ul. Łyżwiarska 68E m 1
e-mail: marta.okonska@poczta.onet.pl

Pracę nadesłano: 2.12.2013 r.
Przyjęto do druku: 15.01.2014 r.







