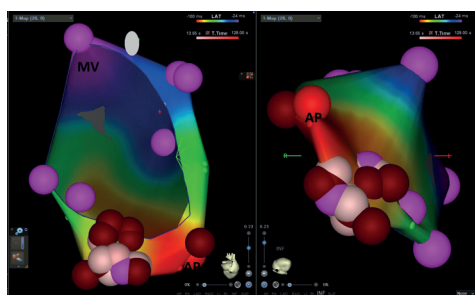


FORUM MEDYCYNY RODZINNEJ



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej



- **Od przybytku głowa jednak boli, czyli opowieść o dodatkowych szlakach przedsionkowo-komorowych** 31
Edward Koźluk, Agnieszka Piątkowska, Dariusz Rodkiewicz, Karolina Rogala
- **Czy i kiedy stosować leki mukolityczne u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc?** 46
Rafał Suchodolski, Piotr Czernia, Damian Palus, Krzysztof Kuziemski
- **Atopowe zapalenie skóry u dzieci** 55
Monika Niewiem, Urszula Grzybowska-Chlebowczyk
- **Zespół antycholinergiczny w warunkach opieki nad pacjentem w podeszłym wieku w POZ** 64
Paweł W. Królik, Ewa Rudnicka-Drożak

II Ogólnopolski Zjazd Stowarzyszenia Chirurgów Okulistów Polskich

ORGANIZATOR



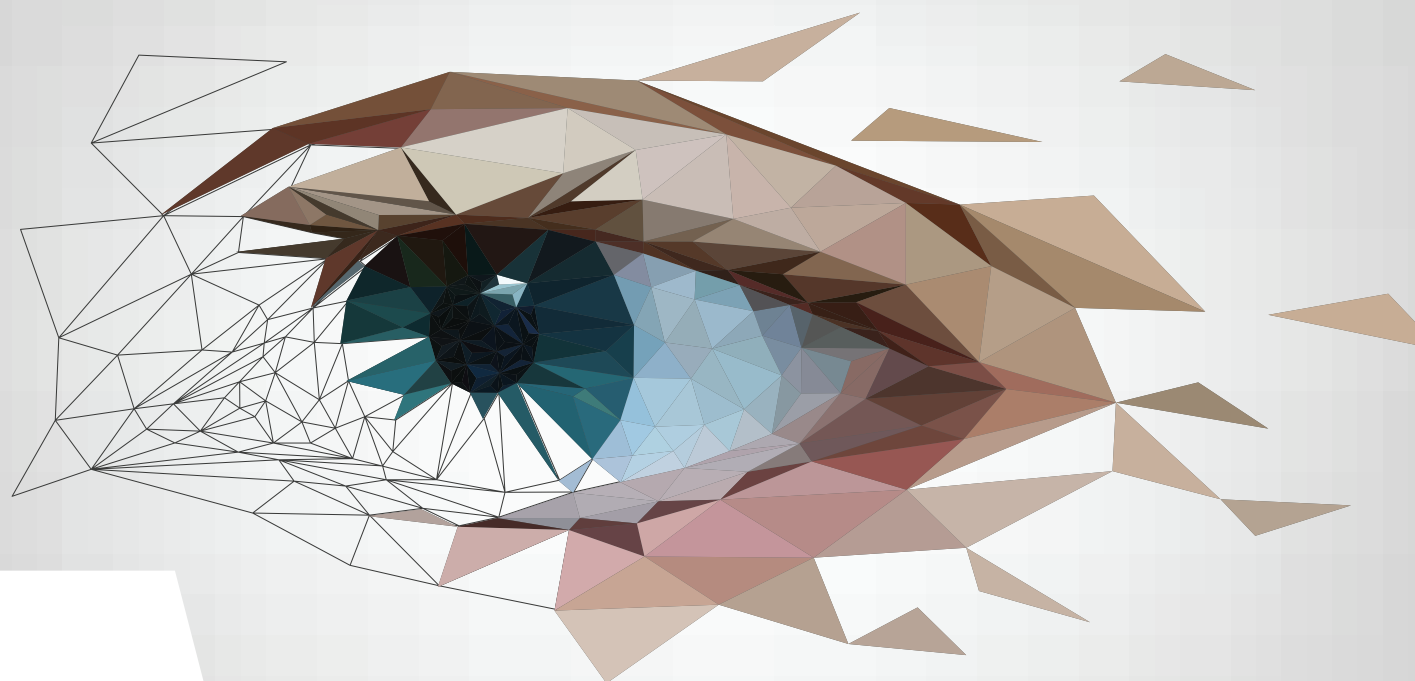
Stowarzyszenie
Chirurgów Okulistów
Polskich

23–24 września 2022 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Robert Rejda,

prof. dr hab. n. med. Marek Rękas



www.zjazdscop.pl



22-8184.001.012

ORGANIZATOR
TECHNICZNY



Konferencja jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 944).

FORUM MEDYCyny RODZINNEJ



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA MEDYCyny RODZINNEJ

Patronat Polskie Towarzystwo Lekarskie

www.journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej

Redaktor Naczelny: Prof. dr hab. n. med. Janusz Siebert (Gdańsk)

Zastępca Redaktora Naczelnego: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński (Lublin)

Rada Naukowa:

Prof. dr hab. n. med. Aleksander Araszkiewicz (Bydgoszcz)
Prof. dr hab. n. med. Anna Balcerska (Gdańsk)
Dr hab. n. med. Krzysztof Buczkowski, prof. UMK (Bydgoszcz)
Prof. dr hab. n. med. Sławomir Chlabcz (Białystok)
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki (Kraków)
Prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak (Zabrze)
Płk prof. dr hab. n. med. Krzysztof Korzeniewski (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Landowski (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Walenty Nyka (Gdańsk)

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opala (Katowice)
Dr hab. n. med. Anna Posadzy-Mańczyńska (Poznań)
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Raczak (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Janusz Schabowski (Lublin)
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski (Poznań)
Prof. dr hab. n. med. Krystyna de Walden-Galuszko (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek (Katowice)
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Woy-Wojciechowski (Warszawa)
Andrzej Zarowski, MD, PhD (Antwerpia)

Redaktor prowadzący:

Kamila Reclaw (Gdańsk)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji.

Forum Medycyny Rodzinnej (ISSN 1897–3590, e-ISSN 1897–7839) jest czasopismem wydawanym sześć razy w roku przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, tel.: 58 320 94 94;
faks: 58 320 94 60; e-mail: viamedica@viamedica.pl; <https://www.viamedica.pl/>
Wersja elektroniczna czasopisma znajduje się na stronie:
https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej

Adres Redakcji:

Redakcja „Forum Medycyny Rodzinnej”
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej GUMed
Międzyuczelniane Uniwersyteckie Centrum Kardiologii
ul. Dębinki 2, 80–211 Gdańsk
tel.: 58 349 15 75, tel./faks: 58 349 15 76
e-mail: kmr@gumed.edu.pl

Prenumerata: Odbiorcy indywidualni: prenumerata on-line: 120 zł. Instytucje: prenumerata on-line: 240 zł.
Zamówienia drogą elektroniczną: https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/user/subscriptions

Reklamy: należy kontaktować się z Działem Sprzedaży VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, tel.: 58 320 94 94; e-mail: dsk@viamedica.pl
Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/about/legalNote
Czasopismo jest indeksowane w bazie *Index Copernicus* (68,43) i MEIN (40).



21-0514.002.001

Zasady edycji i informacje dla autorów zamieszczono na stronie https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej

Ilustracja na okładce: Mapa LAT (*local activation time*) wykonana przy użyciu systemu elektroanatomicznego CARTO



dla lekarzy



dla pacjentów



dla studentów

Ogromna oferta wydawnicza obejmująca pozycje skierowane do lekarzy i pacjentów, książki autorów polskich i zagranicznych z dziedziny medycyny jest dostępna w jednym miejscu — księgarni internetowej IKAMED!



książki



czasopisma



e-booki



**rabaty dla
stałych klientów**



sprzęt medyczny



**książki sprowadzane
na zamówienie**

**Zapraszamy do zapoznania się
z ofertą IKAMED już teraz!**

www.ikamed.pl

FORUM MEDYCyny RODZINNEJ

Numer 2, tom 16, rok 2022

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA MEDYCyny RODZINNEJ

Spis treści

INTERESUJĄCE PRZYPADKI KLINICZNE

Od przybytku głowa jednak boli, czyli opowieść o dodatkowych szlakach przedsiionkowo-komorowych

A store is no sore. Not this time. The story of the accessory pathways

Edward Koźluk, Agnieszka Piątkowska, Dariusz Rodkiewicz, Karolina Rogala31

WYBRANE PROBLEMY KLINICZNE

Czy i kiedy stosować leki mukolityczne u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc?

Whether and when to use mucolytic drugs in patients with chronic obstructive pulmonary disease?

Rafał Suchodolski, Piotr Czernia, Damian Palus, Krzysztof Kuziemski46

Atopowe zapalenie skóry u dzieci

Atopic dermatitis in children

Monika Niewiem, Urszula Grzybowska-Chlebowczyk55

PRAKTYKA LEKARZA RODZINNEGO

Zespół antycholinergiczny w warunkach opieki nad pacjentem w podeszłym wieku w POZ

Anticholinergic syndrome in care of an elderly patient in primary health care

Paweł W. Królik, Ewa Rudnicka-Drożak.....64



**Od ponad 25 lat aktywnie uczestniczymy
w rozwoju nauki i edukacji medycznej**



wydajemy ponad 1200
publikacji oraz broszur



wydajemy
ponad 40 czasopism



organizujemy ponad
180 konferencji rocznie



udostępniamy ponad
8000 godzin filmów edukacyjnych



prowadzimy ponad
40 serwisów internetowych

**Zapraszamy do zapoznania się z różnorodną ofertą produktów
proponowanych przez Via Medica już teraz!**

www.viamedica.pl

Znajdź nas na





**Prof. dr hab. n. med.
Janusz Siebert**
Redaktor naczelny

Drodzy Czytelnicy,

w drugim wydaniu „Forum Medycyny Rodzinnej” w 2022 roku zwracają uwagę ciekawe tematy zamieszczonych publikacji.

W dziale INTERESUJĄCE PRZYPADKI KLINICZNE dr hab. n. med. Edward Koźluk rysuje obraz patomechanizmu powstawania i utrzymywania się patognomicznych dla pacjentów z dodatkowym szlakiem częstoskurczów przedsionkowo-komorowych: ortodromowego i antydromowego. Przedstawia wskazania i metody leczenia ze szczególnym uwzględnieniem leczenia inwazyjnego za pomocą ablacji. Opis przypadku ablacji dodatkowego szlaku przedsionkowo-komorowego o krótkim okresie refrakcji u 41-letniego pacjenta znakomicie ilustruje postępowanie lecznicze.

Leki mukolityczne a POChP to bardzo interesujący problem terapeutyczny. Zespół pod kierunkiem pulmonologa profesora Krzysztofa Kuzińskiego odpowiada na pytanie: czy i kiedy stosować leki mukolityczne u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc? Sądzę, że w artykule zawarte zostały informacje przydatne lekarzom wielu specjalności.

Nieziemiennie ważnym zagadnieniem terapeutycznym jest atopowe zapalenie skóry u dzieci. Zespół z Kliniki Pediatrii, SPSK nr 6 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach omawia przyczyny, objawy, diagnostykę oraz postępowanie lecznicze w tym stanie chorobowym. Zwraca uwagę na najczęstsze czynniki wyzwalające i zaostrzające objawy AZS oraz na metody diagnostyczne do oceny stopnia jego nasilenia.

Pan doktor Paweł W. Królik i profesor Ewa Rudnicka-Drożak ze Szpitala Specjalistycznego w Tarnowie, Kolegium Nauk Medycznych w Rzeszowie oraz Katedry Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie prezentują pracę dotyczącą pacjentów w zaawansowanym wieku. Tym razem w opracowaniu omówiono zespół antycholinergiczy w warunkach opieki nad pacjentem w podeszłym wieku w POZ. To opracowanie otwiera dostęp do zagadnień, o których lekarze często zapominają w codziennej praktyce.

Życzę zajmującej lektury.

Od przybytku głowa jednak boli, czyli opowieść o dodatkowych szlakach przedsionkowo- -komorowych

**A store is no sore. Not this time. The story of the
accessory pathways**

STRESZCZENIE

W artykule przybliżono zagadnienie zespołów preekscytacji. Ich klasyfikację i połączenie podłoża anatomicznego z zapisami elektrokardiograficznymi przedstawiono w ujęciu historycznym. Opisano patomechanizm powstawania i utrzymywania się patognomonicznych dla pacjentów z dodatkowym szlakiem częstoskurczów przedsionkowo-komorowych: ortodromowego i antydromowego. Przedstawiono wskazania i metody leczenia ze szczególnym uwzględnieniem leczenia inwazyjnego za pomocą ablacji. Wynika to stąd, że większość pacjentów ma wskazania do leczenia zabiegowego (wszyscy pacjenci z dodatkowym szlakiem potencjalnie zwiększającym ryzyko zatrzymania krążenia i pacjenci objawowi). Całość zilustrowano opisem przypadku 41-letniego pacjenta, u którego wykonano badanie elektrofizjologiczne i ablację dodatkowego szlaku przedsionkowo-komorowego o krótkim okresie refrakcji, przy użyciu systemu elektroanatomicznego CARTO (bez użycia fluoroskopii).

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, tom 16, nr 2, 31–45

Słowa kluczowe: zespół Wolffa-Parkinsona-White'a, zespół Mahaima, zespół Lowna, Ganonga i Levine'a, dodatkowy szlak przedsionkowo-komorowy, ablacja RF, częstoskurcz przedsionkowo-komorowy

ABSTRACT

In the article we present the issue of pre-excitation syndromes. We present their classification and the translation of anatomy to the electrocardiographic records from a historical perspective. We describe the pathomechanism of the initiation and persistence of pathognomonic for patients with an accessory pathway atrioventricular tachycardias: orthodromic and antidromic. We present indications and methods of treatment with particular attention on invasive treatment (ablation). This is because the majority of patients have indications for invasive treatment (all patients with an accessory pathway

Edward Koźluk¹,
Agnieszka Piątkowska^{2, 1},
Dariusz Rodkiewicz¹,
Karolina Rogala¹

¹Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Adres do korespondencji:

Edward Koźluk
I Katedra i Klinika Kardiologii WUM
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
e-mail: elektrofizjologia@wum.edu.pl
ekoźluk@vp.pl

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 1897-3590
e-ISSN 1897-7839

potentially increasing the risk of sudden cardiac death and symptomatic patients). The subject is illustrated by a case report of a 41-year-old patient who underwent electrophysiological study and ablation of an accessory atrioventricular pathway with a short effective refractory period, performed using the CARTO electroanatomical system (without fluoroscopy).

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, vol 16, no 2, 31–45

Key words: Wolff-Parkinson-White syndrome, Mahaim syndrome; Lown-Ganong-Levine syndrome, accessory pathway, radiofrequency ablation, atrioventricular reentrant tachycardia

*Albo znajdziemy drogę,
albo ją sami wytyczymy.*

Hannibal

TROCZĘ HISTORII ZAMIAST WSTĘPU (DLA ZAINTERESOWANYCH LEGENDAMI)

Nie tak dawno temu, bo na przełomie XIX i XX wieku, nastąpiła prawdziwa eksplozja badań określających fizjologię i patologię układu bodźcotwórczo-przewodzącego oraz powiązanie obrazów histologicznych z zapisami elektrokardiograficznymi [1]. Powiązania te na początku były czysto spekulacyjne. Gdy dzięki powstaniu i rozwojowi elektrofizjologii możliwa się stała weryfikacja historycznych koncepcji, byliśmy bardzo zaskoczeni trafnością intuicyjnych koncepcji [1]. Oczywiście nie obyło się bez korekt, ale nie umniejszają one geniuszu twórców „filozofii elektrofizjologicznej”. Postacie są bardzo ciekawe, a życiorysy większości z nich mogłyby służyć za podstawę książek Jurgena Thorwalda lub Irvinga Stone’a. Z powodu ograniczeń artykułu musimy się skupić na meritum, tracąc wiele ciekawych historii.

W 1839 roku czeski anatom i fizjolog Jan Evangelista Purkinje opisał w Roczniku Towarzystwa Krakowskiego z Uniwersytetem Jagiellońskim Połączonego [2] (można mówić o polskim wkładzie, choć Polska była wtedy pod zaborami) pasma komórek w obrębie komór, które noszą jego imię. Nie był jednak świadomy ich istotnej roli i łączności z układem przewodzącym, o którym wtedy oczywiście jeszcze nikt nie wiedział. W 1868 roku niemiecki anatom i patolog Friedrich Gu-

stav Jakob Henle (ten sam, który odkrył pętlę nefronu) opisał pęczek rozwidlający się w sąsiedztwie przegrody przedsionkowo-komorowej (obecnie pęczek dzielący się, który nie doczekał się eponimu) [1]. W 1876 roku włoski fizjolog (i polityk — senator Królestwa Włoch) Giovanni Paladino w lokalnym piśmie neapolitańskim [3] opisał „mięśniowe” połączenia przedsionkowo-komorowe (w skład których wchodził pęczek przez lata zwany pęczkiem Paladina-Hisa, obecnie w skrócie pęczkiem Hisa) [1].

W 1893 roku brytyjski fizjolog Albert Frank Stanley Kent i niezależnie Wilhelm His Jr opisali „mięśniowe” połączenia między przedsionkami i komorami serca [1, 4–7]. Ich wyniki były bardzo różne. Wilhelm His dokładnie opisał pęczek, noszący nazwę od jego nazwiska (zwany rzadziej pęczkiem Paladina-Hisa) [4], choć nie wykazał jego łączności z węzłem przedsionkowo-komorowym (opisanym dopiero w 1906 roku przez Sunao Tawarę) ani z włóknami opisanymi wcześniej przez Purkiniego. Większość prac Stanleya Kenta wykonana była na sercach różnych ssaków [5–7]. Kent wykazał, że u nowo narodzonego szczura istnieją połączenia mięśniowe między przedsionkami i komorami, nie tylko w przegrodzie, ale także w prawej i lewej bocznej ścianie serca. U młodego królika oprócz przegrody, takie połączenia znajdują się w prawej ścianie bocznej i środkowej części pierścienia mitralnego. Podobne powiązania wykazał również u świnki morskiej i jeża. Serc ludzkich dotyczyły jedynie lokalne prace [8, 9]. W 1913 roku w pracy dotyczącej



Zespół WPW jest chorobą istotnie zwiększającą ryzyko nagłego zgonu. Dotyczy to przede wszystkim ludzi młodych

ssaków opisał on jedno „mięśniowe” połączenie przedsionkowo-komorowe o lokalizacji prawostronnej u człowieka [6], a w 1914 roku prawy boczny węzeł przedsionkowo-komorowy wyspecjalizowanej tkanki, który komunikował się zarówno z przedsionkiem, jak i komorą, stanowiący według autora „ścieżkę mięśniową zdolną do przekazywania impulsów i koordynowania pracy jam serca” [8, 9]. Wszystkie te połączenia Stanley Kent uważał jednak za fizjologiczne. Według współczesnych analiz (o czym niżej) opisane u ludzi włókna przedsionkowo-komorowe wydają się bardziej odpowiadać włóknom odpowiedzialnym za zespół Mahaima niż zespół WPW, jednak to jego imieniem nazwano szybko przewodzące włókna mięśniowe łączące przedsionki z komorami (z tego powodu obecne wytyczne nie zalecają używania terminu pęczek Kenta, jednak tradycyjna nomenklatura jest silnie zakorzeniona wśród elektrofizjologów i kardiologów) [10].

Odkrycie węzła przedsionkowo-komorowego oraz pełny opis układu przewodzącego i jego ciągłości zawdzięczamy Sunao Tawarze [11], japońskiemu uczonemu, który w latach 1903–1906 przebywał w Marburgu, studiując patologię i anatomię patologiczną (zajmując się szczególnie układem przewodzącym serca) w laboratorium i pod okiem Ludwiga Aschoffa (węzeł przedsionkowo-komorowy nosi eponim Aschoffa-Tawary) [1].

W 1906 roku Alfred Goldsborough Mayer, amerykański biolog marynistyczny zafascynowany meduzami opisał w liczącej 62 strony książce *Rhythmical pulsation in Scyphomedusae* [12] wyniki licznych eksperymentów z pulsowaniem meduzy lub jej części w zależności od środowiska i sposobów cięcia (musimy przyznać uczciwie, że nie byliśmy w stanie przebrnąć przez tę bardzo złożoną i specjalistyczną książkę). Jeden z tych eksperymentów polegający na wycięciu obręczy i zaindukowaniu jednokierunkowej okrężnej pulsacji na bardzo długi czas, zainspirował oddalonego geograficznie i tematycznie fizjologa [12, 13].

W 1913 roku genialny angielski George Ralph Mines, uznawany za pioniera elektrofizjologii serca, na podstawie doświadczeń na sercach żaby i żółwia opisał mechanizm reentry [13], odnosząc się do eksperymentu Mayera (jesteśmy pod wrażeniem, jak wszedł w posiadanie tej książki opublikowanej na innym kontynencie). W 1914 roku ten sam Mines zasugerował, że pęczki Kenta mogą stanowić podłoże dla częstoskurczów nawrotnych [14]. Jego tragiczna śmierć w wieku 29 lat z pewnością spowodowała rozwój elektrofizjologii i arytmologii.

W 1929 roku Siebe de Boer zasugerował, że częstoskurcz z prawidłowym zespołem QRS może być następstwem obecności dodatkowego szlaku łączącego przedsionki z komorami [15, 16]. Rok później Wolff, Parkinson i White opisali kliniczno-elektrokardiograficzny zespół obejmujący skrócenie odstępu PR, szeroki zespół QRS i częste napady kołatania serca [16, 17]. Nie powiązali jednak tych cech z obecnością dodatkowego szlaku, co uczynili dopiero Wood i wsp. w 1943 roku [16]. Wcześniej Holtzman, Scherf (1932 rok) oraz Wolferth, Wood (1934) połączyli cechy zespołu opisanego przez Wolfa, Parkinsona i White’a z częstoskurczem nawrotnym [1, 16]. Eponim, a w zasadzie akronim zespołu WPW wprowadzili Levin i Beerson w 1941 roku [18]. Należy tu jednak zaznaczyć, że kolejny raz historia pokazuje, iż od odkrycia ważniejsza jest jego właściwa promocja. Doktor Louis Wolff, Sir John Parkinson i Paul Dudley White nie byli pierwszymi, którzy opisali cechy preekscytacji. Przez długie lata uważano, że pierwszy opis przypadku z preekscytacją przedstawili Cohn i Fraser w *Heart* 1913/1914, a niedługo potem węgier Janos Angyan w „Zentralblatt für Herz” (1914) opisał intermitujące cechy preekscytacji [19]. Wyniki dalszych badań historycznych wykazały, że najwcześniejszy udokumentowany opis preekscytacji z towarzyszącymi napadami częstoskurczu „nadkomorowego” („Herzjagen”) pochodzi z roku 1909 (wcześniej niż Kent opublikował swoje badania u ludzi!). Został on zamieszczony przez internistę/neurologa, jed-



Migotanie przedsionków u pacjenta z dodatkowym szlakiem jest arytmią zagrażającą życiu i stanowi wskazanie do wykonania ablacji w trybie pilnym

”
**W migotaniu
przedsionków u pacjenta
z cechami preekscytacji
bezwzględnie
przeciwwskazane są
preparaty naparstnicy,
antagoniści wapnia,
beta-adrenolityki,
amiodaron**

nocześnie dyrektora szpitala uniwersyteckiego w Düsseldorfie Augusta Hoffmanna w listopadowym numerze „Münchener Medizinische Wochenschrift” [19].

W 1941 roku Ivan Mahaim i Murray R. Winston opisali włókna łączące węzeł przedsionkowo-komorowy z mięśniówką komór [20]. Na początku lat 70. XX wieku ten obraz histologiczny powiązано z obrazem klinicznym u pacjentów z niepełnymi cechami preekscytacji (prawidłowe PQ, fala delta) i napadami częstoskurczu z szerokimi zespołami QRS. Historia pokazała, że było to bardzo duże uproszczenie.

W 1945 roku Rosenbaum na podstawie odprowadzeń przedsercowych EKG podzielił zespół WPW na typ A (szlaki lewostronne) i typ B (szlaki prawostronne) [21]. Dopiero w 1964 roku Matter i wsp. wykazali możliwość współistnienia dwóch dodatkowych szlaków przedsionkowo-komorowych u jednego pacjenta, u którego w EKG naprzemiennie występowały cechy preekscytacji typu A i B według Rosenbauma [22]. Szlaki przewodzące tylko wstecznie (określane czasem jako utajony zespół WPW, gdyż nie towarzyszą im cechy preekscytacji w spoczynkowym EKG) jako podłoże częstoskurczów przedsionkowo-komorowych odkryto dopiero w dobie kardiologicznego leczenia zespołów preekscytacji [23].

Czas na kolejne zamieszanie. W 1952 roku Bernard Lown, William F. Ganong i Samuel A. Levine opisali zespół elektrokardiograficzno-kliniczny krótkiego odstępu PR z prawidłowym zespołem QRS i napadami szybkich rytmów serca [24]. W 1961 roku Thomas James opisał włókna przedsionkowo-pęczkowe [25]. Co ciekawe, sam James (słusznie) nie uznawał ich za postać szlaków dodatkowych, a (proroczco) za potencjalną przyczynę dualizmu w łączy przedsionkowo-komorowym, która może odpowiadać za nawrotny częstoskurcz węzłowy [25]. Jednak elektrofizjologicy przełomu lat 60. i 70. przypisali włókna przedsionkowo-węzłowe i przedsionkowo-pęczkowe Jamesa zespołowi LGL i zaliczyli go do zespołów preekscytacji [26], choć od

początku w badaniach elektrofizjologicznych budziło to wątpliwości [27]. Obecnie wydaje się, że krótkie PR wiąże się z nawrotnym częstoskurczem węzłowym, a włókna Jamesa mogą odpowiadać za jeden z jego licznych wariantów [28, 29], o czym będziemy pisać w jednym z najbliższych artykułów. Jednak zamieszanie w tej materii nie ustaje.

Ostatni krok w zakresie poznawania możliwości dodatkowych szlaków postawił Philippe Coumel, opisując w 1967 roku ustawiczny nawrotny częstoskurcz z długim odstępem RP' [30]. Ten obraz kliniczny został powiązany przez Johna J. Gallaghery i Willa C. Sealy'ego z wolnoprzewodzącym szlakiem dodatkowym przewodzącym tylko wstecznie [31].

I nadszedł czas na leczenie, które pozwoliło zweryfikować wcześniejsze spekulacje. W 1967 roku Dirk Durrer i wsp. [32] udokumentowali preekscytację za pomocą mapowania epikardialnego oraz wykazali możliwość wyzwalania oraz przerywania częstoskurczu za pomocą stymulacji programowanej [33]. W 1968 roku kardiochirurg Will C. Sealy jako pierwszy przerwał szlak dodatkowy [34], rozpoczynając erę operacyjnego leczenia pacjentów z zespołem WPW. W 1982 roku Fred Morady i Melvin M. Scheinman wprowadzili przezskórną ablację dodatkowych szlaków prądem stałym z defibrylatora [35]. Ze względu na duże ryzyko tamponady serca spowodowanej efektem barotraumy metoda ta została zastąpiona wykonywaną do dziś ablacją prądem o częstotliwości radiowej RF (*radiofrequency*), którą u pacjentów ze szlakami dodatkowymi w 1987 roku zapoczątkowali Martin Borggrefe i Gunter Breithardt [36]. W Polsce tego typu zabiegi zainicjowali w 1994 roku Franciszek Walczak i wsp. [37, 38]. W przypadku szlaków o lokalizacji powiązanej z podwyższonym ryzykiem powikłań (np. znajdujących się w pobliżu układu przewodzącego) korzystną alternatywą dla ablacji prądem częstotliwości radiowej może być krioabłacja, zapoczątkowana przez Allana C. Skanesa w 2000 roku [39].

Techniki ablacyjne najwięcej zmieniły w rozumieniu zespołu Mahaima [40–43]. Wykazano, że włókna Mahaima mogą być włóknami przedsionkowo-pęczkowymi lub przedsionkowo-odnogowymi (ryc. 1A). Najczęściej są to włókna o wolnym przewodzeniu łączące wolną ścianę prawego przedsionka i prawej komory (prawdopodobnie te włókna histologicznie opisywał Kent). Klasyczne włókna opisane przez Mahaima są najradszą formą podłoża dla tej formy preekscytacji (ryc. 1B).

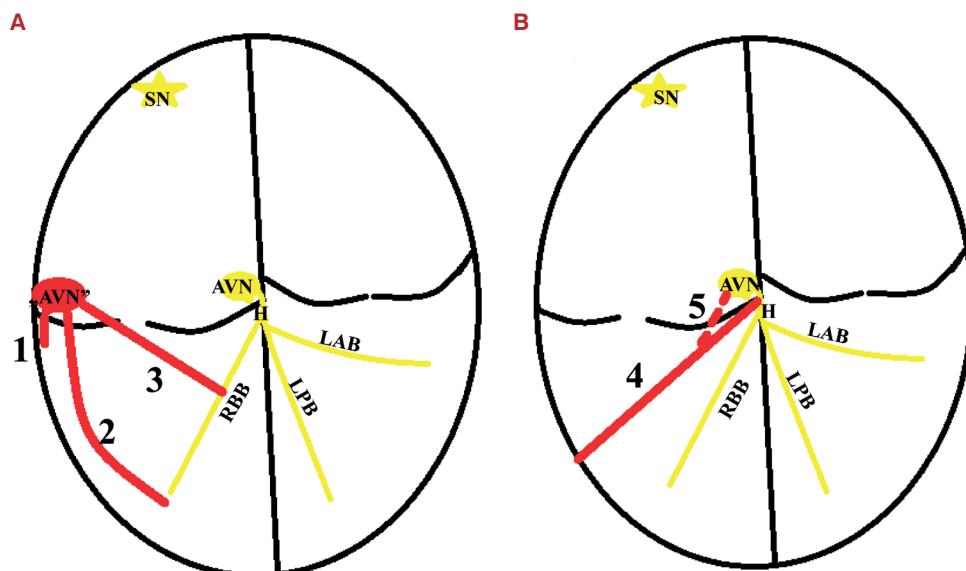
ZESPOŁY PREEKSCYTACJI I ICH KONSEKWENCJE KLINICZNE (TO JUŻ JEST WAŻNE DLA KAŻDEGO LEKARZA)

Zespół WPW jest chorobą zwiększającą ryzyko nagłego zgonu [10]. Zagadnienie zostało szczegółowo omówione w poprzednich

publikacjach [44–46], jednak jest na tyle istotne, że warto o nim przypominać. Czynniki ryzyka nagłego zgonu zebrano w tabeli 1.

Obecność dodatkowego szlaku przedsionkowo-komorowego predysponuje do dwóch rodzajów arytmii: częstoskurczu przedsionkowo-komorowego i migotania przedsionków (które zazwyczaj przebiega z szybkim rytmem komór i szerokimi zespołami QRS). O migotaniu przedsionków jako o stanie bezpośredniego zagrożenia życia w tej grupie chorych pisaliśmy we wcześniejszym artykule [46]. W niniejszej pracy skupimy się na częstoskurczu przedsionkowo-komorowym.

Nim jednak zaczniemy omawiać modele, oto kilka podstawowych informacji o rodzajach dodatkowych szlaków (by uporządkować to, co przewinęło się w części historycznej).



Rycina 1. Modele obrazujące różne formy włókien Mahaima. **A** — tak zwane „rzekome włókna Mahaima” — szlaki przedsionkowo-komorowe o wolnym przewodzeniu (zawierają replikę węzła przedsionkowo-komorowego: „AVN”). 1 — krótki szlak przedsionkowo-komorowy o wolnym przewodzeniu (składa się z repliki węzła przedsionkowo-komorowego i krótkiej repliki pęczka przenikającego omijającego pierścień przedsionkowo-komorowy i wnikający do mięśnia komory u jej podstawy); 2 — długi szlak przedsionkowo-komorowy o wolnym przewodzeniu (składa się z repliki węzła przedsionkowo-komorowego i długiej repliki pęczka przenikającego, która wnika do sieci włókien Purkinjego w 1/3 od koniuszka komory); 3 — wolny szlak przedsionkowo-odnogowy (składa się z repliki węzła przedsionkowo-komorowego i repliki prawej odnogi, która łączy się z fizjologiczną prawą odnogą pęczka Hisa). **B** — tak zwane prawdziwe włókna Mahaima (spotykane znacznie rzadziej niż „rzekome”). Nie potrzebują „repliki węzła przedsionkowo-komorowego, bowiem przewodzenie przedsionkowo-komorowe odbywa się przez fizjologiczny węzeł przedsionkowo-komorowy: 4 — szlak pęczkowo-komorowy (łączy pęczek Hisa z prawą komorą); 5 — szlak węzłowo-komorowy (łączy węzeł przedsionkowo-komorowy z prawą komorą) zaznaczony linią przerywaną; AVN (atrio-ventricular node) — węzeł przedsionkowo-komorowy; „AVN” — replika węzła przedsionkowo-komorowego (część dodatkowego szlaku charakteryzująca się wolnym przewodzeniem); H — pęczek Hisa; LAB (left anterior branch) — przednia wiązka lewej odnogi pęczka Hisa; LPB (left posterior branch) — tylna wiązka lewej odnogi pęczka Hisa; RBB (right bundle branch) — prawa odnoga pęczka Hisa; SN (sinus node) — węzeł zatokowy

”
U każdego pacjenta z cechami preekscytacji powinno się ocenić okres refrakcji dodatkowego szlaku. Jeżeli jest krótki, stanowi główny czynnik ryzyka nagłego zgonu sercowego

Tabela 1. Czynniki ryzyka nagłego zgonu u pacjentów z zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a [na podstawie 10]

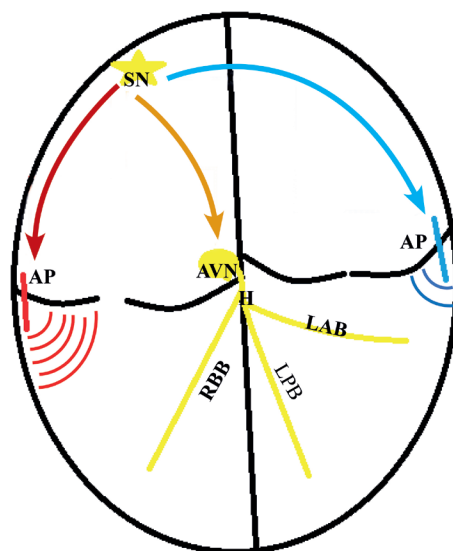
- Młody wiek
- Szlak z krótkim okresem refrakcji (< 250 ms) (w EPS lub minimalny odstęp R-R podczas AF)
- Wywołanie AVRT podczas EPS (konieczne badanie również podczas wlewu isoproterenolu)
- Mnogie szlaki dodatkowe (zmiana polaryzacji fali delta w kolejnych zapisach EKG lub podczas EPS)
- Rodzinna postać preekscytacji
- Szlaki przegrodowe
- Wywiady nagłych zgonów w rodzinie

AF (atrial fibrillation) — migotanie przedsionków; AVRT (atrioventricular reentrant tachycardia) — częstoskurcz przedsionkowo-komorowy, EPS (electrophysiology study) — badanie elektrofizjologiczne. Pogrubiono parametry, które najpewniej ocenia się w inwazyjnym badaniu elektrofizjologicznym

Ryzyko nagłego zgonu jest podwyższone u pacjentów z mnogimi szlakami dodatkowymi, szlakami przegrodowymi, w rodzinnej postaci zespołu WPW i u pacjentów z rodzinnymi wywiadami nagłych zgonów

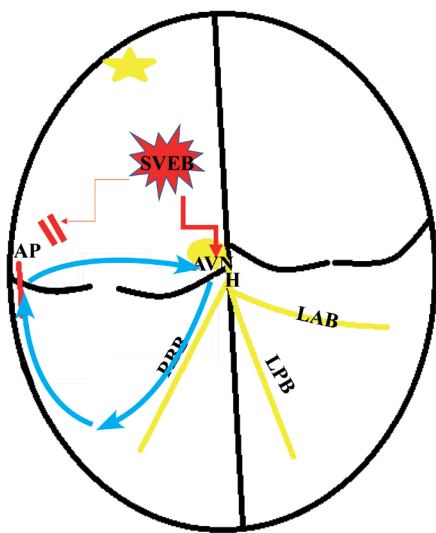
Większość szlaków jest zbudowana z tkanki mięśniowej i przewodzi szybko (jak włókna mięśniowe). W uproszczeniu odpowiada za to prąd sodowy. Niewielki odsetek szlaków zbudowany jest z tkanki podobnej do węzła przedsionkowo-komorowego i charakteryzuje się wolnym przewodzeniem (w uproszczeniu odpowiada za to prąd wapniowy). Szlak dodatkowy może przewodzić tylko w kierunku zstępującym (z przedsionków do komór), tylko w kierunku wstecznym (z komór do przedsionków) lub w obydwu kierunkach [10]. Możliwe jest występowanie szlaków mnogich o dowolnych konstelacjach. W niektórych sytuacjach klinicznych model może być komplikowany dualizmem przewodzenia w łączu przedsionkowo-komorowym lub w przypadku włókien Mahaima dualizmem przewodzenia w rejonie dodatkowego szlaku [43].

O rodzaju częstoskurczu, który może występować u danego pacjenta, decyduje kierunek przewodzenia możliwy w łączu przedsionkowo-komorowym i szlaku dodatkowym oraz okresy refrakcji tych struktur (przy czym brak przewodzenia można uznać za refrakcję nieskończenie długą) [47]. Dopóki przewodzenie odbywa się obydwoma drogami, dopóty nie ma możliwości wystąpienia częstoskurczu, obserwuje się natomiast cechy preekscytacji (ryc. 2). Jeżeli pobudzenie dodatkowe (rzadko zatokowe) trafi na okres refrakcji jednej ze struktur, zostanie przewidziane drugą z nich. Jeżeli dotrze do drugiego końca pierwszej struktury

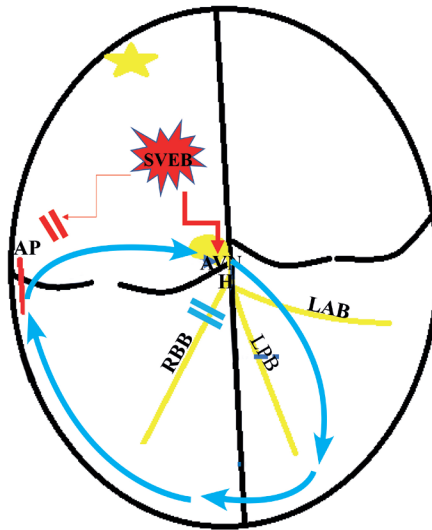


Rycina 2. Model preekscytacji. Nasilenie cech preekscytacji zależy od proporcji mięśnia komory pobudzonego przez dodatkowy szlak względem tego, który jest pobudzony przez szlaki fizjologiczne. Szlak prawostronny (na schemacie zaznaczony na czerwono) jest bliżej węzła zatokowego niż węzeł przedsionkowo-komorowy (odległość zaznaczona czerwoną strzałką), zatem preekscytacja jest silniej zaznaczona (czerwone fale oznaczają część mięśnia pobudzonego, nim rozpocznie się pobudzenie komór przez szlaki fizjologiczne), szlak lewostronny (zaznaczony na niebiesko) położony jest dalej (niebieska strzałka symbolizująca tę odległość jest najdłuższa) niż węzeł przedsionkowo-komorowy (odległość międzywęzłowa zaznaczona żółtą strzałką), co powoduje mniejsze nasilenie cech preekscytacji (niebieskie fale oznaczają część mięśnia pobudzonego, nim rozpocznie się pobudzenie komór przez szlaki fizjologiczne); AVN (atrioventricular node) — węzeł przedsionkowo-komorowy; AP (accessory pathway) — dodatkowy szlak; H — pęczek Hisa; LAB (left anterior branch) — przednia wiązka lewej odnogi pęczka Hisa; LPB (left posterior branch) — tylna wiązka lewej odnogi pęczka Hisa; RBB (right bundle branch) — prawa odnoga pęczka Hisa; SN (sinus node) — węzeł zatokowy

po zakończeniu jej refrakcji może powrócić tą drogą do jamy wyjściowej, zamykając pętlę reentry. Szczegółowe warunki omówiono przy rycinach 3–5. Jeżeli aktywacja z przedsionków do komór wędruje szlakami fizjologicznymi (węzeł przedsionkowo-komorowy, pęczek Hisa, dystalny układ przewodzący), a wraca szlakiem dodatkowym, mówimy o częstoskurczu przedsionkowo-komorowym ortodromowym [47] (ryc. 3, 4). Jeżeli aktywacja z przedsionków do komór wędruje szlakiem dodatkowym, a wraca do przedsionków przez łącze przedsionkowo-komorowe „pod prąd”, mówimy o częstoskurczu przedsionkowo-komorowym antydromowym [47, 48] (ryc. 5). W sytuacji, gdy aktywacja



Rycina 3. Model częstoskurczu przedsionkowo-komorowego ortodromowego. Jeżeli dodatkowe pobudzenie przedsionkowe trafi na okres refrakcji szlaku dodatkowego zostanie przewodzone do komór tylko przez szlaki fizjologiczne (ustąpią cechy preekscytacji). Fala pobudzenia w sposób fizjologiczny pobudzi komory (wąski zespół QRS, o ile nie wystąpi blok odnogi pęczka Hisa). Gdy fala aktywacji poprzez komory dotrze do ujścia komorowego dodatkowego szlaku, jego refrakcja jest już zakończona. Szlakiem dodatkowym pobudzenie powraca do przedsionków i dalej do węzła przedsionkowo-komorowego, zamykając pętlę reentry. Pętla reentry zaznaczona kolorem niebieskim. Strzałki wskazują kierunek krążenia fali aktywacji. Oczywiście, w analogiczny sposób pobudzenie komorowe natrafiające na okres refrakcji szlaków fizjologicznych w kierunku wstecznym, wyzwoli ten sam częstoskurcz przedsionkowo-komorowy ortodromowy. SVEB (*supraventricular extra beat*) —przedwczesne pobudzenie nadkomorowe. Pozostałe oznaczenia jak na rycinie 2



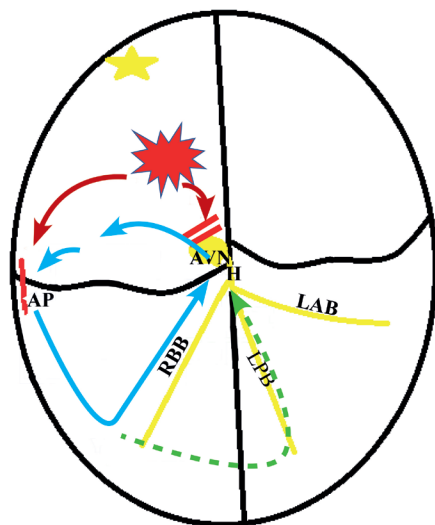
Rycina 4. Wpływ bloku ipsilateralnego na długość pętli reentry i częstość rytmu podczas częstoskurczu przedsionkowo-komorowego. W przypadku wystąpienia bloku odnogi pęczka Hisa po tej samej stronie, po której jest szlak dodatkowy (blok ipsilateralny), aktywacja przebiega drugą odnogą, pobudza drugą komorę, a do komór ze szlakiem dodatkowym musi dotrzeć przez przegrodę międzykomorową. Przy porównaniu pętli reentry z rycin 3 i 4 widać, że droga impulsu została wydłużona, a zatem częstoskurcz ma dłuższy cykl (czyli jest wolniejszy). W przypadku szlaków bocznych zwolnienie to jest na poziomie 25/min. Oczywiście blok odnogi po przeciwnej stronie niż jest szlak dodatkowy znajduje się poza pętlą i nie wpływa na częstość częstoskurczu. Oznaczenia jak na rycinach 2 i 3

wędruje z przedsionków do komór szlakiem dodatkowym i wraca z komór do przedsionków drugim szlakiem dodatkowym również rozpoznajemy częstoskurcz antydromowy (ryc. 6). Jak widać z powyższego opisu częstoskurcz ortodromowy będzie należał do częstoskurczów z wąskimi zespołami QRS, chyba że wystąpi blok odnogi pęczka Hisa. Częstoskurcz antydromowy zawsze będzie częstoskurczem z szerokimi zespołami QRS [47].

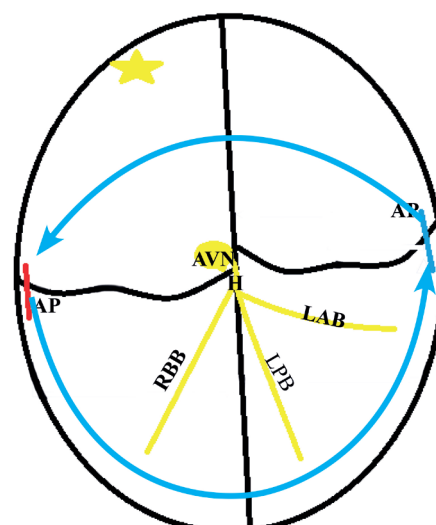
Szybkość przewodzenia nie ma znaczenia dla kierunku krążenia fali aktywacji. Przekłada się jedynie na częstość rytmu w czasie częstoskurczu, a w czasie rytmu zatokowego na nasilenie cech preekscytacji (zagadnienie omówione pod ryc. 2).

Pętla reentry w częstoskurczu przedsionkowo-komorowym obejmuje typowo przedsionek, drogę szybką węzłową, węzeł przed-

”
Ocena elektrofizjologiczna ryzyka nagłego zgonu powinna być wykonywana bez względu na to, czy pacjent z cechami preekscytacji jest objawowy



Rycina 5. Model częstoskurczu przedsionkowo-komorowego antydromowego z przewodzeniem wstecznym przez łącze przedsionkowo-komorowe. Jeżeli dodatkowe pobudzenie przedsionkowe trafi na okres refrakcji szlaków fizjologicznych i zostanie przewodzone do komór tylko szlakiem dodatkowym (widoczne są pełne cechy preekscytacji). Fala pobudzenia ma do przebycia w komorach dłuższą drogę (stąd zawsze szeroki zespół QRS). Gdy fala aktywacji poprzez komory dotrze do szlaków fizjologicznych, ich refrakcja jest już zakończona. Przez odnogi pęczka Hisa, pęczek Hisa i węzeł przedsionkowo-komorowy (kierunek aktywacji odwrotny do fizjologicznego — stąd nazwa „antydromowy”) fala aktywacji dociera do przedsionków zamykając pętlę reentry. Oczywiście, w analogiczny sposób pobudzenie komorowe natrafiające na okres refrakcji szlaku dodatkowego w kierunku wstecznym, wywoła ten sam częstoskurcz przedsionkowo-komorowy antydromowy. Blok odnogi pęczka Hisa w kierunku wstecznym ma taki sam wpływ na częstość rytmu jak blok w kierunku zstępującym w częstoskurczu ortodromowym: ipsilateralny zwalnia częstoskurcz, contralateralny nie wpływa na częstość częstoskurczu. Na schemacie zieloną przerywaną linią przedstawiono wydłużoną pętlę krążenia fali aktywacji w przypadku bloku ipsilateralnego. Oznaczenia jak na rycinie 2 i 3



Rycina 6. Model częstoskurczu przedsionkowo-komorowego antydromowego z przewodzeniem przez dwa szlaki dodatkowe (jednym w kierunku zstępującym, drugim w kierunku wstecznym). Fizjologiczne łącze przedsionkowo-komorowe nie bierze udziału w krążeniu aktywacji. Oznaczenia jak na rycinach 2 i 3

morowo-przedsionkowego, czyli odstępu VA (RP') (ryc. 4). Blok odnogi po stronie przeciwnej niż jest szlak dodatkowy nie wpływa na krążenie fali aktywacji w obrębie pętli, jego wystąpienie nie wpływa więc na częstość rytmu w czasie częstoskurczu.

Zmiana toru przewodzenia z drogi szybkiej węzłowej na drogę wolną również wydłuża czas krążenia fali aktywacji, co przekłada się na zwolnienie częstoskurczu (w tym przypadku zmiana dotyczy odstępu AH (PR)). Zjawiska te mogą się przeplatać, bardzo komplikując model [49].

Oczywiście, u każdego pacjenta, w tym z dodatkowym szlakiem mogą wystąpić wszystkie inne zaburzenia rytmu serca. Na pewno nie ułatwia to diagnostyki. Dobrym przykładem może być zespół Mahaima, w którym obserwuje się znamienne częstsze (współ)występowanie nawrotnego częstoskurczu węzłowego (około 5% pacjentów) [10].

LECZENIE

■ Leczenie doraźne i profilaktyczne

W leczeniu doraźnym w przypadku migotania przedsionków u chorego z dodatkowym



Półowa nagłych zatrzymań krążenia u pacjentów z zespołem WPW jest pierwszym objawem choroby

sionkowo-komorowy, pęczek Hisa, odnogi pęczka Hisa po stronie dodatkowego szlaku, komorę i szlak dodatkowy. Jeżeli w czasie częstoskurczu wystąpi blok odnogi pęczka Hisa po stronie dodatkowego szlaku (tzw. blok ipsilateralny), aktywacja dotrze drugą odnogą do drugiej komory, poprzez przegrodę dotrze do komory ze szlakiem dodatkowym, następnie dotrze do szlaku dodatkowego, którym wróci do przedsionka. Powoduje to wydłużenie pętli reentry, a zatem zwolnienie częstoskurczu (kosztem wydłużenia czasu przewodzenia ko-

szlakiem do dyspozycji mamy kardiowersję elektryczną (przezskatkową, przezprzełykową, wewnątrzsercową). Alternatywę, u pacjentów stabilnych hemodynamicznie, stanowi kardiowersja farmakologiczna. Należy pamiętać, że bezwzględnie przeciwwskazane są preparaty naparstnicy, antagonistów wapnia, beta-adrenolityki i amiodaron [10]. Preferowany jest flekainid (zazwyczaj pacjenci nie mają organicznej choroby serca, która stanowi przeciwwskazanie do tego leku), ajmalina, ewentualnie propafenon [10]. Problemy związane z farmakoterapią omawialiśmy niedawno [46].

W przypadku częstoskurczu przedsionkowo-komorowego (zarówno ortodromowego jak i antydromowego) skuteczne są często manewry pobudzające nerw błędny (próba Valsalvy, masaż zatoki tętnicy szyjnej) [10]. W razie ich nieskuteczności preferowana jest adenozyzna [10]. Lek krótkotrwale blokuje węzeł przedsionkowo-komorowy, przerywając pętlę reentry. Skuteczne mogą być leki wpływające na węzeł przedsionkowo-komorowy: beta-adrenolityki, antagoniści wapnia (należy zachować ostrożność, gdyż częstoskurcz może przejść w migotanie przedsionków i jesteśmy w sytuacji podania leku, którego pacjent nie powinien otrzymać) lub ibutilid albo leki blokujące przewodzenie w szlaku dodatkowym (leki klasy I — leki blokujące kanały sodowe: prokainamid, flekainid, propafenon) [10]. Gdy wszystko zawodzi, można rozważyć amiodaron (wskazanie IIB) [10]. Skuteczna może też być stymulacja przezprzełykowa lub endokawitarna (zazwyczaj dotyczy nielicznych pacjentów ze stymulatorem i pacjentów podczas badania elektrofizjologicznego/abłacji). W przypadku niestabilności hemodynamicznej lub nieskuteczności poprzednich działań należy wykonać kardiowersję elektryczną [10]. Można podjąć próbę wykorzystania niskiej energii (dla kardiowersji przezskatkowej 50–100 J, dla kardiowersji przezprzełykowej proporcjonalnie mniejsza energia).

■ **Profilaktyka (nawrotów) arytmii i nagłego zgonu**

Pacjent z dodatkowym szlakiem, u którego wykazano istnienie czynników ryzyka nagłego zgonu ma wskazania klasy I (bezwzględne) do abłacji w trybie pilnym [10]. Pacjent, u którego szlak dodatkowy nie zwiększa ryzyka nagłego zgonu, ale występują u niego częstoskurcze lub migotanie przedsionków, ma wskazania w klasie I (należy wykonać zabieg) do abłacji planowej lub pilnej [10]. Pacjent bezobjawowy powinien mieć wykonaną ocenę czynników ryzyka nagłego zgonu. Jeżeli ich nie ma (długi okres refrakcji szlaku dodatkowego, pojedynczy szlak dodatkowy o lokalizacji innej niż przegrodowa, brak nagłych zgonów i zespołu WPW w rodzinie) pacjent ma wskazania do abłacji klasy IIB (można rozważyć powyższą formę leczenia) [10]. W praktyce, jeżeli położenie dodatkowego szlaku wiąże się z niskim ryzykiem powikłań, abłację wykonujemy, jeżeli to ryzyko jest podwyższone (np. szlak blisko układu przewodzącego lub tętnicy wieńcowej), odstępujemy od abłacji. Oczywiście decyzja o ewentualnej abłacji lub odstąpieniu od niej podejmowana jest wspólnie z pacjentem i jego woła ma wartość nadrzędną.

U objawowych pacjentów, u których abłacja jest nieskuteczna lub napady arytmii są na tyle rzadkie i dobrze tolerowane, że pacjent nie decyduje się na zabieg, a szlak nie zwiększa ryzyka nagłego zgonu, można rozważyć profilaktyczną farmakoterapię. Jeżeli pacjent nie ma jawnej preekscytacji (szlak przewodzący tylko wstecznie) i nie ma niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową, można zastosować beta-adrenolityk lub antagonistę wapnia (werapamil, diltiazem) [10]. U pacjentów z jawną preekscytacją, o ile nie ma choroby wieńcowej lub organicznej choroby serca, można stosować propafenon lub flekainid (wskazanie klasy IIB) [10]. Jak widać, nie ma dużego wyboru.

W ostatnim czasie zwrócono również uwagę, że szlak dodatkowy, zmieniając tor depolaryzacji, może sprzyjać dyssynchronii



Napadowy częstoskurcz przedsionkowo-komorowy jest wskazaniem klasy I do abłacji szlaku dodatkowego. Jej celem jest poprawa jakości życia

i wtórnie do tego dysfunkcji lewej komory. Stąd nietypowe objawy, takie jak obniżoną tolerancję wysiłkową czy duszność, należy traktować również jako wskazanie do ablacji [10].

Wykonując ablację szlaku dodatkowego, można dokonać tego w rejonie jego ujścia przedsionkowego, komorowego lub na jego przebiegu. Wybór zależy od kierunku przewodzenia lub warunków anatomicznych [50]. Sprawa komplikuje się w przypadku włókien Mahaima. Z definicji przewodzą one tylko w kierunku zstępującym. Ponieważ jednak często łączą się z fizjologicznym układem przewodzącym (szlaki przedsionkowo-żółciowy, przedsionkowo-odnogowy) ablacja ich ujścia „komorowego” wiąże się z ryzykiem uszkodzenia ipsilateralnej odnogi pęczka Hisa. Zgodnie z wcześniejszym opisem spowoduje to wydłużenie pętli reentry i zwolnienie częstoskurczu. Niestety, zmiana ta sprzyja wystąpieniu ustawicznej formy częstoskurczu, a co za tym idzie ryzyko rozwoju tachykardiomiopatii. Dlatego warto postarać się wykonać ablację ujścia przedsionkowego, poszukując potencjału włókien Mahaima [51].

ILUSTRACJA KLINICZNA

Czterdziestojednoletni pacjent z jawnym zespołem WPW został przyjęty na oddział w celu wykonania ablacji RF szlaku dodatkowego. Pacjent odczuwał pogorszenie tolerancji wysiłku w ciągu ostatnich 6 miesięcy oraz okresowe, nagłe napady kołatania serca niezwiązane z wysiłkiem fizycznym. W wywiadach odnotowano nadciśnienie tętnicze dobrze kontrolowane farmakologicznie terapią trójlekową (amlodypina, indapamid, peryndopril) oraz hiperlipidemię leczoną rosuwastatyną. Na początku zabiegu obserwowano rytm zatokowy 70/min z cechami preekscytacji (ryc. 7). Przez prawą żyłę udową wprowadzono elektrody diagnostyczne do prawej komory i do zatoki wieńcowej. Wykonano badanie elektrofizjologiczne. Stwierdzono przewodzenie wsteczne ekscentrycz-

ne (najwcześniejsza aktywacja w kierunku wstecznym na pierścieniach 3.–4. elektrody w zatoce wieńcowej). Przewodzenie wsteczne do sprzężenia 300 ms (200/min). Przewodzenie przez szlak dodatkowy utrzymywało się do częstości 220/min. Stymulacją programowaną z zatoki wieńcowej na cyklu podstawowym 460 ms (130/min) z pojedynczym impulsem o malejącym sprzężeniu stwierdzono okres efektywnej refrakcji szlaku dodatkowego w kierunku zstępującym < 220 ms (krótszy lub równy okresowi refrakcji przedsionka, który wyniósł 210 ms). Pod kontrolą ciśnienia w igle wykonano nakłucie przegrody międzyprzedsionkowej, przez którą wprowadzono do lewego przedsionka długą koszulkę naczyniową, a przez nią elektrodę ablacyjną z kontrolą siły docisku. Podczas rytmu zatokowego, przy użyciu systemu elektroanatomicznego CARTO wykonano mapę aktywacyjną w rejonie pierścienia mitralnego (ryc. 8). Miejsce najwcześniejszej aktywacji stwierdzono w rejonie tylnoprzegrodowym lewym (ryc. 7). Mocą 35W wykonano aplikacje prądu RF uzyskując ustąpienie cech preekscytacji (ryc. 7). W kontrolnym badaniu elektrofizjologicznym nie stwierdzano cech przewodzenia wstecznego (ani przez poddany ablacji szlak dodatkowy, ani przez łącze przedsionkowo-komorowe). Przewodzenie zstępujące tylko przez szlaki fizjologiczne (bez cech preekscytacji). Punkt Wenckebacha (maksymalne przewodzenie 1:1 przez fizjologiczne łącze przedsionkowo-komorowe) wyniósł 330 ms (180/min). Podczas stymulacji programowanej z zatoki wieńcowej stwierdzono skok w stymulacyjnej krzywej przewodzenia przedsionkowo-komorowego (dualizm w łączu przedsionkowo-komorowym, o którym więcej w kolejnym artykule). Okres refrakcji drogi szybkiej węzłowej wyniósł 340 ms, drogi wolnej węzłowej 290 ms. Nie wyzwalano pobudzeń nawrotnych w łączu przedsionkowo-komorowym ani częstoskurczów (w tym węzłowego). W czasie 20 minut obserwacji cechy preekscytacji nie nawróciły



**Szlak dodatkowy
zmienia tor
depolaryzacji, co może
sprzyjać dyssynchronii
i wtórnie do tego
dysfunkcji lewej komory**



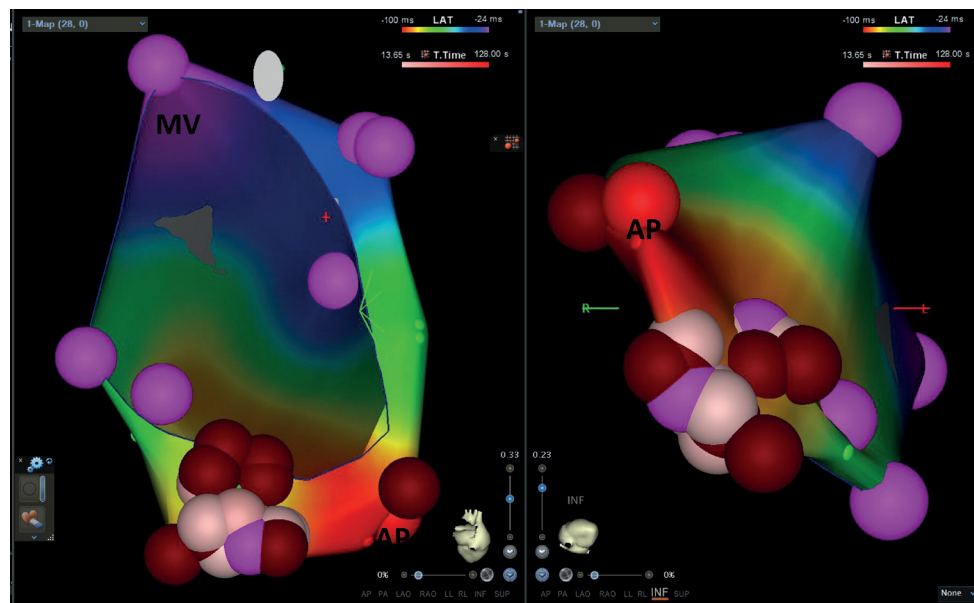
Rycina 7. Zapis powierzchniowego EKG i elektrogramów wewnątrzsercowych na początku skutecznej aplikacji. Czarna strzałka pokazuje artefakt związany z początkiem aplikacji. Przed strzałką dwa pobudzenia przewodzone z preekscytacją (EKG wyjściowe), kolejne trzy przewodzone wyłącznie przez szlaki fizjologiczne (bez cech preekscytacji) jako wyraz uszkodzenia dodatkowego szlaku w pierwszej sekundzie aplikacji. Ustąpieniu preekscytacji towarzyszy wydłużenie odstępu A-V w elektrogramach z elektrody ablacyjnej i umieszczonej w zatoce wieńcowej (dolna część pierścienia mitralnego, czyli w pobliżu dodatkowego szlaku) oraz zmiana sekwencji aktywacji komorowej na bardziej przegrodową (kierunek aktywacji komorowej w czasie przewodzenia przez dodatkowy szlak pokazują czerwone strzałki, podczas przewodzenia przez szlaki fizjologiczne — strzałka zielona). Przed aplikacją na elektrodzie ablacyjnej obserwujemy przejście potencjału A (lokalna aktywacja przedsionka) w potencjał V (lokalna aktywacja komory) — miejsce oznaczone niebieską strzałką. W zapisie z elektrody jednobiegunowej aktywacja V jest całkowicie ujemna (jej początek wskazuje niebieska strzałka), co oznacza, że fala aktywacji wyłącznie oddala się od tego miejsca. I–III, aVR, aVL, aVF, V1–V6 — odprowadzenia powierzchniowego EKG. Uni — odprowadzenie jednobiegunowe z dystalnej elektrody cewnika ablacyjnego. Abl 1–2 — zapis dwubiegunowy z dystalnych pierścieni cewnika ablacyjnego, Abl 3–4 — zapis dwubiegunowy z proksymalnych pierścieni cewnika ablacyjnego. CS 1–2 ... CS 9–10 — zapis z kolejnych par elektrod cewnika w zatoce wieńcowej od dystalnych (najbardziej na lewo) do proksymalnych (przy ujściu zatoki wieńcowej). A — lokalna aktywacja przedsionkowa, V — lokalna aktywacja komorowa

”

Obserwowane po ablacji dodatkowego szlaku zaburzenia repolaryzacji zwykle są wynikiem tzw. „pamięci elektrycznej załamka T”. Należy je jednak zawsze różnicować z niedokrwieniem

i zakończono zabieg, który trwał 90 min i nie wymagał użycia skopii RTG. W trakcie zabiegu podano: 12 400 IU heparyny (ze względu na cewnikowanie „lewego serca”), 0,08 mg

fentanylu, 1 mg midazolamu, 100 ml PWE, 300 ml 0,9% NaCl. Po zabiegu utrzymywał się rytm zatokowy 70/min bez cech preekscytacji, RR 122/88 mm Hg. W kontrolnym echo ser-



Rycina 8. Mapa LAT (*local activation time*) wykonana przy użyciu systemu elektroanatomicznego CARTO. Mapa prezentująca szerzenie się aktywacji komorowej w pobliżu pierścienia mitralnego (duże różowe kropki), na podstawie której wykonano ablację. Kolor czerwony wskazuje na najwcześniejszą aktywację (miejsce, gdzie znajduje się dodatkowy szlak), kolor fioletowy na najpóźniejszą. Duża czerwona kropka zaznacza miejsce, w którym wykonano skuteczną aplikację prądu RF. A — projekcja lewoskośna z widokiem na pieścię mitralny od strony lewego przedsionka; B — projekcja dolna; AP (*accessory pathway*) — szlak dodatkowy, MV (*mitral valve*) — pierścień mitralny

”
Podczas testów
nieinwazyjnych
oceniających właściwości
dodatkowego szlaku
należy uważnie odróżnić
zmniejszenie preekscytacji
od jej ustąpienia

ca wykonanym po zabiegu bez patologicznej ilości płynu w worku osierdziowym.

Podczas monitorowania po zabiegu utrzymywał się rytm zatokowy bez cech preekscytacji. W EKG przed wypisem w dniu następnym stwierdzono rytm zatokowy 62/min, PR 120, QRS 86 ms, QT/QTc 420/426. Oś pośrednia. Ujemne załamki T w II, III, aVF („pamięć elektryczna”). W echo serca bez patologicznej ilości płynu w worku osierdziowym. Utrzymano leczenie nadciśnienia i hiperlipidemii. W holterach po 1 i 3 miesiącach bez cech preekscytacji. W okresie 4 miesięcy obserwacji pacjent pozostaje wolny od kołatań serca. Nastąpiła poprawa tolerancji wysiłkowej.

■ Omówienie przypadku

Pacjent objawowy, z napadowymi często-skurczami i krótkim okresem refrakcji dodatkowego szlaku jest modelowym przykładem kandydata do ablacji [10]. Można się zastanawiać tylko czemu tak późno [44]. Zabieg powinien być przeprowadzony przynajmniej 20 lat wcześniej. Obecne nadciśnienie tętnicze

stanowi czynnik ryzyka wystąpienia migotania przedsionków, co nasila wskazania do ablacji dodatkowego szlaku.

To co wymaga komentarza, to obserwowana u naszego pacjenta pamięć elektryczna załamka T. Zrozumiałe jest, że zaburzeniom depolaryzacji (blok odnogi, arytmia komorowa, preekscytacja) towarzyszą zaburzenia repolaryzacji. Istnieje ciekawe zjawisko, że po ustąpieniu zaburzeń depolaryzacji (w naszym przypadku ablacja dodatkowego szlaku) zaburzenia repolaryzacji utrzymują się jeszcze przez jakiś czas (osobniczo zmienny od kilkunastu sekund do kilku dni) (ryc. 7). Zjawisko to określamy mianem „pamięci elektrycznej”. Wymaga ono różnicowania z niedokrwieniem lub ostrym zespołem wieńcowym, który co prawda rzadko, ale może wystąpić po ablacji. U naszego pacjenta nie było bólów stenokardialnych ani zaburzeń kurczliwości ani bezpośrednio po zabiegu, ani w dniu następnym, co pozwoliło uznać obserwowane zmiany za „pamięć elektryczną”. W dalszym okresie obserwacji EKG uległo normalizacji.

PODSUMOWANIE

Każdy pacjent z cechami preekscytacji wymaga oceny elektrofizjologicznej. Każdy pacjent objawowy ma wskazania do ablacji. Wśród pacjentów bezobjawowych należy ocenić obecność czynników ryzyka zatrzymania krążenia. Jeżeli występują, należy wykonać ablację. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi [10] okres refrakcji dodatkowego szlaku u pacjentów z zawodami podwyższonego ryzyka i u sportowców należy ocenić inwazyjnym badaniem elektrofizjologicznym. U innych pacjentów oceny można dokonać inwazyjnym badaniem elektrofizjologicznym, stymulacją przezprzełykową (nie daje ona możliwości kontynuacji w postaci ablacji) lub testami nieinwazyjnymi (test wysiłkowy, próba z flekainidem lub ajmaliną). Ustąpienie cech preekscytacji podczas testów nieinwazyjnych sugeruje, że okres refrakcji szlaku dodatkowego jest powyżej 270 ms. Problem z testami nieinwazyjnymi polega na tym, że łatwo pomylić zmniejszenie nasilenie preekscytacji z jej całkowitym ustąpieniem. W pierwszym przypadku nie można wykluczyć ryzyka nagłego zgonu. Dlatego wydaje się, że inwazyjne badanie elektrofizjologiczne daje największe poczucie bezpieczeństwa, a jednocześnie pozwala na kontynuację w postaci ablacji. Pacjenci z czynnikami ryzyka nagłego zgonu mają wskazania klasy I do ablacji, nawet gdy są bezobjawowi. U pacjentów bezobjawowych ze szlakiem niepodwyższającym ryzyka nagłego zgonu ablację można wykonać, jeżeli jest taka preferencja pacjenta, a szlak nie znajduje się w miejscu o podwyższonym ryzyku powikłań [10]. Pacjent bezobjawowy bez ryzyka nagłego zgonu nie ma też wskazań do farmakoterapii.

PIŚMIENICTWO:

1. Koźluk E, Kozłowski D, Szufladowicz E, et al. Budowa łączy przedsionkowo-komorowego - od Paladino do ablacji. *Elektrofizjologia i Stymulacja Serca*. 1998; 5(4): 206–211.
2. Purkinje J.E. O komórkach sercowo-mięśniowych. *Rocznik Towarzystwa Krakowskiego z Uniwersytetem Jagiellońskim Połączonego* 1898, 39.
3. Paladino G. Contribuzione all'anatomia, istologia e fisiologia del cuore. *Mov Med Chir Napoli*. 1876(8).
4. His W. Die Tätigkeit des embryonalen Herzens und deren Bedeutung für die Lehre von der Herz – bewegung beim Erwachsenen. *Arb ad Med Klinik Leipzig*. 1893; 14.
5. Kent AF. Researches on the Structure and Function of the Mammalian Heart. *J Physiol*. 1893; 14(4-5): i2–i254, indexed in Pubmed: 16992052.
6. Kent AFS. Observations on the auriculoventricular junction of the mammalian heart. *Quart J Exp Physiol*. 1913; 7(2): 193–195, doi: 10.1113/expphysiol.1913.sp000160.
7. Kent A. A conducting path between the right auricle and the external wall of the right ventricle in the heart of mammal. *J Physiol*. 1914; 14(4-5): 223–254.
8. Kent A. The right lateral auriculo-ventricular junction of the heart. *J Physio*. 1914; 48: 22–24.
9. Kent A. Illustration of the right lateral auriculo-ventricular junction in the heart. *J Physiol*. 1914; 48: 63–64.
10. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020; 41(5): 655–720.
11. Tawara S. Über die sogenannten abnormen Sehnenfäden des Herzens. *Beitr Path Anat*. 1906; 39: 563–584.
12. Mayer A.G. Rhythmical pulsation in Scyphomedusae. *Carnegie Institution of Washington*. Washington 1906.
13. Mines GR. On dynamic equilibrium in the heart. *J Physiol*. 1913; 46(4-5): 349–383, doi: 10.1113/jphysiol.1913.sp001596, indexed in Pubmed: 16993210.
14. Mines GR. On circulating excitations in heart muscle and their possible relation to tachycardia and fibrillation". *Transactions of the Royal Society of Canada*. 1914; 8: 43–52.
15. De Boer S. Die physiologische Grundlage und Klinik des unregelmässige Herzschlages. *Ergebn Inn Med Kinderheilk*. 1926; 29: 391.
16. Walczak F. Badanie elektrofizjologiczne w ocenie zagrożeń u chorych z zespołem Wolfa, Parkinsona i Whitea. *Rozprawa habilitacyjna*. Instytut Kardiologii, Warszawa 1993.
17. Wolff L, Parkinson J, White P. Bundle-branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. *Am Heart J*. 1930; 5(6): 685–704, doi: 10.1016/s0002-8703(30)90086-5.
18. Levine S, Beeson P. The Wolff-Parkinson-White Syndrome, with paroxysms of ventricular tachycardia. *American Heart Journal*. 1941; 22(3): 401–409, doi: 10.1016/s0002-8703(41)90417-9.
19. Fazekas T. A concise history of the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Orvostort Kozl*. 2006; 51(3-4): 5–22.
20. Mahaim I, Winston M. Recherches d'Anatomie Comparée et de Pathologie Expérimentale sur les Connexions Hautes du Faisceau de His-Tawara. *Cardiology*. 2008; 5(4-5): 189–260, doi: 10.1159/000164707.
21. Rosenbaum F, Hecht H, Wilson F, et al. The potential variations of the thorax and the esophagus in anomalous atrioventricular excitation (Wolff-Parkinson-White syndrome). *American Heart Journal*. 1945; 29(3): 281–326, doi: 10.1016/0002-8703(45)90333-4.

22. Matter BJ, Hayes WL. Wolff-Parkinson-White syndrome. Report of a case with both type A and type B pre-excitation. *Am J Cardiol.* 1964; 13: 284–286.
23. Wellens HJ, Durrer D. The role of an accessory atrioventricular pathway in reciprocal tachycardia. Observations in patients with and without the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation.* 1975; 52(1): 58–72, doi: 10.1161/01.cir.52.1.58, indexed in Pubmed: 1132122.
24. Lown B, Ganong WF, Levine SA. The syndrome of short P-R interval, normal QRS complex and paroxysmal rapid heart action. *Circulation.* 1952; 5(5): 693–706, doi: 10.1161/01.cir.5.5.693, indexed in Pubmed: 14926053.
25. James T. Morphology of the human atrioventricular node, with remarks pertinent to its electrophysiology. *Am Heart J.* 1961; 62(6): 756–771, doi: 10.1016/0002-8703(61)90664-0.
26. Ferrer M. New Concepts Relating to the Preexcitation Syndrome. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 1967; 201(13): 1038, doi: 10.1001/jama.1967.03130130064015.
27. Seipel L, Both A, Loogen F. Die atrioventrikuläre Erregungsleitung beim Lown-Ganong-Levine-syndrom [Atrioventricular conduction in the Lown-Ganong-Levine syndrome]. *Z Kardiol* 1975; 64(1): 20-27. PMID: 1114859.
28. Koźluk E, Kiliszek M, Winkler A, et al. Zespół Lowna-Ganonga-Levine'a – elektrofizjologiczny statek widmo: krótkie PQ to nie choroba. *Kardiologia po Dyplomie.* 2008; 7(7): 28–32.
29. Koźluk E, Kiliszek M, Opolski G. Częstoskurcze z wąskimi zespołami QRS. W: *Wielka Interna. Kardiologia z elementami angiologii.* Cz. II. Ed. Medical Tribune Polska. 2018: 167–180.
30. Coumel P, Cabrol C, Fabiato A, et al. Permanent tachycardia by reciprocal rhythm. Evidence of atrial and ventricular pacing diagnosis. *Archives of Heart and Vessels Disease.* 1967; 60: 1830–1864.
31. Gallagher JJ, Sealy WC. The permanent form of junctional reciprocating tachycardia: further elucidation of the underlying mechanism. *Eur J Cardiol.* 1978; 8(4-5): 413–430, indexed in Pubmed: 152710.
32. Durrer D, Roos JP. Epicardial excitation of the ventricles in a patient with wolff-Parkinson-White syndrome (type B). *Circulation.* 1967; 35(1): 15–21, doi: 10.1161/01.cir.35.1.15, indexed in Pubmed: 6015856.
33. Durrer D, Schoo L, Schuilenburg RM, et al. The role of premature beats in the initiation and the termination of supraventricular tachycardia in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation.* 1967; 36(5): 644–662, doi: 10.1161/01.cir.36.5.644, indexed in Pubmed: 6050923.
34. Cobb FR, Blumenschein SD, Sealy WC, et al. Successful surgical interruption of the bundle of Kent in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation.* 1968; 38(6): 1018–1029, doi: 10.1161/01.cir.38.6.1018, indexed in Pubmed: 5721954.
35. Morady F, Scheinman MM. Transvenous catheter ablation of a posteroseptal accessory pathway in a patient with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med.* 1984; 310(11): 705–707, doi: 10.1056/NEJM198403153101108, indexed in Pubmed: 6608050.
36. Borggreve M, Budde T, Podczec A, et al. High frequency alternating current ablation of an accessory pathway in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 10(3): 576–582, doi: 10.1016/s0735-1097(87)80200-0, indexed in Pubmed: 3624664.
37. Walczak F, Jedynak Z, Kozłowski D, et al. Przeszkórna ablacja dodatkowego szlaku przewodzenia u chorej z niepoddającym się stymulacji częstoskurczem przedsionkowo-komorowym. *Kardiol Pol.* 1994; 40: 219–223.
38. Walczak F, Koźluk E, Rembelska H, et al. Przeszkórna ablacja prądem częstotliwości radiowej dwóch szlaków dodatkowych u pacjenta z nawracającym częstoskurczem przedsionkowo-komorowym wymagającym elektrowersji. *Kardiol Pol.* 1994; 40: 495–497.
39. Skanes AC, Dubuc M, Klein GJ, et al. Cryothermal ablation of the slow pathway for the elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation.* 2000; 102(23): 2856–2860, doi: 10.1161/01.cir.102.23.2856, indexed in Pubmed: 11104744.
40. Tchou P, Lehmann MH, Jazayeri M, et al. Atriofascicular connection or a nodoventricular Mahaim fiber? Electrophysiologic elucidation of the pathway and associated reentrant circuit. *Circulation.* 1988; 77(4): 837–848, doi: 10.1161/01.cir.77.4.837, indexed in Pubmed: 3127077.
41. Klein G, Guiraudon G, Kerr C, et al. "Nodoventricular" accessory pathway: Evidence for a distinct accessory atrioventricular pathway with atrioventricular node-like properties. *Journal of the American College of Cardiology.* 1988; 11(5): 1035–1040, doi: 10.1016/s0735-1097(98)90063-8.
42. McClelland JH, Wang X, Beckman KJ, et al. Radiofrequency catheter ablation of right atriofascicular (Mahaim) accessory pathways guided by accessory pathway activation potentials. *Circulation.* 1994; 89(6): 2655–2666, doi: 10.1161/01.cir.89.6.2655, indexed in Pubmed: 8205678.
43. Atié J, Brugada P, Brugada J, et al. Longitudinal dissociation of atrioventricular accessory pathways. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17(1): 161–166, doi: 10.1016/0735-1097(91)90721-k, indexed in Pubmed: 1987221.
44. Koźluk E, Łodziński P, Owsik A, et al. Nie pozwalamy umierać młodym pacjentom z zespołem Wolffa-Parkinsona i White'a (WPW). *Forum Medycyny Rodzinnej.* 2007; 1(3): 285–291.
45. Koźluk E, Piątkowska A, Opolski G. Zespół Wolffa, Parkinsona i White'a – niedoceniany „cichy” zabójca. *Kardiologia po Dyplomie.* 2007; 6(2): 58–64.
46. Koźluk E, Rodkiewicz D, Piątkowska A, et al. Zabójcze migotanie przedsionków u pacjentów z zespołem WPW. *Forum Medycyny Rodzinnej.* 2021; 15(5): 190–201.
47. Koźluk E. Zespoły preekscytacji – czyli o tym, jak ablacja postawiła wszystko na głowie. *Kardiologia po Dyplomie.* 2006; 5: 56–71.
48. Walczak F, Szufładowicz E, Koźluk E, et al. Podłoże i okoliczności powstawania antydromowego częstoskurczu przedsionkowo-komorowego. *Kardiol Pol.* 2002; 56: 466–469.
49. E.Koźluk. List do redakcji (Komentarz do pracy J.Kaźmierczaka "Ipsilateralny, czynnościowy blok lewej od-

- nogi pęczka Hisa skraca cykl ortodromowego częstoskurczu nawrotnego u chorych z utajoną dodatkową drogą przedsionkowo-komorową). *Elektrofizjologia i Stymulacja Serca*. 1998; 5: 144–145.
50. Koźluk E, Kiliszek M, Owsik A, et al. Ablacja dodatkowego szlaku przedsionkowo-komorowego – jak to się robi? *Kardiologia po Dyplomie*. 2007; 6: 54–67.
51. Kiliszek M, Rodkiewicz D, Koźluk E, et al. Successful catheter ablation of Mahaim potential in a patient with wide QRS complex tachycardia. *Kardiol Pol*. 2014; 72(10): 983. doi: 10.5603/KP.2014.0194, indexed in Pubmed: 25343309.

Rafał Suchodolski¹,
Piotr Czernia²,
Damian Palus³,
Krzysztof Kuziemski²

¹Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdański
Uniwersytet Medyczny

²Katedra i Klinika Pneumonologii i Alergologii,
Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet
Medyczny

³Katedra i Klinika Nadciśnienia i Diabetologii,
Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet
Medyczny

Czy i kiedy stosować leki mukolityczne u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc?

Whether and when to use mucolytic drugs in patients with chronic obstructive pulmonary disease?

STRESZCZENIE

Ustalenie fenotypu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) jest istotnym elementem diagnostyki i planowania leczenia, pozwalającym na odpowiedni dobór leków oraz zmaksymalizowanie efektu terapeutycznego. U chorych na POChP z dominacją przewlekłego zapalenia oskrzeli mukolityki mogą stanowić terapię dodatkową w celu zapobiegania zaostrzeniom choroby, szczególnie u chorych z częstymi zaostrzeniami. Skuteczność mukolityków jest niezależna od stopnia obturacji dróg oddechowych oraz stosowania glikokortykosteroidów. Mukolityki wykazują wiele efektów poprawiających leczenie schorzeń układu oddechowego w tym POChP. Dodatkowo leki tej grupy ułatwiają oczyszczanie dróg oddechowych z zalegającej wydzieliny przy sprawnym odruchu kaszlowym, zwiększają objętość śluzu zwiększając efektywność kaszlu oraz wykazują bezpośrednie działanie przez wpływ na budowę i skład śluzu dróg oddechowych. Należy zaznaczyć, że leczenie mukolitykami jest bezpieczne, łatwe w użyciu i dobrze tolerowane przez chorych. Ze względu na niejednoznaczność wyników metaanaliz oceniających wyniki badań skuteczności tych leków konieczne są dalsze badania z randomizacją w celu oceny wskazań i skuteczności mukolityków w długoterminowym leczeniu POChP.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, tom 16, nr 2, 46–54

Słowa kluczowe: POChP, mukolityki, rozedma płuc, przewlekłe zapalenie oskrzeli, fenotyp

ABSTRACT

Establishing the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotype is an important part of diagnosis and treatment planning which allows appropriate drug selection and maximizing therapeutic effect. In COPD patients with predominant chronic bronchitis, mucolytics may be an adjunctive therapy to prevent exacerbations, especially in patients

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kuziemski
Katedra i Klinika Pneumonologii i Alergologii
Wydział Lekarski GUMed
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3a,
80–210 Gdańsk
e-mail: k.kuziemski@gumed.edu.pl

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 1897–3590
e-ISSN 1897–7839

with frequent exacerbations. The efficiency of mucolytics is independent of the degree of airway obstruction and the use of glucocorticosteroids. Mucolytics have shown a number of effects that improve the treatment of respiratory conditions including patients with COPD. In addition, drugs from this group facilitate the clearing of airways of retained secretions with an efficient cough reflex, increase the volume of mucus thereby increasing the effectiveness of coughing and have a direct effect by influencing the structure and composition of airway mucus. It should be mentioned that treatment with mucolytics is safe, easy to use, and well tolerated by patients. Because of the ambiguous results of meta-analyses evaluating the efficacy of these drugs, further randomized trials are needed to evaluate the indications and efficacy of mucolytics in COPD.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, vol 16, no 2, 46–54

Key words: COPD, mucolytics, emphysema, chronic bronchitis, phenotype

WSTĘP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest często występującą, możliwą do uniknięcia i leczenia chorobą, która charakteryzuje się uporczywymi objawami ze strony układu oddechowego oraz trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Choroba ma charakter stale postępujący. Szczególnie często występuje po 40. roku życia u osób palących tytoń [1]. Jest jedną z głównych przyczyn przewlekłej chorobowości i śmiertelności w krajach rozwiniętych. Głównym celem leczenia chorych na POChP jest zminimalizowanie ryzyka wystąpienia zaostrzeń, redukcja częstości hospitalizacji, poprawa wydolności i tolerancji wysiłku oraz poprawa jakości życia [2].

PATOFIZJOLOGIA POCHP

Głównym czynnikiem etiologicznym rozwoju POChP jest aktywne i bierne palenie tytoniu. Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), tytoń w różnej formie pali codziennie ponad 29% dorosłych mężczyzn oraz 17% kobiet. Szczególnie często nałóg palenia występuje u pięćdziesięciolatków (50–59 lat). W tej grupie wiekowej pali tytoń 36% mężczyzn i 27% kobiet [3]. Do innych czynników ryzyka rozwoju POChP należy zaliczyć [4]:

- zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego w miejscu pracy lub zamieszkania,
- zanieczyszczenia środowiska wynikające z używania węgla, drewna lub gazu do ogrzewania mieszkań i gotowania, w słabo wentylowanych pomieszczeniach,
- nawracające infekcje dróg oddechowych we wczesnym dzieciństwie,
- nadreaktywność oskrzeli,
- astmę,
- uwarunkowania genetyczne (wrodzony niedobór α 1-antytrypsyny).

Czynniki te przyspieszają rozwój POChP, w szczególności gdy dotyczą osób aktywnie palących tytoń.

W POChP dochodzi do zmniejszenia sprężystości płuc i w konsekwencji nieodwracalnego uszkodzenia małych dróg oddechowych. Efektem jest wystąpienie utrwalonej obturacji oskrzeli. Dodatkowo dochodzi do miejscowego obrzęku małych dróg oddechowych, hipersekrecji śluzu i skurczu mięśniówki gładkiej oskrzeli. Wymienione zmiany strukturalne prowadzą do stopniowego ujawnienia się objawów POChP, tj. duszności początkowo wysiłkowej następnie również spoczynkowej, kaszlu, utrudnionego odkrztuszania wydzieliny z dróg oddechowych. Zmiany te wywołane są przewlekłym stanem zapalnym. Dominującą rolę w rozwoju i podtrzymaniu



W POChP dochodzi do zmniejszenia sprężystości płuc i w konsekwencji nieodwracalnego uszkodzenia małych dróg



Skutkiem przebudowy gruczołów w drogach oddechowych jest nadmierna sekrecja wydzieliny o nieprawidłowym składzie. U chorych na POChP jest ona gęsta, lepka i trudna do odkrztuszenia.

przewlekłego stanu zapalnego odgrywają granulocyty obojętnochłonne, makrofagi oraz limfocyty T [5]. Dodatkowo w POChP dochodzi do indukcji stresu oksydacyjnego oraz aktywacji proteaz oraz inaktywacji części antyproteaz [6]. Dysregulacja aktywności tych enzymów prowadzi do degradacji tkanki łącznej, która zapewnia sprężystość oraz zapobiega zapadaniu się małych dróg oddechowych.

Wymienione mechanizmy stanowią podłoże do powstania zmian o typie rozedmy, włóknienia odoskrzelowego małych dróg oddechowych oraz hiperplazji i hipertrofii gruczołów podśluzówkowych oskrzeli [7, 8]. Skutkiem przebudowy gruczołów w drogach oddechowych jest nadmierna sekrecja wydzieliny o nieprawidłowym składzie. U chorych na POChP jest ona gęsta, lepka i trudna do odkrztuszenia. Przerost ścian oskrzelików i włóknienie okołoskrzelikowe oraz zaleganie wydzieliny są przyczynami obturacji małych dróg oddechowych.

FENOTYPY POCHP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest schorzeniem o zróżnicowanej symptomatologii, przebiegu klinicznym i rokowaniu. Wyróżnia się dwa podstawowe kliniczne fenotypy POChP [9, 10]:

- o typie przewlekłego zapalenia oskrzeli (PZO), definiowanego jako przewlekły kaszel z odkrztuszaniem plwociny przez 3 miesiące w roku, przez kolejne dwa lata. Przewlekłe zapalenie oskrzeli jest rozpoznaniem z wykluczenia innych chorób

manifestujących się przewlekłym kaszlem i odkrztuszaniem wydzieliny (np.: gruźlica, rak płuca, astma, przewlekła niewydolność krążenia). U pacjentów z PZO dochodzi do trwałej przebudowy ścian oskrzeli oraz nadmiernej produkcji gęstej wydzieliny o nieprawidłowym składzie. Charakterystyczne dla tego fenotypu jest obniżenie wrażliwości ośrodka oddechowego w rdzeniu przedłużonym na stężenie CO₂ w osoczu co w konsekwencji uniemożliwia zwiększenie wentylacji minutowej proporcjonalnie do zapotrzebowania na tlen. Dominującymi objawami są odkrztuszanie wydzieliny, poliglobulia, hipoksemia z sinicą centralną. Pacjenci z PZO są określani jako „sini sapacze” (*blue bloaters*).

- z przewagą rozedmy, z obecnością pęcherzy rozedmowych potwierdzonych w badaniach obrazowych. Destrukcja ścian pęcherzyków płucnych skutkuje ograniczeniem powierzchni wymiany gazowej. Chorzy z fenotypem rozedmowym mają jednocześnie zachowaną prawidłową wrażliwość ośrodka oddechowego na wzrost stężenia CO₂ w osoczu. Dominującym objawem jest duszność wysiłkowa i spoczynkowa. Bardzo często chorzy z rozedmą wydychują powietrze przez zasznurowane usta. Manewr ten pozwala na zmniejszenie odczucia duszności. Chorzy z przewagą rozedmy określani są jako „różowi dmuchacze” (*pink puffers*).

Podstawowe różnice pomiędzy fenotypem PZO a rozedmowym przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Porównanie cech podstawowych fenotypów przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)

	Fenotyp POChP	
	Rozedmowy	Przewlekłe zapalenie oskrzeli
Cechy kliniczne	<p><i>Tachypnoe</i></p> <p>Nasilona duszność</p> <p>Mała tolerancja wysiłku fizycznego</p> <p>Niska wartość współczynnika transferu płucnego dla tlenu węgla (TL_{CO})</p>	<p>Kaszel z odkrztuszaniem wydzieliny</p> <p>Hipoksemia</p> <p>Hiperkapnia</p> <p>Poliglobulia</p> <p>Sinica centralna</p> <p>Nadciśnienie płucne</p> <p>Niewydolność prawokomorowa serca</p>

W praktyce klinicznej można również wyróżnić inne istotne fenotypy POChP:

- POChP z częstymi zaostrzeniami, zdarzającymi się co najmniej 2 razy w roku,
- POChP z rzadkimi zaostrzeniami, zdarzającymi się co najwyżej raz w roku,
- fenotyp współistnienia POChP z rozstrzeniemi oskrzeli,
- fenotyp POChP z współistnieniem astmy,
- fenotyp POChP z niedoborem $\alpha 1$ -antytrypsyny.

Najczęstsze fenotypy POChP przedstawiono na rycinie 1.

W wielu sytuacjach klinicznych mogą współistnieć jednocześnie cechy PZO i rozdemny płuc. Co więcej na ww. fenotypy mogą nakładać się schorzenia współistniejące, na przykład gruźlica płuc, pozapalne rozstrzenia oskrzeli lub niewydolność serca. Wówczas dochodzi do nakładania się wielu czynników zaostrzających przebieg POChP.

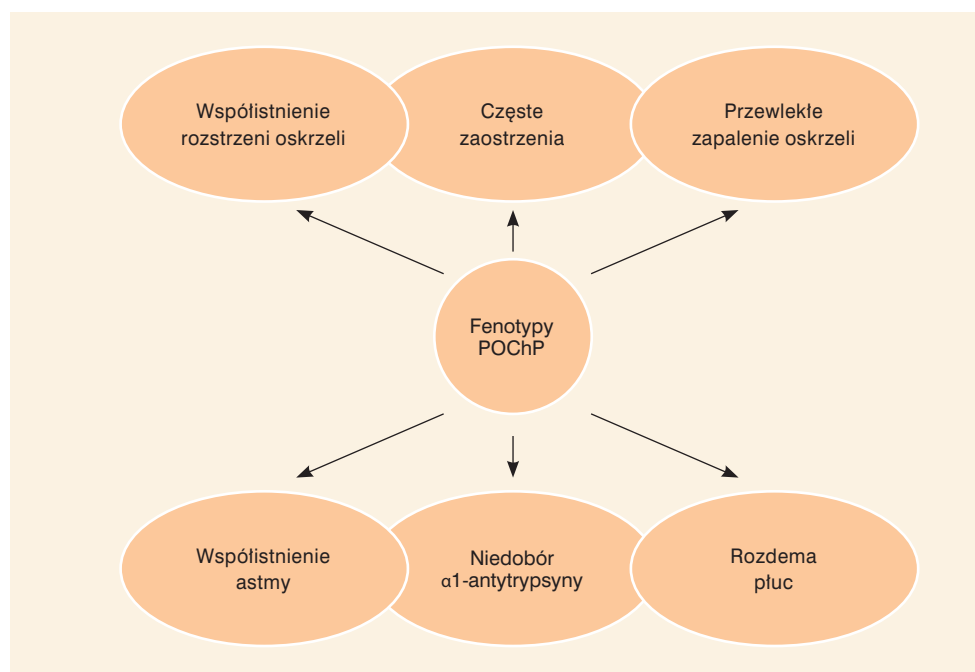
Kwalifikowanie chorych według wymienionych fenotypów umożliwia zmaksymalizowanie skuteczności leczenia poprzez zastosowanie spersonalizowanych terapii.

LECZENIE POChP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest schorzeniem niemożliwym do całkowitego wyleczenia. Wszelkie terapie farmakologiczne i inne medyczne działania ograniczają progresję choroby oraz umożliwiają kontrolę objawów. Kompleksowe leczenie chorych na POChP powinno uwzględniać nie tylko wielotorową farmakoterapię ale również zmianę stylu życia, szczepienia oraz wsparcie tlenoterapią u każdego pacjenta z niewydolnością oddechową [11].

ZMIANA STYLU ŻYCIA

Podstawową interwencją we wszystkich planach leczenia jest zaprzestanie palenia tytoniu lub, jeśli choroba wystąpiła na skutek ekspozycji zawodowej, unikanie czynnika wywołującego chorobę. Nikotynowa terapia zastępcza znacznie zwiększa skuteczność zaprzestania palenia, w porównaniu z innymi metodami czy stosowaniem placebo. Udokumentowaną skuteczność jako środka zastępczego dla papierosów wykazano dla gum, inhalatorów, sprejów donosowych, plastrów



Rycina 1. Najczęściej występujące fenotypy przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)

transdermalnych, tabletek podjęzykowych, zawierających nikotynę [12]. Skuteczność e-papierosów w zaprzestaniu palenia pozostaje niejasna, pomimo wielu badań. Produkty te, dostępne na rynku od około 15 lat popularyzowane są jako zdrowe zamienniki dla papierosów, jednak poza nikotyną o różnym stężeniu mogą zawierać liczne substancje smakowe, metale, glikol polipropylenowy oraz substancje będące źródłem powstawania reaktywnych form tlenu prowadzących do wyzwolenia mechanizmu stresu oksydacyjnego [13].

SZCZEPIENIA

Stosowanie szczepionek przeciwko wirusowi grypy u chorych na POChP zmniejsza ryzyko ciężkiego zapalenia dolnych dróg oddechowych wymagającego hospitalizacji. W kilku badaniach wykazano zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby u szczepionych pacjentów, w porównaniu do placebo. Światowa Organizacja Zdrowia zaleca szczepienie chorych na POChP przeciwko drugiemu koronawirusowi ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS-CoV-2). Wykazano także skuteczność 23-walentnej szczepionki przeciwko pneumokokom u pacjentów z POChP poniżej 65. roku życia (szczepienie starszych pacjentów jest zalecane niezależnie od statusu chorobowego), z nasiloną pierwszosekundową objętością wydechową ($FEV_{1,forced\ expiratory\ volume\ in\ one\ second}$) < 40% oraz u chorych ze współistniejącymi

przewlekłymi schorzeniami, na przykład cukrzycą, niewydolnością krążenia. Amerykańska agencja *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) zaleca również szczepienie dTaP (krztusiec, tężec i dyfteryt) dorosłym z POChP, którzy nie byli szczepieni w młodości, oraz szczepienie przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca dla dorosłych powyżej 50. roku życia [1].

FARMAKOTERAPIA

Podstawą farmakoterapii są długo działające wziewne leki rozszerzające oskrzela — β_2 -agoniści oraz antagoniści receptorów muskarynowych.

Grupy chorych ze stabilną POChP, o fenotypie z przewagą PZO mogą odnieść korzyści ze stosowania mukolityków jednakże dane na temat ich skuteczności nie są jednoznaczne. W tabeli 2 przedstawiono możliwości farmakologiczne leczenia chorych na POChP.

LEKI MUKOLITYCZNE I MUKOAKTYWNE

Podstawowymi wskazaniami do stosowania mukolityków są mukowiscydoza oraz zakażenia układu oddechowego z trudną do odkrztuszenia wydzieliną. W POChP stosuje się je jako terapię dodatkową wspomagającą usuwanie zalegającej wydzieliny z dróg oddechowych [14]. Mają szczególne zastosowanie u chorych z przewagą PZO lub współistniejącymi rozstrzeniami oskrzeli. W tej grupie chorych zmniejszają częstość zaostrzeń [15].

Tabela 2. Leki dostępne w Polsce, stosowane u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc według wytycznych *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2022)* [1]

β_2 -mimetyki		Leki antycholinergiczne		Metyloksantyny	Inhibitory PDE-4	Mukolityki
SABA	LABA	SAMA	LAMA	Aminofilina	Roflumilast	Erdosteina
Fenoterol	Formoterol	bromek	bromek akliidyny	Teofilina		Karbocysteina
Salbutamol	Indakaterol	ipratropium	Bromek glikopironium			N-acetylocysteina
Terbutalina	Olodaterol		Tiotropium			
	Salmeterol		Bromek umeklidynium			
	Vilanterol					

SABA (*short acting beta agonists*) — krótko działające β_2 -mimetyki; LABA (*long acting beta agonists*) — długo działające β_2 -mimetyki; SAMA (*short acting muscarinic antagonists*) — krótko działające leki antycholinergiczne; LAMA (*long acting muscarinic antagonists*) — długo działające leki antycholinergiczne; PDE-4 (*phosphodiesterase 4*) — fosfodiesteraza 4

Mukolityki ułatwiają oczyszczanie dróg oddechowych z gęstej wydzieliny, normalizują wydzielanie śluzu oraz przywracają prawidłowy skład i ilość wydzieliny w drogach oddechowych. Na skuteczność mukolityków nie ma wpływu stopień obturacji dróg oddechowych. Ważnym elementem warunkującym efekt mukolityczny jest zachowanie prawidłowego odruchu kaszlowego. W przypadku braku odruchu kaszlowego lub znacznego jego osłabienia nie należy stosować mukolityków. Brak odruchu kaszlowego powoduje, że zmieniła reologicznie wydzielina przemieści się do dolnych dróg oddechowych powodując zaostrzenie duszności.

W wytycznych GOLD 2022 zaznaczono, że ze względu na znaczną heterogeniczność chorych na POChP, nie można jednoznacznie wskazać, która grupa pacjentów odniesie jednoznaczne korzyści ze stosowania leków mukolitycznych [1]. W tabeli 3 przedstawiono podział leków mukolitycznych.

EFEKTYWNOŚĆ MUKOLITYKÓW

W metaanalizie 34 badań, obejmującej 9367 chorych na POChP, którzy stosowali średnio 2 miesiące jeden z leków mukolitycznych (N-acetylocysteina, S-karboksymetylocysteina, bromheksyna, ambroksol, erdosteina, sobrerol, citiolon, letosteina, izobutyrylocysteina, myrtol i jodowany glicerol) wykazano niewielką redukcję liczby zaostrzeń oraz skrócenie ich czasu trwania. Na 8 pacjentów przyjmujących mukolityki przez 10 miesięcy,

jeden mógł uniknąć zaostrzeń dzięki ich stosowaniu. Szczególne korzyści odnoszą chorzy charakteryzujący się częstymi i cięższymi zaostrzeniami i hospitalizacjami oraz z współistnieniem umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP, którzy nie byli leczeni wziewnymi kortykosteroidami [17].

W innych metaanalizach wykazano także korzystny wpływ mukolityków, szczególnie erdosteiny, acetylocysteiny i karbocysteiny, w prewencji zaostrzeń POChP. Metaanaliza opublikowana w 2018 roku wykazała, że najbardziej efektywna w zapobieganiu zaostrzeniom była erdosteina. Znacząco redukowało ryzyko wystąpienia przynajmniej jednego zaostrzenia, zmniejszała jego długość oraz ryzyko ewentualnej hospitalizacji, przy czym miała ona dobry profil bezpieczeństwa, a działania nieporządne były łagodne i nie powodowały złej tolerancji włączonego leczenia [18]. Do tej pory nie wykazano jednak istotnej skuteczności mukolityków w zakresie poprawy jakości życia i funkcji płuc u chorych z POChP [17].

N-ACETYLOCYSTEINA (NAC)

To substancja będąca pochodną L-cysteiny. Stanowi źródło wolnych grup sulfhydrylowych, wykazujących zdolność wiązania wolnych rodników tlenowych. Rozszczepia wiązania disiarczkowe i tworzy kompleksy hydrofilowe dzięki czemu upłynnia i zmniejsza lepkość śluzu ułatwiając jego odkrztuszenie. N-Acetylocysteina ma także działanie antyok-



N-Acetylocysteina ma także działanie antyoksydacyjne związane z regeneracją glutationu oraz zmniejszeniem produkcji reaktywnych form tlenu przez makrofagi pęcherzyków płucnych

Tabela 3. Podział leków mukolitycznych (modyfikacja własna wg [16])

Leki mukolityczne działające bezpośrednio		Leki mukolityczne działające pośrednio	
Tiole	N-acetylocysteina* erdosteina* Mesna	Modyfikujące sekrecję śluzu	Karbocysteina* Bromheksyna Guafenazyna Jodki
Enzymy	Rekombinowna ludzka DNA-za	Zmniejszające właściwości adhezyjne śluzu	Ambroksol

*substancje uwzględnione w wytycznych *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD 2022)

**”
Karbocysteina nie
wykazuje wpływu na
skład i właściwości
wydzielonego śluzu.
Działanie tej substancji
polega na stymulacji
wydzielania kwaśnych
polianionowych
sialomucyn oraz
hamowaniu syntezy
fukomucyn, czego
efektem jest przywrócenie
właściwego składu
wydzieliny, pozwalającego
na jej skuteczne
odkrztuszenie**

sydacyjne związane z regeneracją glutationu oraz zmniejszeniem produkcji reaktywnych form tlenu przez makrofagi pęcherzyków płucnych [19].

W badaniach *in vitro* wykazano wpływ NAC na zmniejszone przyleganie *H. influenzae* i *S. pneumoniae* do nabłonka górnych dróg oddechowych [20]. W jednej z metaanaliz Cazzola i wsp. [21] wykazali, że stosowanie zarówno małych (> 600 mg) jak i dużych (> 1200 mg) dawek dziennych NAC istotnie zmniejszało częstość zaostrzeń POChP oraz PZO [21]. W Polsce preparaty NAC dostępne są w formie tabletek musujących do rozpuszczenia w wodzie lub w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego w dawce od 100 do 600 mg oraz w zestawie do infuzji. Zalecana dawka dobową NAC wynosi 600 mg. Stosowanie N-acetylocysteiny przeciwwskazane jest u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także w stanie astmatycznym lub w przypadku nadwrażliwości na składnik preparatu oraz przy zmniejszonej zdolności do odkrztuszania wydzieliny.

KARBOCYSTEINA

Inaczej niż N-acetylocysteina, karbocysteina nie wykazuje wpływu na skład i właściwości wydzielonego śluzu. Działanie tej substancji polega na stymulacji wydzielania kwaśnych polianionowych sialomucyn oraz hamowaniu syntezy fukomucyn czego efektem jest przywrócenie właściwego składu wydzieliny, pozwalającego na jej skuteczne odkrztuszenie.

Karbocysteina normalizuje czynności wydzielnicze nabłonka błony śluzowej w drogach oddechowych zmniejszając lepkość wydzieliny. Mechanizm ten prowadzi do ułatwienia odkrztuszania wydzieliny i zmniejsza częstotliwość napadów kaszlu.

Karbocysteina zmniejsza adhezję bakterii do nabłonka dróg oddechowych, co wykazano na przykładzie *M. catharrhalis* i *S. pneumoniae*. Redukuje również ekspresję mRNA kodującą ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule-1*) jako receptora dla większości

rhinowirusów, które są często odpowiedzialne za infekcje wirusowe dróg oddechowych. W badaniach wykazano, wpływ karbocysteiny na zmniejszenie produkcji cytokin, między innymi interleukin (IL, *interelukine*): IL-1 beta, IL-6 i IL-8, co może sugerować, że lek ten ma efekt modulacyjny na odpowiedź zapalną w nabłonku dróg oddechowych [22].

Wykazano istotną redukcję częstości zaostrzeń i poprawę jakości życia u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią POChP, którzy w okresie 12 miesięcy otrzymywali 3 x 500 mg karbocysteiny drogą doustną [23]. W grupie chorych o fenotypie z przewagą PZO wpływa ona na zmniejszenie liczby zaostrzeń i poprawę jakości życia. Lek jest dostępny w Polsce w postaci syropu oraz twardej kapsułki doustnej. Całkowita dobową dawką karbocysteiny wynosi 2250 mg w dawkach podzielonych. Zaleca się zmniejszenie dawki dobowej do 1500 mg po osiągnięciu zadowalającej odpowiedzi klinicznej. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku u chorych na astmę oraz chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy.

ERDOSTEINA

Erdosteina jest prolekiem, a działanie mukolityczne wykazują głównie jej metabolity dzięki wolnym grupom tiolowym. Metabolity erdosteiny powodują rozrywanie mostków dwusiarczkowych wewnątrz białek i mukoprotein obecnych w wydzielinie oskrzelowej, co zmniejsza jej elastyczność i lepkość [24]. Erdosteina wykazuje działanie mukolityczne, antyadhezyjne oraz antyoksydacyjne.

Po podaniu doustnym jest szybko metabolizowana w wątrobie. Erdosteina usprawnia transport rzęskowy śluzu w drogach oddechowych. Wolne grupy tiolowe metabolitów erdosteiny unieczynnają substancje utleniające, zwłaszcza wolne rodniki tlenowe. Skutkiem tego jest zapobieganie utlenianiu α 1-antytrypsyny (której zredukowaną formą jest inhibitorem elastazy). Dodatkowo występuje obniżenie chemotaktycznej aktywności

neutrofilii, spowodowanej paleniem tytoniu oraz zmniejszenie adhezję bakterii do nabłonka błon śluzowych dróg oddechowych. W badaniu Restore Study [23], wykazano, że erdosteina wpływa na redukcję czasu trwania zaostrzeń (umiarkowane do ciężkiego) POChP w porównaniu do placebo. Natomiast nie wykazano wpływu na redukcję częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP w porównaniu do placebo oraz skrócenia czasu do pierwszego zaostrzenia.

Wykazano także, że erdosteina zwiększa stężenie amoksyliny w wydzielinie oskrzelowej a terapia skojarzona zwiększa skuteczność antybiotyku w leczeniu zaostrzeń PZO w porównaniu z monoterapią amoksyliną [26]. Ostatnio podkreśla się, rolę erdosteiny jako leku, który zwiększa aktywność antybiotyków, ułatwiających penetrację do biofilmów bakteryjnych [27].

Lek jest dostępny w Polsce w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej oraz kapsułek. Zalecana dawka dobową nie powinna przekraczać 600 mg. Stosowanie erdosteiny jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 25 ml/min) oraz pacjentów z homocystynurią.

PODSUMOWANIE

Ustalenie fenotypu POChP jest istotnym elementem diagnostyki i planowania leczenia, pozwalającym na odpowiedni dobór leków oraz zmaksymalizowanie efektu terapeutycznego. U chorych na POChP z dominacją PZO mukolityki mogą stanowić terapię dodatkową w celu zapobiegania zaostrzeniom choroby, szczególnie u chorych z częstymi zaostrzeniami. Skuteczność mukolityków jest niezależna od stopnia obturacji dróg oddechowych oraz stosowania glikokortykosteroidów. Mukolityki wykazują szereg efektów poprawiających leczenie schorzeń układu oddechowego w tym POChP. Dodatkowo leki tej grupy ułatwiają oczyszczanie dróg oddechowych z zalegającej wydzieliny przy sprawnym odruchu kaszlowym, zwiększając objętość śluzu zwiększając

efektywność kaszlu oraz wykazują bezpośrednie działanie przez wpływ na budowę i skład śluzu dróg oddechowych. Należy zaznaczyć, że leczenie mukolitykami jest bezpieczne, łatwe w użyciu i dobrze tolerowane przez chorych.

Ze względu na niejednoznaczność wyników metaanaliz oceniających wyniki badań skuteczności tych leków konieczne są dalsze badania z randomizacją w celu oceny wskazań i skuteczności mukolityków w długoterminowym leczeniu POChP.

PIŚMIENNICTWO:

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2022. . <http://Goldcopd.Org> (29.01.2022).
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J.* 2006; 27(2): 397–412, doi: 10.1183/09031936.06.00025805, indexed in Pubmed: 16452599.
3. Główny Urząd Statystyczny. Zdrowie i Zachowanie Zdrowotne Mieszkańców Polski w Świetle Europejskiego Ankietowego Badania Zdrowia (EHIS) 2014 r.; 2015. Accessed January 24, 2022. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/> (24.01.2022).
4. Kuziemski K. Duszność u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. *Medycyna po Dyplomie.* 2018; 12: 34–40.
5. Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2019; 381(13): 1248–1256, doi: 10.1056/NEJMra1900475, indexed in Pubmed: 31553836.
6. Barnes PJ. Oxidative stress-based therapeutics in COPD. *Redox Biol.* 2020; 33: 101544, doi: 10.1016/j.redox.2020.101544, indexed in Pubmed: 32336666.
7. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000; 343(4): 269–280, doi: 10.1056/NEJM200007273430407, indexed in Pubmed: 10911010.
8. Shen Y, Huang S, Kang J, et al. Management of airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory disease: Chinese expert consensus (English edition). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13: 399–407, doi: 10.2147/COPD.S144312, indexed in Pubmed: 29430174.
9. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J.* 2013; 41(6): 1252–1256, doi: 10.1183/09031936.00118912, indexed in Pubmed: 23060631.
10. O'Donnell DE, Banzett RB, Carrieri-Kohlman V, et al. Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a roundtable. *Proc Am Thorac Soc.* 2007; 4(2): 145–168, doi: 10.1513/pats.200611-159CC, indexed in Pubmed: 17494725.



Erdosteina wykazuje działanie mukolityczne, antyadhezyjne oraz antyoksydacyjne

11. Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2014; 82(3): 227–263, doi: 10.5603/piap.2014.0030.
12. Hajek P, McRobbie H, Gillison F. Dependence potential of nicotine replacement treatments: effects of product type, patient characteristics, and cost to user. *Prev Med*. 2007; 44(3): 230–234, doi: 10.1016/j.ypmed.2006.10.005, indexed in Pubmed: 17207524.
13. Al-Hamdani M, Manly E. Harm reduction in tobacco control: where do we draw the line? *J Public Health Policy*. 2022 [Epub ahead of print], doi: 10.1057/s41271-021-00327-5, indexed in Pubmed: 34997211.
14. Gupta R, Wadhwa R. Mucolytic Medications. *StatPearls*. Published online July 10, 2021. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559163/\(27.01.2022\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559163/(27.01.2022)).
15. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 5: CD001287, doi: 10.1002/14651858.CD001287.pub6, indexed in Pubmed: 31107966.
16. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2007; 1(3): 307–316, doi: 10.1586/17476348.1.3.307, indexed in Pubmed: 20477170.
17. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3): CD001287, doi: 10.1002/14651858.CD001287.pub2, indexed in Pubmed: 16855965.
18. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018; 48: 185–194, doi: 10.1016/j.pupt.2017.11.009, indexed in Pubmed: 29233650.
19. Sanguinetti CM. N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when? *Multidiscip Respir Med*. 2015; 11: 8, doi: 10.1186/s40248-016-0039-2, indexed in Pubmed: 26855777.
20. Riise GC, Qvarfordt I, Larsson S, et al. Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to human oropharyngeal epithelial cells in vitro. *Respiration*. 2000; 67(5): 552–558, doi: 10.1159/000067473, indexed in Pubmed: 11070462.
21. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2015; 24(137): 451–461, doi: 10.1183/16000617.00002215, indexed in Pubmed: 26324807.
22. Chisholm A. The role for S-carboxymethylcysteine (carbocisteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2008; Volume 3: 659–669, doi: 10.2147/copd.s3735.
23. Zeng Z, Yang D, Huang X, et al. Effect of carbocisteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 2277–2283, doi: 10.2147/COPD.S140603, indexed in Pubmed: 28814855.
24. Moretti M, Marchioni CF. An overview of erdosteine antioxidant activity in experimental research. *Pharmacol Res*. 2007; 55(4): 249–254, doi: 10.1016/j.phrs.2006.12.006, indexed in Pubmed: 17267240.
25. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. RESTORE group, RESTORE study. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J*. 2017; 50(4), doi: 10.1183/13993003.00711-2017, indexed in Pubmed: 29025888.
26. Ricevuti G, Mazzone A, Uccelli E, et al. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxicillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 1988; 43(8): 585–590, doi: 10.1136/thx.43.8.585, indexed in Pubmed: 3051508.
27. Pani A, Lucini V, Dugnani S, et al. Erdosteine enhances antibiotic activity against bacteria within biofilm. *Int J Antimicrob Agents*. 2022 [Epub ahead of print]: 106529, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106529, indexed in Pubmed: 35051561.

Atopowe zapalenie skóry u dzieci

Atopic dermatitis in children

Monika Niewiem ^{ORCID},
Urszula Grzybowska-
Chlebowczyk ^{ORCID}

Klinika Pediatrii, Samodzielny Publiczny
Szpital Kliniczny nr 6 Śląskiego
Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Częstotliwość występowania chorób atopowych w ostatnich latach na całym świecie wykazuje tendencję wzrostową. Zjawisko to jest związane z czynnikami środowiskowymi i zmianami zachodzącymi w nawykach żywieniowych. To powoduje, że choroby alergiczne są częstym powodem zgłaszania się rodziców niemowląt i małych dzieci do lekarza rodzinnego i lekarza pediatrii. Wyniki badań pokazują, że najczęstszą manifestacją kliniczną alergii pokarmowej, w najmłodszej grupie wiekowej są objawy ze strony przewodu pokarmowego i/lub skóry. Za kluczowe alergeny odpowiedzialne za proces rozwoju nadwrażliwości pokarmowej uważa się 8 produktów, w tym alergeny pochodzenia zwierzęcego tj.: białka mleka krowiego, białka jaja kurzego, ryby, skorupiaki oraz alergeny pochodzenia roślinnego tj.: orzechy, soję, pszenicę. Najczęstszą manifestacją skórą alergii pokarmowej jest atopowe zapalenie skóry (AZS, wyprysk atopowy/endogeny). To przewlekła i nawrotowa dermataza zapalna dotykająca naskórkę i skóry właściwej, która cechuje się silnym świądem, typową morfologią oraz lokalizacją zmian skórnych. Rozpoczyna się zwykle w okresie wczesnego dzieciństwa i współistnieje z innymi chorobami atopowymi u pacjenta i jego rodziny. W niniejszej pracy omówiono przyczyny, objawy, diagnostykę oraz postępowanie lecznicze. Zwrócono uwagę na najczęstsze czynniki wyzwalające i zaostrzające objawy AZS. Ponadto zaprezentowano narzędzia diagnostyczne do oceny stopnia nasilenia AZS, szczegółowo omówiono wskaźnik SCORAD.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, tom 16, nr 2, 55–63

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, alergia pokarmowa, nadwrażliwość pokarmowa, dzieci, świąd

ABSTRACT

The incidence of atopic diseases worldwide has shown a growing trend in recent years. This situation is associated with environmental factors and changes in dietary habits. Therefore, allergic diseases are common reasons why the parents of infants and young children visit a family physician and a paediatrician. The research shows that the most frequent clinical manifestations of food allergy in the youngest age group are gastrointestinal and/or skin signs and symptoms. Eight key allergens are considered to trigger food hypersensitivity, including products of animal origin, i.e. cow's milk protein, hen's egg protein, fish and shellfish, and products of plant origin, i.e. nuts, soybeans and wheat. The most common skin manifestation of the food allergy is atopic dermatitis

Adres do korespondencji:

Monika Niewiem
Klinika Pediatrii
Samodzielny Publiczny
Szpital Kliniczny nr 6 SUM
ul. Medyków 16, 40-752 Katowice
e-mail: monika6m@poczta.fm

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 1897-3590
e-ISSN 1897-7839

Najczęstszym objawem klinicznym alergii obserwowanym u dzieci do 3. roku życia jest alergja pokarmowa z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego i/lub skóry

(AD, atopic/endogenous eczema). This condition is a chronic and recurrent inflammatory disorder affecting the epidermis and dermis. It usually begins in early childhood and coexists with other atopic diseases in patients and their families. In this paper, causes, signs and symptoms, diagnosis and management of topical dermatitis are discussed. Factors that trigger and exacerbate the AD symptoms are highlighted. In addition, diagnostic tools for assessment of AD severity are presented and the SCORAD index is discussed in detail.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, vol 16, no 2, 55–63

Key words: atopic dermatitis, food allergy, food hypersensitivity, children, pruritus

WSTĘP

W ciągu ostatnich 20–30 lat w większości uprzemysłowionych krajów świata, w tym w Polsce, zaobserwowano znaczną dynamikę wzrostu zachorowań na choroby atopowe, tj.: astmę, alergiczny nieżyt nosa, alergie pokarmowe. Wyniki dostępnych w literaturze badań potwierdzają, że w całej populacji odsetek pacjentów z chorobami atopowymi sięga aż 40% i wciąż wykazuje tendencję wzrostową. Według badań najczęstszym objawem klinicznym alergii obserwowanym u dzieci do 3. roku życia jest alergja pokarmowa z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego i/lub skóry. To powoduje, że choroby alergiczne są coraz częstszą przyczyną zgłoszeń rodziców niemowląt i małych dzieci do lekarza rodzinnego, pediatry czy specjalistów w dziedzinie gastroenterologii i alergologii dziecięcej [1]. Za przyczyny wzrostu występowania alergii podaje się czynniki środowiskowe, do których zalicza się: nadmierną dbałość o higienę, zanieczyszczenie powietrza, powszechne stosowanie antybiotyków, zmianę nawyków żywieniowych, nieliczne rodziny, wzrost odsetka porodów zakończonych cesarskim cięciem, proces urbanizacji [1, 2].

Według aktualnych danych z piśmiennictwa objawy alergii pokarmowej występują u ponad 5% populacji osób dorosłych i u prawie 8% dzieci. Najczęściej uczulają pokarmy z tak zwanej „wielkiej ósemki”: mleko krowie, jajko kurze, soja, pszenica, orzechy arachidowe, inne orzechy (laskowe, włoskie), ryby, skorupiaki [3–5]. Co istotne, dane z piśmien-

nictwa potwierdzają, że głównymi alergenami, które wywołują manifestację kliniczną w populacji dziecięcej, są właśnie białka mleka krowiego (2–3% populacji badanej) oraz białko jaja kurzego (2–2,5%). Produkty te, a szczególnie mleko, stanowią ważny element diety w okresie wczesnego dzieciństwa i są niezbędne do zapewnienia prawidłowego rozwoju. Odsetek niemowląt karmionych piersią z alergią na białka mleka krowiego szacuje się na 0,5%, a niemowląt karmionych sztucznie na prawie 3%. Fakt ten jest związany z tym, że w okresie noworodkowym i niemowlęcym (kiedy układ pokarmowy jest niedojrzały) — mleko to jedyny pokarm dla dziecka [3, 6].

Niestety, obecnie jedyną skuteczną metodą leczenia alergii na pokarm jest wyeliminowanie z diety dziecka składnika odpowiedzialnego za występowanie objawów chorobowych i wprowadzenie składników zastępczych o równoważnych właściwościach odżywczych. W codziennej praktyce może to okazać się niezwykle trudne, zwłaszcza jeśli z diety dziecka eliminuje się dwa lub większą ilość produktów, lub gdy diety eliminacyjne stosowane są przez dłuższy czas. Powstające wówczas ograniczenia ilościowe i jakościowe w składzie makro- i mikroelementów mogą być znaczne, co skutkuje zaburzeniami procesów wzrastania i dojrzewania.

Zmiany skórne, w przebiegu alergii na pokarm są u dzieci obserwowane bardzo często. Jest to głównie atopowe zapalenie skóry, rzadziej pokrzywka czy obrzęk naczynioruchowy.

ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY

Atopowe zapalenie skóry (AZS, *atopic dermatitis*) jest częstą manifestacją skórą towarzyszącą alergii. Definiuje się je jako przewlekłe, nawracające schorzenie zapalne skóry przebiegające ze świądem. Występuje w rodzinach, w których pojawiają się inne choroby atopowe, tj.: astma oskrzelowa, atopowe zapalenie spojówek, katar sienny. Atopowe zapalenie skóry to choroba o złożonej etiologii, charakteryzująca się obecnością wykwitów o typowej morfologii i określonej lokalizacji, silnym i uporczywym świądem, a także bardzo nasiloną suchością powłok skórnych. W etiopatogenezie AZS istotną rolę odgrywają interakcje między genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami struktury i funkcji bariery naskórkowej (defekt filagryny), pierwotnej i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej i zapalnej oraz czynnikami środowiskowymi (alergeny pokarmowe i powietrzno pochodne) i infekcyjnymi. Atopowe zapalenie skóry jest wywołane genetycznym defektem filagryny — białka, które warunkuje prawidłową produkcję międzykomórkowych, barierowych czynników nawilżających i natłuszczających, co w efekcie odpowiada za nadmierną suchość skóry i jej szorstkość. Komórki naskórka stanowią pierwszą linię obrony wrodzonego układu odpornościowego, są wyposażone w receptory TLR (*toll-like receptors*), których pobudzenie skutkuje wytworzeniem peptydów antybakteryjnych tj. defensyn i katelicydyn. W AZS obserwuje się zaburzenia wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, stwierdza niedobór naturalnych peptydów przeciwdrobnoustrojowych w skórze, a dodatkowo opisuje defekt funkcji monocytów w zakresie produkcji cytokin prozapalnych w odpowiedzi na stymulację receptora TLR 2 [7–12].

■ Epidemiologia AZS

Atopowe zapalenie skóry jest jedną z najczęściej występujących alergicznych chorób skóry, dotyczy prawie 20% populacji dziecię-

cej i do 3% populacji osób dorosłych. Rozpowszechniane jest u prawie 50% dzieci w pierwszym półroczu życia, u 75% dzieci przed ukończeniem 3. roku życia i u prawie 85% przed 5. rokiem życia. U ponad 20% pacjentów utrzymuje się do wieku dorosłego [12, 13].

Dane z literatury potwierdzają, że AZS u dzieci pojawia się i zaostrza w okresie jesienno-zimowym w związku z włączeniem w mieszkania centralnego ogrzewania, a w konsekwencji z suchym powietrzem (I rzut zachorowań) oraz pod koniec zimy, kiedy zaczyna brakować naturalnej warstwy natłuszczającej (II rzut), co jest spowodowane niewielkim nasłonecznieniem i w konsekwencji znikomą penetracją promieni słonecznych i zmniejszonym ich wpływem na produkcję ceramidów naskórkowych mających właściwości nawilżające. Badania pokazują, że w okresie wiosenno-letnim z reguły zmiany skórne ulegają remisji. Istnieją doniesienia, że przyjmowanie dodatkowych porcji witaminy D wzmacnia produkcję peptydu katelicydowego chroniącego przed infekcją bakteryjną [10].

Bardzo istotne w przewidywaniu ryzyka zachorowania na AZS jest obciążenie rodzinne chorobami atopowymi. Badania dowodzą, że AZS występuje prawie dwukrotnie częściej u dzieci rodziców z atopią. Potwierdza to założenie, że czynniki genetyczne odgrywają znaczącą rolę w patogenezie tej choroby, a jej dziedziczenie jest wielogenowe. Dzieci ze stwierdzonym atopowym zapaleniem skóry są grupą ryzyka wystąpienia innych chorób alergicznych, w tym astmy, alergicznego nieżytu nosa, a także alergii pokarmowej [7–9].

■ Diagnostyka AZS

Podstawą rozpoznania AZS są kryteria diagnostyczne Hanifina i Rajki (tab. 1). Aby potwierdzić AZS, muszą być spełnione co najmniej 3 z 4 kryteriów głównych (większych), oraz co najmniej 3 kryteria mniejsze (choćby te ostatnie nie są konieczne) [9, 14, 15].



Objawy alergii pokarmowej występują u ponad 5% populacji osób dorosłych i u prawie 8% dzieci. Najczęściej uczulają: mleko krowie, jajko kurze, soja, pszenica, orzechy arachidowe, inne orzechy (laskowe, włoskie), ryby, skorupiaki

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne atopowego zapalenia skóry według Hanifina i Rajki [na podstawie 14]

Kryteria większe (≥ 3 z 4 poniższych):

- Świąd skóry
- Przewlekły i nawrotowy przebieg choroby
- Typowe umiejscowienie zmian skórnych
- Atopia u pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym

Kryteria mniejsze:

- Suchość skóry (xerosis)
- Rybia łuska lub rogowacenie przymieszkowe
- Dodatnie wyniki punktowych testów skórnych
- Zwiększone stężenie IgE (atopia)
- Wczesny wiek wystąpienia zmian
- Nawracające zakażenia skóry
- Nieswoisty wyprysk rąk i/lub stóp
- Wyprysk sutków
- Zapalenie czerwieni warg (cheilitis)
- Nawrotowe zapalenie spojówek
- Stożek rogowki (keratokonus)
- Zaćma podtorebkowa
- Zacienienie wokół oczu
- Objaw Denniego i Morgana (fałd oczny)
- Biały dermografizm
- Przedni fałd szyjny
- Świąd skóry po spoceniu
- Nietolerancja pokarmów
- Nietolerancja wełny
- Zaostrzenie po stresie
- Rumień twarzy
- Łupież biały
- Podkreślenie mieszków włosowych

■ Objawy AZS

Morfologia i lokalizacja zmian skórnych zależą od wieku pacjenta, dlatego wyróżnia się 3 typy AZS: niemowlęcy, dziecięcy i dorosły. Typ niemowlęcy dotyczy niemowląt i małych dzieci do 2. roku życia, a ogniska wypryskowe rumieniowo-złuszczające i zmiany skórne o charakterze wysiękowym oraz strupy obserwowane są głównie na twarzy (policzki, czoło, za uszami) i w okolicy owłosionej skóry głowy. U niemowląt AZS rozpoczyna się najczęściej od policzków, gdyż są one najbardziej narażone na działanie suchego powietrza, oraz czynników mechanicznych i chemicznych

np.: pocieranie o podłogę, tarcie o ramię rodzica, zarost taty, kosmetyki rodziców. Zmiany mogą się rozprzestrzeniać, zajmując początkowo wyprostne powierzchnie kończyn dolnych i górnych, a potem skórę całego ciała. Wolny od zmian chorobowych pozostają obszar fałdów nosowo-wargowych oraz okolica pieluszkowa.

U starszych pacjentów (typ dziecięcy) zmiany atopowe są zlokalizowane głównie w okolicy zgięć łokciowych i kolanowych, na twarzy w okolicy ust, w okolicy nadgarstków od strony dłoniowej oraz na stopach i karku. U młodzieży i osób dorosłych dodatkowo zmiany obserwuje się na powierzchni grzbietowej rąk, ponadto często stwierdza się pobrudzowanie i pogrubienie skóry [7–9, 15].

Zmianom skórnych charakterystycznym dla AZS, niezależnie od wieku pacjenta, często towarzyszą nadkażenia bakteryjne (najczęściej gronkowcem złocistym), wirusowe oraz grzybicze. W wyniku zliszajowacenia powstają krosty, ropne pęcherze — są to tak zwane wykwitwy wtórne. Ze zmianami atopowymi często współistnieje odczynowe powiększenie węzłów chłonnych [7–9, 15].

OCENA STOPNIA NASILENIA AZS

Do pomiaru oceny stopnia nasilenia AZS stosuje się różne testy i narzędzia diagnostyczne, a najczęściej wykorzystywaną w praktyce skalą jest wskaźnik *Scoring Atopic Dermatitis Index* (SCORAD) stworzony w 1993 roku przez *The European Task Force on Atopic Dermatitis* (ETFAD).

■ Skala SCORAD

Do oceny wykorzystuje się w niej objawy obiektywne:

- rozległość zmian skórnych (A),
- nasilenie zmian skórnych (B),
- objawy subiektywne (C) uwzględniające nasilenie świądu i zaburzenia snu, zgłaszane przez pacjenta bądź opiekuna dziecka, występujące w ciągu ostatnich 3 dni [11, 16–18].

Obszar powierzchni skóry dotkniętej zmianami chorobowymi ustala się przy zastosowaniu reguły dziewiątek Wallace'a. Oszacowanie stopnia nasilenia zmian skórnych polega na ocenie punktowej od 0 pkt (brak zmian) do 3 pkt (zmiany bardzo nasilone) nasilenia poszczególnych objawów skórnych: rumień, obrzęk, zmiany wysiękowe, nadżerki, lichenifikacja (pogrubienie naskórka/wzmoczone pobrudzowanie skóry) oraz suchości skóry w okolicach nieobjętych zmianami chorobowymi. Kolejnym ocenianym parametrem jest stopień nasilenia objawów subiektywnych zgłaszanych przez chorego lub przez jego rodzica (świąd skóry i zaburzenia snu) określany przy użyciu skali punktowej (0–10) dla każdego z dwóch parametrów. Ostatecznie nasilenie zmian wylicza się przy użyciu wzoru [13, 16, 17]:

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C$$

Na podstawie skali SCORAD nasilenie AZS sklasyfikowano na trzy postacie: łagodną (< 25 pkt), umiarkowaną (25–50 pkt) i ciężką

(> 50 pkt). Maksymalny wynik wskaźnika SCORAD możliwy do uzyskania to 103 punkty (silne zaostrzenie choroby), a minimalny 0 (aktualnie brak zmian chorobowych). Dokładne wytyczne niezbędne do oceny stopnia nasilenia AZS przedstawiono w tabeli 2.

Skala oSCORAD

Skala oSCORAD (*objective SCORAD*) została opisana przez ETFAD w 1997 roku i jest wariantem skali SCORAD, z której wykluczono ocenę objawów subiektywnych zgłaszanych przez pacjenta/opiekuna dziecka. Na podstawie skali oSCORAD klasyfikuje się AZS również na trzy postacie: łagodną (< 15 pkt), umiarkowaną (15–40 pkt) oraz ciężką (> 40 pkt). Maksymalny wynik możliwy do uzyskania to 83 punkty, a minimalny 0. W ciężkich zaostrzeniach choroby istnieje możliwość dodania dodatkowych 10 punktów za zmiany, które w znaczący sposób ograniczają funkcjonowanie chorego [18].

Do innych metod pomiaru wykorzystywanych do oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry zalicza się między innymi: wskaźnik



Na podstawie skali SCORAD nasilenie AZS sklasyfikowano na trzy postacie: łagodną, umiarkowaną i ciężką

Tabela 2. Skala *Scoring Atopic Dermatitis Index* (SCORAD) do oceny stopnia nasilenia atopowego zapalenia skóry [na podstawie 17]

A	Rozległość zmian skórnych liczona metodą Wallace'a	% zajętej powierzchni: Głowa – 9% Kończyny górne — 2 razy 9% Klatka piersiowa — 9% Brzuch — 9% Tylne części tułowia — 18% Kończyny dolne — 2 razy 18% Krocze — 1%
B	Stopień nasilenia zmian skórnych: Rumień Obrzęk/grudki Strupy/sączenie Nadżerki Lichenizacja Suchość skóry	Interpretacja: 0 pkt — brak zmian 1 pkt — niewielkie zmiany 2 pkt — umiarkowane nasilenie 3 pkt — zmiany bardzo nasilone
C	Subiektywne odczucie pacjenta (w ciągu ostatnich 3 dni): Świąd Zaburzenia snu	0–10 pkt 0–10 pkt

EASI (*Eczema Area and Severity Index*), SA-EASI (*Self-Administered Eczema Area and Severity Index*), test IGA (*Investigators' Global Assessment*), POEM (*Patient-oriented Eczema Measure*), PO-SCORAD (*Patient-Oriented Scoring of Atopic Dermatitis*), SASSAD (*Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis*), SSS (*Simple Scoring System*), BCSS (*Basic Clinical Scoring System*) i wiele innych. Nie opracowano żadnych zaleceń i wytycznych określających tego, która metoda oceny nasilenia AZS jest rekomendowana i wiarygodna w codziennej praktyce lekarskiej [17].

LECZENIE AZS

■ Postępowanie dietetyczne

Jeśli można rozpoznać czynniki uczulające to leczenie przyczynowe polega na eliminacji ich z otoczenia i/lub pokarmów chorego dziecka.

U dzieci karmionych naturalnie konieczne jest zastosowanie diety bezmlecznej u matki dziecka na okres od 2 do 4 tygodni. Konieczna w tym okresie jest suplementacja wapnia oraz witaminy D u matki dziecka. Jeśli nie obserwuje się poprawy klinicznej, dietę eliminacyjną należy zakończyć. Gdy objawy ustąpią, można zaproponować mamie ponowne wprowadzenie do diety mleka i jego przetworów na okres 1 tygodnia. Jeśli w tym czasie objawy ponownie się zaostrzą, należy zalecić kontynuację diety z wykluczeniem mleka na przynajmniej 6 miesięcy lub od 9. do 12. miesiąca życia dziecka [19–21].

W przypadku niemowląt karmionych sztucznie postępowaniem z wyboru jest zastosowanie preparatu mlekozastępczego (hydrolizatu o znacznym stopniu hydrolizy). Zawiera on całkowicie zhydrolizowaną frakcję kazeiny lub białek serwatkowych mleka krowiego, a w przypadku wystąpienia ciężkiej postaci alergii stosuje się mieszanki aminokwasowe. W przypadku szkodliwości innego pokarmu/alergenu w leczeniu dietetycznym należy zastosować dietę z eliminacją szkodliwych białek roślinnych lub zwierzęcych [19–21].

W leczeniu dietetycznym należy pamiętać o właściwej suplementacji makro- i mikroelementów, aby zapobiec niekorzystnym działaniom stosowanej diety eliminacyjnej, a w konsekwencji zaburzeniom procesów wzrastania i dojrzewania dziecka. Dzieciństwo jest okresem najintensywniejszego rozwoju, a zapotrzebowanie na składniki pokarmowe w tym czasie bywa zdecydowanie większe. Dieta eliminacyjna powinna być dobrana indywidualnie i dostosowana do wieku i potrzeb dziecka. Celem diety jest przede wszystkim wyciszenie reakcji alergiczno-immunologicznej, co prowadzi do regeneracji błony śluzowej przewodu pokarmowego, a w efekcie do poprawy trawienia pokarmu i zmniejszenia nadmiernego wchłaniania przez barierę jelitową antygenów białkowych ze światła przewodu pokarmowego. Efektywne leczenie łagodzi objawy choroby aż do całkowitego ich ustąpienia, co w konsekwencji poprawia stan ogólny dziecka i umożliwia właściwy rozwój fizyczny i psychiczny [19, 22].

■ Pielęgnacja skóry

Leczenie objawowe AZS zależy od wieku pacjenta, obszaru ciała zajętego zmianami skórnymi i ich nasilenia. Podstawą jest prawidłowa pielęgnacja skóry dziecka. W związku z występującą suchością skóry i towarzyszącym jej uciążliwym świądem, zaleca się używanie emolientów, które mają działanie zmiękczające i nawilżające. Dodatkowo należy unikać czynników, które mogą wywołać lub nasilać zmiany skórne:

- kontakt z czynnikami drażniącymi (noszenie szorstkich, wełnianych ubrań),
- częste kąpiele (stosowanie mydeł, wody o niewłaściwej temperaturze, zbyt mocne osuszanie skóry ręcznikiem, pocieranie),
- pranie odzieży w nieodpowiednich środkach chemicznych lub ich zbyt krótkie płukanie,
- nagłe zmiany temperatury otoczenia, zbyt mała wilgotność powietrza (zwłaszcza w okresie jesienno-zimowym),



**Dieta eliminacyjna
powinna być dobrana
indywidualnie
i dostosowana do wieku
i potrzeb dziecka**

- ekspozycja na alergen wziewny (pyłki roślin, sierść zwierząt, pierze, zarodniki pleśni, roztocza kurzu domowego),
- sytuacje stresowe,
- główne alergeny pokarmowe (mleko krowie, jajka, orzechy, ryby, soja, skorupiaki) oraz spożywanie produktów przetworzonych lub półproduktów [23].

Czynnikami wyzwalającymi i zaostrzającymi objawy AZS u niemowląt i małych dzieci są, poza powyższymi, także: karmienie sztuczne, szczepienia ochronne, infekcje czy ząbkowanie.

■ Leczenie farmakologiczne

Długofalowe leczenie farmakologiczne (głównie leki antyhistaminowe) powinno być prowadzone wraz z leczeniem dietetycznym, wtedy gdy sama dieta nie przynosi poprawy stanu klinicznego chorego. Właściwie dobrana i odpowiednio stosowana eliminacja pokarmowa jest podstawą leczenia przyczynowego alergii pokarmowej i powinna mieć zawsze pierwszeństwo przed leczeniem farmakologicznym, ponieważ żaden lek nie zastąpi leczenia przyczynowego, czyli okresowej eliminacji szkodliwego pokarmu z diety chorego [13].

W zależności od nasilenia zmian skórnych, na kolejnym etapie leczenia należy rozważyć włączenie leków o działaniu miejscowym lub ogólnoustrojowym. W leczeniu miejscowym zastosowanie mają głównie glikokortykosteroidy działające przeciwzapalnie, antyproliferyjnie, przeciwświądowo i immunosupresyjnie oraz miejscowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus) hamujące uwalnianie cytokin i aktywację limfocytów T [11, 24].

U chorych, u których miejscowe leczenie przeciwzapalne nie przynosi oczekiwanego efektu, należy rozważyć leczenie ogólne. Terapia ogólnoustrojowa AZS obejmuje: leczenie przeciwdrobnoustrojowe zakażeń skóry, leczenie antyhistaminowe, fototerapię, czasami glikokortykosteroidy doustne i cyklosporynę A (głównie u dorosłych) i inne (m.in. metotreksat, interferon gamma, immunoglobuliny,

antymetabolity, leki przeciwlukotrienowe) [11, 24].

Chorzy ze zmianami skórnymi obejmującymi znaczną powierzchnię ciała bardzo często wymagają hospitalizacji.

Należy podkreślić, że w związku z intensywnym świądem skóry, który nasila się zwłaszcza po kąpieli i w godzinach wieczornych, można zaobserwować u dzieci zaburzenia snu oraz koncentracji. Pacjenci z AZS wymagają leczenia przeciwświądowego z wykorzystaniem leków przeciwhistaminowych. Niektóre z tych leków (leki pierwszej generacji) wykazują dodatkowo efekt uspokajający i ułatwiają zasypianie.

RÓŻNICOWANIE AZS

Gdy rodzic z dzieckiem odwiedza gabinet lekarza rodzinnego lub pediatry i zgłasza uporczywy świąd skóry nasilający się w nocy oraz nieustanne drapanie, to najczęściej bierze się pod uwagę dwie jednostki chorobowe: AZS oraz świerzb. Różnicowanie AZS i świerzbu przedstawiono w tabeli 3 [10].

Świerzb jest chorobą zakaźną wywołaną przez świerzbowca ludzkiego. Zakażenie następuje drogą bezpośredniego kontaktu. Pasożyt draży w skórze żywiciela korytarze, wokół których pojawiają się zaczerwienienie i opuchlizna. U niemowląt i małych dzieci świerzb manifestuje się: pęcherzykami, grudkami oraz krostkami w okolicy rąk, grzbietów i podeszw stóp, fałdów skórnych, okolicy piersi, twarzy i owłosionej skóry głowy. U niemowląt nie obserwuje się typowych nor świerzbowcowych, natomiast w wyniku uporczywego świądu dziecko drapie się i powstają liczne nadżerki, przeczoły i strupy. Charakterystyczne dla tej choroby są tak zwane „grudki przetrwał”, czyli spoiste, czerwono-brunatne guzki na zakrytych, delikatnych okolicach skóry tj.: pachy, pachwiny, pośladki z uporczywym świądem. W przypadku świerzbu nie obserwuje się sezonowości zachorowania czy nasilenia zmian skórnych w okresie jesienno-zimowym, co jest charakterystyczne dla AZS. Świerzb



Żaden lek nie zastąpi leczenia przyczynowego, czyli okresowej eliminacji szkodliwego pokarmu z diety chorego

Tabela 3. Różnicowanie atopowego zapalenia skóry i świerzbu

Różnice	Atopowe zapalenie skóry	Świerzb
Możliwy początek choroby	Od 3. miesiąca życia dziecka	Od 2. miesiąca życia dziecka
Patogeneza	Defekt genetyczny (defekt filagryny) + czynniki środowiskowe + czynniki infekcyjne	Czynnik zakaźny <i>Sarcoptes scabiei</i>
Wywiad rodzinny	W większości zachorowań dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób atopowych	Przeważnie dodatni wywiad, dotyczy świada w najbliższej rodzinie
Objawy podmiotowe	Uporczywy świąd nasilający się zwłaszcza po kąpieli i w porze nocnej	Uporczywy świąd nasilający się w porze nocnej
Suchość skóry	Bardzo nasilona, liczne pęknięcia, skóra szorstka	Skóra prawidłowa (wyjątek, zmiany dotyczą dziecka z atopią)
Wykwity pierwotne	Ogniska wypryskowe rumieniowo-złuszczające, grudkowe i wysiękowe	Obecność grudek, pęcherzyków, rzadko norki świerzbowcowe w kształcie litery S lub C
Wykwity wtórne	Przeczosy, nadżerki, strupy	Przeczosy, nadżerki, strupy
Nadkażenie bakteryjne	Krosty, ropne pęcherze	Krosty
Lokalizacja	Cały tułów, z wyjątkiem okolicy pielnuszkowej i fałdów nosowo-wargowych	Cały tułów, nasilenie zmian w fałdach skóry, zajęte dłonie i podeszwy stóp
Efekt leczniczy	Nawroty, remisja choroby	Wyleczenie w krótkim czasie

jest możliwy do wyleczenia w krótkim czasie, ale istotne pozostaje jednoczesowe przeleczenie wszystkich domowników i osób z najbliższego otoczenia.

PODSUMOWANIE

Każdego roku wzrasta liczba zachorowań na choroby atopowe, w tym na alergie pokarmowe, których najczęstszą manifestacją kliniczną są zmiany skórne. Dlatego tak niezmiernie ważne jest zapoznanie się z objawami klinicznymi, aby móc właściwie rozpoznać schorzenie, przeciwdziałać nasileniu dolegliwości i skutecznie je leczyć. Z uwagi na przewlekły charakter AZS oraz częste nawroty, celem terapii jest przede wszystkim utrzymanie długich okresów remisji choroby, co znacznie poprawia komfort życia chorego i jego najbliższych.

PIŚMIENNICTWO:

- Renz H, Holt PG, Inouye M, et al. An exposome perspective: Early-life events and immune development in a changing world. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(1): 24–40, doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.015, indexed in Pubmed: 28673401.
- Cukrowska B. Programowanie mikrobiotyczne i żywieniowe – znaczenie mikrobiomu i wczesnej ekspozycji na potencjalne alergeny pokarmowe w rozwoju alergii. *Stand Med Pediatr.* 2018; 15: 82–90.
- Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16(7): 567–573, doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00251.x, indexed in Pubmed: 16238581.
- Björkstén B, Crevel R, Hischenhuber C, et al. Criteria for identifying allergenic foods of public health importance. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2008; 51(1): 42–52, doi: 10.1016/j.yrtp.2008.01.002, indexed in Pubmed: 18378370.
- Nowak Węgrzyn A, Sampson HA. Alergia na pokarmy – postępy minioniej dekady: styczeń 1998 – styczeń 2008. *Med Prakt Pediatr.* 2008; 6: 15–23.
- Eggesbø M, Botten G, Halvorsen R, et al. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy.* 2001; 56(5): 393–402, doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.056005393.x, indexed in Pubmed: 11350302.
- Schlapbach C, Simon D. Update on skin allergy. *Allergy.* 2014; 69(12): 1571–1581, doi: 10.1111/all.12529, indexed in Pubmed: 25283085.
- Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy.* 2013; 68(4): 498–506, doi: 10.1111/all.12112, indexed in Pubmed: 23452057.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *The Lancet.* 2016; 387(10023): 1109–1122, doi: 10.1016/s0140-6736(15)00149-x.
- Kaszuba A, Kuchciak-Brancewicz M. Atopowe zapalenie skóry. In: *Dermatologia dziecięca w pytaniach i odpowiedziach.* Wydawnictwo Czelej, Lublin 2019: 63–85.
- Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, et al. Atopowe zapalenie skóry – aktualne wytyczne terapeutyczne. Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego.

- Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology. 2016; 3(1): 18–28, doi: 10.1016/j.alergo.2016.02.004.
12. Kowalska-Oleędzka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assess*. 2019; 8(1): 126–128, doi: 10.1080/21556660.2019.1619570, indexed in Pubmed: 31232396.
 13. Silverberg JI. Adult-onset atopic d. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(1): 28–33, doi: 10.1016/j.jaip.2018.09.029.
 14. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venerol*. 1980; 92: 44–47, doi: 10.2340/00015555924447.
 15. Jaworek A, Wojas-Pelc A. Clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Dermatology Review*. 2018; 105(2): 273–284, doi: 10.5114/dr.2018.75583.
 16. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, et al. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993; 186(1): 23–31, doi: 10.1159/000247298, indexed in Pubmed: 8435513.
 17. Bożek A, Reich A. Assessment of the severity of atopic dermatitis. *Dermatology Review*. 2016; 6: 479–485, doi: 10.5114/dr.2016.63839.
 18. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, et al. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1997; 195(1): 10–19, doi: 10.1159/000245677, indexed in Pubmed: 9267730.
 19. Chandra RK, Gill B, Kumari S. Food allergy and atopic disease: pathogenesis, diagnosis, prediction of high risk, and prevention. *Ann Allergy*. 1993; 71(6): 495–502; quiz 502, indexed in Pubmed: 8267242.
 20. Jarocka-Cyrta E, Nowak-Węgrzyn A, Ruszczyński M, et al. Doustne próby prowokacji w diagnostyce alergii na białka mleka krowiego. Stanowisko Grupy Roboczej Sekcji Alergii Pokarmowej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (PTGHiDz). *Stand Med Pediatr*. 2015; 12: 112–116.
 21. Kaczmarek M. Nadwrażliwość pokarmowa u dzieci i młodzieży. *Stand Med Pediatr*. 2009; 3: 379–398.
 22. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(1): 125–131.e2, doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.036, indexed in Pubmed: 21601913.
 23. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30(5): 729–747, doi: 10.1111/jdv.13599, indexed in Pubmed: 27004560.
 24. Strathie Page S, Weston S, Loh R. Atopic dermatitis in children. *Aust Fam Physician*. 2016; 45(5): 293–296, indexed in Pubmed: 27166464.

Paweł W. Królik^{1, 2},
Ewa Rudnicka-Drożak³

¹Szpital Specjalistyczny im. E. Szczeklika
w Tarnowie

²Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet
Rzeszowski

³Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Zespół antycholinergiczny w warunkach opieki nad pacjentem w podeszłym wieku w POZ

Anticholinergic syndrome in care of an elderly patient in primary health care

STRESZCZENIE

Zespół antycholinergiczny jest problemem, z którym w praktyce lekarskiej można spotkać się najczęściej wśród najstarszych chorych. Zmiany w metabolizmie i wydalaniu leków, zwiększona przepuszczalność bariery krew–mózg oraz zmniejszona rezerwa cholinergiczna [transmisja za pomocą acetylocholino w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN)] powodują, że pacjenci w podeszłym wieku są znacznie bardziej wrażliwi w porównaniu z młodszymi na antycholinergiczną aktywność leków. Paradoksalnie, leki o właściwościach antycholinergicznym stosowane są najczęściej właśnie przez chorych najstarszych. Wielu z nich cierpi na liczne schorzenia, głównie o charakterze przewlekłym, i w związku z tym używa wielu leków, również tych o większym lub mniejszym potencjale antycholinergicznym, które dodatkowo często są ordynowane przez kilku lekarzy. Niektóre są zlecane świadomie ze względu na ich efekt antycholinergiczny. Jednak w zdecydowanej większości o ich aktywności antycholinergicznnej i ryzyku, które ze sobą noszą, nie zdajemy sobie w pełni lub w ogóle sprawy. Oprócz tych znanych od dawna, o silnej aktywności antycholinergicznnej, na przykład leków przeciwhistaminowych, przeciwdepresyjnych czy przeciwmuskarynowych stosowanych w nietrzymaniu moczu, istnieje coraz liczniejsza grupa nowych oraz leki o aktywności umiarkowanej czy nawet słabej, które oddziałują poprzez tak zwane skumulowane obciążenie antycholinergiczne. Nie ma jak dotąd „złotego standardu” służącego ocenie obciążenia antycholinergicznego. Stworzone przez ekspertów listy kwalifikujące leki do grupy o lekkiej, umiarkowanej lub silnej aktywności antycholinergicznnej są jedynymi użytecznymi narzędziami, które znajdują zastosowanie w praktyce klinicznej. Kluczową rolę w ograniczaniu obciążenia antycholinergicznego powinni i mogą pełnić lekarze opieki podstawowej, którzy mają najlepszy kontakt ze swoimi pacjentami i mogą przeprowadzać systematyczny przegląd stosowanych przez nich leków, również tych OTC (*over the counter*). Zespół antycholinergiczny rozwija się na skutek blokowania neurotransmisji cholinergicznnej na poziomie

Adres do korespondencji:

Paweł W. Królik
Szpital Specjalistyczny im. E. Szczeklika
w Tarnowie
e-mail: pawkrolik@interia.pl

receptorów muskarynowych w OUN. Oprócz objawów ośrodkowych, takich jak niepokój, zaburzenia widzenia, dyzartria, zaburzenia świadomości do stanów majaczeniowych włącznie, istotne jest zwrócenie uwagi na pojawiające się wcześniej czasami bardzo dyskretnie objawy obwodowe w postaci skarg na suchość śluzówek jamy ustnej i gardła, zaburzenia połykania, suche spojówki, tachykardię, zaparcia czy problemy z zatrzymywaniem moczu. Leczenie chorych z zespołem antycholinergicznym polega przede wszystkim na odstawieniu wywołujących go leków. Oczywiście, często może to być proces trudny czy wręcz niemożliwy do przeprowadzenia. Coraz częściej istnieje jednak możliwość zastąpienia leków o dużym potencjale antycholinergicznym, lekami o potencjale niewielkim lub nawet takimi, które są go pozbawione. Najistotniejsza jest więc świadomość, że źródłem zgłaszanych przez pacjentów dolegliwości mogą być stosowane przez nich leki, co pozwoli uniknąć błędnego koła zapisywania kolejnych, mogących również nieść ze sobą niebezpieczny potencjał antycholinergiczny.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, tom 16, nr 2, 64–71

Słowa kluczowe: zespół antycholinergiczny, osoby starsze, leki

ABSTRACT

Anticholinergic syndrome is a problem which in medical practice we can encounter most often among the oldest patients. Changes in drug metabolism and excretion, increased permeability of the blood-brain barrier and decreased cholinergic reserve (transmission via acetylcholine in the CNS) make the elderly patients much more sensitive compared to younger to anticholinergic activity of drugs. Paradoxically, drugs with anticholinergic properties are most often used by the oldest people. Many of them complain about numerous ailments, mainly of a chronic nature, and therefore they use many medications that are often prescribed by several doctors, including medications with greater or lesser anticholinergic potential. Some are ordered by doctors consciously due to their anticholinergic effect, but the vast majority of them are not fully or even fully aware of their anticholinergic activity and risks. In addition to those known for a long time with strong anticholinergic activity, e.g. anti-histamines, anti-depressants or anti-muscarinic drugs used in urinary incontinence, there is an increasing number of new drugs and drugs with moderate or even weak activity that interact through the so-called cumulative anticholinergic burden. However, there is as yet no gold standard for assessing anticholinergic burden. Experts compiled scales classifying drugs as having mild, moderate or strong anticholinergic activity are the only clinically useful tools that can be used in everyday practice. Primary care physicians who are in the best contact with their patients and can systematically review their medications, including OTC (over the counter), should and can play a key role in reducing the anticholinergic burden. Anticholinergic syndrome develops by blocking cholinergic neurotransmission at the level of muscarinic receptors in the CNS. In addition to central symptoms such as anxiety, visual disturbances, dysarthria, disturbances of consciousness, including delirium, it is very important to pay attention to peripheral symptoms appearing sometimes very discreetly in the form of complaints about dry mouth and throat, dysphagia, dry conjunctiva, tachycardia. Constipation or problems with urine retention. Treatment of the anticholinergic syndrome in most cases consists in discontinuing the drugs that cause it. Of course, this can often be a difficult

**”
Pacjenci w podeszłym
wieku są bardziej niż
młodszy narażeni na
antycholinergiczne
działania niepożądane
leków ze względu
na zwiększoną
przepuszczalność bariery
krew–mózg**

WSTĘP

Zespół antycholinergiczny (ACS, *anticholinergic syndrome*) rozwija się na skutek blokowania przekaźnictwa cholinergicznego przez substancje, najczęściej leki będące antagonistami acetylocholino w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Acetylocholina jest naturalnym agonistą receptorów muskarynowych. Aktywuje je, umożliwiając reakcję przywspółczulną we wszystkich narządach i tkankach, w których są one obecne. Receptory muskarynowe biorą między innymi udział w regulowaniu procesów perystaltyki jelit, oddawania moczu, skurczu oskrzeli czy akomodacji. Z ich pięciu podtypów M1 do M5 w mózgu, szczególnie w korze mózgowej i hipokampie obecne są przede wszystkim receptory M1 związane z procesami poznawczymi, głównie funkcją uwagi, pamięci i uczenia się. Receptory M2 znajdują się w przedsińku serca i węźle zatokowo-przedsińkowym, aktywowane zmniejszają kurczliwość i częstość akcji serca. Receptory M3 obecne w strukturach mięśni gładkich są zaangażowane w skurcz oskrzeli, mięśni gładkich przewodu pokarmowego, pęcherzyka żółciowego i pęcherza moczowego, zwężanie źrenic i rozszerzanie naczyń krwionośnych. Obecne w OUN receptory M4 i M5 wydaje się, że odgrywają rolę w uwalnianiu dopaminy [1]. Zablockowanie przez leki o aktywności antycholinergicznnej receptorów przede wszystkim M1 wywołuje ośrodkowe objawy antycholinergiczne.

or even impossible process to make. Increasingly, however, it is possible to replace medications with high anticholinergic potential with medications with little or even those without it. The most important thing, therefore, is the awareness that the source of the complaints reported by patients may be their medications, which will avoid the vicious circle of prescribing subsequent medications, which may also have dangerous anticholinergic potential.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, vol 16, no 2, 64–71

Key words: anticholinergic syndrome, older people, drugs

Mogą pojawić się niepokój, zaburzenia orientacji, dyzartria, zaburzenia świadomości do stanów majaczeniowych włącznie. Z ośrodkowymi często współistnieją objawy obwodowe, między innymi uczucie suchości jamy ustnej i gardła, zaburzenia widzenia i światłowstręt, pogorszenie perystaltyki jelit z uporczywymi zaparciami (pseudoniedrożność), retencja moczu czy tachykardia (częstoskurcz zatokowy) [2] (tab. 1).

STARSZY PACJENCI BARDZIEJ NARAŻENI NA ANTYCHOLINERGICZNĄ AKTYWNOŚĆ LEKÓW

Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej niż młodszy narażeni na antycholinergiczne działania niepożądane leków ze względu na zwiększoną przepuszczalność bariery krew–mózg, zmniejszony metabolizm i wydalanie leków (pseudokapilaryzacja komórek śródbłonna zatok wątrobowych, ok. 3,5-procentowy spadek zawartości cytochromu P450 w każdej dekadzie życia, pogorszenie czynności nerek) oraz związany z wiekiem deficyt w przekaźnictwie cholinergicznym w OUN [3]. Dodatkowo różnice związane z płcią (kobiety z opóźnionym opróżnianiem żołądka i okrężnicy, wyższym pH żołądka, mniejszą aktywnością katecholo-O-metylotransferazy, zmniejszoną glukuronizacją i klirensiem nerkowym; mężczyźni z większą pojemnością żołądka) oraz nakładanie się fenotypów słabego metabolizmu cytochromu CYP2D6 i CYP2C19 mogą tłumaczyć, dlacze-

Tabela 1. Najważniejsze objawy zespołu antycholinergicznego i ich konsekwencje

Objawy	Konsekwencje
Suche spojówki	Uczucie dyskomfortu
Rozszerzenie źrenic	Rozmazane widzenie, światłowstręt
Podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego	Upadki, urazy
Suche śluzówki jamy ustnej i gardła	Infekcje jamy ustnej, próchnica Niedożywienie, <i>anorexia</i> Infekcje dróg oddechowych
Sucha, zaczerwieniona i rozpalona skóra	Podrażnienie skóry Świąd
Drżenie mięśni	Upadki
Tachykardia	Uczucie dyskomfortu Zaostrzenie niewydolności serca
Zatrzymanie moczu	Cewnikowanie pęcherza moczowego Infekcje dróg moczowych
Pogorszenie perystaltyki jelit	Zaparcia, bóle brzucha Niedrożność porażenna
Dyżartria	Problemy z porozumiewaniem się
Zaburzenia koncentracji Zmęczenie, bezsenność	Pogorszenie pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych Amnezja następcza
Ataksja, drgawki Akatyżja (pobudzenie ruchowe) Dyskinezy (ruchy mimowolne)	Zaburzenia koordynacji ruchowej Upadki, urazy
Niepokój, pobudzenie Zaburzenia świadomości	Stany majaczeniowe Ryzyko niepotrzebnego włączenia leków przeciwpyschotycznych

go szczególnie starsze kobiety i osoby gorzej metabolizujące z CYP2D6 i 2C19 doświadczają zwiększonej ekspozycji na antycholinergiczną aktywność leków. Pomimo tej wiedzy ani wiek, ani płeć, ani tym bardziej fenotyp CYP nie są brane pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu i dawkowaniu leków o aktywności antycholinergicznego [4].

OBCIĄŻENIE ANTICHOLINERGICZNE

Wpływ antycholinergiczny pojedynczego leku jest bardzo ważny, jednak zdecydowanie istotniejsze jest szacowanie skumulowanego efektu wszystkich leków o właściwościach antycholinergicznym przyjmowanych przez konkretnego pacjenta, czyli tak zwanego obciążenia antycholinergicznego (ADB, *anticholinergic drugs burden*), które może negatywnie wpływać między innymi na funkcje poznawcze, zmniejszać sprawność fizyczną

i zwiększać ryzyko upadku [5–7]. Jest też silnym niezależnym predyktorem zwiększonej śmiertelności u osób starszych [8–10]. Opracowano kilkanaście skal (co najmniej 19 pochodzących z 11 państw) opartych na opiniach ekspertów, które można wykorzystać w badaniach i praktyce klinicznej w celu ilościowego określenia obciążenia antycholinergicznego. Nie ma jednak jak dotąd uzgodnionego jednolitego konsensusu. Opinie ekspertów mają charakter subiektywny, w rezultacie istnieją duże różnice między poszczególnymi listami. Ogólnie w zależności od aktywności antycholinergicznego klasyfikują one leki do czterech kategorii od nieznannej (0 pkt), przez niską (1 pkt) i umiarkowaną (2 pkt) do wysokiej (3 pkt) [11, 12]. Spośród wszystkich opublikowanych skala ACB (*Anticholinergic Cognitive Burden scale*) i opracowana niedawno niemiecka wersja skali ABS (GABS, *German*



Wpływ antycholinergiczny pojedynczego leku jest bardzo ważny, ale istotniejsze jest szacowanie tak zwanego obciążenia antycholinergicznego

Anticholinergic Burden Score) osiągnęły najwyższe wskaźniki jakości w badaniach porównawczych [13] (tab. 2 [14]).

POWSZECHNE ZASTOSOWANIE LEKÓW ANTYCHOLINERGICZNYCH

Leki antycholinergiczne są powszechnie stosowane nawet w przypadku ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. W badaniu GePaRD (*German Pharmacoepidemiological Research Database*), które objęło 20% populacji Niemiec, istotne obciążenie antycholinergiczne, czyli co najmniej 3 pkt według skali ACB rozpoznano na podstawie wystawionych w 2016 roku recept u 7% mężczyzn

i 10% kobiet, przy czym rosło ono z wiekiem aż do poziomu 26% i 32% u mężczyzn i kobiet po 90. roku życia. W przypadku osób w wieku 50–64 lat najczęstszymi lekami o aktywności antycholinergicznej były leki przeciwdepresyjne, przeciwcukrzycowe i sercowo-naczyniowe, u osób w wieku 65 lat i starszych dodatkowo leki przeciwmuskarynowe stosowane w nietrzymaniu moczu. Mediana skumulowanego obciążenia antycholinergicznego rosła z wiekiem, była najwyższa w grupie 80–94 latków i nieznacznie niższa w grupie osób starszych. Zwrócono uwagę na kluczową rolę lekarzy opieki podstawowej w ograniczaniu efektu antycholinergicznego, szczególnie w przypadku

Tabela 2. Wykaz wybranych leków o aktywności antycholinergicznej według niemieckiej klasyfikacji ABS (*German Anticholinergic Burden Score*) [14]*

Niska aktywność antycholinergiczna	Atenolol <i>Atenolol</i> ; baclofen <i>Baclofen</i> ; bisacodyl <i>Bisacodyl VP</i> ; captopril <i>Captopril</i> ; celecoxib <i>Aclexa Celebrex</i> ; citalopram <i>Aurex Citabax, Citalopram</i> ; clindamycin <i>Dalacin C, Clindamycin MIP</i> ; clonazepam <i>Clonazepam TZF</i> ; codeine <i>Thiocodine</i> ; desloratadine <i>Aerius Jovesto, Delortan Jovesto</i> ; dexamethasone <i>Pabi-Dexamethason</i> ; diazepam <i>Relanium Neorelium</i> ; digoxin <i>Digoxin WZF Digoxin Teva</i> ; diltiazem <i>Dilzem Oxycardil</i> ; escitalopram <i>Depralin Escipram, Escitalopram Mozarin</i> ; etoricoxib <i>Etoricoxib Coxitex, Doloxib kostarox</i> ; famotidine <i>Famogast</i> ; fluoxetine <i>Fluoxetil Seronil, Fluoxetyna</i> ; furosemide <i>Furosemidum</i> ; hydrocortisone <i>Hydrocortisonum</i> ; isosorbide mononitrate <i>Effox, Mononit</i> ; lansoprazole <i>Lanzul</i> ; levocetirizine <i>Xyzal Cezera, Contrainhist</i> ; levodopa <i>Madopar madoparhbs</i> ; lithium <i>Lithium carbonicum</i> ; loratadine <i>Aleric Claritine Loratan</i> ; lorazepam <i>Lorafen Lorabex, Lorazepam</i> ; metformin <i>Metformax Siofor, Glucophage Formetic</i> ; methotrexate <i>Methotrexat Metex, Trexan Metotab</i> ; methylprednisolone <i>Medrol, Metypred</i> ; metoclopramide <i>Metoclopramidum</i> ; metoprolol <i>Metocard Betaloc, Betożk Metoprolol</i> ; mirtazapine <i>Mirtagen, Mirzaten, MirtorRemirta</i> ; oxazepam <i>Oxazepam GSK, Oxazepam TZF</i> ; oxycodon <i>Accordeon Oxydolor, Oxyduo Targin</i> ; prednisone <i>Encorton</i> ; promethazine <i>Diphergan</i> ; pseudoephedrine <i>Cirrus Sudafed, Dexapico, Gripex Delortan, Ibuprom Zatoki, Aspirin Complex</i> ; risperidone <i>Rispolept Orizon</i> ; sertraline <i>Asentra Zoloft, Asertin Setaloft</i> ; temazepam <i>Signopam</i> ; trazodone <i>Trittico CR Trazodone</i> ; valproic acid <i>Depakine Chrono Convulex</i> ; venlafaxine <i>Efectin ER Velafax, Efevelon Symfaxin ER</i> ; warfin <i>Warfin</i>
Umiarkowana aktywność antycholinergiczna	Amantadine <i>Viregyt K</i> ; carbamazepine <i>Amizepin Tegretol, Neurotop Finlepsin</i> ; haloperidol <i>Haloperidol</i> ; loperamide <i>Loperamid WZF Imodium</i> ; olanzapine <i>Olanzapine Olanzin, Olzapin Ranofren, Zalasta Zolafren</i> ; opipramol <i>Pramolan Sympramol</i> ; oxcarbazepine <i>Trileptal Karbagen</i> ; paroxetine <i>Paxtin Paroxetine Xetanor</i> ; quetiapine <i>Ketrel Ketilept Kwetaplex, Pinexet Quetiapin Ketilept</i> ; theophylline <i>Euphyllin Theovent</i> ; tramadol <i>Poltram Tramal Tramadol</i>
Wysoka aktywność antycholinergiczna	Amitriptyline <i>Amitriptylinum VP</i> ; clemastine <i>Clemastinum</i> ; cyproheptadine <i>Peritol</i> ; doxepin <i>Doxepin</i> ; hydroxyzine <i>Hydroxyzinum, Atarax</i> ; levomepromazine <i>Tisercin</i> ; oxybutynin <i>Ditropan Driptane</i> ; scopolamine <i>Scopolan</i> ; solifenacin <i>Vesicare Uronorm</i> ; tizanidine <i>Sirdalud Tizanor</i> ; tolterodine <i>Uroflow Defur</i>

*kursywą zapisano nazwy handlowe leków

najstarszych grup pacjentów. Zlecane przez lekarzy rodzinnych stanowiły 39–86% obciążenia antycholinergicznego, wahając się od 40% u osób w wieku 20–34 lat do ponad 70% u pacjentów w wieku 65 lat i starszych [15].

W przeprowadzonym w Słowenii retrospektywnym badaniu przekrojowym, w którym analizowano wystawione ambulatoryjnie recepty wykazano, że leki antycholinergiczne zlecono 30% pacjentów, znacznie częściej starszym w wieku co najmniej 65 lat. Najliczniejszą grupą leków o aktywności 3 pkt według skali ACB były leki przeciwpsychotyczne 42,8% i przeciwmuskarynowe stosowane w nietrzymaniu moczu 40,2%. Dominowały quetiapina 31,5%, paroksetyna 13,5%, olanzapina 8,6% oraz trospium 30,0% i solifenacin 6,1%. Wśród leków o aktywności 2 pkt największą grupą były leki przeciwpadaczkowe (87,3%): karbamazepina 72,4% i okskarbamazepina 14,9% oraz lewopromazyna 8,8% i amantadyna 5,3% [16]. W innym przeprowadzonym również w Słowenii badaniu, które objęło pacjentów gabinetów lekarzy opieki podstawowej w wieku co najmniej 65 lat wykazano, że 52,6% wszystkich leków o aktywności antycholinergiczej według skali DBI (*Drug Burden Index*) stanowiły leki przeciwpsychotyczne, najczęściej diazepam 12,8%, kwetiapina 11,5%, paroksetyna 9,0%, amitryptylina 7,7%, mirtazapina 5,1%, citalopram 5,1%, fentanyl 2,6% i olanzapina 2,6% [17]. Z kolei w badaniu, które wykonano w Klinice Geriatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, wykazano analizując krzywą ROC, że obciążenie ≥ 1 pkt według skali ACB związane było u osób w podeszłym wieku ($79,6 \pm 6,82$ roku) z otępieniem i zwiększonym ryzykiem upadków, natomiast ≥ 2 pkt z ciężką niepełnosprawnością. Najczęściej stosowanymi lekami były kwetiapina, trazodon, diazepam, hydroksyzyna, metoprolol, furosemid, digoksin i teofilina [18]. Badanie to koreluje z innymi, między innymi z przeprowadzonym we Włoszech badaniem *Monzino 80-plus*, w którym potwierdzono, że

pacjenci z obciążeniem antycholinergicznym na poziomie co najmniej 4 pkt według skali ACB osiągnęli o 6,4 pkt niższe wyniki w teście MMSE (*Mini-Mental State Examination*) w porównaniu z osobami bez takiego obciążenia. Po wykluczeniu chorych stosujących leki przeciwpsychotyczne wartości MMSE były niższe o 4,4 pkt [19]. W konkluzji metaanalizy 15 badań obejmujących 4002 pacjentów z chorobą Alzheimera rozpoznaną na podstawie testu ADAS-cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale*), w której wykazano o 1,2 pkt/rok większe tempo jego spadku w przypadku chorych z obciążeniem według skali ACB ≥ 3 pkt w porównaniu z pozostałymi chorymi stwierdzono, że wysokie poziomy obciążenia antycholinergicznego mogą niweczyć korzyści wynikające ze stosowania inhibitorów cholinesterazy [20]. Wzrost obciążenia antycholinergicznego wiąże się ze znacznie wyższymi wskaźnikami śmiertelności wśród osób z demencją [HR (*hazard ratio*) = 1,59; 95% CI (*confidence interval*) 1,07–2,36]. W grupie starszych pacjentów ($77,2 \pm 8,3$ roku) z otępieniem w przeprowadzonym w Irlandii Północnej badaniu, w którym zostało to wykazane, najczęściej stosowano leki przeciwpsychotyczne: diazepam (42,4%), risperidon (18,0%) i kwetiapinę (16,6%) oraz preparat isosorbidu (10,6%) i warfarynę (10%) [21]. Potwierdzono również związek między obciążeniem antycholinergicznym mierzonym za pomocą skali ARS (*Anticholinergic Risk Scale*) a ryzykiem wystąpienia majaczenia i zwiększonym ryzykiem złamań [22, 23].

PROFILAKTYKA ZESPOŁU ANTYCHOLINERGICZNEGO

Działania niepożądane leków antycholinergicznym zbyt często są postrzegane jako „nieunikniona” lub nawet normalna część procesu starzenia się. Suchość błon śluzowych jamy ustnej może prowadzić jednak do problemów stomatologicznych, infekcji dróg oddechowych i niedożywienia, rozszerzenie źrenic



**Działania
niepożądane leków
antycholinergicznym
zbyt często są postrzegane jako
„nieunikniona” lub nawet
normalna część procesu
starzenia się**



**Terapia chorych
z zespołem
antycholinergicznym
polega przede wszystkim
na odstawieniu
wywołujących go leków**

zwiększa ryzyko powstania jaskry z wąskim kątem przesączania, wywołuje zaburzenia widzenia będące przyczyną upadków, zatrzymanie moczu zwiększa ryzyko infekcji dróg moczowych i może prowadzić do niepotrzebnego cewnikowania pęcherza moczowego. Stosowanie leków antycholinergicznym wiąże się również z 45-procentowym wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych [10]. Należy też zwrócić uwagę na tak zwane błędne koło, gdy powodem włączenia kolejnych leków mogą być działania niepożądane już stosowanych leków o potencjale antycholinergicznym. Przykładem może być stan majaczeniowy wywołany i podtrzymywany kolejnymi lekami przeciwpsychotycznymi z aktywnością antycholinergiczną lub będące ich skutkiem zaparcia nasilające niepokój u chorych z demencją, które mogą prowadzić do zwiększenia dawki lub włączenia nowych leków przeciwpsychotycznych. Jedynym sposobem uniknięcia błędów jest wiedza o problemie, jaki stanowi aktywność antycholinergiczna leków, i wczesne zapobieganie wystąpieniu rozwiniętego zespołu antycholinergicznego. Systematyczny przegląd interwencji mających na celu poprawę praktyki przepisywania leków antycholinergicznym osobom starszym (23 badania: przegląd leków 43%, edukacja lekarzy 26%), potwierdził ich skuteczność, czyli znaczne zmniejszenie błędów w 70% przypadków [24].

Terapia chorych z zespołem antycholinergicznym polega przede wszystkim na odstawieniu wywołujących go leków. W przypadkach ostrych, jeśli pacjent jest pobudzony (*anticholinergic delirium*), można podać diazepam oraz w warunkach szpitalnych salicylan fizostygminy (odwracalny inhibitor acetylocholinesterazy) [2, 25].

PODSUMOWANIE

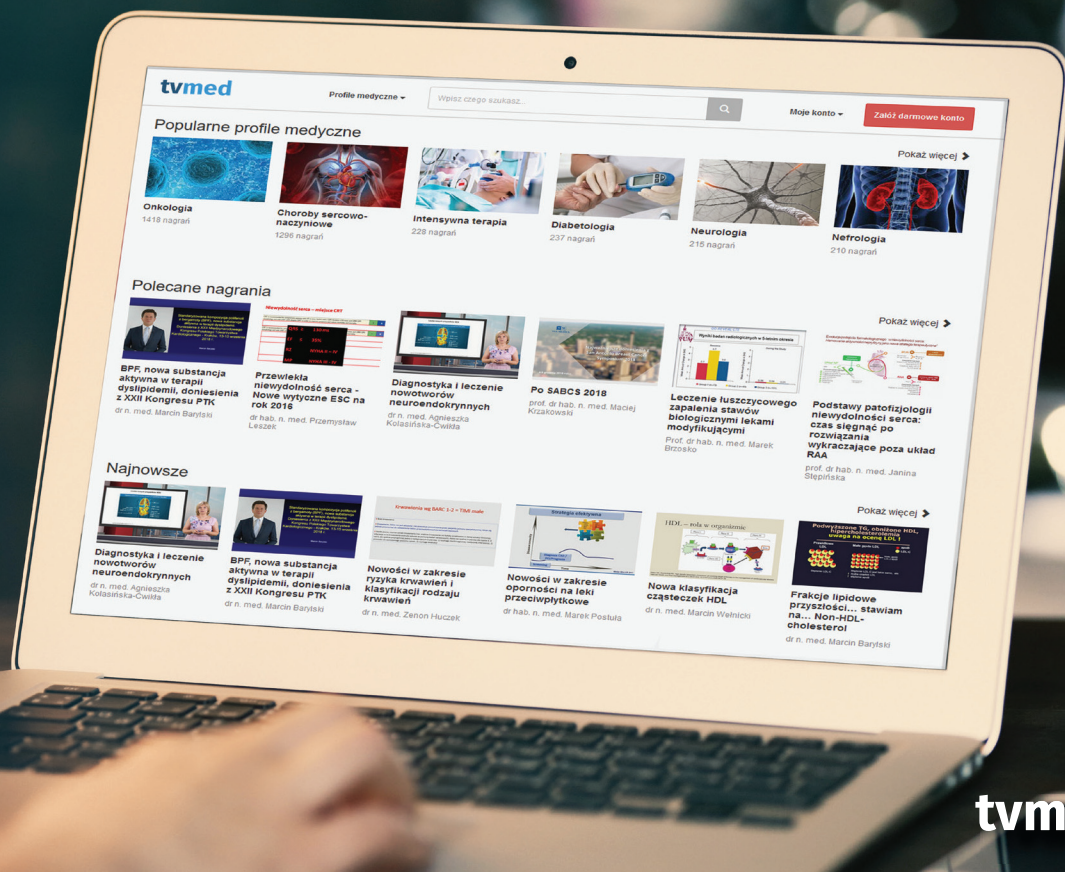
Osoby starsze są szczególnie narażone na niepożądane działania leków antycholinergicznym. Pomimo to co druga stosuje co najmniej jeden lek o takim potencjale [26].

Nie ma wystandaryzowanej metody oceny obciążenia antycholinergicznego. Aktywność antycholinergiczna surowicy jest badana w bardzo niewielu laboratoriach [27]. Jedynym narzędziem, które może być zastosowane również przez lekarzy POZ, są opracowane przez ekspertów listy leków. Nadal brakuje odpowiedzi na wiele pytań, na przykład po jakim czasie rosnące obciążenie antycholinergiczne może wywołać potencjalne szkody, czy łączny efekt kilku leków jest równoważny temu, który może wywołać jeden o ustalonej aktywności antycholinergicznym, jaka jest rola w tym kontekście leków OTC. Warto jednak pamiętać o problematyce zespołu antycholinergicznego, ponieważ dzięki temu możemy zmniejszyć liczbę błędów związanych z przepisywaniem leków o aktywności antycholinergicznym nie tylko pacjentom z najstarszych grup wiekowych.

PIŚMIENNICTWO:

1. Kudlak M, Tadi P. Physiology, Muscarinic Receptor. 2021. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555909/>.
2. Dawson AH, Buckley NA. Pharmacological management of anticholinergic delirium - theory, evidence and practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 81(3): 516–524, doi: 10.1111/bcp.12839, indexed in Pubmed: 26589572.
3. Cancelli I, Beltrame M, Gigli GL, et al. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *Neurol Sci*. 2009; 30(2): 87–92, doi: 10.1007/s10072-009-0033-y, indexed in Pubmed: 19229475.
4. Trenaman SC, Bowles SK, Andrew MK, et al. The role of sex, age and genetic polymorphisms of CYP enzymes on the pharmacokinetics of anticholinergic drugs. *Pharmacol Res Perspect*. 2021; 9(3): e00775, doi: 10.1002/prp2.775, indexed in Pubmed: 34003603.
5. De Vreese LP, Mantesso U, De Bastiani E, et al. Anticholinergic burden in adult and elderly people with intellectual disabilities: Results from an Italian multicenter cross-sectional study. *PLoS One*. 2018; 13(10): e0205897, doi: 10.1371/journal.pone.0205897, indexed in Pubmed: 30379948.
6. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med*. 2009; 169(14): 1317–1324, doi: 10.1001/archinternmed.2009.229, indexed in Pubmed: 19636034.
7. Cai X, Campbell N, Khan B, et al. Long-term anticholinergic use and the aging brain. *Alzheimers Dement*. 2013; 9(4): 377–385, doi: 10.1016/j.jalz.2012.02.005, indexed in Pubmed: 23183138.

8. Panula J, Puustinen J, Jaatinen P, et al. Effects of potent anticholinergics, sedatives and antipsychotics on postoperative mortality in elderly patients with hip fracture: a retrospective, population-based study. *Drugs Aging*. 2009; 26(11): 963–971, doi: 10.2165/11317660-000000000-00000, indexed in Pubmed: 19848441.
9. Kumpula EK, Bell JS, Soini H, et al. Anticholinergic drug use and mortality among residents of long-term care facilities: a prospective cohort study. *J Clin Pharmacol*. 2011; 51(2): 256–263, doi: 10.1177/0091270010368410, indexed in Pubmed: 20489026.
10. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(2): 209–220, doi: 10.1111/bcp.12617, indexed in Pubmed: 25735839.
11. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015; 15: 31, doi: 10.1186/s12877-015-0029-9, indexed in Pubmed: 25879993.
12. Bell B, Avery A. Identifying anticholinergic burden in clinical practice. *Prescriber*. 2021; 32(3): 20–23, doi: 10.1002/psb.1901.
13. Lisibach A, Benelli V, Ceppi MG, et al. Quality of anticholinergic burden scales and their impact on clinical outcomes: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021; 77(2): 147–162, doi: 10.1007/s00228-020-02994-x, indexed in Pubmed: 33011824.
14. Kiesel EK, Hopf YM, Drey M. An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. *BMC Geriatr*. 2018; 18(1): 239, doi: 10.1186/s12877-018-0929-6, indexed in Pubmed: 30305048.
15. Reinold J, Braitmaier M, Riedel O, et al. Anticholinergic burden: First comprehensive analysis using claims data shows large variation by age and sex. *PLoS One*. 2021; 16(6): e0253336, doi: 10.1371/journal.pone.0253336, indexed in Pubmed: 34191827.
16. Cebon Lipovec N, Jazbar J, Kos M. Anticholinergic Burden in Children, Adults and Older Adults in Slovenia: A Nationwide Database Study. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 9337, doi: 10.1038/s41598-020-65989-9, indexed in Pubmed: 32518392.
17. Gorup E, Rifel J, Petek Šter M. Anticholinergic Burden and Most Common Anticholinergic-acting Medicines in Older General Practice Patients. *Zdr Varst*. 2018; 57(3): 140–147, doi: 10.2478/sjph-2018-0018, indexed in Pubmed: 29983780.
18. Wilczyński K, Gorczyca M, Gołębiowska J, et al. Anticholinergic Burden of Geriatric Ward Inpatients. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57(10), doi: 10.3390/medicina57101115, indexed in Pubmed: 34684152.
19. Pasina L, Lucca U, Tettamanti M. Relation between anticholinergic burden and cognitive impairment: Results from the Monzino 80-plus population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020; 29(12): 1696–1702, doi: 10.1002/pds.5159, indexed in Pubmed: 33098318.
20. Kennedy R, Fowler M, Cutter G, et al. Anticholinergic burden among participants in Alzheimer’s clinical trials. *Alzheimer’s & Dementia*. 2020; 16(S9), doi: 10.1002/alz.044362.
21. McMichael AJ, Zafeiridi E, Ryan M, et al. Anticholinergic drug use and risk of mortality for people with dementia in Northern Ireland. *Aging Ment Health*. 2021; 25(8): 1475–1482, doi: 10.1080/13607863.2020.1830028, indexed in Pubmed: 33073601.
22. Egberts A, Moreno-Gonzalez R, Alan H, et al. Anticholinergic Drug Burden and Delirium: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2021; 22(1): 65–73.e4, doi: 10.1016/j.jamda.2020.04.019, indexed in Pubmed: 32703688.
23. Reinold J, Schäfer W, Christianson L, et al. Anticholinergic Burden and Fractures: A Systematic Review with Methodological Appraisal. *Drugs Aging*. 2020; 37(12): 885–897, doi: 10.1007/s40266-020-00806-6, indexed in Pubmed: 33094444.
24. Salahudeen MS, Alfahmi A, Farooq A, et al. Effectiveness of Interventions to Improve the Anticholinergic Prescribing Practice in Older Adults: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022; 11(3), doi: 10.3390/jcm11030714, indexed in Pubmed: 35160166.
25. Moore PW, Rasimas JJ, Donovan JW. Physostigmine is the antidote for anticholinergic syndrome. *J Med Toxicol*. 2015; 11(1): 159–160, doi: 10.1007/s13181-014-0442-z, indexed in Pubmed: 25339374.
26. Grossi CM, Richardson K, Savva GM, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59(8): 1477–1483, doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03491.x, indexed in Pubmed: 21707557.
27. Chandramouleeshwaran S, Rajji T, Ahsan N, et al. Validation of a new serum anticholinergic assay using anticholinergic burden scales and cognitive assessments in older adults with mild cognitive impairment or major depressive disorder. *Alzheimer’s & Dementia*. 2020; 16(S3), doi: 10.1002/alz.047086.



tvmed | OGLĄDAJ
TERAZ

MULTIMEDIALNA PLATFORMA WIEDZY MEDYCZNEJ

tvmed

- Ponad 5000 wyemitowanych nagrań
- Ponad 300 transmitowanych konferencji
- Ponad 2000 współpracujących z nami specjalistów
- Ponad 1600 godzin materiałów wideo

Dostęp do najlepszej wiedzy medycznej
w ramach jednej prostej opłaty.
Warto skorzystać już dziś!

www.tvmed.pl

Forum Medycyny Rodzinnej — Konferencja Czasopisma **Forum Medycyny Rodzinnej**

1–2 lipca 2022 roku

VIRTUAL MEETING



Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Janusz Siebert



Szczegółowe informacje oraz bezpłatna rejestracja:

www.fmrkonf.viamedica.pl

Virtual Meeting jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).

PATRONAT



ORGANIZATOR



VIA MEDICA



21-0326.001.011