

LEKARZ WOJSKOWY

MILITARY PHYSICIAN



2022

NR 1 VOL. 100

ISSN 0024-0745

- Profilaktyka poekspozycyjna tężca w zranieniach – zasady postępowania
- Bezpieczeństwo ponad wolność? Przymusowe szczepienia przeciwko COVID-19 jako kontrowersyjny środek gwarantowania bezpieczeństwa zdrowotnego
- Zaburzona autofagia jako czynnik etiologiczny zróżnicowanych jednostek chorobowych
- Mucormycosis and COVID-19

WOJSKOWY
INSTYTUT
MEDYCZNY

Informacje dla autorów

Informacje ogólne

„Lekarz Wojskowy” jest czasopismem ukazywającym się nieprzerwanie od 1920 roku, obecnie jako kwartalnik wydawany przez Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie.

1. „Lekarz Wojskowy” zamieszcza prace oryginalne (doświadczalne i kliniczne), prace poglądowe, doniesienia dotyczące zagadnień wojskowych, opracowania deontologiczne, opracowania ciekawych przypadków klinicznych, artykuły z historii medycyny, aspekty prawa medycznego, opisy wyników racjonalizatorskich, wspomnienia pośmiertne, listy do Redakcji, oceny książek, streszczenia (przeglądy) artykułów z czasopism zagranicznych dotyczących szczególnie wojskowej służby zdrowia, sprawozdania ze zjazdów i konferencji naukowych, komunikaty o zjazdach.
2. Każda praca przed przyjęciem do druku jest oceniana przez 2 niezależnych recenzentów z zachowaniem anonimowości. Czas na odpowiedź na zaproszenie do recenzji 7 dni, czas na recenzję 30 dni, czas na recenzję poprawionej pracy 14 dni.
3. Przesyłając pracę kliniczną należy zadbać o jej zgodność z wymogami Deklaracji Helsińskiej, w szczególności o podanie w rozdziale „Materiał i metody” informacji o zgodzie Komisji Bioetycznej, jak również o świadomej zgodzie chorych na udział w badaniu. W przypadku wykorzystania wyników badań z innych ośrodków należy to zaznaczyć w tekście lub podziękowaniu.
4. Autorzy badań klinicznych dotyczących leków (nazwa międzynarodowa) i procedur medycznych powinni przedstawić opis finansowania badań i wpływu sponsora na treść publikacji.
5. Autor ma obowiązek dostarczyć Redakcji zgodę właściciela ilustracji na ich użycie w artykule.
6. Prace należy nadsyłać przez Editorial System.
7. Redakcja zwraca się z prośbą do wszystkich Autorów pragnących zamieścić swe prace na łamach „Lekarza Wojskowego” o dokładne zapoznanie się z niniejszymi zasadami i ściśle ich przestrzeganie. Niestosowanie się do wymagań Redakcji utrudnia redagowanie, zwiększa koszty i opóźnia ukazywanie się prac. Prace napisane niezgodnie z niniejszymi zasadami nie będą publikowane, a przygotowane niewłaściwie będą zwracane Autorom w celu ich ponownego opracowania.

Maszynopis wydawniczy

1. Artykuły należy przygotować w edytorze tekstu WORD i przelać przez Editorial System.
2. Liczba stron maszynopisu (łącznie z tabelami, rycinami i piśmiennictwem) nie może przekraczać w przypadku prac: oryginalnych – 30, poglądowych – 20, kazuistycznych – 10, z historii medycyny – 20, racjonalizatorskich – 15 stron. Streszczenia ze zjazdów, kongresów itp. powinny być zwięzłe, do 5 stron, i zawierać tylko rzeczy istotne. W każdym przypadku piśmiennictwo nie powinno zawierać więcej niż 35 pozycji.
3. Publikacja oryginalna może mieć także formę krótkiego doniesienia tymczasowego.
4. Materiały do druku:
 - 1) Tekst (z piśmiennictwem) umieszcza się w odrębnym pliku. Tekst musi być napisany czcionką Times New Roman 12 pkt, z podwójnym odstępem między wierszami (dotyczy to też piśmiennictwa, tabel, podpisów itd.). Nowy akapit zaczyna się od lewego marginesu bez wcięcia akapitowego. Nie wstawia się pustych wierszy między akapitami lub wycieniami. Prace oryginalne powinny być przygotowane zgodnie z układem: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo. Skróty i akronimy powinny być objaśnione w tekście przy pierwszym użyciu, a potem konsekwentnie stosowane.
 - 2) W tekście głównym trzeba zaznaczyć miejsca wstawiania rycin i tabel, np.: „na rycinie 1”, „(tab. 1)”. Tabele, rycin i zdjęcia załącza się w osobnych plikach. Liczbę tabel należy ograniczyć do minimum. Zdjęcia cyfrowe powinny mieć min. rozdzielczość 300 dpi.
5. Prace powinny być przygotowane starannie i zgodnie z zasadami pisowni polskiej, ze szczególną dbałością o komunikatywność i polskie mianownictwo medyczne. Teksty niespełniające tych kryteriów będą odsyłane do poprawy.
6. Informacje afiliacyjne: imię i nazwisko Autora lub Autorów (maks. 10 osób) z tytułami naukowymi, pełną nazwą zakładu (zakładów) pracy umieszcza się w programie Editorial System. Należy wskazać także autora do korespondencji. Proszę nie zamieszczać tych informacji bezpośrednio w wysyłanym manuskrypcie.
7. Streszczenie (do 250 słów) w języku polskim lub angielskim ze słowami kluczowymi w języku polskim i angielskim także należy załączyć przez program Editorial System, proszę nie umieszczać streszczenia dodatkowo w pliku manuscript. Piśmiennictwo powinno być ułożone zgodnie z kolejnością pojawiania się odsyłaczy w tekście. Jeśli artykuł ma nie więcej niż czterech autorów, należy podać nazwiska wszystkich, jeśli autorów jest więcej – maksymalnie trzech pierwszych z dopiskiem „et al.” Numerację piśmiennictwa należy wprowadzać z klawiatury, nie korzystając z możliwości automatycznego numerowania. Przykłady cytowań:

Artykuły z czasopism:
Calpin C, Macarthur C, Stephens D, et al. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. J Allergy Clin Immunol, 1997; 100: 452–457

Książki:
Rudziński E. Alergia na leki: z uwzględnieniem odczynów anafalaktycznych i idiosynkrazji. Lublin, Wydawnictwo Czelej, 2002: 338–340

Rozdziały książek:
Wantz GE. Groin hernia. In: Cameron JJ, ed. Current surgical therapy. St Louis, Mosby, 1998: 557–561

W wykazie piśmiennictwa należy uwzględnić tylko te prace, z których Autor korzystał, a ich liczbę należy ograniczyć do 30. W tekście artykułu należy się powołać na wszystkie wykorzystane pozycje piśmiennictwa, a numer piśmiennictwa umieścić w nawiasie kwadratowym. Tytuły należy kopiować z medycznych baz danych w celu uniknięcia pomylek.
8. Przesyłany artykuł musi spełniać kryteria zgody na publikację zgodnie z zasadami przyjętymi w jednostce afiliacyjnej autora. Do pracy należy dołączyć: oświadczenie, że praca nie została wcześniej opublikowana i nie jest złożona do innego czasopisma, oświadczenie o sprzeczności interesów, ewentualne podziękowanie.
9. Redakcja zastrzega sobie prawo poprawienia mianownictwa i usterek stylistycznych oraz dokonania skrótów bez uzgodnienia z Autorem.
10. W przypadku nieprzyjęcia pracy do publikacji Redakcja pisemnie poinformuje Autora o takiej decyzji.

Zasady etyki publikacyjnej

Zasady etyki publikacyjnej stosowane w czasopiśmie „Lekarz Wojskowy”:

1. Czasopismo „Lekarz Wojskowy” stosuje zasady etyki publikacyjnej mające na celu przeciwdziałanie nieuczciwym praktykom publikacyjnym.
2. Materiały zgłoszone Redakcji „Lekarza Wojskowego” do publikacji są weryfikowane pod kątem zgodności z zasadami etyki wydawniczej opisanymi m.in. w następujących dokumentach:
 - 1) wytyczne Komitetu ds. Etyki Publikacyjnej (Committee on Publication Ethics – COPE), „Kodeksu etyki pracownika naukowego” (opracowany przez Komisję do spraw etyki w nauce, wydanie drugie, PAN, Warszawa 2017);
 - 2) „Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce” (opracowane przez Zespół do spraw Etyki w Nauce, który doradzał Ministrowi Nauki i Szkolnictwa Wyższego w latach 2009–2010);
 - 3) „Rzetelność w badaniach naukowych oraz poszanowanie własności intelektualnej” (Warszawa, 2012, MNiSW).
3. Redakcja „Lekarza Wojskowego” w szczególności:
 - 1) przeciwdziałają zjawiskom ghostwriting i guest authorship, które są przejawem nierzetelności naukowej;
 - 2) przestrzegają przepisów prawa autorskiego zgodnie z ustawą z dnia 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1062, z późn. zm.);
 - 3) dokłada należytej staranności, by zapobiegać plagiatom i autoplagiatom poprzez stosowanie systemu antyplagiatorskiego Crossref Similarity Check przy użyciu oprogramowania iThenticate;
 - 4) ma prawo wycofać tekst (nawet po opublikowaniu), jeśli istnieją dowody świadczące o braku wiarygodności wyników badań i/lub fałszowaniu danych i/lub praca nosi znamiona plagiatu albo narusza zasady etyki wydawniczej;
 - 5) z chwilą wykrycia nieuczciwych praktyk jest zobowiązana:
 - a) skierować sprawę do Rzecznika Dyscyplinarnego WIM, jeśli dotyczy utworu pracownika naukowego;
 - b) w uzasadnionych przypadkach niezwłocznie informować o tych praktykach stosowne instytucje naukowe, jak również odpowiednie organy ścigania;
 - 6) zapewnia profesjonalny proces wydawniczy;
 - 7) zapewnia poufność i bezpieczeństwo przetwarzania danych osobowych zgodnie z obowiązującymi przepisami (m.in. RODO).

Information for the authors

General information

“Military Physician” has been published continuously since 1920, currently as a quarterly of the Military Institute of Medicine in Warsaw, Poland.

1. “Military Physician” publishes original (experimental and clinical) articles, reviews, reports on military issues, deontological papers, interesting case reports, articles on the history of medicine, descriptions of rationalisation results, posthumous memoirs, letters to the editor, book reviews, article (reviews) summaries from international journals particularly on military health service, reports on meetings and scientific conferences, and announcements of events.
2. Before publication, each article is reviewed by 2 independent reviewers while maintaining anonymity. The time to respond to a review invitation is 7 days, the time to complete a review is 30 days, and the time to complete the review of a corrected article is 14 days.
3. A clinical article for submission should be in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki, and the “Material and methods” section should contain both information on the approval of the Bioethical Committee and the patients’ informed consent to participate in the study. In the case of using the results of studies conducted by other centres, such information should appear either in the text or in the acknowledgements.
4. Authors of clinical studies on medications (international name) and medical procedures should provide a description of the research funding and the influence of the sponsor on the content of the publication.
5. The author must provide the editorial board with the consent of the owner of an image to use the image in an article.
6. Please submit your article using the Editorial System.
7. All authors who wish to publish their papers in Military Physician are asked to carefully read and strictly follow the guidelines listed below. Failure to follow the requirements of the Editorial Board makes editing more difficult, increases costs and delays publication. Manuscripts not meeting the requirements will not be published, and those considered inadequately prepared will be returned to the authors for revision.

Manuscript

1. Articles should be in MS Word and sent by Editorial System.
2. The number of pages of the manuscript (including tables, figures and references) cannot exceed 30 pages for original articles, 20 for review articles, 10 for reports, 20 for articles on the history of medicine and 15 for rationalisation articles. Reports on meetings and conferences should be concise (up to 5 pages) and discuss only significant issues. The number of references should never exceed 35.
3. An original publication may also have the form of a short temporary report.
4. Materials for printing:
 - 1) Text (with references) should be uploaded as a separate file. The text must be written in Times New Roman 12 point font, double spaced (this also applies to references, tables, captions, etc.). A new paragraph should be started from the left margin without paragraph indentation. Please do not insert blank lines between paragraphs or enumerations. Original articles should be prepared according to the following structure: introduction, aim, material and methods, results, discussion, conclusions, references, case reports: introduction, case description, discussion, summary (conclusions), and references. Abbreviations and acronyms should be defined when first mentioned in the text and consequently used in the paper.
 - 2) Figures and tables should be referenced in the body of the text as follows: “in Figure 1”, “(Table 1)”. Tables, figures and images should be saved in a separate file. The number of tables should be reduced to a minimum. Digital images should have a resolution of 300 dpi.
5. Papers should be prepared carefully, in accordance with Polish spelling and with special attention to communicativeness and Polish medical nomenclature. Manuscripts that do not meet the criteria will be sent back to the authors for revision.
6. Affiliation information: author’s or authors’ (max. 10 people) first and last names, including academic degrees, full name of affiliated institute (institutes) should be introduced in the Editorial System. Please indicate the corresponding author. Please do not include this information directly in the manuscript.
7. An abstract (up to 250 words) in Polish or English with keywords in Polish and English should also be saved in the Editorial system. Please do not also include the abstract in the manuscript. References should be presented according to the order in which they appear in the text. If the article has up to four authors then all of them should be named, while if there are more, then name only the first three, followed by “et al.”. References should be numbered using the keyboard, please do not use automatic numbering. Examples of citations:

Journal articles:
Calpin C, Macarthur C, Stephens D, et al. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. J Allergy Clin Immunol, 1997; 100: 452–457

Books:
Rudziński E. Alergia na leki: z uwzględnieniem odczynów anafalaktycznych i idiosynkrazji. Lublin, Wydawnictwo Czelej, 2002: 338–340

Chapter of a book:
Wantz GE. Groin hernia. In: Cameron JJ, ed. Current surgical therapy. St Louis, Mosby, 1998: 557–561

The list of references should include only those publications that were used by the author and should be reduced to 30. All references should be cited in the text and the numbers of references should be put in square brackets. In order to avoid errors, titles should be copied from medical databases.
8. The submitted article must comply with the criteria for consent to publication adopted in the author’s institution. The paper should be accompanied by: a declaration that the article has not been published before or simultaneously submitted to any other journal, Declaration of Conflict of Interest and acknowledgements, if applicable.
9. The Editorial Board reserves the right to correct nomenclature and stylistic errors as well as to introduce abbreviations without consultation with the author.
10. If the manuscript is not accepted for publication, the Editorial Board will inform the author in writing about the decision.

Principles of publication ethics

Principles of publication ethics applied in the journal “Lekarz Wojskowy” (“Military Physician”):

1. The journal “Lekarz Wojskowy” applies principles of publication ethics aimed at preventing unfair publication practices.
2. Materials submitted to the editorial board of “Lekarz Wojskowy” for publication are reviewed for compliance with the principles of publication ethics described in the following documents:
 - 1) the guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE), the “Code of Ethics for a Scientific Employee” (developed by the Commission on Ethics in Science, second edition, PAN, Warsaw 2017);
 - 2) “Good practices in review procedures in science” (developed by the Team for Ethics in Science, which advised the Minister of Science and Higher Education in 2009–2010);
 - 3) “Reliability in scientific research and respect for intellectual property” (Warsaw, 2012, Ministry of Science and Higher Education).
3. The editorial board of “Lekarz Wojskowy” in particular:
 - 1) counteracts the phenomena of ghostwriting and guest authorship, which are manifestations of scientific unreliability;
 - 2) observes the provisions of copyright law in accordance with the Act of 4 February 1994 on Copyright and Related Rights (Journal of Laws of 2021, item 1062, as amended);
 - 3) exercises due diligence to prevent plagiarism and self-plagiarism through the use of the Crossref Similarity Check anti-plagiarism system using the iThenticate software;
 - 4) has the right to withdraw a text (even after publication) if there is evidence of unreliability of research results and/or falsification of data and/or the work shows signs of plagiarism or breaches the rules of publishing ethics;
 - 5) as soon as it discovers unfair practices, it is obliged to:
 - a) refer the matter to the Disciplinary Ombudsman of the WIM, if it concerns the work of a researcher;
 - b) in justified cases, immediately inform the relevant scientific institutions, as well as the appropriate law enforcement authorities about these practices;
 - 6) ensure a professional publishing process;
 - 7) ensure confidentiality and security of personal data processing in accordance with applicable regulations (including GDPR).



■ List Redaktora Naczelnego

Przed Państwem 1. numer 100. tomu „Lekarza Wojskowego”. Przez sto lat pismo zmieniało szatę graficzną, liczbę wydań w ciągu roku, ale trwało nawet w najtrudniejszych czasach burzliwej historii i przetrwało do dziś. W „Lekarzu Wojskowym” publikowali wybitni polscy naukowcy, lekarze – nie tylko w mundurach. Mam nadzieję, że tak pozostanie. Zapraszamy do współpracy wszystkich kolegów, także tych spoza Polski, rozrzuconych po całym świecie.

Otwieramy nowy rozdział. Po przeprowadzeniu szeregu zapowiadanych zmian (nowa szata graficzna i strona internetowa, nadawanie artykułom numerów DOI, uruchomienie elektronicznego systemu do składu i redakcji artykułów), zaczęliśmy wydawać 100. tom naszego pisma. „Lekarz Wojskowy” znalazł się w ministerialnym wykazie czasopism naukowych, co oznacza, że za opublikowany w nim artykuł autorom będzie przyznane 20 punktów. Okres przygotowań do tych zmian to praca całego zespołu redakcyjnego. Wszystkim, którzy byli w nią zaangażowani oraz tym, którzy trzymali za nas kciuki – bardzo dziękuję.

W 1. numerze, tak jak zapowiadaliśmy, znajdą Państwo prace pogładowe, oryginalne, opisy przypadków, wywiad, sprawozdanie z konferencji oraz list do redakcji. Tematyka szeroka: od prac z zakresu nauk podstawowych po klinikę i problemy z zakresu bezpieczeństwa.

Na uwagę zasługują prace poświęcone: profilaktyce poekspozycyjnej tężca – temat ciągle obecny w działalności Szpitalnych Oddziałów Ratunkowych i w „medycynie wojskowej”, zaburzeniom autofagii oraz przebiegowi kleszczowego zapalenia mózgu na podstawie opisu przypadku. Temat pandemii COVID-19 poruszamy w artykule omawiającym podejście rządów różnych państw do szczepień.

Mam nadzieję, że szata graficzna pisma i strona internetowa przypadną Państwu do gustu. Mogę zapewnić, że zespół redakcyjny dołoży wszelkich starań, aby artykuły publikowane w „Lekarzu Wojskowym” były przydatne w praktyce kolegów lekarzy i prezentowały coraz wyższy standard.

prof. dr hab. n. med. Bolesław Kalicki



Redaktor Naczelny:
prof. dr hab. n. med. Bolesław Kalicki

Z-cy Redaktora Naczelnego:
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Korzeniewski
kpt. dr n. med. Agata Będzichowska

Sekretarz Redakcji:
mgr Ewa Jędrzejczak



Redaktorzy tematyczni:

płk dr hab. n. med. Paweł Krzesiński
dr hab. n. med. Jacek Staszewski
płk dr hab. n. med. Marek Saracyn
ppłk dr hab. n. med. Arkadiusz Lubas
dr n. med. Andrzej Kwiatkowski
dr n. med. Maciej Walędziak
ppłk dr hab. n. med. Kornel Szczypiński
ppłk dr n. med. Marcin Możański
kpt. dr n. med. Jacek Siewiera
płk dr n. med. Radosław Tworus
dr n. biol. Robert Zdanowski
dr n. praw. Wawrzyniec Kowalski

dziedzina: kardiologia, choroby wewnętrzne
dziedzina: neurologia, rehabilitacja medyczna
dziedzina: endokrynologia, nefrologia, choroby wewnętrzne
dziedzina: nefrologia, biostatystyka, choroby wewnętrzne
dziedzina: chirurgia ogólna, chirurgia onkologiczna
dziedzina: chirurgia ogólna
dziedzina: otorynolaryngologia, chirurgia ogólna
dziedzina: anestezjologia i intensywna terapia, medycyna ratunkowa
dziedzina: anestezjologia i intensywna terapia, medycyna ratunkowa
dziedzina: psychiatria, psychologia
dziedzina: nauki podstawowe
dziedzina: bezpieczeństwo, prawo medyczne

Komitet Naukowy

Przewodniczący:

gen. dyw. prof. dr hab. n. med. Grzegorz Gielerak

Członkowie honorowi:

prof. dr hab. n. med. Teofan Domżał
prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Dziuk
dr hab. n. med. Stanisław Ilnicki
prof. dr hab. n. med. Anna Jung-Hauska
prof. dr hab. n. med. Jerzy Kruszewski
prof. dr hab. n. med. Edward Stanowski
prof. dr hab. n. med. Zofia Wańkowicz

Członkowie krajowi:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Chciałowski
prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska
prof. dr hab. n. med. Mirosław Dziuk
prof. dr hab. n. med. Maciej Gonciarz
prof. dr hab. n. med. Wiesław W. Jędrzejczak
prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk
prof. dr hab. n. społ. Kuba Jałoszyński
prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz
płk prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński
dr hab. n. med. Jolanta Korsak
dr n. praw. Łukasz Młynarkiewicz
prof. dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk
płk dr hab. n. med. Witold Owczarek
prof. dr hab. n. med. Robert Rejdak
płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas
prof. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki
prof. dr hab. n. med. Adam Stępień
prof. dr hab. n. med. Witold Tłustochowicz
prof. dr hab. n. med. Barbara Wróblewska
prof. dr hab. Piotr Zaborowski
płk prof. dr hab. n. med. Grzegorz Zieliński

Członkowi zagraniczni:

Massimo Barozzi (Włochy)
Elspeth Cameron Ritchie (USA)
Nihad El-Ghoul (Palestyna)
Claudia E. Frey (Niemcy)
Anselm Jünemann (Niemcy)
Paweł Kaliński (USA)
Frederic C. Lough (USA)
Marc Morillon (Belgia)
Arnon Nagler (Izrael)
Tomasz Rozmysłowicz (USA)
Marek Rudnicki (USA)
Daniel Schneditz (Austria)
Eugeny Tishchenko (Białoruś)
Mario DamianoToro (Włochy)
Brenda Widerhold (USA)

Redakcja techniczna:

Redaktor prowadząca:
mgr Zuzanna Chodzeńska
Korekta:
APOGEA Mariola Łotysz
Korekta j. angielskiego:
dr hab. n. med. Katarzyna Jobs
Projekt okładki:
Krzysztof Gontarski
Typografia:
Krzysztof Gontarski
DTP:
APOGEA Mariola Łotysz

Adres Redakcji

Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44
tel./faks: +48 261 817 380
e-mail: lekarzwojskowy@wim.mil.pl
lekarzwojskowy.wim.mil.pl

© Copyright by WIM

SPIS TREŚCI

LIST REDAKTORA NACZELNEGO	3
B. Kalicki	
■ PRACE POGLĄDOWE	7
PROFILAKTYKA POEKSPozyCYJNA TĘŻCA W ZRANIENIACH – ZASADY POSTĘPOWANIA	7
Post-exposure prophylaxis of tetanus in cases of injury – rules of conduction	
A. Załęski, E. Kuchar	
ZABURZONA AUTOFAGIA JAKO CZYNNIK ETIOLOGICZNY ZRÓŻNICOWANYCH JEDNOSTEK CHOROBYCH	12
Impaired autophagy as an etiological factor of various disease entities	
A. M. Kocot, B. Wróblewska	
FARMAKOTERAPIA U DZIECI I NIE TYLKO	19
Pharmacotherapy not only in children	
Maria Drożdżik, Marek Drożdżik	
MUCORMYCOSIS AND COVID-19	25
Mukormykoza i COVID-19	
J. Z. Kubiak	
TRENING SYMULACYJNY OPARTY NA RZECZYWISTYCH PRZYPADKACH KLINICZNYCH	28
Simulation training based on real clinical cases	
K. Karwan, M. Pirożyński	
■ PRACE ORYGINALNE	34
BEZPIECZEŃSTWO PONAD WOLNOŚĆ? PRZYMUSOWE SZCZEPIENIA PRZECIWKO COVID-19 JAKO KONTROWERSYJNY ŚRODEK GWARANTOWANIA BEZPIECZEŃSTWA ZDROWOTNEGO	34
Security above freedom? Compulsory vaccinations against COVID-19 as a controversial measure of ensuring health security	
W. Kowalski	
■ OPIS PRZYPADKU	39
PRZEBIEG KLESZCZOWEGO ZAPALENIA MÓZGU NA PODSTAWIE OPISU PRZYPADKU	39
The course of tick-borne encephalitis based on a case report	
A. Rustecka, M. Leszczyńska-Pilich, A. Tomaszewska	

LIST DO REDAKCJI	44
DOTYCZY ARTYKUŁU STANLEY'A W. RACZKA – REFLEKSJE „ZDRAJCY”, OPUBLIKOWANEGO W WYDANIU 2/2021 VOL. 99	44
Regarding Dr. Stanley Raczek S. Golec	
SPRAWOZDANIA	46
53. DOROCZNA KONFERENCJA EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA NEFROLOGII DZIECIĘCEJ	46
Report from 53rd Annual Meeting of European Society for Paediatric Nephrology K. Jobs	
WYWIAD	49
AMULET – NOWY MODEL TELEOPIEKI AMBULATORYJNEJ NAD CHORYMI Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA	49
The AMULET project – a new model of ambulatory telecare of patients with heart failure P. Krzesiński, Z. Chodzeńska	



PROFILAKTYKA POEKSPOZYCYJNA TĘŻCA W ZRANIENIACH – ZASADY POSTĘPOWANIA

Post-exposure prophylaxis of tetanus
in cases of injury – rules of conduction



Andrzej Załęski^{1,2}, Ernest Kuchar³

1. Klinika Chorób Zakaźnych Tropikalnych i Hepatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska
2. X Kliniczny Oddział Zakaźny, Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie, Polska
3. Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Streszczenie: W artykule przedstawiono postępowanie w zranieniach mające na celu zapobieganie rozwojowi tężca. Omówiono epidemiologię i patomechanizm tężca, postacie i objawy kliniczne oraz zasady profilaktyki poekspozycyjnej nieswoistej i swoistej. Artykuł uzupełnia algorytm postępowania.

Abstract: This article presents the management of injuries aimed at preventing tetanus. The epidemiology and pathomechanism of tetanus, clinical forms and symptoms, and non-specific and specific post-exposure prevention principles are discussed. A management algorithm supplements the article.

Słowa kluczowe: szczepienia, szczepionka, zakażenia przyranne, laseczka tężca, antytoksyna.

Key words: immunization, vaccine, wound infections, *Clostridium tetani*, tetanus antitoxin.

DOI 10.53301/lw/145192

Praca wpłynęła do Redakcji: 01.09.2021

Zaakceptowano do druku: 20.12.2021

Autor do korespondencji:

Andrzej Załęski
Klinika Chorób Zakaźnych Tropikalnych i Hepatologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
e-mail: andrzej.zaleski@wum.edu.pl

Wstęp

Tężec jest zagrażającą życiu chorobą neurologiczną wywołaną przez silną neurotoksynę wytwarzaną przez beztlenowe laseczki *Clostridium tetani*. Można jej skutecznie zapobiegać poprzez szczepienia. Z tej przyczyny zachorowania na tężec występują w populacjach nieszczepionych, głównie w ubogich krajach Azji, Afryki Subsaharyjskiej oraz Ameryki Południowej, a częstą ich postacią jest tężec noworodkowy. Według Światowej Organizacji Zdrowia w 2015 roku na całym świecie z powodu tężca zmarło 36.806 osób oraz 19.937 noworodków [1, 2]. Według najnowszych danych pochodzących z 2018 roku globalnie odnotowano 15.103 przypadki tężca, w tym 1803 u noworodków [3]. Dzięki powszechnym szczepieniom w krajach uprzemysłowionych od wielu lat notuje się bardzo niską zapadalność na tę chorobę. Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny w Polsce w 2019 roku zarejestrowano 17, a w 2020 roku jedynie 2 przypadki tężca przyranego (roczna zapadalność odpowiednio 0,01 i 0,04/100 tys. mieszkańców) przy braku zachorowań wśród noworodków [4, 5].

Odporne na warunki zewnątrz zarodniki laseczki tężca występują powszechnie w środowisku, w tym w przewodzie pokarmowym ludzi i zwierząt. Zarodniki mogą kontaminować rany oraz kikut pępowinowy. Przyczyną większości przypadków tężca są drobne skaleczenia i otarcia skóry.

Świetna sytuacja epidemiczna w krajach uprzemysłowionych wynika z powszechnych szczepień oraz efektywnej profilaktyki poekspozycyjnej. Tęzec przyranny zagraża osobom nieszczepionym oraz starszym – z zanikającą odpornością poszczepienną. Grupę ryzyka stanowią także osoby przyjmujące narkotyki drogą dożylną oraz pacjenci w immunosupresji. Śmiertelność w przebiegu uogólnionej postaci tężca sięga 10–70 %, w zależności od wieku chorego i dostępu do leczenia na oddziałach intensywnej terapii. Ozdrowieńcy przez długi czas mogą cierpieć z powodu powikłań neurologicznych.

Postacie kliniczne tężca

Przyczyną rozwoju tężca są zwykle drobne skaleczenia i otarcia skóry, a u małych dzieci przewlekłe zapalenie ucha środkowego, dlatego w 20–50% przypadków nie udaje się zidentyfikować wrót zakażenia. Przebieg kliniczny zależy prawdopodobnie od ilości i tempa wytwarzania toksyny i jest najcięższy: u położnic, w przypadku głębokich ran oraz u osób uzależnionych przyjmujących narkotyki dożylnie [6]. Po okresie wstawnym rozwija się jedna z 4 charakterystycznych, odmiennych postaci klinicznych tężca. Dla postaci miejscowych charakterystyczna jest sztywność mięśni w okolicy zranienia będącego wrotami zakażenia. Jednak objawy miejscowe mogą zapowiadać rozwój tężca uogólnionego – najczęstszej, klasycznej postaci choroby występującej w zdecydowanej większości przypadków (80%). Jej okres wylegania wynosi 3–21

dni, a objawy rozwijają się stopniowo, zwykle przez tydzień, zaczynając się od mięśni żuchwy. Stąd pierwszym objawem jest sztywność. Następnie, skurcze mięśni szkieletowych rozprzestrzeniają się w sposób zstępujący i mogą utrzymywać się przez kilka tygodni. Zwiększa się ich napięcie oraz występują napadowe, silne i bolesne skurcze dużych grup mięśniowych wyzwalane przez różnorodne bodźce czuciowe. Prowadzi to do typowych cech klinicznych jak przeprost mięśni grzbietu (*opisthotonus*) oraz związany ze skurczem mięśni grymas twarzy (*rigor sardonius*) i – co charakterystyczne – bez towarzyszących zaburzeń świadomości [6, 7]. Skurczom towarzyszą objawy ze strony układu wegetatywnego: zaburzenia rytmu serca, termoregulacji i wahania ciśnienia tętniczego. Możliwy jest szybki zgon w następstwie skurczu mięśni krtani (nagłośni) lub przepony. Najrzadsza postać kliniczna, czyli tężec mózgowy, rozwija się w ciągu 1-2 dni w następstwie zranienia głowy lub przewlekłego zapalenia ucha środkowego i zajmuje mięśnie unerwiane przez nerwy czaszkowe. Szczególną postacią jest tężec noworodkowy. Ciężka postać uogólniona rozwija się zwykle w ciągu 3 do 7 dni po porodzie, zwykle w następstwie zakażenia kikuta pępowinowego [8]. Do typowych objawów choroby należą: trudności w karmieniu, zaburzone odruchy ssania i połykania oraz nadmierny krzyk noworodka. Zarówno tężec miejscowy, jak mózgowy mogą wikać się z tężcem uogólnionym [7].

Charakter rany ma duży wpływ na ryzyko rozwoju tężca. Małe ryzyko wiąże się z dobrze ukrwionymi, drobnymi i czystymi zranieniami powierzchownymi, które powstały w warunkach domowych i nie zawierają martwych tkanek. Natomiast do czynników ryzyka rozwoju tężca zalicza się:

- rany miażdżone, głębokie, kłute, postrzałowe, zawierające ciało obce, obficie zanieczyszczone ziemią, odchodami lub śliną, odpadami rzeźniczymi lub zakażone przez bakterie tlenowe (zużywają tlen sprzyjając beztlenowcom), rany ze współistniejącym wstrząsem (niedokrwienie), oparzenia lub odmrożenia,
- rany nieopatrzone w ciągu 24 h,
- zranienie podczas pracy z ziemią (zwłaszcza wzbożoną nawozem naturalnym), np. przy kwiatkach, uprawie warzyw, zajęciach przy zwierzętach gospodarskich (zwłaszcza przy koniach) oraz zranienie narzędziami zanieczyszczonymi ziemią,
- przyjmowanie narkotyków drogą dożylną,
- otyłość (ze względu na słabszą odpowiedź na szczepienie).

Patofizjologia tężca

Laseczki *Clostridium tetani* są nieinwazyjnymi, beztlenowymi bakteriami Gram-dodatnimi, które występują powszechnie na całym świecie, najobficiej w glebie zanieczyszczonej odchodami zwierząt, przede wszystkim koni (saprofity w przewodzie pokarmowym). Wytwarzają przetrwalniki zachowujące żywotność przez dziesiątki lat, odporne na działanie czynników środowiskowych, wysoką temperaturę oraz środki dezynfekcyjne.

Tężec jest zakażeniem przyrannym, które ogranicza się do miejsca wnikięcia. Wrota infekcji zwykle stanowi uszkodzona skóra. W warunkach beztlenowych zarodni-

ki przekształcają się w formę wegetatywną i wytwarzają silną, polipeptydową neurotoksynę (tetanospazminę), która wywołuje objawy tężca. Toksyna blokuje uwalnianie acetylocholino oraz neuroprzekazników hamujących w rdzeniu kręgowym. Rozwój pełnoobjawowego tężca poprzedza okres zwiastunowy cechujący się niepokojem chorego, gorszym samopoczuciem, miernie zwiększonym napięciem mięśni, nasiloną potliwością, bólami głowy, bezsennością a także bólem i parestezjami w okolicy rany. Okres wylęgania tężca uogólnionego wynosi 3–21 dni (śr. 8 dni), a w sporadycznych przypadkach sięga kilku miesięcy. Krótsza inkubacja zazwyczaj wiąże się z cięższym przebiegiem choroby i gorszym rokowaniem [9].

Z racji wspomnianej patofizjologii chory na tężec nie stanowi zagrożenia dla otoczenia, choroba nie przenosi się między ludźmi, ale też nie wytwarza się ochrona populacyjna.

Profilaktyka poekspozycyjna tężca

Profilaktyka poekspozycyjna tężca polega na oczyszczeniu rany (profilaktyka nieswoista) i zastosowaniu swoistej immunoglobuliny przeciw tężcowej (antytoksyny) oraz na szczepieniach. Należy ją przeprowadzić najszybciej, jak to możliwe. Zasada ta dotyczy zarówno profilaktyki swoistej, jak i nieswoistej.

1. Profilaktyka nieswoista

Niezależnie od wywiadu dotyczącego szczepień, każde zranienie wymaga zastosowania profilaktyki nieswoistej polegającej na zaopatrzeniu rany. Ranę należy jak najszybciej oczyścić z zabrudzeń, a w razie potrzeby opracować chirurgicznie, usuwając uszkodzone lub martwicze fragmenty tkanek oraz ciała obce. Należy pamiętać, że zbyt obszerne opracowywanie może być niekorzystne w przypadku głębokich ran kłutych [9]. Następnie, w zależności od ryzyka zachorowania na tężec, należy przystąpić do profilaktyki swoistej.

2. Profilaktyka swoista

Profilaktyka swoista polega na zastosowaniu poekspozycyjnym (profilaktyka czynna) toksoidu tężcowego (anatoksyna tężcowa) albo szczepionki skojarzonej z komponentą tężcową (toksoid) lub ludzkiej immunoglobuliny przeciw tężcowej (antytoksyna – LIT – profilaktyka bierna). Decyzja dotycząca potrzeby zastosowania profilaktyki swoistej oraz jej rodzaju (czynna lub czynno-bierna) zależy od dwóch głównych czynników: stanu uodpornienia przeciwko tężcowi osoby narażonej w czasie ekspozycji (wywiad dotyczący przebytych szczepień) oraz ryzyka zachorowania (rodzaju rany i czasu, który upłynął od zranienia). Istotnym czynnikiem jest również ogólny stan odporności osoby narażonej. Podstawowe zasady postępowania w swoistej profilaktyce poekspozycyjnej tężca przedstawiono w tabeli 1. oraz na załączonym algorytmie z listą kontrolną.

2a. Profilaktyka czynna

Polega na podaniu pojedynczej dawki szczepionki zawierającej toksoid tężcowy (unieczynniona toksyna). Dawka toksoidu jest jednakowa niezależnie od wieku. Osoby

nieszczepione, z niepełnym szczepieniem lub brakiem udokumentowanych szczepień, kontynuują następnie szczepienia u lekarza rodzinnego. Na polskim rynku dostępne są: monowalentne preparaty toksoidu tężcowego (T) oraz szczepionki skojarzone zawierające toksoid tężcowy z toksoidem błoniczym (Td), szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTP oraz dTpa – duża litera D, P w skrócie oznacza odpowiednio większą dawkę toksoidu błoniczego lub antygenów krztuścowych, mała d, p – mniejsze dawki), szczepionka durowo-tężcowa (przeciwko tężcowi i durowi brzusznemu – TyT) a także szczepionki wysoce skojarzone typu „4 w 1”, „5 w 1” i „6 w 1”

przeznaczone dla niemowląt i małych dzieci. Wszystkie wymienione szczepionki zawierają zbliżoną dawkę toksoidu tężcowego. Zgodnie z aktualnym polskim Programem Szczepień Ochronnych (PSO) na 2021 rok w profilaktyce poekspozycyjnej tężca podstawowe znaczenie odgrywiają szczepionki T oraz Td. Jednak zarówno amerykańskie CDC (*Center for Disease Control and Prevention*), jak i AAP (*American Academy of Pediatrics*) zalecają, aby preferencyjnie stosować preparaty zawierające – oprócz toksoidu tężcowego – także komponentę krztuścową, co służy ochronie przed krztuścem [10]. Dotyczy to profilaktyki poekspozycyjnej po zranieniach dzieci od 5 do 7 roku ży-

Tabela 1. Prowadzenie profilaktyki poekspozycyjnej tężca

Historia szczepień pacjenta	Ryzyko wystąpienia tężca	
	Niskie	Wysokie
Nieszczepieni lub niekompletnie szczepieni lub historia szczepień niepewna	Szczepionka tężcowo-błonicza lub tężcowa, następnie kontynuować szczepienie podstawowe (0; 1; 6 miesięcy)	Szczepionka tężcowo-błonicza lub tężcowa i antytoksyna (LIT 250/500 j.m.), następnie kontynuować szczepienie podstawowe (0; 1; 6 miesięcy)
Szczepienie podstawowe lub przypominające – ostatnia dawka więcej niż 10 lat temu	Szczepionka tężcowo-błonicza lub tężcowa – jedna przypominająca dawka	Szczepionka tężcowo-błonicza lub tężcowa – jedna przypominająca dawka i antytoksyna (LIT 250/500 j.m.)
Szczepienie podstawowe lub przypominające – ostatnia dawka 5–10 lat temu	Szczepionka tężcowo-błonicza lub tężcowa – jedna przypominająca dawka	Szczepionka tężcowo-błonicza lub tężcowa – jedna przypominająca dawka
Szczepienie podstawowe lub przypominające – ostatnia dawka mniej niż 5 lat temu	Nie wymaga	Nie wymaga Ewentualnie, gdy szczególnie wysokie ryzyko, należy rozważyć podanie jednej dawki szczepionki tężcowo-błoniczej lub tężcowej

Lista kontrolna i wyjaśnienia do algorytmu „Swoista profilaktyka poekspozycyjna tężca”

Kwalifikacja do profilaktyki swoistej jest dwuetapowa. W pierwszym etapie ocenia się stan uodpornienia pacjenta przeciwko tężcowi w chwili narażenia (przebyte szczepienia), ponieważ aktualne szczepienia pozwalają zrezygnować z profilaktyki swoistej dla osób immunokompetentnych. Następnie, w drugim etapie, ocenia się ryzyko rozwoju tężca na podstawie okoliczności i rodzaju rany i podejmuje decyzję dotyczącą rodzaju profilaktyki swoistej tężca.

1. Ocena stanu zaszczepienia przeciwko tężcowi i ogólnego stanu odporności

- Czy pacjent otrzymał pełne szczepienie przeciwko tężcowi?
- Kiedy otrzymał ostatnią dawkę przypominającą?
- Czy potrafi udokumentować szczepienia lub uprawdopodobnić ich otrzymanie (np. służba wojskowa, uraz zaopatrzony chirurgicznie)?
- Do której grupy należy pacjent?
 - Brak szczepień przeciwko tężcowi, nieszczepieni lub niekompletnie szczepieni lub historia szczepień niepewna.
 - Szczepienie podstawowe lub przypominające – ostatnia dawka 5–10 lat temu.
 - Szczepienie podstawowe lub przypominające – ostatnia dawka mniej niż 5 lat temu.

Ocena ogólnego stanu odporności:

- Czy pacjent ma znacznie obniżoną odporność (zakażenie HIV, SCID, głębokie niedobory przeciwciał)?
 - **Jeśli tak, wysokie ryzyko** – wymagane podanie LIT przy każdym zranieniu

2. Ocena ryzyka rozwoju tężca na podstawie rany

- Czy rana jest czysta, dobrze ukrwiona lub jest to drobne i czyste zranienie powierzchowne powstałe w warunkach domowych i nie zawierające martwych tkanek?
 - **Jeśli tak** – małe ryzyko rozwoju tężca.
- Czy rana jest miażdżona, głęboka, kłuta, postrzałowa, zawiera ciało obce, jest zanieczyszczona ziemią, odchodami lub śliną, odpadami rzeźniczymi lub zakażona przez bakterie tlenowe?
 - **Jeśli tak** – wysokie ryzyko rozwoju tężca.
- Czy pacjent był we wstrząsie w czasie zranienia lub po jego wystąpieniu?
- Czy rana jest następstwem oparzenia lub odmrożenia?
- Czy opatrzenie rany opóźniło się ponad 24 h?
- Czy do zranienia doszło podczas pracy z ziemią np. przy kwiatach, uprawie warzyw, zajęciach przy zwierzętach gospodarskich (zwłaszcza przy koniach)?
- Czy rana została zadana narzędziem zanieczyszczonym ziemią?
- Czy pacjent przyjmuje narkotyki drogą dożylną?
 - **Jeśli tak** – wysokie ryzyko rozwoju tężca.

Tabela 2. Szczepionki z komponentą tężcową zarejestrowane w Polsce, które można zastosować w profilaktyce poekspozycyjnej tężca.

Rodzaj szczepionki		Nazwa handlowa	Uwagi
Szczepionka tężcowa	T	Tetana	Standardowo stosowana
Szczepionka błonniczo-tężcowa	Td	Clodivac	Standardowo stosowana
		Td-pur	W amputko-strzykawce
Szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi	dTdp	Adacel	Przeznaczona dla dzieci od 4 roku życia i dorosłych, w tym ciężarnych
		Boostrix	Przeznaczona dla dzieci od 4 roku życia i dorosłych, w tym ciężarnych
		Tdap – SSI	Przeznaczona dla dzieci od 4 roku życia i dorosłych, w tym ciężarnych
Szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i polio	dT-IPV	Dultavax	Przeznaczona dla dzieci od 7 roku życia i dorosłych, w tym ciężarnych
Szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi i polio	DTPa-IPV	Tetraxim	Przeznaczona dla niemowląt od 2 miesiąca życia do ukończenia 12 roku życia
	dTpa-IPV	Boostrix-Polio	Przeznaczona dla dzieci od 3 roku życia i dorosłych, w tym ciężarnych
Szczepionka durowo-tężcowa*		TyT	Przeznaczona dla dzieci od 6 roku życia i dorosłych do 60 roku życia. W praktyce nie stosowana w profilaktyce poekspozycyjnej

*opakowanie 20-dawkowe

cia oraz młodzieży i dorosłych, którzy w ciągu ostatnich lat (zwykle 5) nie zostali zaszczepieni przeciwko krztuścowi oraz nie mają przeciwwskazań do tego szczepienia [11]. W zależności od zaleceń producenta szczepionkę podaje się głęboko podskórnie lub domięśniowo. W tabeli 2. wymieniono szczepionki zarejestrowane w Polsce do stosowania w profilaktyce tężca [12-18]. Nie uwzględniono preparatów wysoce skojarzonych stosowanych do 3 r. ż. Przy wyborze preparatu należy również uwzględnić charakterystykę produktu leczniczego w zakresie rejestracji dla określonych grup wiekowych.

2b. Profilaktyka swoista bierna

Polega na podaniu immunoglobuliny hiperimmunizowanej zawierającej swoiste przeciwciała wiążące toksynę tężcową. Antytoksynę (LIT) wstrzykuje się głąbo-

ko domięśniowo w dawce 250 j.m. lub 500 j.m., w inną okolicę anatomiczną niż podaną wcześniej szczepionkę. Wielkość dawki nie zależy ani od wieku, ani od masy ciała pacjenta, natomiast jest dostosowana do ryzyka rozwoju tężca. Jeśli rana jest zakażona i nie można jej chirurgicznie opracować w ciągu 24 godzin, rana jest głęboka, cechuje się ograniczonym dostępem tlenu, a także przy niektórych zranieniach m.in. przez zwierzęta (np. ugryzienia, ukąszenia, użądlenia, ukłucia) lub ciała obce (np. rany postrzałowe), to zgodnie z odpowiednią ChPL należy zastosować większą dawkę LIT (500 j.m.). Natomiast w przypadku ran mniejszego ryzyka rozwoju tężca wystarczy podać dwukrotnie mniejszą dawkę LIT (250 j.m.) [19]. Jeśli nie ma dostępu do LIT, dopuszcza się zastosowanie zwykłej immunoglobuliny ludzkiej lub swoistej końskiej immunoglobuliny przeciw tężcowej (preparat niedostępny w Polsce) [9]. Zgodnie z zaleceniami CDC zwykłą immunoglobulinę ludzką (IVIG) należy podać w dawce 0,2-0,4 g/kg mc., jednak warto wspomnieć, że Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (FDA – Food and Drug Administration) nie zaakceptowała takiego postępowania i nie zostało ono również uwzględnione w polskim PSO [10, 20]. Jeżeli występują wskazania do zastosowania swoistej immunoglobuliny przeciw tężcowej, należy ją podać jak najszybciej. Stosuje się ją także u chorych, którzy zgłaszają się do lekarza z opóźnieniem, niezależnie od czasu, jaki upłynął od momentu zranienia. Uzasadnieniem takiego postępowania są jej właściwości lecznicze (immunoglobulinę stosuje się także w leczeniu tężca) oraz możliwy długi okres wylęgania tężca.

3. Profilaktyczna antybiotykoterapia

W profilaktyce tężca nie zaleca się rutynowego stosowania antybiotyków. Wskazana jest natomiast obserwacja rany i zlecenie odpowiedniej antybiotykoterapii w przypadku wystąpienia objawów zakażenia przyranego [20].

Podsumowanie

Ze względu na prowadzenie powszechnych szczepień ochronnych przeciwko tężcowi, poprawę warunków sanitarnych, powszechny dostęp do opieki zdrowotnej oraz rutynowe stosowanie profilaktyki poekspozycyjnej, w krajach rozwiniętych – w tym w Polsce – tężec zdarza się obecnie sporadycznie. Jednak pomimo korzystnej sytuacji epidemiologicznej należy pamiętać, że zarodniki tężca występują powszechnie w środowisku, a w przypadku rozwoju tężca śmiertelność sięga w Polsce 30%. Ponadto u ozdrowieńców często występują trwałe powikłania, które znacznie pogarszają jakość życia [21]. W przypadku narażenia na zachorowanie należy rutynowo zastosować zarówno skuteczną, nieswoistą profilaktykę poekspozycyjną, która polega na zaopatrzeniu rany, jak też profilaktykę swoistą: bierną – polegającą na podaniu antytoksyny LIT lub czynną – polegającą na podaniu szczepionki zawierającej toksoid tężcowy. Profilaktykę poekspozycyjną tężca należy przeprowadzić jak najszybciej, zaraz po ocenie ryzyka zakażenia. Osoby zaszczepione przeciwko tężcowi, w ramach profilaktyki poekspozycyjnej, powinny kontynuować szczepienia przeciwko tężcowi zgodnie z zaleceniami zapisanymi w aktualnym Programie Szczepień Ochronnych.

Piśmiennictwo

1. WHO Maternal and Neonatal Tetanus Elimination. www.who.int/immunization/diseases/MNTE_initiative/en/
2. Kyu HH, Mumford JE, Stanaway JD, Barber RM, Hancock JR, Vos T, Murray CJ, Naghavi M. Mortality from tetanus between 1990 and 2015: findings from the global burden of disease study 2015. *BMC Public Health*. 2017 Feb 8;17 (1): 179. doi: 10.1186/s12889-017-4111-4.
3. Global and regional immunization profile https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gsgloprofile.pdf?ua=1
4. NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2020 roku oraz w porównywalnym okresie 2019 roku. wwwold.pzh.gov.pl/old-page/epimeld/2020/INF_20_12B.pdf
5. NIZP-PZH. Szczepionka przeciw tężcowi. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/tezec/>
6. Yen LM, Thwaites CL. Tetanus. *Lancet*. 2019 Apr 20; 393 (10181): 1657-1668. doi: 10.1016/S0140-6736 (18) 33131-3.
7. Rhinesmith E, Fu L. Tetanus Disease, Treatment, Management. *Pediatr Rev*. 2018 Aug; 39 (8): 430-432. doi: 10.1542/pir.2017-0238.
8. Flisiak R, Szetela B, Mrukowicz J. Choroby zakaźne. Tęžec. (W:) Gajewski P (red.): *Interna Szczeklika*. Kraków, Medycyna Praktyczna. 2018: 2396–2398
9. AAP: Red Book. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. Wyd. 30, AAP, 2015 www.redbook.solutions.aap.org
10. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 22 grudnia 2020 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021. Dz. U. Ministra Zdrowia, poz. 117.
11. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine in adults aged 65 years and older – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2012; 61: 468–470
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tetana
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Clodivac
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Td-pur
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego DTP – Szczepionka błonniczo-tężcowo-krztuścowa adsorbowana
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Adacel
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Boostrix
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tdap szczepionka SSI
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Igantet 250
20. CDC. Tetanus. www.cdc.gov/tetanus/clinicians.html
21. Zieliński A: Tęžec w 2000 roku. *Przeg. Epidemiol.* 2002; 56: 335–338



ZABURZONA AUTOFAGIA JAKO CZYNNIK ETIOLOGICZNY ZRÓŻNICOWANYCH JEDNOSTEK CHOROBY

Impaired autophagy as an etiological factor of various disease entities



Aleksandra Maria Kocot¹, Barbara Wróblewska¹

1. Zakład Immunologii i Mikrobiologii Żywności, Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie

Aleksandra Maria Kocot –  0000-0003-0578-2673

Barbara Wróblewska –  0000-0002-7383-7819

Streszczenie: Autofagia jest konserwatywnym procesem polegającym na lizosomalnym trawieniu uszkodzonych organelli komórkowych, patogenów i niefunkcjonalnych białek, co warunkuje utrzymanie równowagi komórkowej. Proces ten stanowi alternatywne źródło energii dla komórki w warunkach stresowych indukowanych głodem, czynnikami chemicznymi czy niedotlenieniem. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie autofagią, a jej dysfunkcjonalność uznawana jest za jeden z czynników sprzyjających rozwojowi zróżnicowanych jednostek chorobowych. Prawdopodobieństwo występowania chorób, takich jak nowotwory, choroby układu sercowo-naczyniowego czy choroby neurodegeneracyjne wzrasta wraz z wiekiem, a proces autofagii ulega hamowaniu w starzejącym się organizmie, co dodatkowo wskazuje na udział upośledzonej autofagii w patogenezie wielu chorób. W związku z tym, działania ukierunkowane na modyfikację szlaków związanych z autofagią wskazywane są jako potencjalne narzędzie terapeutyczne. W niniejszym przeglądzie prezentujemy wybrane choroby, których przyczyną upatruje się w zaburzonej autofagii, wskazujemy także potencjalne możliwości terapeutyczne oraz podkreślamy dychotomiczną rolę autofagii, szczególnie w procesie nowotworzenia.

Abstract: Autophagy is a conservative process of lysosomal digestion of damaged cell organelles, pathogens and non-functional proteins, which determines the maintenance of cellular balance. This process is an alternative source of energy for the cell under stress conditions induced by starvation, chemical factors or hypoxia. In recent years, the interest in autophagy has increased, and its dysfunctionality is considered to be one of the factors contributing to the development of various disease entities. The likelihood of diseases such as cancer, cardiovascular diseases or neurodegenerative diseases increases with age, and the process of autophagy is inhibited in an aging body, which further indicates the involvement of impaired autophagy in the pathogenesis of many diseases. Therefore, activities aimed at modifying the pathways related to autophagy are indicated as a potential therapeutic tool. In this review, we present selected diseases, the causes of which are believed to be disturbed autophagy, indicate potential therapeutic possibilities and emphasize the dichotomous role of autophagy, especially in the neoplastic process.

Słowa kluczowe: autofagia, choroby związane z autofagią, upośledzona autofagia.

Key words: autophagy, autophagy-related diseases, impaired autophagy.

DOI 10.53301/lw/143317

Praca wpłynęła do Redakcji: 05.10.2021

Zaakceptowano do druku: 25.10.2021

Autor do korespondencji

dr Aleksandra M. Kocot
Zakład Immunologii i Mikrobiologii Żywności,
Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności
Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie
ul. Tuwima 10, 10-748 Olsztyn
tel.: +48 692 295 176
e-mail: a.kocot@pan.olsztyn.pl

Wstęp

Autofagia jest konserwatywnym procesem zachodzącym we wszystkich komórkach eukariotycznych – od drożdży, gdzie została zaobserwowana i opisana po raz pierwszy, po komórki ludzkie [1, 2]. Nazwa procesu pochodzi z języka greckiego i dosłownie oznacza „samozjadanie” [3]. Autofagia polega na lizosomalnej degradacji uszkodzonych i nieprawidłowo sfałdowanych białek, organelli komór-

kowych oraz patogenów [2]. Istotą autofagii jest oddzielenie składników komórki od cytoplazmy, otoczenie ich błoną i zamknięcie w pęcherzyku nazywanym autofagosomem lub wakuolą autofagiczną [4]. Fuzja autofagosomu z lizosomem tworzy autofagolizosom, w którym pod wpływem działania enzymów trawiennych dochodzi do rozkładu jego zawartości do aminokwasów, cukrów, kwasów tłuszczowych i nukleotydów, które mogą zostać wykorzystane jako alternatywne źródło energii dla komórki

w warunkach stresowych lub stanowić materiał budulcowy do syntezy nowych struktur [5, 6]. Aktywacja autofagii zachodzi w warunkach stresu komórkowego, który może być indukowany przez takie czynniki jak: głodzenie, stres chemiczny czy hipoksja (niedotlenienie) [7]. Pierwsze informacje na temat autofagii pochodzą z lat 60. XX wieku, a późniejsze, intensywne badania nad procesem autofagii zaowocowały przyznaniem Nagrody Nobla Yoshinori Ohsumi w 2016 roku za badania nad mechanizmem autofagii. Obecnie autofagia, jako proces tzw. samooczyszczania się komórek, uznawana jest za wyznacznik zdrowia i długowieczności. W ostatnich latach obserwuje się wzrost doniesień naukowych wykazujących związek pomiędzy upośledzoną autofagią a zróżnicowanymi jednostkami chorobowymi, stąd rosnące zainteresowanie procesem i poszukiwaniem sposobów, które mogłyby go wywołać.

Klasyfikacja autofagii

Jak dotąd opisano trzy główne typy autofagii: mikroautofagię, autofagię zależną od białek opiekuńczych (chaperonów) oraz makroautofagię [8]. Podział ten jest uzależniony od sposobu, w jaki składniki przeznaczone do degradacji są dostarczane do lizosomów [9]. Najprostszym rodzajem autofagii jest mikroautofagia, która polega na bezpośrednim wchłanianiu materiału przeznaczonego do trawienia przez lizozym. Autofagia zależna od białek opiekuńczych (ang. *chaperone-mediated autophagy*, CMA) odznacza się występowaniem charakterystycznej sekwencji aminokwasowej (KFERQ, Lys-Phe-Glu-Arg-Gln) w cząsteczce substratu [10]. Ten pentapeptyd w uszkodzonych białkach oddziałuje z białkami opiekuńczymi Hsc 70 (ang. *heat shock cognate 70 kDa*) i dopiero w postaci tego kompleksu białko kierowane jest do lizosomu, gdzie łączy się z receptorem LAMP 2A (ang. *lysosome associated membrane protein type 2A*), co umożliwia jego przemieszczenie i hydrolizę [11]. Makroautofagia z kolei jest rodzajem autofagii, który najczęściej bywa definiowany jako autofagia [12]. Makroautofagia zasadniczo przebiega w czterech etapach, na które składają się: inicjacja, wydłużenie fagoforu, dojrzewanie autofagosomu, fuzja autofagosomu z lizosomem i degradacja zawartości przez enzymy proteolityczne [11]. Autofagia jest zarządzana antagonistycznie przez AMPK (kinaza białkowa aktywowana przez AMP) i mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*), które działają jak komórkowe indykatory składników odżywczych [13]. Fosforylacja Ulk1 przez AMPK powoduje aktywację autofagii, z kolei mTOR hamuje proces [14]. Przebieg całego procesu kontrolowany jest przez specyficzne białka Atg [15]. Kluczową rolę w inicjowaniu autofagii i tworzeniu autofagosomów pełni beklina 1 (homolog drożdżowego białka Atg 6) i PI3K klasy III (ang. *phosphoinositide 3-kinase class III*). W kolejnych etapach beklina 1 aktywuje inne białka Atg, co skutkuje wydłużaniem pęcherzyka [14]. Jednym z ważniejszych etapów podczas przebiegu autofagii jest konwersja cytozolowego LC-3 (LC3-I; lekkie łańcuchy białka związanego z mikrotubulami, light chain 3) do postaci związanej z błoną wewnętrzną pęcherzyka autofagicznego LC3-II, który jest uznany za główny marker autofagii [14, 16].

Choroby związane z upośledzoną autofagią

Wszystkie choroby związane z upośledzoną autofagią łączy wspólna cecha – w ich przebiegu obserwuje się na-

gromadzenie uszkodzonych organelli komórkowych i/lub dysfunkcyjnych białek, co zaburza homeostazę komórkową. Nagromadzenie tych elementów może następować w wyniku zaburzenia końcowych etapów autofagii, co w obrazach mikroskopowych obserwowane jest jako nagromadzenie struktur charakterystycznych dla tego procesu – wakuoli autofagicznych (ang. *autophagic vacuoles*, AV), ciał wtrętowych (ang. *inclusion bodies*, IB) lub ciał wielopęcherzykowych (ang. *multi-vesicular bodies*, MVB) [17, 18]. Progres w badaniach nad autofagią nastąpił wraz z badaniami asocjacyjnymi całego genomu (ang. *genome-wide association studies*, GWAS), co pozwoliło na identyfikację genów związanych z autofagią [19]. W ostatnich latach wykazuje się coraz więcej jednostek chorobowych, które są związane z dysfunkcyjną autofagią. Wśród tych chorób wymienić można m. in.: choroby zapalne jelit, choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby neurodegeneracyjne, cukrzycę, otyłość oraz nowotwory [1, 20].

Choroby zapalne jelit

Choroby zapalne jelit (ang. *inflammatory bowel diseases*, IBD) to przewlekłe choroby układu pokarmowego przebiegające z okresami zaostrzenia i remisji [21]. Wśród nieswoistych chorób zapalnych jelit najczęściej wymienia się dwa główne typy – chorobę Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's disease*, CD) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. *ulcerative colitis*, UC) [22]. CD charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem w obrębie ściany przewodu pokarmowego i może dotyczyć każdego z jego odcinków [11], podczas gdy UC obejmuje końcowy fragment przewodu pokarmowego [23]. Czasami, gdy stan zapalny dotyczy okrężnicy, rozróżnienie i rozpoznanie choroby jest niemożliwe i wówczas mówi się o nieokreślonym zapaleniu okrężnicy (IBD unclassified, IBDU) [11]. Choroby zapalne jelit mają zróżnicowaną etiologię, jednak najczęściej wskazuje się czynniki środowiskowe, genetyczne, zaburzoną autofagię i dysbiozę [11, 24]. Do postępu w diagnostyce IBD przyczyniły się osiągnięcia GWAS. Wśród genów związanych z autofagią, których mutacje przyczyniają się do wystąpienia IBD, wymienić można ATG16L, IRGM i LRRK2 [25]. Białko Atg 16L odgrywa kluczową rolę w procesie autofagii, ponieważ uczestniczy w tworzeniu autofagosomu [26]. Najbardziej znaną modyfikacją związaną z dysfunkcyjną autofagią w przebiegu IBD jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism*, SNP), polegający na substytucji treoniny na alaninę w pozycji 300 (T300A), co dwukrotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia CD [27, 28]. Zmiana ta skutkuje zakłóceniem aktywności komórek Panetha i komórek kubkowych, co powoduje zaburzenie autofagii ukierunkowanej na eliminację patogenów, nazywanej ksenofagią [29, 30]. Poza utrudnioną eliminacją patogenów, mutacje w genie ATG16L powodują wzrost wydzielania cytokin prozapalnych przez komórki Panetha, zwiększoną sekrecję interleukiny-1 β (IL-1 β) i interleukiny-18 (IL-18) oraz reaktywnych form tlenu (RFT) przez makrofagi na skutek oddziaływania lipopolisacharydu (LPS) [31]. Zatem mutacje w obrębie genu ATG16L przyczyniają się do wywołania nasilonego stanu zapalnego. Kolejnym genem związanym z autofagią, wpływającym na rozwój IBD, jest IRGM kodujący białko M (*immunity-related GTPase family M protein*, IRGM) [32]. Białko to odpowiada za dojrzewanie autofagosomu oraz uczestniczy w procesie eliminacji patogenów z komórek

ssaczach. Przeprowadzone dotychczas badania wykazały niejednoznaczne wyniki odnośnie związku pomiędzy polimorfizmami tego genu a fenotypem CD [33, 34]. Wykazano natomiast zależność mutacji w genie *IRGM* a występowaniem UC [34]. Dla kolejnego genu, *LRK2* (ang. *leucine-rich repeat kinase 2*), wykazano, że jego polimorfizm jest związany z występowaniem CD [35]. Zwiększoną ekspresję genu zaobserwowano u pacjentów ze zdiagnozowanym CD [36]. Co ciekawe, w porównaniu z innymi genami związanymi z autofagią, w przypadku *LRK2* ekspresja obserwowana jest w leukocytach obecnych w blaszce właściwej, a nie w komórkach nabłonka jelitowego [37].

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Ciągłość pracy serca utrzymywana jest dzięki energii (ATP) syntetyzowanej w mitochondriach. Selektowny rodzaj autofagii, polegający na degradacji tych struktur, określany jest mianem mitofagii, a upośledzenie tego procesu ma związek z różnymi zaburzeniami pracy mięśnia sercowego [38, 39]. Szczególną rolę autofagii wykazano w przypadku niewydolności serca, proteinopatii, niedokrwienia i reperfuzji, gdzie dochodzi do uszkodzenia białek na skutek oddziaływania stresu oksydacyjnego [14, 40]. Badania przeprowadzone na myszach wykazały, że niedobory białka Atg 5 przyczyniały się do nagromadzenia poliubikwitynowanych białek, mitochondriów, zwiększenia stresu siateczki śródplazmatycznej, zmiany struktury sarkomerów i obumierania komórek mięśnia sercowego [39]. Nagromadzenie białka p62/SQSTM1 i białek poliubikwitynowanych zostało z kolei skorelowane z występowaniem miażdżycy i obserwacje te dotyczyły modeli mysich, jak również ludzi z rozpoznaną miażdżycą [41]. W innym badaniu zaobserwowano związek autofagii i mitofagii z niewydolnością serca i zwężeniem aorty – początkowo procesy były aktywowane, jednak na skutek zmniejszenia skuteczności pracy mitochondriów i postępującej niewydolności serca, uległy zahamowaniu [42]. Znana jest również terapeutyczna rola autofagii w różnych schorzeniach układu sercowo-naczyniowego. Wykazano m. in. zmniejszenie przerostów kardiomiocytów w przebiegu przerostu mięśnia sercowego w wyniku leczenia soforikozydem, który aktywował szlak AMPK/mTORC1, indukując proces autofagii [43]. Innym przykładem jest zastosowanie metforminy, która poprzez blokadę szlaku aktywującego autofagię, zależną od kinazy AMP, zmniejszała rozwój niewydolności serca [44].

Choroby neurodegeneracyjne

Prawdopodobieństwo wystąpienia chorób neurodegeneracyjnych wzrasta z wiekiem i jest spowodowane zmianami, takimi jak: stres oksydacyjny, uszkodzenia mitochondriów, niedobory energii, nadmierna aktywacja receptorów glutaminianu i zaburzona homeostaza [45]. Większość chorób neurodegeneracyjnych spowodowana jest nagromadzeniem specyficznych białek, charakterystycznych dla danej choroby [46, 47]. Akumulacja białek wynika z postępujących w wyniku starzenia, upośledzonych mechanizmów ich degradacji, z włączeniem procesu autofagii [48]. Akumulacja białek może doprowadzić do zaburzenia przepływu impulsu nerwowego pomiędzy synapsami, a nawet powodować śmierć komórek nerwowych [46, 47]. Do najczęściej diagnozowanych chorób

neurodegeneracyjnych zaliczamy chorobę Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*, AD) i chorobę Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*, PD), w przebiegu których stwierdza się nagromadzenie autofagosomów i uszkodzonych białek [49]. Choroba Alzheimera polega na progresującej utracie synaps w korze mózgowej i hipokampie, co skutkuje zaburzeniami pamięci i pogorszeniem funkcji poznawczych [50]. Etiologia choroby nie jest do końca znana. Najczęściej pojawiające się koncepcje wskazują na nagromadzenie amyloidu-beta (amyloid- β , A β) i akumulację białka tau [51, 52]. Amyloid- β kumuluje się w postaci blaszek amyloidowych (ang. *amyloid plaques*), natomiast białko tau odkłada się wewnątrzneuronowo, tworząc tzw. splątki neurofibrilarne (ang. *neurofibrillary tangles*) [53]. Zaburzenie procesu autofagii wskazywane jest jako główna przyczyna nagromadzenia tych struktur, wobec czego podejmowane są próby wykorzystania strategii ukierunkowanych na aktywację procesu autofagii, jako narzędzia terapeutycznego w leczeniu choroby Alzheimera [54]. Wykazano na przykład, że zastosowanie rapamycyny (inhibitor kinazy mTOR, aktywator autofagii) hamowało agregację amyloidu- β i białka tau oraz poprawiało funkcje poznawcze, jednak efekt ten obserwowano jedynie we wczesnych stadiach rozwoju choroby [55, 56]. Choroba Parkinsona spowodowana jest akumulacją α -synukleiny i degeneracją neuronów dopaminergicznych [57]. Główne objawy choroby to: zaburzenie funkcji motorycznych, zaburzenia snu, zmiany nastroju i obniżenie funkcji poznawczych [58]. Pomimo, że mechanizmy wywołujące chorobę są wciąż niejasne, GWAS pozwoliły na identyfikację licznych genów związanych z upośledzoną autofagią i występowaniem choroby Parkinsona [59].

Cukrzyca

Cukrzyca, pomimo różnic występujących pomiędzy cukrzycą typu I i II, charakteryzuje się brakiem utrzymania homeostazy glukozy, co spowodowane jest niewydolnością komórek β trzustki [60]. W uproszczeniu – trzustka produkuje mniejsze ilości insuliny, co wywołuje hiperglikemię. Przyczyną zaburzonego funkcjonowania komórek β jest stres siateczki śródplazmatycznej i stres oksydacyjny [61]. Kluczową rolę w utrzymaniu funkcjonowania komórek β trzustki odgrywa autofagia [62]. Zależność pomiędzy zahamowaną autofagią a zaburzonym funkcjonowaniem komórek β wykazano w badaniu, w którym wykorzystano myszy z nokautem genu *ATG 7* [63]. Zaobserwowano zmniejszone wydzielanie insuliny i upośledzoną tolerancję glukozy w komórkach znokautowanych myszy, co wyraźnie wskazuje na udział dysfunkcjonalnej autofagii w patogenezie cukrzycy. W innym badaniu zastosowano otyłe myszy z cukrzycą i wykazano zaburzoną autofagię oraz śmierć komórek β trzustki [64]. Po zastosowaniu postu przerywanego (ang. *intermittent fasting*, IF), zaobserwowano aktywację autofagii i złagodzenie przebiegu cukrzycy indukowanej otyłością. Wykazanie związku pomiędzy zahamowaną autofagią a rozwojem cukrzycy, spowodowało rozwój metod ukierunkowanych na indukcję autofagii w leczeniu cukrzycy. Jednym ze skutecznych sposobów łagodzenia przebiegu cukrzycy są zalecenia dietetyczne. Wykazano, że dieta naśladująca post (ang. *fast mimicking diet*, FMD) powoduje regenerację komórek β trzustki w mysim modelu cukrzycy typu I i II [65]. Wysoką skutecznością w leczeniu cukrzycy odznacza się np. metformina, będąca mimetykiem insuliny. Wykaza-

no, że metformina aktywuje autofagię w komórkach β i hamuje apoptozę podczas lipotoksyczności w modelu *in vitro* [66]. Co ciekawe, w odniesieniu do cukrzycy, zaobserwowano różnicowany efekt zastosowania rapamycyny. Z jednej strony wykazano, że zastosowanie tego aktywatora autofagii przyczynia się do zmniejszenia przyrostu masy ciała i zmniejszenia poziomu glukozy we krwi u gryzoni karmionych dietą wysokotłuszczową [67, 68], z drugiej natomiast wykazano zwiększoną oporność na insulinę i pogorszenie funkcji trzustki nawet wtedy, gdy dochodziło do aktywacji autofagii [69].

Otyłość

Otyłość i jej konsekwencje w postaci zwiększonego ryzyka wystąpienia cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, chorób układu sercowo-naczyniowego czy nowotworów stanowią problem globalny [70]. Nadmierna ilość tłuszczu zlokalizowana poza tkanką tłuszczową np. w komórkach wątroby czy mięśniach szkieletowych, może prowadzić do uszkodzenia tych tkanek lub wywołać lipotoksyczność układową na skutek wysokiego poziomu wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy [71, 72]. Jednym z czynników aktywujących autofagię jest głód, zatem nadmiar kalorii, charakteryzujący sposób żywienia osób otyłych, prowadzi do zaburzenia tego procesu. Badania wykazały, że nadmierna podaż kalorii może przyczyniać się do zahamowania autofagii poprzez stymulację negatywnego regulatora autofagii, jakim jest kinaza mTOR [73]. Badania przeprowadzone na myszach pokazały, że u otyłych myszy autofagia jest hamowana na skutek zmniejszenia ekspresji genów związanych z autofagią – *ATG5* i *ATG7* [74]. Z drugiej strony nie brakuje doniesień naukowych wskazujących na nagromadzenie autofagosomów w wątrobie i adipocytach otyłych myszy i ludzi, co potencjalnie wskazuje na aktywację procesu autofagii [75]. Otyłość jest wskazywana jako jeden z czynników wywołujących stres siateczki śródplazmatycznej w wątrobie, a stres ten jest jednym z czynników aktywujących autofagię. Wydaje się więc możliwe, że autofagia jest indukowana w celu przywrócenia homeostazy zaburzonej przez nadmierną masę ciała [74, 76]. Sprawnie przebiegająca autofagia powinna jednak skutkować zużyciem substratów autofagicznych, takich jak kropelki lipidów i agregaty białkowe, a w wielu badaniach wykazano ich akumulację w komórkach i tkankach [75, 77]. Zwiększona produkcja i nagromadzenie autofagosomów wskazuje na aktywację autofagii przy jednoczesnym zmniejszeniu efektywności tego procesu [78]. Niejasną kwestię autofagii w tkance tłuszczowej próbowano wyjaśnić w badaniach ukierunkowanych na funkcje lizosomów i proteaz w modelu *in vitro* i *in vivo* [79]. Autorzy wykazali, że w patologicznej tkance tłuszczowej dochodziło do przyspieszonego powstawania autofagosomów, jednak w dalszych etapach przepływ autofagiczny był hamowany, co skutkowało kumulacją autofagosomów. Uzyskane wyniki wskazują na nieefektywny proces autofagii zachodzący w tkance tłuszczowej.

Nowotwory

W odniesieniu do nowotworów autofagia wzbudza największe kontrowersje. Z jednej strony, jest kluczowym procesem dla wzrostu komórek i transformacji nowotworowej, z drugiej natomiast przyczynia się do śmierci komó-

rek nowotworowych [80]. Pierwsze doniesienia na temat udziału autofagii w procesie nowotworzenia pojawiły się w roku 1999, gdy wykazano, że aktywność bekliny 1 wpływa na supresję nowotworu [81]. Badania wykazały, że delecja genu kodującego beklinę 1 skorelowana była z rozwojem nowotworu piersi, jajnika i prostaty, a jego zmniejszoną ekspresję zaobserwowano w nowotworach piersi, jajnika i mózgu [81, 82, 83]. W badaniach wykazano, że mutacja genu kodującego beklinę prowadziła do zahamowania autofagii i wzrostu podatności na nowotwory [84, 85]. W innych badaniach wykazano, że białko p62 (białko selektywne dla autofagii) uczestniczyło w kontrolowaniu procesu nowotworzenia [86]. Zaobserwowano, że w modelu mysim nagromadzenie białka p62 skutkowało zaburzeniem procesu autofagii. Niejasna jest rola autofagii w rozwoju nowotworu jelita grubego. Z jednej strony wykazano, że w zaawansowanym stadium nowotworu dochodzi do nadekspresji LC3-II (markera autofagii), co wskazuje na wysoką aktywność procesu [86], w innych badaniach wykazano natomiast zmniejszoną ekspresję genu *ATG 5* aktywującego autofagię [87]. W badaniach nad nowotworem trzustki wykazano, że nasilona autofagia sprzyja rozwojowi komórek rakowych, dostarczając nie tylko energii niezbędnej do progresji procesu nowotworzenia, ale również dostarcza substratów, takich jak białka, kwasy nukleinowe i lipidy, które pozwalają na zwiększenie biomasy komórek nowotworowych [88]. Wydaje się, że rola autofagii w procesie nowotworzenia uzależniona jest od stopnia zaawansowania choroby. Początkowo autofagia degradowała uszkodzone organelle i białka, zapobiegając rozwojowi nowotworu, jednak w zaawansowanych stadiach rozwoju guza, autofagia pozwala na adaptację do niekorzystnych czynników, takich jak hipoksja i pozwala na progresję choroby [89, 90].

Sposoby aktywacji autofagii

Sprawnie działająca autofagia postrzegana jest jako wyznacznik zdrowia. Eliminacja uszkodzonych organeli komórkowych i dysfunkcyjnych białek sprzyja utrzymaniu homeostazy i przeciwdziała chorobom, co przyczynia się również do opóźnienia procesu starzenia. Efekty ogólnoustrojowe, sprzyjające długowieczności, udowodniono u myszy, robaków i much [91], jednak w ostatnich latach wzrasta zainteresowanie sposobami, które mogą aktywować ten proces również u ludzi. Jednym z czynników indukujących autofagię jest stres głodowy, w związku z czym na popularności zyskują różne modele żywieniowe oparte o restrykcje kaloryczne. Proautofagiczny efekt deficytów energetycznych polega na antagonizacji aktywności AMPK/mTOR, które są komórkowymi czujnikami dostępności składników odżywczych [13]. Aby autofagia została aktywowana, konieczne jest również wykorzystanie zapasów glikogenu zmagazynowanego w wątrobie i mięśniach, dlatego za czas konieczny do wywołania procesu uznaje się 72h [92]. Trzydniowe głodówki stanowią jednak zbyt duże wyzwanie dla konsumentów, w związku z czym opracowano różne modele żywieniowe naśladujące post [93]. Najbardziej popularnym protokołem jest post przerywany (ang. *intermittent fasting*, IF), polegający na następujących po sobie okresach postu i tzw. „okien żywieniowych”. Najczęstszy schemat IF opiera się na 16h postu, po czym następuje 8h okres, w którym można spożywać posiłki [94]. Inne strategie odżywiania oparte na naprzemiennych okre-

sach głodówki i czasie spożywania posiłków to np.: ADF (ang. *alternate days fasting*), FMD (ang. *fast mimicking diet*), TRD (ang. *time restriction diet*) [95, 96]. Przykładem dietetycznego aktywowania autofagii jest stosowanie diety ketogenicznej (ang. *ketogenic diet*, KD), w której dzienna podaż węglowodanów ogranicza się do około 5-10% kaloryczności diety lub ich ilość jest mniejsza niż 50 g dziennie [97]. Podczas niedoboru glukozy, przemianom energetycznym ulegają tłuszcze, organizm przechodzi w stan ketozy, a główne źródło energii stanowią ciała ketonowe, które są wykorzystywane przez organizm również podczas głodzenia [96]. Związek pomiędzy dietą ketogeniczną a indukcją procesu autofagii wykazano m. in. w badaniach na myszach, gdzie u osobników karmionych dietą wysokotłuszczową zaobserwowano wzrost ekspresji LC3-II i bekliny 1, co świadczy o aktywacji procesu autofagii [98]. Rosnące zainteresowanie autofagią sprawiło, że zidentyfikowano substancje biologicznie aktywne, które są w stanie wpłynąć na ten proces. Właściwości takie posiadają m.in. kurkumina i resweratrol. Udział kurkuminy w aktywacji szlaków autofagicznych wykazano m.in. podczas badań na ludzkich komórkach raka okrężnicy (HCT116) oraz mysich fibroblastach embrionalnych (MEF) [99]. Resweratrol z kolei okazał się przyczyniać do degradacji płytek amyloidowych u myszy, wskazując na potencjalnie terapeutyczny efekt w chorobie Alzheimera [100]. Również aktywność fizyczna wykazuje właściwości stymulujące autofagię. Znane są badania, w których oceniono wpływ treningu wytrzymałościowego na aktywację procesu autofagii u myszy w zależności od tego czy trening wykonywano na czczo, czy po posiłku. Wykazano, że autofagia była aktywowana w obu przypadkach, o czym świadczył wzrost markerów autofagii. Warto podkreślić, że nasilenie autofagii było większe, gdy wysiłek fizyczny odbywał się na czczo [101].

Podsumowanie

Rosnące w ostatnich latach zainteresowanie autofagią wynika z jej udziału w etiopatogenezie szerokiego spektrum chorób, do których należą m. in.: choroby zapalne jelit, choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby neurodegeneracyjne, cukrzyca, otyłość czy nowotwory. Autofagia, jako proces samooczyszczania i recyklingu komórkowego, utrzymuje homeostazę organizmu a eliminacja szkodliwych lub wadliwych komponentów, takich jak patogeny czy dysfunkcyjne białka, zapewnia prawidłowe funkcjonowanie komórek i tkanek. Zmniejsza to prawdopodobieństwo występowania chorób związanych ze starzeniem się. W związku z tym, że aktywność autofagii zmniejsza się wraz z wiekiem, poszukiwane są sposoby jej aktywowania. Sama autofagia bywa określana jako proces hamujący starzenie się i sprzyjający długowieczności. Za podejścia behawioralne sprzyjające wywołaniu autofagii uważa się restrykcje żywieniowe, takie jak zmniejszenie spożywanych kalorii, okresowe posty czy zmniejszoną podaż węglowodanów. Autofagii sprzyja również aktywność fizyczna, a także niektóre grupy produktów bogate w związki biologicznie aktywne, takie jak chociażby kurkumina czy resweratrol. Pomimo przypisywania autofagii szeregu korzyści prozdrowotnych, należy pamiętać, że jest to proces dychotomiczny i zarówno jej upośledzenie, jak i nadmierna aktywacja nie sprzyjają zachowaniu zdrowia.

Piśmiennictwo

1. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. 2008; 132 (1): 27–42
2. Kim S, Eun H, Jo EK. Roles of autophagy-related genes in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Cells*. 2019; 8: 77
3. Yang Z, Klionsky DJ. Eaten alive: a history of macroautophagy. *Nat Cell Biol*. 2010; 12 (9): 814–822
4. Feng Y, He D, Yao Z, Klionsky DJ. The machinery of macroautophagy. *Cell Res*. 2014; 24 (1): 24–41
5. Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell*. 2004; 6: 463–477
6. Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*. 2011; 147: 728–741
7. Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell*. 2010; 40 (2): 280–293
8. Larabi A, Barnich N, Nguyen HTT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy*. 2020; 16 (1): 38–51
9. Nie T, Zhu L, Yang Q. The classification and basic processes of autophagy. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1208: 3–16
10. Kaushik S, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy: a unique way to enter the lysosome world. *Trends Cell Biol*. 2012; 22 (8): 407–417
11. Hooper KM, Barlow PG, Henderson P, Stevens C. Interactions between autophagy and the unfolded protein response: Implications for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019; 25 (4): 661–671
12. Lassen KG, Xavier RJ. Mechanisms and function of autophagy in intestinal disease. *Autophagy*. 2018; 14 (2): 216–220
13. González A, Hall MN, Lin SC, Hardie DG. AMPK and TOR: The yin and yang of cellular nutrient sensing and growth control. *Cell Metab*. 2020; 31 (3): 472–492
14. Nishida K, Kyo S, Yamaguchi O, Sadoshima J, Otsu K. The role of autophagy in the heart. *Cell Death Differ*. 2009; 16 (1): 31
15. Baxt LA, Xavier RJ. Role of Autophagy in the Maintenance of Intestinal Homeostasis. *Gastroenterology*. 2015; 149 (3): 553–562
16. Sun Q, Fan W, Chen K, et al. Identification of Barkor as a mammalian autophagy-specific factor for Beclin 1 and class III phosphatidylinositol 3-kinase. *PNAS*. 2008; 105 (49): 19211–19216
17. Cataldo AM, Hamilton DJ, Barnett JL, et al. Properties of the endosomal-lysosomal system in the human central nervous system: disturbances mark most neurons in populations at risk to degenerate in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 1996; 16 (1): 186–199
18. Steele J, Lachenmayer ML, Ju S, et al. Latrepirdine improves cognition and arrests progression of neuropathology in an Alzheimer's mouse model. *Mol Psychiatry*. 2013; 18 (8): 889–897
19. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015; 47: 979–986
20. Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, metabolites, and "Western Lifestyle" inflammatory diseases. *Immunity*. 2014; 40: 833–842
21. Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, et al. Ulcerative colitis patients in clinical remission demonstrate correlations between fecal immunochemical test results, mucosal healing,

- and risk of relapse. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (21): 5079–5087
22. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol.* 2010; 28: 573–621
 23. Fakhoury M, Negruj R, Mooranian A, et al. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res.* 2014; 7: 113–120
 24. Boyapati R, Satsangi J, Ho GT. Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000prime Rep.* 2015; 7: 44
 25. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut.* 2011; 60: 1739–1753
 26. Gardet A, Benita Y, Li C, et al. LRRK2 is involved in the IFN- γ response and host response to pathogens. *J Immunol.* 2010; 185: 5577–5585
 27. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous snps identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet.* 2007; 39: 207–211
 28. Cheng JF, Ning YJ, Zhang W, et al. T300A polymorphism of ATG16L1 and susceptibility to inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010; 16: 1258–1266
 29. Lassen KG, Kuballa P, Conway KL, et al. Atg16l1 T300A variant decreases selective autophagy resulting in altered cytokine signaling and decreased antibacterial defense. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111: 7741–7746
 30. Cadwell K, Liu JY, Brown SL, et al. A key role for autophagy and the autophagy gene atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature.* 2008; 456: 259–263
 31. Cadwell K, Liu JY, Brown SL, et al. 4th: A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature.* 2008; 456: 259–263
 32. Bekpen C, Marques-Bonet T, Alkan C, et al. Death and resurrection of the human IRGM gene. *PLoS Genet.* 2009; 5: e1000403
 33. Latiano A, Palmieri O, Cucchiara S, et al. Polymorphism of the IRGM gene might predispose to fistulizing behavior in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 110–116
 34. Glas J, Seiderer J, Bues S, et al. IRGM variants and susceptibility to inflammatory bowel disease in the German population. *PLoS One.* 2013; 8: e54338
 35. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genomewide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet.* 2008; 40: 955–962
 36. Gardet A, Benita Y, Li C, et al. LRRK2 is involved in the IFN- γ response and host response to pathogens. *J Immunol.* 2010; 185: 5577–5585
 37. Kabi A, Nickerson KP, Homer CR, et al. Digesting the genetics of inflammatory bowel disease: insights from studies of autophagy risk genes. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18: 782–792
 38. Wang BH, Hou Q, Lu YQ, et al. Ketogenic diet attenuates neuronal injury via autophagy and mitochondrial pathways in pentylenetetrazol-kindled seizures. *Brain Res.* 2018; 1 (1678): 106–115
 39. Yamaguchi O. Autophagy in the Heart. *Circulation J.* 2019; 83: 697–704
 40. Matsui Y, Takagi H, Qu X, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy. *Circ Res.* 2007; 100: 914–922
 41. Sergin I, Bhattacharya S, Emanuel R, et al. Inclusion bodies enriched for p62 and polyubiquitinated proteins in macrophages protect against atherosclerosis. *Scie Sig.* 2011; 5 (9): 409, ra2.
 42. Ichimiya T, Yamakawa T, Hirano T, et al. Autophagy and autophagy-related diseases: A review. *Int J Mol Scie.* 2020; 21 (23): 8974
 43. Gao M, Hu F, Hu M, et al. Sophoricoside ameliorates cardiac hypertrophy by activating AMPK/mTORC1-mediated autophagy. *Biosci Rep.* 2020; 40 (11): BSR20200661
 44. Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, et al. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. *Circulation.* 2009; 119: 2568–2577
 45. Kim K, Lee SG, Kegelman TP, al. Role of excitatory amino acid transporter-2 (EAAT2) and glutamate in neurodegeneration: opportunities for developing novel therapeutics. *J Cell Phys.* 2011; 226: 2484–2493
 46. Melo A, Monteiro L, Lima RM, et al. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: mechanisms and therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2011; 2011: 467180
 47. Rubinsztein DC, Gestwicki JE, Murphy LO et al. Potential therapeutic applications of autophagy. *Nature Rev Drug Dis.* 2007; 6: 304–412
 48. Osellame LD, Duchen MR. Quality control gone wrong: mitochondria, lysosomal storage disorders and neurodegeneration. *Brit J Pharm.* 2014; 171: 1958–1972
 49. Menzies FM, Fleming A, Caricasole A, et al. Autophagy and neurodegeneration: pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities. *Neuron.* 2017; 93: 1015–1034
 50. Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, et al. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2006; 27 (10): 1372–1384
 51. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci.* 1991; 12 (10): 383–388
 52. Mudher A, Lovestone S. Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands?. *Trends Neurosci.* 2002; 25 (1): 22–26
 53. Nixon RA, Yang DS. Autophagy failure in Alzheimer's disease—locating the primary defect. *Neurobiol Dis.* 2011; 43 (1): 38–45
 54. Boland B, Kumar A, Lee S, et al. Autophagy induction and autophagosome clearance in neurons: relationship to autophagic pathology in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2008; 28 (27): 6926–3755
 55. Spilman P, Podlutska N, Hart MJ, et al. Inhibition of mTOR by rapamycin abolishes cognitive deficits and reduces amyloid-beta levels in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2010; 5 (4): e9979
 56. Majumder S, Richardson A, Strong R, et al. Inducing autophagy by rapamycin before, but not after, the formation of plaques and tangles ameliorates cognitive deficits. *PLoS One.* 2011; 6 (9): e25416
 57. Dickson DW, Braak H, Duda JE, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 1150–1157
 58. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2008; 15 Suppl 1:14–20
 59. Hou X, Watzlawik JO, Fiesel FC, et al. Autophagy in Parkinson's Disease. *J Mol Biol.* 2020; 432 (8): 2651–2672
 60. Hayes HL, Peterson BS, Haldeman JM, et al. Delayed apoptosis allows islet beta-cells to implement an autophagic mechanism to promote cell survival. *PLoS One.* 2017; 12 (2): e0172567
 61. Robertson RP. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucosetoxicity in pancreatic islet beta cells in

- diabetes. *J Biol Chem.* 2004; 279: 42351–42354
62. Ren L, Yang H, Cui Y, et al. Autophagy is essential for the differentiation of porcine PSCs into insulin-producing cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017; 488 (3): 471–476
63. Ebato C, Uchida T, Arakawa M, et al. Autophagy is important in islet homeostasis and compensatory increase of β cell mass in response to high-fat diet. *Cell Metabolism.* 2008; 8 (4): 325–332
64. Liu H, Javaheri A, Godar RJ et al. Intermittent fasting preserves beta-cell mass in obesity-induced diabetes via the autophagy-lysosome pathway. *Autophagy.* 2017; 13 (11): 1952–1968
65. Cheng C-W, Villani V, Buono R, et al. Fasting-mimicking diet promotes Ngn3-driven β -cell regeneration to reverse diabetes. *Cell.* 2017; 168 (5): 775–788. e12
66. Jiang Y, Huang W, Wang J, et al. Metformin plays a dual role in MIN6 pancreatic β -cell function through AMPK-dependent autophagy. *Int J Biol Sci.* 2014; 10 (3): 268–277
67. Fang Y, Westbrook R, Hill C, et al. Duration of rapamycin treatment has differential effects on metabolism in mice. *Cell Metab.* 2013; 17(3): 456–462
68. Fraenkel M, Ketzinil-Gilad M, Ariav Y, et al. mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2008; 57(4): 945–957
69. Tanemura M, Ohmura Y, Deguchi T, et al. Rapamycin causes upregulation of autophagy and impairs islets function both in vitro and in vivo. *Am J Transplant.* 2012; 12 (1): 102–114
70. Collaborators GBDO, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 Countries over 25 years. *NEJM.* 2017; 377: 13–27
71. Brookheart RT, Michel CI, Schaffer JE. As a matter of fat. *Cell Metabolism.* 2009; 10: 9–12
72. Goldberg IJ, Trent CM, Schulze PC. Lipid metabolism and toxicity in the heart. *Cell Metabolism.* 2012; 15: 805–812
73. Alers S, Löffler AS, Wesselborg S. et al. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: cross talk, shortcuts, and feedbacks. *Mol Cell Biol.* 2012; 32: 2–11
74. Yang L, Li P, Fu S. et al. Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance. *Cell Metab.* 2010; 11: 467–478
75. Namkoong S, Cho SC, Semple I, et al. Autophagy dysregulation and obesity-associated pathologies. *Molecular Cell.* 2018; 41 (1): 3–10
76. Tan T, Crawford D, Jaskowski L, et al. Excess iron modulates endoplasmic reticulum stress-associated pathways in a mouse model of alcohol and high-fat diet-induced liver injury. *Lab Invest.* 2013; 93: 1295–1312
77. Gonzalez-Rodriguez A, Mayoral R, Agra N, et al. Impaired autophagic flux is associated with increased endoplasmic reticulum stress during the development of NAFLD. *Cell Death Dis.* 2014; 5: e1179
78. Pan T, Kondo S, Le W. et al. The role of autophagy-lysosome pathway in neurodegeneration associated with Parkinson's disease. *Brain.* 2008; 131: 1969–1978
79. Mizunoe Y, Sudo Y, Okita N, et al. Involvement of lysosomal dysfunction in autophagosome accumulation and early pathologies in adipose tissue of obese mice. *Autophagy.* 2017; 13 (4): 642–653
80. Yang S, Kimmelman AC. A critical role for autophagy in pancreatic cancer. *Autophagy.* 2011; 7: 912–913
81. Liang XH, Jackson S, Seaman M. et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature.* 1991; 402: 672–676
82. Miracco C, Cosci E, Oliveri G, et al. Protein and mRNA expression of autophagy gene Beclin 1 in human brain tumors. *Int J Oncol.* 2007; 30: 429–436
83. Wijshake T, Zou Z, Chen B, et al. Tumor-suppressor function of Beclin 1 in breast cancer cells requires E-cadherin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021; 118 (5): e2020478118
84. Karantza-Wadsworth V, Patel S, Kravchuk O, et al. Autophagy mitigates metabolic stress and genome damage in mammary tumorigenesis. *Genes Dev.* 2007; 21: 1621–1635
85. Mathew R, Kongara S, Beaudoin B, et al. Autophagy suppresses tumor progression by limiting chromosomal instability. *Genes Dev.* 2007; 21: 1367–1381
86. Moscat J, Diaz-Meco MT. p62: A versatile multitasker takes on cancer. *Trends in Biochemical Sciences.* 2012; 37: 230–236
87. Zheng HY, Zhang XY, Wang FX, et al. Autophagy enhances the aggressiveness of human colorectal cancer cells and their ability to adapt to apoptotic stimulus. *Cancer Biol Med.* 2012; 9: 105–110
88. Cho DH, Jo YK, Kim SC, et al. Down-regulated expression of ATG5 in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2012; 32: 4091–4096
89. Yang S, Kimmelman AC. A critical role for autophagy in pancreatic cancer. *Autophagy.* 2011; 7: 912–913
90. Kuma A, Hatano M, Matsui M, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature.* 2004; 432: 1032–1036
91. Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science.* 2004; 306: 990–995
92. Lopez-Otin C, Galluzzi L, Freijem JMP, et al. Metabolic control of longevity. *Cell.* 2016; 166: 802–21
93. Vendelbo MH, Møller AB, Christensen B, et al. Fasting increases human skeletal muscle net phenylalanine release and this is associated with decreased mTOR signaling. *PLoS ONE.* 2014; 9 (7): e102031
94. Bagherniya M, Butler AE, Barreto GE, et al. The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: A review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2018; 47: 183–197
95. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, Sokołowska MM, Socha M, Licznar G, Pawlak-Osińska K, Wiciński M. Intermittent Fasting in cardiovascular disorders-An overview. *Nutrients.* 2019; 11 (3): 673
96. Duregon E, Pomatto-Watson LCDD, Bernier M, Price NL, de Cabo R. Intermittent fasting: from calories to time restriction. *Geroscience.* 2021; 43 (3): 1083–1092
97. Paoli A, Mancin L, Bianco A, Thomas E, Mota JF, Piccini F. Ketogenic diet and microbiota: friends or enemies? *Genes (Basel).* 2019; 10 (7): 534
98. Mu E, Wang J, Chen L, et al. Ketogenic diet induces autophagy to alleviate bleomycin-induced pulmonary fibrosis in murine models. *Exp Lung Res.* 2021; 47 (1): 26–36
99. Zhang J, Wang J, Xu J, et al. Curcumin targets the TFEB-lysosome pathway for induction of autophagy. *Oncotarget.* 2016; 7 (46): 75659–75671
100. Karuppagounder SS, Pinto JT, Xu H, et al. Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurochem Int.* 2009; 54 (2): 111–118
101. Jamart C, Naslain D, Gilson H, Francaux M. Higher activation of autophagy in skeletal muscle of mice during endurance exercise in the fasted state. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013; 305 (8): e964–674



FARMAKOTERAPIA U DZIECI I NIE TYLKO

Pharmacotherapy not only in children



Maria Drożdżik¹, Marek Drożdżik²

1. Uniwersytet Medyczny w Łodzi
2. Katedra Farmakologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Streszczenie: W pracy przedstawiono czynniki, które mogą wpływać na odpowiedź na leki w poszczególnych stadiach rozwoju organizmu, warunkując tym samym skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii. W oparciu o przedstawione zmiany rozwojowe opracowano sposoby obliczania dawek, które umożliwiają ekstrapolację dawkowania u dorosłych na populację pediatryczną. Wskazano również inne potencjalne narzędzia (terapia monitorowana stężeniem leku, farmakogenetyka), które mogą służyć do optymalizacji dawkowania leków u dzieci.

Abstract: The study presents the factors that can affect the response to drugs at various stages of child's development, thus determining the effectiveness and safety of pharmacotherapy. Based on the presented developmental changes, methods of calculating doses were established to enable extrapolation of adult dosing to the paediatric population. Moreover, the article demonstrates other potential tools (therapeutic drug monitoring, pharmacogenetics) that may be used to optimise drug dosing in children.

Słowa kluczowe: lek, dawka, dzieci, farmakokinetyka, farmakodynamika.

Key words: drug, dose, children, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

DOI 10.53301/lw/145900

Praca wpłynęła do Redakcji: 30.09.2021

Zaakceptowano do druku: 16.01.2022

Autor do korespondencji

Marek Drożdżik
Katedra Farmakologii,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
tel.: 91 466 15 89
e-mail: drozdzik@pum.edu.pl

Wstęp

Dawkowanie leków u dzieci opiera się w większości przypadków na danych klinicznych ustalonych w populacji osób dorosłych, co wiąże się niestety z brakiem uwzględnienia szeregu swoistych dla wieku rozwojowego zmiennych. Tezę tę sformułował już ponad 100 lat temu ojciec pediatrii amerykańskiej dr Abraham Jacobi stwierdzając, że „Pediatrizy nie mają do czynienia z miniaturami dorosłych kobiet i mężczyzn wymagającymi zmniejszonych dawek leków w przypadku chorób występujących w mniejszym organizmie, lecz (...) z pacjentami wymagającymi zastosowania odpowiedniego schematu dawkowania”. Od tego czasu poznano wiele czynników, zwłaszcza wpływających na farmakokinetykę leków, które modyfikują odpowiedź pacjenta pediatrycznego na leczenie. Niestety, w przypadku wielu stosowanych w codziennej praktyce klinicznej leków, brak jest bezpośredniej weryfikacji ich farmakokinetyki (w tym interakcji) i działania (w tym działań niepożądanych), a tym samym ustalenia dawkowania, wskazań i działań niepożądanych, w poszczególnych okresach rozwojowych dziecka. Wiąże się to z koniecznością stosowania leków poza zarejestrowanymi wskazaniami (*off-label*) lub też podawania niezgodnie z zaleceniami wytwórcy (*unlicensed use*). Szacuje

się, że w krajach UE około 50%, a nawet do 90% (w zależności od źródła danych) leków jest stosowanych u dzieci poza wskazaniami [1, 2]. Stąd też urzędy regulujące dopuszczenie leków do obrotu (np. Europejska Agencja Leków [EMA] i Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków [FDA]) zachęcają producentów do prowadzenia badań leków zapewniających odpowiednio wysoki poziom jakości w populacji pediatrycznej, za pośrednictwem inicjatyw, takich jak Europejska Sieć Badań w Pediatrii (Enpr-EMA) lub też powołując organy doradcze np. Komitet Pediatryczny (PDCO), które zajmują się stosowaniem leków u dzieci i młodzieży. Należy więc mieć nadzieję, że wraz z poszerzającą się wiedzą dotyczącą zmian rozwojowych, warunkujących skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii, opracowane zostaną adekwatne zalecenia terapeutyczne dostosowane do poszczególnych etapów rozwoju organizmu.

Farmakokinetyka

Dojrzewanie organizmu wiąże się z występowaniem szeregu zmian czynnościowych mających znaczący wpływ na losy leków w organizmie, tj. farmakokinetykę, na które składają się następujące procesy określane akronimem ADME: wchłanianie leku (*absorption*), rozmieszczenie

leku w organizmie, tj. dystrybucja (*distribution*), metabolizm, tj. biotransformacja (*metabolism, biotransformation*) oraz wydalanie (*excretion*). Optymalizacja dawkowania leków u dzieci wymaga zrozumienia i wzajemnego powiązania ontogenezy z danymi farmakokinetycznymi.

Na wchłanianie leku wpływa szereg czynników: mechanicznych, biologicznych i fizykochemicznych, determinujących przenikanie substancji przez bariery biologiczne organizmu, które w populacji pediatrycznej posiadają odmienną charakterystykę. Pierwszym z powyższych czynników jest pH, zmieniające się w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego, mogące wpływać na stopień jonizacji oraz stabilność leku, jak również funkcję transporterów leków w błonie enterocytów [3]. Po urodzeniu, pH w żołądku noworodka jest wyższe niż u dorosłego i wynosi zazwyczaj 4-6. Skutkuje to zwiększoną biodostępnością leków ulegających degradacji w środowisku kwaśnym (amoksycylina, erytromycyna) u noworodków w porównaniu z dziećmi starszymi, jak również zmniejszonym wchłanianiem słabych kwasów (paracetamol, fenytoina, fenobarbital), których stopień jonizacji zwiększa się w środowisku bardziej zasadowym. Do kolejnych odmienności należy wydłużony czas opróżniania żołądka trwający 6-8 godzin (u osoby dorosłej 1-3 godziny), mogący prowadzić do opóźnionego wchłaniania leku, np. maksymalne stężenie paracetamolu występuje z opóźnieniem i jest wyższe z powodu zmniejszonego klirensu leku. Na farmakokinetykę tego leku wpływają również zwiększające się z wiekiem częstość, amplituda oraz czas trwania skurczów propulsyjnych, jak również stopniowe dojrzewanie procesów biernego i czynnego wchłaniania leków, osiągające pełną aktywność w czwartym miesiącu życia. W związku z powyższymi zjawiskami biodostępność paracetamolu u noworodków i niemowląt (do drugiego miesiąca życia) jest 10-krotnie mniejsza w porównaniu do gorączkujących dzieci starszych. Podsumowując, szybkość wchłaniania większości leków jest mniejsza u niemowląt i dzieci młodszych w porównaniu do starszej populacji, a czas osiągnięcia stężenia maksymalnego jest wydłużony [4].

Następnym ważnym czynnikiem wpływającym na biodostępność leku jest zmienna aktywność enzymów jelitowych biorących udział w metabolizmie leków, mogąca determinować ilość wchłanianego leku. Dotychczasowe badania wykazały postępujący z wiekiem wzrost aktywności cytochromu P4501A1 oraz zmniejszenie aktywności S-transferazy glutationu. Znaczące wydają się również zmiany wydzielania żółci, wpływające na biodostępność leków lipofilnych poprzez zmianę stopnia ich rozpuszczalności.

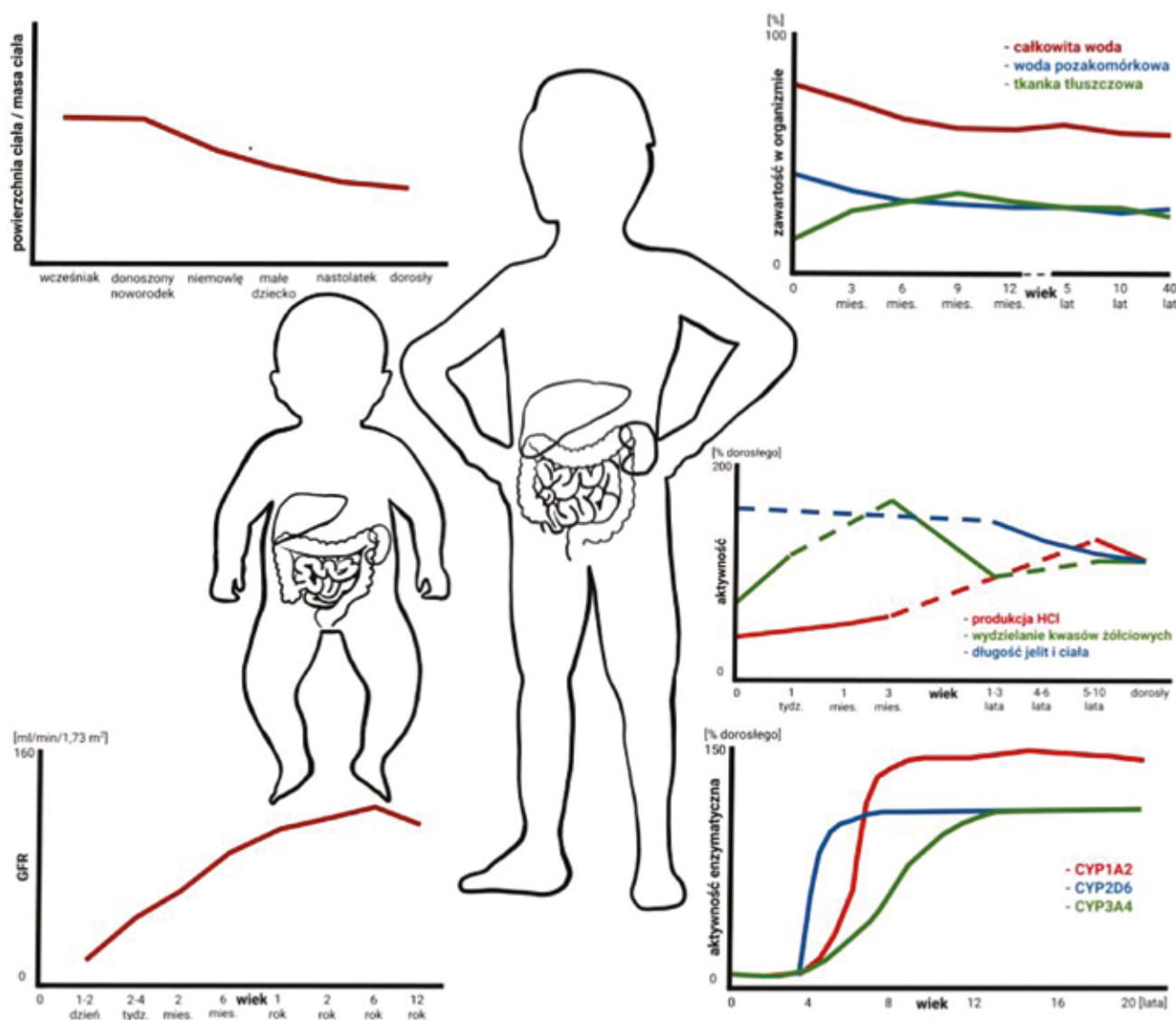
Wchłanianie leków, podanych inną drogą niż doustna, może być również odmienne u dzieci i populacji dorosłej. U noworodków i dzieci młodszych biodostępność leków metabolizowanych w wątrobie, po podaniu doodbytniczym, może być znacząco większa przede wszystkim z powodu niedojrzałości układów enzymatycznych. U wcześniaków, donoszonych noworodków i dzieci młodszych obserwuje się zwiększone wchłanianie przezskórne, prawdopodobnie uwarunkowane cieńszą warstwą rogową naskórka, większą zawartością wody oraz zwiększonym przepływem krwi przez skórę (w porównaniu z populacją dorosłą). W związku z powyższymi odmien-

nościami wchłonięta ilość leku po podaniu przezskórnym (glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, środki odkażające) może przekraczać pożądane wartości terapeutyczne i prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych. Badania wskazały, że miejscowe leczenie wyprysku pieluszkowego już przez około dwa tygodnie może prowadzić do deregulacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza a następnie do rozwoju jatrogennego zespołu Cushing'a. W praktyce klinicznej stosowanie steroidów powinno być ograniczone tylko do przypadków wymagających konieczności ich podawania przy minimalnym czasie ich stosowania (również należy wybierać preparaty o małej zdolności penetracji przezskórnej).

Dystrybucja leków opisuje rozmieszczenie leków w organizmie. Odzwierciedla ją objętość dystrybucji (hipotetyczna objętość płynów ustrojowych, w której lek po równomiernym rozmieszczeniu w organizmie osiągałby takie samo stężenie jak we krwi). Po osiągnięciu krążenia ogólnoustrojowego lek rozmieszcza się we krwi, tkankach i narządach. Na ten proces wpływa wiele czynników osobniczych, tj. stopień ukrwienia, przepuszczalność błon i różnice pH między tkankami a osoczem krwi, jak również zależnych od leku, tj. stopień wiązania z białkami osocza i tkankami, wielkość cząsteczki i jej właściwości fizykochemiczne. Leki o dużej objętości dystrybucji (lipofilne, niepolarne) charakteryzują się słabą zdolnością wiązania z białkami osocza, silnie wiążą się z tkankami obwodowymi i mają małą masę cząsteczkową. Większa całkowita zawartość wody w organizmie u noworodków (w porównaniu do dorosłych) przyczynia się do mniejszego stężenia leków hydrofilnych w osoczu przy podaniu leku dawkowanego na jednostkę masy ciała. Dodatkowo do takiego stanu rzeczy przyczynia się również wyższy stosunek wody do lipidów w tkance tłuszczowej noworodków. Znaczącym czynnikiem wpływającym na dystrybucję, ale także na metabolizm i działanie leków, jest także stopień wiązania z białkami osocza, ponieważ jedynie frakcja niezwiązana leku może przenikać do tkanek. Tak więc zmiany ilości, jak i składu białek osocza (szczególnie albuminy i kwaśnej α 1-glikoproteiny) mogą wpływać na objętość dystrybucji leków charakteryzujących się wysokim stopniem wiązania. U noworodków występuje albumina płodowa oraz obserwuje się wyższe stężenia endogennych substancji, posiadających zdolność wypierania leków z połączeń z białkami (w tym bilirubina i wolne kwasy tłuszczowe), które przyczyniają się do zwiększenia aktywnej biologicznie wolnej frakcji leku o dużym powinowactwie do albuminy (istotny klinicznie stopień wiązania: 90-95%). Również inne czynniki niż wiek, ale istotne dla neonatologów i pediatrów, mogą wpływać na stopień wiązania leku z białkami osocza: stany patologiczne zwiększające frakcję niezwiązaną leku, tj. hypoalbuminemia w przebiegu mukowiscydozy, niedożywienie, choroby nerek i wątroby lub stany prowadzące do wzrostu stężenia kwaśnej α 1-glikoproteiny, tj. urazy, stany pooperacyjne, oparzenia, procesy zapalne i choroby nowotworowe, przyczyniają się do zwiększenia stopnia wiązania leków zasadowych (lidokaina, propranolol).

Kolejne procesy farmakokinetyczne, charakteryzujące się zmiennością zależną od wieku, dotyczą aktywności enzymów metabolizujących leki. Metabolizm/biotransformacja leków przebiega zazwyczaj w dwóch etapach. Do reakcji I fazy metabolizmu leków należą: utlenianie,

Rycina 1. Zmiany rozwojowe wpływające na farmakokinetykę.



redukcja oraz hydroliza, natomiast do reakcji II fazy: sprzężanie z kwasem glukuronowym, siarkowym, glutationem lub też aminokwasami oraz reakcje acetylacji i metylacji leków bądź ich metabolitów powstałych w reakcjach I fazy. Głównym celem powyżej wspomnianych procesów jest biotransformacja związków lipofilnych w związki hydrofilne, które znacznie gorzej przenikają przez błony biologiczne i mogą być usuwane z moczem. Głównym miejscem metabolizmu leków jest wątroba, w której we frakcji mikrosomalnej znajduje się układ enzymatyczny (izoenzymy cytochromu P450) katalizujący ponad 90% reakcji utleniania leków. Do najistotniejszych izoenzymów tej frakcji należą: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4. W chwili narodzin, zwłaszcza u wcześniaków, obserwuje się mniejszą aktywność niektórych szlaków metabolicznych. Po urodzeniu obserwuje się istotny wzrost aktywności CYP2E1 oraz CYP2D6, zanika natomiast aktywność CYP3A7 (obecna u płodów i noworodków, pełni rolę ochronną metabolizując siarczan dehydroepiandrosteronu i teratogenne pochodne kwasu retinowego), która jest zastępowana przez CYP3A4. W pierwszym tygodniu życia obserwuje się już aktywność CYP2C9

i CYP2C19, a od pierwszego do trzeciego miesiąca pojawia się CYP1A2. Najważniejszym (dla biotransformacji leków) z izoenzymów cytochromu P450 jest CYP3A4, którego ekspresja jest zmniejszona u noworodków i niemowląt, co ma wpływ na farmakokinetykę, w tym leków stosowanych we wczesnym okresie życia pozapłodowego. W wyniku zmniejszonej aktywności substraty CYP3A4 (cyzapryd, antybiotyki makrolidowe, amiodaron, glikokortykosterydy) są wolno metabolizowane i wydalone z organizmu, co może prowadzić do częstszego występowania działań niepożądanych u małych dzieci. Do najgroźniejszych z nich należy wielokształtny częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* po cyzapirydzie. Z kolei u dzieci starszych i młodzieży aktywność CYP3A4 jest większa niż u dorosłych, stąd też leki są szybciej metabolizowane i wydalone z organizmu, np. zaobserwowano zwiększony klirens karbamazepiny. W praktyce lekarskiej zaleca się zwiększenie dawki tych leków w celu uzyskania stężenia terapeutycznego. Skutkiem niedojrzałości CYP2C9 oraz CYP2C19 (w mniejszym stopniu) jest wydłużony okres półtrwania leków, np. fenytoiny: u wcześniaków ok. 75 h, u donoszonych noworodków ok. 20 h. Szybkość metabolizmu fenytoiny maleje wraz z wie-

kiem: w okresie noworodkowym wynosi ok. 14 mg/kg/dzień, w okresie dojrzewania 8 mg/kg/dzień. Aktywność izoenzymu CYP2D6 znacznie wzrasta po narodzinach, osiągając w 28 dobie życia 20% wartości dorosłych. Badania kliniczne wskazują na konieczność uwzględnienia powyższej zależności i traktowania noworodków oraz niemowląt jako wolnych metabolizerów. Przyjmuje się, że dzieci w wieku ok. 10 lat osiągają aktywność CYP2D6 porównywalną do osoby dorosłej. Aktywność metaboliczna CYP1A2, której substratem jest teofilina, stopniowo wzrasta po urodzeniu i może przekraczać wartości obserwowane u dorosłych ok. 6 miesiąca życia. Aktywność charakterystyczna dla dorosłych osiągana jest w wieku dojrzewania. W praktyce lekarskiej należy u dzieci stosować wyższe dawki teofiliny.

Znacznie słabiej poznana jest ontogeneza układów enzymatycznych katalizujących reakcje II fazy metabolizmu leków. Wydaje się iż aktywność enzymów II fazy jest również mniejsza w chwili urodzenia niż u osób dorosłych. Tak więc leki wymagające glukuronidacji będą miały dłuższy okres półtrwania oraz mogą podlegać przemianom w odmiennych niż u dorosłych szlakach metabolicznych. U noworodków i dzieci młodszych obserwuje się zmniejszoną zdolność glukuronidacji paracetamolu, co jest uwarunkowane mniejszą aktywnością izoform transferazy glukuronowej (UGT) UGT1A6 oraz UGT1A9 (w mniejszym stopniu). Aktywność UGT2B7 (glukuronidacja morfiny) stwierdzana jest już u 24-tygodniowych wcześniaków i wzrasta stopniowo do 28–40 tygodnia życia płodowego. Tak więc noworodki i niemowlęta nie są w stanie syntezować wystarczającej ilości aktywnego metabolitu morfiny (6-glukuronianu morfiny), wymagając wyższych dawek leku. Zmniejszona aktywność enzymów katalizujących reakcje glukuronidacji jest przyczyną hiperbilirubinemii u noworodków. Zastosowanie fenobarbitalu, jako induktora UGT-az, prowadzi do wzrostu wydajności reakcji sprzęgania bilirubiny i jej dalszej eliminacji. Odwrotnie do glukuronidacji – u noworodków, niemowląt i dzieci młodszych obserwuje się znamienne większą wydajność reakcji sprzęgania z kwasem siarkowym, co umożliwia częściowe sprzęganie paracetamolu z kwasem siarkowym (u dorosłych podlegającego jedynie glukuronidacji), a tym samym większym bezpieczeństwem stosowania leku [4, 5].

Eliminacja leków z organizmu może dotyczyć ich postaci niezmienionej lub też metabolitów powstałych w wyniku wyżej wymienionych przemian. Większość leków jest usuwana z moczem przez nerki, ale niektóre mogą być też eliminowane z żółcią przez wątrobę, z karmą przez przewód pokarmowy, ze śliną przez gruczoły ślinowe, z potem przez gruczoły potowe, z wydychanym powietrzem przez płuca a także z mlekiem przez gruczoły mlekowe.

Najczęściej proces eliminacji opisuje się za pomocą klirensu (tj. objętości osocza, która została oczyszczona z leku w jednostce czasu) oraz okresu półtrwania (tj. czasu, w którym stężenie leku w krwi zmniejszy się o połowę wartości wyjściowej). Klirens leku w dużej mierze zależy od funkcji nerek i wątroby, tak więc fizjologiczne zmiany rozwojowe tych narządów, jak i ich stany patologiczne, znajdują swoje odzwierciedlenie w parametrach farmakokinetycznych. Filtracja kłębuszkowa u noworodków donoszonych wynosi ok. 2-4 ml/min/m² powierzchni ciała (u wcześniaków 0,6-0,8 ml/min/m²) i stopniowo wzrasta, aż do 8-12 miesiąca życia, kiedy osiąga wartości charakterystyczne dla osób dorosłych (90 ml/min/1,73 m²). Przez ten okres zwiększa się przepuszczalność błony filtracyjnej oraz nerkowy przepływ krwi, co przyczynia się do wzrostu filtracji kłębuszkowej. Podobnie rozwija się transport cewkowy, osiągając dojrzałość w przeciągu pierwszych 12 miesięcy życia. Niejednorodny rozwój nerek (filtracji i transportu cewkowego) nakazuje jednak zachować dużą ostrożność przy podawaniu leków eliminowanych przez nerki u dzieci, szczególnie w 1-2 tygodniu życia. Klinicznie zaobserwowano znaczne wydłużenie okresu półtrwania aminoglikozydów u dzieci do 6 miesiąca życia (w wyniku zmniejszonej filtracji kłębuszkowej). Niedojrzałość transportu cewkowego co najmniej do 7 miesiąca życia może upośledzać wydalanie leków zależnych od jego aktywności: cefalosporyny, digoksyny, diuretyków tiazydowych oraz furosemidu [6-9].

Farmakodynamika

Niestety, nadal niewiele wiadomo na temat wpływu rozwoju organizmu na farmakodynamikę, tj. odpowiedzi na leki związaną z ich działaniem w miejscach docelowych (np. receptory, enzymy). Z tego względu dzieci określa się niekiedy jako „farmakodynamiczne sieroty”. Zaobserwowano m.in. zależność między wiekiem a działaniem famotydyny, tj. zwiększonym zahamowaniem wydzielania kwasu solnego u dzieci. Inne badania wskazały odmienną odpowiedź farmakodynamiczną na leki, związaną z ich oddziaływaniem na receptory (cyklosporyna) bądź ze stosunkiem stężenia we krwi do efektu klinicznego (midazolam jako lek uspokajający), większą częstość paradoksalnych odpowiedzi na difenhydraminę, większą częstość występowania otyłości w czasie terapii lekami przeciwpsychotycznymi oraz większą hepatotoksyczność kwasu walproinowego (malejąca z wiekiem) [9, 11].

Farmakoterapia

Przedstawione powyżej odmienności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, występujące w wieku rozwojowym oraz brak bezpośrednich badań w populacji pediatrycznej, sprawiają trudności w doborze odpowiedniej dawki

Tabela 1. Przykłady zmian okresu półtrwania leków (godzina) zależne od wieku (zaadaptowane z [10]).

Izoenzym	Lek	Noworodek	Niemowlę	Dziecko	Dorosły
CYP1A2	Teofilina	24-36	7	3	3-9
CYP 2C9	Fenytoina	30-60	2-7	2-20	20-30
CYP2C19	Fenobarbital	70-500	20-70	20-80	60-160
	Diazepam	22-46	10-12	15-21	24-48
CYP3A	Karbamazepina	8-28	–	14-19	16-36

(a niekiedy i leku) w codziennej praktyce klinicznej. Ze względu na opisane powyżej odmienności pomiędzy dorosłymi i dziećmi w różnych fazach rozwoju bezpośrednia ekstrapolacja klinicznego zastosowania leku stosowanego u pacjentów dorosłych nie zawsze jest odpowiednia, co było wielokrotnie przyczyną występowania wielu działań niepożądanych u dzieci (np. talidomid – działanie teratogenne, chloramfenikol – zespół szarego dziecka; tetracykliny – przebarwienia zębów).

Ze względu na niedostateczną wiedzę o czynnikach wpływających na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków opracowane schematy dawkowania leków, szczególnie dla dzieci poniżej 8. roku życia, obarczone są pewnymi niedoskonałościami. Najczęściej dawki leku szacowane są w oparciu o masę ciała dziecka, co jest najprostszą metodą ale niekoniecznie najdokładniejszą. Przyjmuje się, że u dzieci do 10. roku życia bardziej odpowiednie jest ustalanie dawki leku w zależności od powierzchni ciała. U 6-miesięcznych noworodków niedoszacowanie dawki przy uwzględnieniu masy wynosi ok. 56%, natomiast w przypadku powierzchni ciała ok. 22%. Niedoszacowanie dawki wynika głównie ze względu na większego klirensu nerkowego u dzieci na kg masy ciała, co może przyczynić się do nieskuteczności leczenia. Warto jednak nadmienić, iż współczynnik terapeutyczny większości leków przekracza 50%, co minimalizuje kliniczną manifestację niedoszacowania dawki. Powyższe trudności określenia adekwatnego dawkowania wynikają z przyjęcia założenia o liniowej zależności między masą i powierzchnią ciała. Jednakże procesy wzrostu i dojrzewania nie zawsze przebiegają liniowo, ze względu na zależne od wieku zmiany składu ciała oraz rozwój narządów, które zmieniają się dynamicznie, zwłaszcza w pierwszej dekadzie życia.

Uwzględnienie powierzchni ciała, jako parametru służącego do obliczania wielkości dawki jest powszechnie stosowane, jednakże – jak wspomniano powyżej – obarczone pewnym błędem. Do obliczenia powierzchni ciała służy szereg nomogramów (uwzględniających również inne zmienne), które nie są pozbawione wad. Oryginalny nomogram służący do określenia powierzchni ciała opracowany przez Du Bois i Du Bois przyjmie wartość standardowej powierzchni jako $1,9 \text{ m}^2$. Z tego względu wartości obliczonego klirensu są właściwe jedynie dla dzieci o masie ciała powyżej 7 kg. Przyjęcie jako standardowej powierzchni ciała o wartości $1,73 \text{ m}^2$ (stosując powyższy model), prowadzi zazwyczaj do przeszacowania wartości klirensu o ok. 10% (co jest pochodną nierównomiernego rozwoju powierzchni skóry, jelit, pęcherzyków płucnych i błony filtracyjnej). Opisane powyżej dwa modele są najczęściej stosowane w codziennej praktyce klinicznej, jednakże nie są pozbawione pewnych niedoskonałości. Ich ograniczenia są najbardziej widoczne u noworodków, niemowląt i dzieci młodszych (np. zastosowanie powierzchni ciała do obliczenia dawki prowadzi do jej niedoszacowania o ok. 22% u 6-miesięcznych niemowląt, natomiast przyjęcie masy ciała do kalkulacji dawki leku wiąże się z jej niedoszacowaniem o 56%).

Kolejne metody obliczeń, które umożliwiają ekstrapolację dawek ustalonych dla populacji dorosłej, również nie są pozbawione wad. Uwzględniają one wiek, masę lub powierzchnię ciała oraz dawkę dla osób dorosłych jako podstawę obliczeń (Tabela 2).

Tabela 2. Metody obliczania dawek u dzieci.

Metoda	Dawka u dzieci
Równanie Frieda (dla dzieci poniżej 2. roku życia)	wiek (miesiące)/150 x dawka dla dorosłych
Równanie Young'a (od 2. roku życia do 12. roku życia)	wiek (lata)/wiek (lata) + 12 x dawka dla dorosłych
Równanie Clarka	masa ciała (funt)/150 funtów x dawka dla dorosłych
Równanie oparte na zmodyfikowanej masie ciała	masa ciała (kg)/50 kg x dawka dla dorosłych
Równanie oparte na wielkości powierzchni ciała	powierzchnia ciała (m^2)/ $1,73 \text{ m}^2$ x dawka dla dorosłych
Równanie Gowinga (powyżej 12. roku życia)	dawka dla dorosłego x wiek (lata)/24

Powyższe wzory nie uwzględniają jednakże zmian rozwojowych, stąd też i ich niedoskonałości. Nie są one w jednakowym stopniu odpowiednie dla dzieci w poszczególnych grupach wiekowych. W podsumowaniu można stwierdzić, że równania uwzględniające powierzchnię ciała są najbardziej odpowiednie dla dzieci do 2. roku życia. Powyższe równania stają się coraz mniej odpowiednie dla pacjentów wraz ze wzrostem ich wieku. Natomiast równania uwzględniające zmodyfikowaną masę ciała (tj. przyjęcie masy ciała dorosłych jako 50 kg), wydają się najlepszym dostępnym sposobem ustalania wielkości dawki dla dzieci powyżej 10. roku życia. Powyższe równanie wydaje się bardziej odpowiednie od równania przyjmującego masę ciała dorosłego wynoszącą 68 kg (150 funtów) (równanie Clark'a). Ostatnie z przytoczonych powyżej równań przyjmuje masę ciała bliższą średniej rzeczywistej masie ciała, którą uwzględnia się przy ustalaniu dawkowania u dorosłych (tj. 70 kg). Jednakże określenie dawkowania leku w oparciu o masę ciała właściwą dla pacjentów dorosłych, prowadzi do stosowania zbyt małych dawek u dzieci, co jest spowodowane większym klirensiem leków (na kilogram masy ciała) u dzieci. Dlatego, przy określaniu dawek u dzieci przyjęcie 50 kg, jako referencyjnej masy, ciała jest właściwe. Powyższe sposoby określania dawki wydają się być odpowiednie w początkowym okresie farmakoterapii, lecz mogą się okazać nieadekwatne w czasie długotrwałego podawania leku, podczas którego należy uwzględnić swoiste dla wieku odmienności, zwłaszcza farmakokinetyczne. Optymalizacja dawkowania leków u dzieci wymaga więc wzajemnego powiązania ontogenezy z parametrami określającymi losy leków w organizmie i efektami działania leków. Najbardziej odpowiednie, ale też dostępne w ograniczonym stopniu, jest korzystanie z zakresu dawkowania ustalonego w czasie badań klinicznych u dzieci w odpowiednim wieku. U dzieci starszych i młodzieży nie obserwuje się natomiast znamiennych odmienności funkcjonowania organizmu w porównaniu do młodych osób dorosłych (z wyjątkiem zależnych od wieku różnic biodostępności) [12, 13].

Możliwości optymalizacji farmakoterapii

Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi – w przypadku niektórych leków, zwłaszcza o wąskim współczynniku terapeutycznym (tj. leków, w przypadku których istnieje niewielka różnica pomiędzy zakresem stężeń

terapeutycznych i stężeniem potencjalnie toksycznym), istnieje możliwość dostosowania sposobu dawkowania leków w oparciu o pomiar ich stężenia w osoczu/surowicy/pełnej krwi. W tym celu pobiera się zazwyczaj próbkę krwi w stanie stacjonarnym, tj. stanie dynamicznej równowagi pomiędzy procesami wchłaniania i eliminacji, ustalającym się po ok. 5 okresach półtrwania danego leku. Tak ustalana racjonalna farmakoterapia pozwala na dostosowanie schematu dawkowania, który umożliwia osiągnięcie stężeń w zakresie terapeutycznym. U dzieci częściej niż u dorosłych, ze względu na odmienności farmakokinetyki oraz nierównomierny rozwój czynnościowy narządów, występuje potrzeba prowadzenia terapii zindywidualizowanej. W praktyce klinicznej w pediatrii najczęściej zalecane jest monitorowanie stężenia we krwi antybiotyków aminoglikozydowych (amikacyna, gentamycyna), wankomycyny, teofiliny, digoksyny, metotreksatu oraz leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina) [14, 15].

Farmakogenetyka – jest kolejną z możliwości optymalizacji terapii. Umożliwia ona dobór leku lub też jego dawki w zależności od konstytucji genetycznej. W literaturze opisano wiele wariantów genetycznych, zwłaszcza dotyczących enzymów metabolizujących leki, a informacja o wpływie czynników genetycznych na odpowiedź na leki umieszczona jest w charakterystyce produktu leczniczego ok. 80 leków. W przypadku leków stosowanych w pediatrii rekomendowane (ale nie wymagane) jest określanie polimorfizmu genu metylotransferazy tiopuryny (TPMT), który umożliwia ustalenie dawki leków będących substratami tego enzymu, tj. azatiopryny (AZA), 6-merkaptopuryny (6-MP) oraz 6-tioguaniny, w celu uniknięcia mielotoksycznego działania u wolnych metabolizerów. W oparciu o dane genetyczne można ustalić dawkę początkową leku u wolnych metabolizerów na 5-15%, a u pacjentów o pośrednim metabolizmie na 70% standardowej dawki terapeutycznej 6-MP lub AZA. Implikacje kliniczne ma również oznaczanie polimorfizmu genu kodującego CYP2D6, który katalizuje konwersję kodeiny i tramadolu do aktywnych metabolitów, odpowiednio morfiny oraz M1, w celu uniknięcia depresji ośrodka oddechowego (u tzw. ultraszybkich metabolizerów) lub też braku działania analgetycznego (u wolnych metabolizerów) [16, 17].

Piśmiennictwo

1. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79-82.
2. Zygałło E, Kozaczuk P. Leki pediatryczne – stary problem, nowe spojrzenie. *Farmakoekonomika Szpitalna*. 2009; 8: <http://leki-informacje.pl/110>
3. Drozdziak M, Oswald S. Expression and Regulation of Drug Transporters and Metabolizing Enzymes in the Human Gastrointestinal Tract. *Curr Med Chem*. 2016; 23: 4468-4489
4. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology – drug disposition, action and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2006; 349: 1157-1167
5. Leeder SJ. Ontogeny of drug-metabolizing enzymes and its influence on the pathogenesis of adverse drug reactions in children. *Curr Ther Res*. 2001; 62: 900-912

6. Alcorn J, McNamara PJ. Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41: 1077-1094
7. Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014; 19: 262-276
8. Kaguelidou F, Kassai Koupai B, Durrieu G. Pediatric pharmacology. *Therapie*. 2018; 73: 111-112
9. van den Anker J, Reed MD, et al. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol*. 2018; 58 Suppl 10: 10-S25
10. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, et al. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*. 2011; 3: 53-72
11. Lowry JA, Jones BL, Sandritter TL, et al. Chapter 60: Principles of drug therapy. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016: 404-416.
12. Lesar TS. Errors in the use of medication dosage equation. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1988; 152: 340-344
13. Elias GP, Antoniali C, Mariano RC. Comparative study of rules employed for calculation of pediatric drug dosage. *J Appl Oral Sci*. 2005; 13: 114-119
14. Soldin OP, Soldin SJ. Review: therapeutic drug monitoring in pediatrics. *Ther Drug Monit*. 2002; 24: 1-8
15. Boreus L. The role of therapeutic drug monitoring in children. *Clin Pharmacokinet*. 1989; 17: 4-12
16. Neyro V, Jacqz-Aigrain E, Adam de Beaumais T. Pharmacogenetics and application in pediatrics. *Therapie*. 2018; 73: 157-163
17. Adam de Beaumais T, Jacqz-Aigrain E. Pharmacogenetics: Applications to Pediatric Patients. *Adv Pharmacol*. 2018; 83: 191-215



MUCORMYCOSIS AND COVID-19

Mukormykoza i COVID-19



Jacek Zbigniew Kubiak^{1,2}

1. Department of Experimental Embryology, Institute of Genetics and Animal Biotechnology of the Polish Academy of Science, Polska
2. Cell Cycle Group, Faculty of Medicine, Univ Rennes, UMR 6290, CNRS, Institute of Genetics and Development of Rennes (IGDR), France

Abstract: This article presents the current situation regarding the spread of mucormycosis. Since mucormycosis is a very poorly known disease in Poland, we present here only the most important facts and observations regarding the relationship of this mycosis with COVID-19. We are dealing with a wave of infections, mainly in India, caused by the so-called black fungus. The increase in the number of infections and their spread also outside of India is directly related to the COVID-19 pandemic, and more specifically to the use of drugs containing corticosteroids or anti-interleukins, such as tocilizumab, which suppress the patients' immune system. There are voices of specialists warning against underestimating mucormycosis and related mycoses, such as aspergillosis, and calling for more research on these diseases to find effective treatments and eventual preventive measures.

Keywords: mucormycosis, COVID-19, immunodepression, mycoses, aspergillosis.

DOI 10.53301/lw/145908

Received: 2021-10-12

Accepted: 2022-01-17

Corresponding author

Jacek Z. Kubiak
UMR 6290, CNRS/UR1, IGDR, Faculty of Medicine;
2 Ave. du Prof. Leon Bernard, 35043 Rennes cedex,
France
Phone: 00-33-223234698
e-mail: jacek.kubiak@univ-rennes1.fr

Rapid increase in the number of cases in India in 2021

Mucormycosis, which is a severe and often fatal invasive fungal infection, achieved wider public awareness during the COVID-19 outbreak in India in early 2021 [1,2]. The rapid increase in mucormycosis cases followed the second wave of the COVID-19 pandemic in India caused by the SARS-CoV-2 delta variant. This increase was noticed especially in the COVID-19 survivors and in diabetic patients. Mucormycosis is caused by fungi of the order *Mucorales*. The most common species is *Rhizopus oryzae*, but in tropical countries, there are many different species, belonging to the genera *Rhizopus*, *Apophysomyces*, *Mucor*, and *Lichtheimia*, which can also cause mucormycosis [3]. However, the precise identification of the species in the patients is very difficult. Spores and mycelial fragments are found in the soil, and therefore also in the ubiquitous dust scattered everywhere in the air. Mucormycosis is not a new disease to India, but before COVID-19 pandemic it occurred sporadically in the immunocompromised people. The COVID-19 pandemic has caused the number of such patients to skyrocket. For this reason the mucormycosis, next to COVID-19, has become the second epidemic in this country [4].

Mucormycosis is extremely fatal disease with 50% mortality rate. The fungus enters the human body through the mucosa during breathing. That is why it attacks the nasal sinuses so often. But it can also pass through the

skin wounds, or the circulatory system to the rest of the body. Because it's ubiquitous, the fungus easily attacks the COVID-19 patients with weakened immune system.

Additional risk factors for mucormycosis are: ketoacidosis occurring in cases of poorly treated or untreated diabetes (which is also an increased risk factor for COVID-19) as the fungus grows particularly well in the acidified tissues, patients dialyzed and undergoing deferoxamine therapy for kidneys diseases, patients with extensive wounds or burns, or in case of malnutrition that is very common in overpopulated India.

India has been struggling with the COVID-19 pandemic during 2021. The SARS-CoV-2 virus delta variant has proved to be particularly deadly in this densely populated country that often lacks high-quality healthcare. The situation became even more complicated with the emergence of new mutations of the delta variant, called the delta plus. But the mucormycosis accompanying the COVID-19 pandemic has proven to be a particularly gruesome scourge. The SARS-CoV-2 infection itself greatly weakens the body and immune system. In addition, treatments of patients suffering from COVID-19 with drugs containing corticosteroids or anti-interleukins reduces the activity of the patients' immune systems to such an extent that their state resembles the immunosuppression applied, for example in the transplant recipients to prevent acute transplant rejection [5]. This is how the pa-

tients recovering from COVID-19 infection, often suffer from mucormycosis.

Mucormycosis manifests with the black color of the tissues affected by mycosis – hence the common name of the disease – the black fungus. The disease is usually localized in the tissues of the sinuses, the eye, lungs, or the skin around the wound⁶. But it can also take the form of spread infection in the body called the disseminated form. This happens when the fungus travels in the bloodstream through the body. In the case of eye or paranasal sinus infections, mucormycosis can easily spread to the brain, which is always associated with a fatal prognosis for the patient. Therefore, in such cases, the eye or sinus areas are surgically removed. Obviously, such a drastic medical intervention causes enormous injuries to the face and head. This is why local people fear mucormycosis so much – it is not only deadly but also mutilates people who managed to survive COVID-19.

Spreading beyond India

To date, the vast majority of reported cases of mucormycosis in the world have occurred in India. The incidence of mucormycosis is 70 times higher in India than in the other parts of the world [3]. So, it is not surprising that the particularly rapid increase in the number of infections in connection with the COVID-19 pandemic happened in India. However, the spread of mucormycosis to India's neighboring countries is very worrying. Many cases are reported not only in neighboring Pakistan but also in the countries east and north of India such as Nepal, China, Bangladesh, Malaysia, and even Indonesia [7]. In the latter, mainly in Java and Bali, the particularly high level of infections with the delta variant SARS-CoV-2 was recorded, and consequently, the greater number of cases of mucormycosis followed. The COVID-19 pandemic increased the incidence of mucormycosis also in South America, mostly Brazil [8,9]).

This new epidemic is of great concern to the Indonesian authorities. The health authorities started a campaign to propagate knowledge about mucormycosis and its prevention [10]. Of course, an early diagnosis of mucormycosis gives better chances for its treatment. For this reason, the media report the typical symptoms of this disease, which, unfortunately, are not very specific at the beginning of the disease. These include fever with a cough, chest pain, and shortness of breath that do not improve with standard treatments. In cases of infection through the intestinal mucosa, abdominal pain, nausea, vomiting, and gastrointestinal bleeding occur. Particular attention is also paid to the infections of skin wounds, e.g. after surgery or burns, where black blisters or ulcers occur. The population is warned of disseminated forms of mucormycosis, which can spread to internal organs, including the brain, spleen, heart, and which manifests itself as a severe disease with specific symptoms difficult to recognize. The disease can also cause coma and changes in mental status.

Due to global warming, mucormycosis can also reach our latitudes. Fungi causing mucormycosis can also be brought to the western countries along with the dust containing spores or mycelial fragments. The first reports

of mucormycosis also appear in Poland, especially in patients with poorly treated diabetes. However, for now, aspergillosis is probably the greater threat in Poland. It is mucormycosis-like mycosis caused by the aspergillus, a fungus of the genus *Aspergillus*, and *Candida sp.* Aspergillosis and candidosis also occur most frequently in immunocompromised individuals, such as AIDS patients, and also highly increased as the consequence of COVID-19 pandemic [11]. These patients are either treated with amphotericin B, itraconazole, or voriconazole, or surgical treatment is also used if necessary.

Urgent need for more research on mucormycosis and related mycoses

In the August 2021 issue of *Lancet Microbe*, published online in June 2021, three researchers Neil Stone, Nitin Gupta, and Ilan Schwartz of the Hospital for Tropical Diseases, University College London, Kasturba Medical College in Manipal, India, and the University of Alberta in Edmonton, Canada, call for increased efforts to improve diagnosis and treatment of mycoses such as mucormycosis and aspergillosis [12]. They argue that these diseases, which until now were considered to be secondary because they were restricted to a small group of particularly susceptible patients, now can threaten anyone. The COVID-19 pandemic should also change the approach to this type of forgotten but extremely dangerous disease.

They point out that the most often used antifungal treatment is amphotericin B, a nephrotoxic polyene antifungal, which is in use since 1958. Liposomal formulations, preferred because of reduced toxicity, are often too expensive or even unavailable in many poor countries. Few alternative medications, such as posaconazole and isavuconazole, are even more expensive and therefore out of reach for poor populations.

The mucormycosis epidemic in India, but also in Indonesia and Brazil, has made it clear how huge is the problem of fungal infections and how poor is the state of medical research necessary for correct prevention, diagnosis and efficient and cheap treatments available for countries threatened by this scourge.

This major global warning should stimulate action to tackle the many problems associated with this disease. There is a need to better understand the risk factors that contribute to the current epidemic. It is very important to develop fast, reliable and non-invasive or minimally invasive diagnostics of mucormycosis, to increase access to existing treatments and to improve therapeutic measures.

Literature

1. World Health Organization (WHO). The current COVID-19 situation. India. Accessed on June 15 2021: <https://www.who.int/countries/ind/>
2. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 25 (1): 26-34.
3. Prakash H, Chakrabarti A. Epidemiology of mucormycosis in India. *Microorganisms.* 2021; 9: 523

4. Biswas S. Mucormycosis: the 'black fungus' maiming Covid patients in India. <https://www.bbc.co.uk/news/world-asia-india-57027829>; May 9, 2021.
5. Moorthy A, Gaikwad R, Krishna S, Hegde R, Tripathi KK, Kale PG, et al. SARS-CoV-2, uncontrolled diabetes and corticosteroids-an unholy trinity in invasive fungal infections of the maxillofacial region? A retrospective, multi-centric analysis. *J Maxillofac Oral Surg.* 2021; 1-8.
6. Misra SR, Das R, Mohanty N. Sinomaxillary mucormycosis an increasingly common occurrence in the COVID-19 pandemic. *BMJ Case Rep.* 2021 Sep 6; 14 (9): e244811. doi: 10.1136/bcr-2021-244811
7. Song G, Liang G, Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 pandemic: a clinical and diagnostic perspective from China. *Mycopathologia.* 2020; 185 (4): 599-606.
8. Farias LABG, Damasceno LS, Bandeira SP, Barreto FKA, Leitão TDMJS, Cavalcanti LPG. COVID-19 associated Mucormycosis (CAM): Should Brazil be on alert? *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021 Sep 6; 54:e 04102021. doi: 10.1590/0037-8682-0410-2021. eCollection 2021.
9. Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. *Mycoses.* 2019; 62 (9): 730-8.
10. Kubiak J. Czarny grzyb atakuje chorych na COVID-19 poza Indiami. Mukormykoza dotarła do Pakistanu i Indonezji. <https://wyborcza.pl/TylkoZdrowie/7,137474,27469307,czarny-grzyb-atakuje-chorych-na-covid-19-pozaindiami-mukormykoza.html> Gazeta Wyborcza
11. Santana MF, Pivoto G, Alexandre MAA, Baía-da-Silva DC, Borba MGDS, Val FA, et al. Confirmed Invasive Pulmonary Aspergillosis and COVID-19: the value of postmortem findings to support antemortem management. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020; 53: e20200401.
12. Stone N, Gupta N, Schwartz I. Mucormycosis: time to address this deadly fungal infection, *The Lancet Microbe* 2(8)e343-e344, August 01, 202, DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00148-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00148-8).

Wojskowy Instytut Medyczny
Centralny Szpital Kliniczny MON

**CENTRUM
LECZENIA
WETERANA**
DZIAŁAŃ POZA GRANICAMI PAŃSTWA

665-707-193, 261-817-797
e-mail: clw@wim.mil.pl





TRENING SYMULACYJNY OPARTY NA RZECZYWISTYCH PRZYPADKACH KLINICZNYCH

Simulation training based on real clinical cases



Krzysztof Karwan^{1,2}, Michał Pirożyński²

1. Zakład Medycyny Ratunkowej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Polska
2. Centrum Alergologii, Pneumonologii i Medycyny Ratunkowej – Ośrodek Symulacji, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Polska

Krzysztof Karwan – 0000-0002-8310-5873

Michał Pirożyński – 0000-0003-3611-4328

Streszczenie: Zaawansowane funkcjonalności narzędzi symulacji medycznej mogą być wykorzystywane w doskonaleniu personelu medycznego. Dotyczy to skomplikowanych sytuacji klinicznych u pacjentów w stanie ciężkim lub z zagrożeniem życia. Trudne i rzadkie przypadki kliniczne mogą służyć do przygotowania scenariuszy symulacyjnych. Praktyczne ich przećwiczenie oraz omówienie w trakcie sesji debriefingowej pozwala na przygotowanie lekarzy do realizacji podobnych procedur w rzeczywistym środowisku pracy. Szczególnie cenna jest metoda nauczania problemowego oraz opartego na przypadkach klinicznych. Pozwala ona aktywnie uczestniczyć w procesie dydaktycznym, skupiając uwagę na zagadnieniu w ujęciu holistycznym. Znajomość zasad postępowania oraz praktyczna umiejętność działania, w tego typu zdarzeniach, niewątpliwie podnosi bezpieczeństwo leczonych pacjentów. Technika doskonalenia symulacyjnego oparta na przypadkach klinicznych może być również wykorzystywana do szkolenia personelu medycznego Sił Zbrojnych RP.

Abstract: Advanced functionalities of medical simulation tools can be used in the improvement of medical personnel skills. This applies in particular to complicated clinical situations involving patients in serious or life-threatening condition. Difficult and rare clinical cases can be the background for the preparation of simulation scenarios. Performing them in practice and discussing during the debriefing session allows to prepare doctors to make similar procedures in a real clinical environment. The method of problem-based and case-based learning is especially valuable. It allows to actively participate in the didactic process, focusing attention on a given issue in a holistic approach. The knowledge of the rules of conduct and the practical ability to act in such events increases the safety of treated patients. The simulation based case learning method can also be used to train medical personnel of the Polish Armed Forces.

Słowa kluczowe: symulacja medyczna, trening symulacyjny, przypadek kliniczny.

Key words: medical simulation, simulation training, clinical case.

DOI 10.53301/lw/144890

Praca wpłynęła do Redakcji: 29.10.2021

Zaakceptowano do druku: 14.12.2021

Autor do korespondencji:

Krzysztof Karwan
Zakład Medycyny Ratunkowej,
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
w Warszawie
e-mail: kkarwan@cmkp.edu.pl

Wstęp

Symulacja medyczna od ponad 50 lat ugruntowuje swoją pozycję jako narzędzie dydaktyki. W wielu krajach, w tym w Polsce, jest stosowana na etapie kształcenia akademickiego, pozwalając na doskonalenie umiejętności praktycznych bez narażania prawdziwego pacjenta na ryzyko utraty zdrowia [1, 2]. Wykorzystanie różnych narzędzi symulacji umożliwia nabywanie umiejętności praktycznych oraz interpersonalnych, wypełniając lukę pomiędzy wiedzą teoretyczną a praktyką kliniczną. Doskonalenie umiejętności w kontrolowanych warunkach centrów symulacji staje się standardem nauczania, uzupełniając klasyczną formę kształcenia pod okiem mistrza przy łóżku chorego. Zaawansowane funkcjonalności narzędzi symulacji medycznej z powodzeniem mogą być także wykorzystywane w doskonaleniu doświadczonego personelu medycznego. Dotyczy to w szczególności skomplikowanych sytuacji klinicznych u pacjentów w stanie ciężkim lub z zagrożeniem życia [3]. Wysokie ryzyko powikłań i balansowanie na granicy niepowodzenia terapeutycznego nie pozostawia w tych przypadkach miejsca na błąd. W związku z tym niezbędne staje się poszukiwanie alternatywnego sposobu zdobywania doświadczenia w realizacji procedur, które są niebezpieczne, wiążą się z nietypowymi lub rzadkimi sytuacjami, dla których praktyka ma

syczną formę kształcenia pod okiem mistrza przy łóżku chorego. Zaawansowane funkcjonalności narzędzi symulacji medycznej z powodzeniem mogą być także wykorzystywane w doskonaleniu doświadczonego personelu medycznego. Dotyczy to w szczególności skomplikowanych sytuacji klinicznych u pacjentów w stanie ciężkim lub z zagrożeniem życia [3]. Wysokie ryzyko powikłań i balansowanie na granicy niepowodzenia terapeutycznego nie pozostawia w tych przypadkach miejsca na błąd. W związku z tym niezbędne staje się poszukiwanie alternatywnego sposobu zdobywania doświadczenia w realizacji procedur, które są niebezpieczne, wiążą się z nietypowymi lub rzadkimi sytuacjami, dla których praktyka ma

największą wartość [4]. W tych przypadkach znalezienie odpowiedniego połączenia tradycyjnej formy nauki z doskonaleniem umiejętności opartym na symulacji i rzeczywistym doświadczeniem w opiece nad pacjentem jest dużym wyzwaniem.

Narzędzia i środowisko symulacji medycznej

W zależności od celu edukacyjnego symulacja medyczna daje możliwość wykorzystania różnych narzędzi: trenażerów, fantomów, zaawansowanych symulatorów pacjenta, wirtualnej rzeczywistości, czy wreszcie pacjentów symulowanych [5-14]. Ich funkcjonalności pozwalają na ćwiczenie różnych umiejętności praktycznych i interpersonalnych, pozwalając na wykorzystanie zdobytych kompetencji w praktyce klinicznej. Dla osiągnięcia wysokiego realizmu symulacji możliwe jest łączenie różnego rodzaju narzędzi w ramach symulacji hybrydowych [3]. Daje to możliwość odwzorowania procedur jak najbliższych rzeczywistości. Realizacja scenariuszy symulacyjnych w kontrolowanych warunkach sali symulacyjnej lub w rzeczywistym środowisku pracy (*in-situ simulation*) dodatkowo zwiększa poczucie rzeczywistości, podnosząc wartość dydaktyczną procesu szkolenia [15, 16]. Symulacja medyczna pozwala na wyjście poza tradycyjne metody nauczania poprzez umożliwienie praktycznej realizacji wybranych procedur w bezpiecznych warunkach symulacyjnych lub w rzeczywistym środowisku klinicznym. Kontrolowane środowisko symulacyjne stwarza warunki do praktycznej nauki poprzez działanie i samodzielne podejmowanie decyzji; umożliwia ekspozycję na rzadko występujące sytuacje, które są wyzwaniem w codziennej praktyce i nierzadko także bezpośrednią przyczyną zagrożenia zdrowia i życia pacjenta [17]. Pozwala to na stopniowanie procesu zdobywania doświadczenia od poziomu podstawowego do osiągnięcia biegłości w danej procedurze przed przystąpieniem do jej realizacji w rzeczywistych warunkach klinicznych.

Problem based learning – nauczanie problemowe

W klasycznym ujęciu proces zdobywania wiedzy i umiejętności praktycznych w medycynie jest etapowym przejściem od teorii do praktyki. W wybranych krajach przewagę zdobywa model nauczania problemowego (*Problem Based Learning, PBL*) opartego na zagadnieniu klinicznym [18-20]. Wynika to z potrzeby konfrontacji własnej wiedzy i zdobytego doświadczenia z objawami chorobowymi prezentowanymi przez pacjenta [20, 21]. W takim wymiarze potrzeby dydaktyczne wymagają zmiany roli uczącego się, który z pasywnego odbiorcy informacji i wiadomości staje się aktywnym uczestnikiem procesu kształcenia. Pozwala to od samego początku aktywnie uczestniczyć w procesie dydaktycznym, skupiając uwagę na danym zagadnieniu w ujęciu holistycznym. PBL opiera się na koncepcji ukierunkowanej na uczenie za pomocą analizy złożonych sytuacji problemowych wynikających z praktyki [19]. Wymaga integracji wiedzy z różnych dziedzin oraz wysokiego poziomu aktywności i zaangażowania uczestników szkolenia. Charakterystyczną cechą tej metody jest zespołowe podejście do rozwiązywania problemu, ukierunkowane na pełne zaangażowanie wszystkich uczestników w osiągnięcie zamierzonych celów edukacyjnych

[19-21]. Odbywa się to pod okiem doświadczonego mentora, jednak dużą wagę przykładana się do samodzielnego rozwiązania problemu przez uczestników. Ważnym elementem tej metody jest samodzielność w podejmowaniu decyzji, dzięki czemu szkoleni się mogą rozwijać cenne umiejętności, pokazywać swoje mocne strony oraz odkrywać własne zdolności i predyspozycje. Z pojęciem nauczania problemowego związane jest pokrewne mu pojęcie nauczania opartego na przykładach (*Case Based Learning, CBL*), które w założeniu korzysta z przykładów z życia, czyniąc dydaktykę bardziej rzeczywistą [18, 20-26]. CBL jest definiowane jako ustrukturyzowane doświadczenie edukacyjne, w którym wykorzystuje się realistyczne przypadki kliniczne w celu rozwiązania lub zbadania problemu klinicznego [25, 26]. Sesje dydaktyczne są realizowane pod kierunkiem doświadczonego nauczyciela. Zalety korzystania z CBL obejmują, większe niż w przypadku PBL, skupianie się na założonych celach dydaktycznych oraz zdolność do wywołania głębszego poziomu uczenia się poprzez wykształcenie umiejętności krytycznego myślenia [26]. Metodologia ta jest szeroko stosowana w dydaktyce medycznej, umożliwiając zdobywanie doświadczenia również w obszarach nie będących przedmiotem codziennej praktyki lub stanowiących wyzwanie z uwagi na poziom złożoności lub trudności zagadnienia [20]. Pozwala na merytoryczne przygotowanie personelu do realizacji nowopoznaczonych procedur w rzeczywistym środowisku pracy.

Edukacja medyczna oparta na symulacji

Symulacje o wysokiej wierności, w tym symulacje hybrydowe, stanowią nowoczesne techniki dydaktyczne pozwalające na skuteczną realizację procesu nauczania i doskonalenia zawodowego [3-6]. Sesje symulacyjne, których scenariusze dotyczą rzeczywistych zdarzeń, stanowią najbardziej zaawansowany poziom praktycznej edukacji. Z uwagi na złożoność prezentowanych zagadnień są one dedykowane uczestnikom posiadającym doświadczenie kliniczne. Doskonale sprawdzają się w kształceniu podyplomowym, w szczególności w nabywaniu kompetencji i biegłości w realizacji procedur stanowiących wyzwanie w codziennej pracy klinicznej. Sprawna realizacja sesji symulacyjnej wymaga od uczestników znajomości obsługi sprzętu i aparatury medycznej oraz ogólnej wiedzy na temat organizacji leczenia i przebiegu ćwiczonych procedur. Wymagana jest również znajomość środowiska zwłaszcza podczas realizacji symulacji w rzeczywistym miejscu pracy (SOR, blok operacyjny, OIT, pracownia endoskopii itp.). Dla sprawnego przebiegu sesji istotne jest również opanowanie ze środowiskiem symulacyjnym, zasadą interakcji z narzędziami symulacji, jak również świadomość ich naturalnych ograniczeń.

Sesja symulacyjna pozwala na interakcję uczestników z symulatorem naśladującym prawdziwego pacjenta i sytuację kliniczną. Zmusza do działania i podejmowania decyzji terapeutycznych i organizacyjnych zgodnie z posiadaną wiedzą i kompetencjami [6-10]. W czasie trwania sesji, w zależności od celu scenariusza, uczestnicy są konfrontowani z sytuacjami, które miałyby miejsce w rzeczywistych warunkach. Pozwala to na identyfikowanie tych obszarów, które wymagają poprawy w przyszłym działaniu w codziennym środowisku pracy. Po zakończeniu

sesji symulacyjnej odbywa się sesja debriefingowa stanowiąca najcenniejszy element w procesie dydaktycznym [27-29]. W jej trakcie zespół uczestniczący w symulacji wraz z doświadczonym instruktorem omawia przebieg ćwiczenia, analizuje zidentyfikowane podczas symulacji problemy. Zwracana jest uwaga na dobre strony zrealizowanego działania, jak również na potencjalne błędy, które zidentyfikowano podczas symulacji. Jest to czas na refleksję, dyskusję nad sposobem prawidłowego postępowania w danym przypadku i rozwiązania problemu klinicznego a także zespołowe szukanie metody uniknięcia podobnych problemów w przyszłości [27]. Nauczanie oparte na symulacji pozwala na doskonalenie umiejętności krytycznego myślenia oraz wykorzystanie zdobytej wiedzy i doświadczenia w procesie leczenia, początkowo w symulowanych, a docelowo w rzeczywistych warunkach klinicznych. Pozwala także na popełnianie błędów i poznanie ich konsekwencji oraz następstw w kontrolowanych warunkach symulacyjnych bez stworzenia zagrożenia dla prawdziwego pacjenta.

Scenariusze symulacyjne oparte na przypadkach klinicznych

Praktykowanie medycyny wymaga ciągłego doskonalenia. Dotyczy to wszystkich specjalności, ale w szczególności tych, w których na co dzień ma się do czynienia z pacjentami w stanach zagrożenia życia. Sytuacje te cechuje szybkie tempo działania, presja czasu, potrzeba skoordynowanej pracy zespołowej, ryzyko zaburzenia świadomości sytuacyjnej oraz nieregularnie ograniczone zasoby personalne i sprzętowe. W niekorzystnym rozstrzygnięciu czynniki te mogą prowadzić do nieprawidłowego postępowania, negatywnie wpływając na końcowy efekt leczenia. Brak doświadczenia w realizacji złożonych procedur może wynikać także z pracy w ośrodkach o niższym stopniu referencyjności, które mają mniejsze doświadczenie w leczeniu pacjentów w stanach zagrożenia życia. Ponadto, stan takich pacjentów może wynikać z niezwykle rzadkiej patologii stanowiącej wręcz kazuistykę. Wszystko to będzie negatywnie wpływać na bezpieczeństwo leczonych chorych. W celu uniknięcia niepowodzeń, w obliczu powyższych ograniczeń, należy poszukiwać alternatywnych do codziennej praktyki form doskonalenia. Symulacja trudnych przypadków, w tym szkolenie z zasad zarządzania kryzysowego i komunikacji w symulowanym środowisku lub w rzeczywistych warunkach klinicznych, może być skutecznym sposobem nabywania biegłości w realizacji tych procedur [15, 16, 30].

Przykładem wykorzystania rzeczywistego zdarzenia, jako wzorca do stworzenia programu szkoleniowego, był opisany w literaturze tragiczny przypadek Elaine Bromiley [31]. Ta 37-letnia pacjentka zginęła w wyniku błędów popełnionych przez zespół medyczny w trakcie znieczulenia do planowej operacji laryngologicznej. Nieprawidłowe postępowanie podczas wystąpienia nieprzewidzianych trudności w zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych (CICV – *can't intubate, can't ventilate*), bezdech, skrajna hipoksja i dramatyczne następstwa tej sytuacji stały się temłem do dyskusji na temat potrzeby zmiany podejścia do postępowania w sytuacjach kryzysowych i wdrożenia szeregu procedur i szkoleń symulacyjnych z zakresu *Crisis Resource Management* w anestezjologii



Ryc. 1. Obrażenia wielonarządowe

(ACRM) [32]. Było to możliwe dzięki determinacji męża pacjentki Martina Bromiley'a, pilota linii lotniczych, którego inicjatywa i działania umożliwiły lekarzom uczenie się na błędach popełnionych w przypadku jego żony. Doprowadziło to do znacznego wzrostu świadomości na temat znaczenia czynników ludzkich w ochronie zdrowia. Innym przykładem działań tego typu były prace amerykańskich anestezjologów D. M. Gaby i A. De Andy (*Department of Anesthesia, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California*). Stworzyli oni kompleksowe środowisko symulacji znieczulenia (*Comprehensive Anesthesia Simulation Environment, CASE*), z wykorzystaniem którego badali umiejętności anestezjologów podczas działania w przypadku krytycznych zdarzeń występujących podczas znieczulenia [33]. Ich prace stały się podstawą do sformułowania zasad ACRM, a następnie opartego na symulacji programu nauczania dla anestezjologów [33-36]. Z biegiem czasu zasady ACRM zostały przyjęte w wiodących ośrodkach medycznych na całym świecie. Podejście oparte na zasadach ACRM zostało rozszerzone na wiele innych dziedzin medycyny, które charakteryzują się złożonością i dynamizmem, takich jak: medycyna ratunkowa, traumatologia, chirurgia czy intensywna terapia [37-43]. Reguły te są wykorzystywane w praktycznym szkoleniu zespołów wczesnego reagowania i zespołów resuscytacyjnych [37,38]. Utrzymanie wysokiego poziomu udzielanych świadczeń wymaga ciągłego doskonalenia. Przewiduje się, że szkolenia tego typu oparte na zasadach CRM staną się rutyną w wielu placówkach opieki zdrowotnej na całym świecie, podnosząc bezpieczeństwo pacjentów pozostających pod opieką multidyscyplinarnych zespołów medycznych [42].



Ryc. 2. Oparzenie dróg oddechowych

Obok umiejętności praktycznych symulacja medyczna pozwala także na doskonalenie kompetencji interpersonalnych [44]. Dane z piśmiennictwa dowodzą, że wiele możliwych do uniknięcia błędów medycznych wynika z dysfunkcyjnej pracy zespołowej oraz złej komunikacji [45-49]. Dla poprawy tego stanu rzeczy Agencja ds. Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej (*The Agency for Healthcare Research and Quality*) oraz Departament Obrony (*Department of Defense*) Stanów Zjednoczonych wspólnie opracowały strategię i narzędzia do poprawy wydajności pracy zespołu i bezpieczeństwa pacjenta (TeamSTEPPS) [50]. Szkolenia symulacyjne, oparte na tym systemie, mają na celu poprawę bezpieczeństwa pacjentów poprzez edukację pracowników ochrony zdrowia w zakresie komunikacji i umiejętności pracy zespołowej [50]. W świetle doniesień dowodzących, że sprawnie działające zespoły poprawiają wyniki leczenia [51, 52], zasady pracy zespołowej są wprowadzane do programów szkoleniowych [53, 54]. Większość z nich wykorzystuje metody aktywnego uczenia się, w tym symulacje zdarzeń krytycznych oraz scenariusze oparte na rzeczywistych przypadkach klinicznych [55, 56]. Wiele dydaktyków jest zgodnych, że istnieje potrzeba opracowania alternatywnych metod nauczania umiejętności pracy zespołowej i komunikacji [51-53]. Dowiedzono, że osoby dorosłe najlepiej uczą się poprzez aktywne uczestnictwo, auto-refleksję i stosowanie multimodalnych strategii uczenia się [57]. Doskonalenie przez doświadczenie jest skutecznym podejściem ułatwiającym edukację dorosłych [57]. Symulacje w połączeniu z ustrukturyzowanym podsumowaniem nie tylko zapewniają aktywne przyswajanie pożądanej wiedzy i umiejętności praktycznych, ale mogą zwiększać prawdopodobieństwo, że uczący się

będą w stanie zastosować te kompetencje w konfrontacji z rzeczywistymi przypadkami w warunkach klinicznych [58].

Trening symulacyjny oparty na rzeczywistych przypadkach klinicznych – doświadczenia własne

Autorzy pracy posiadają własne doświadczenia w realizacji szkoleń z wykorzystaniem scenariuszy symulacyjnych opartych na przypadkach klinicznych. W ośrodku autorów są one wykorzystywane jako element praktycznego doskonalenia lekarzy specjalizujących się m.in. w medycynie ratunkowej. Praktyczne przećwiczenie scenariusza symulacyjnego pozwala na przygotowanie lekarzy do realizacji podobnych procedur w ich rzeczywistym środowisku pracy. Ćwiczona jest praktyczna znajomość obowiązujących wytycznych, sposób i kolejność realizacji poszczególnych procedur, ale także przebieg procesu decyzyjnego oraz umiejętności interpersonalne. Odbyna się to w kontrolowanych warunkach symulacyjnych bez narażania prawdziwych pacjentów na ryzyko powikłań. Omawiane scenariusze symulacyjne dotyczą m.in. postępowania w przypadku nieprzewidzianych trudności w zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych, jako następstwa termicznego urazu inhalacyjnego oraz postępowania w przypadku masywnego krwotoku do jamy otrzewnej u pacjenta po urazie. W trakcie sesji symulacyjnych doskonalona jest umiejętność zabezpieczania drożności dróg oddechowych zgodnie z wytycznymi *Difficult Airway Society* (DAS) oraz postępowania zgodnie z procedurami *Damage Control* w wielonarządowych obrażeniach ciała (ryc.1.) (ryc.2.). Znajomość zasad postępowania w tych przypadkach, świadomość potencjalnych następstw błędnych decyzji oraz praktyczna umiejętność działania w tego typu zdarzeniach, niewątpliwie podnosi bezpieczeństwo leczonych w rzeczywistych warunkach pacjentów. Pozwala również na podtrzymanie lub przywrócenie utraconych kompetencji w sytuacji, gdy przypadki tego typu nie są przedmiotem codziennej praktyki zawodowej. Odtwarzanie realistycznych sytuacji w bezpiecznym środowisku symulacyjnym stwarza także warunki do poprawy pracy zespołowej i komunikacji, niezbędnych w zarządzaniu wielodyscyplinarnym zespołem medycznym w sytuacji kryzysowej [44]. W przyszłości tego typu symulacje, realizowane w rzeczywistym lub wirtualnym środowisku pracy, będą mogły być wykorzystywane do oceny przygotowania personelu do pracy w najbardziej wymagających obszarach, minimalizując ryzyko zdarzeń niepożądanych, do których prowadzi nieadekwatne działanie tzw. czynnika ludzkiego [1, 2, 11-13].

Trening symulacyjny – wykorzystanie w doskonaleniu wojskowego personelu medycznego

Stale obserwowany rozwój technologii symulacyjnych pozwala na wyjście poza klasyczne metody szkolenia nie tylko w obszarze cywilnym, ale również w zakresie szkolenia personelu medycznego SZ RP. Specyfika działań w warunkach bojowych wymusza poszukiwanie nowych metod doskonalenia, zarówno w procedurach realizowanych w ramach teatru działań wojennych, jak również na poszczególnych etapach ewakuacji medycznej. Funkcjonalności narzędzi symulacji medycznej pozwalają na ćwiczenie prostych umiejętności praktycznych (ewakua-

cja, utrzymywanie drożności dróg oddechowych, odbarczanie odmy prężnej, tamowanie krwotoków itp.) [59], jak też doskonalenie w zakresie skomplikowanych procedur medycznych realizowanych w ramach przedłużonej opieki medycznej na polu walki (*Prolonged Field Care*) [60] oraz na wyższych poziomach ewakuacji medycznej, w tym w ramach placówek medycznych II i III poziomu [60]. Specyfika działania w tych obszarach wymaga od personelu medycznego biegłości w wykonywaniu procedur istotnych z punktu widzenia zagrożenia życia rannych i chorych. Dzięki narzędziom symulacji medycznej możliwe jest ćwiczenie procedur, których znajomość jest niezbędna podczas ewakuacji oraz leczenia rannych i chorych w warunkach bojowych [60]. Dostosowanie procesu szkolenia do warunków typowych dla medycyny pola walki wymaga wykorzystania najnowocześniejszego sprzętu symulacyjnego. Jest to możliwe dzięki rozwiązaniom stosowanym w warunkach cywilnych, które obejmują rozbudowaną infrastrukturę teleinformatyczną, zastosowanie trenażerów i zaawansowanych symulatorów pacjenta oraz najnowszych technologii umożliwiających tworzenie wirtualnej i rozszerzonej rzeczywistości. Rozwiązania te, stanowiąc najnowocześniejsze osiągnięcia symulacji medycznej, pozwalają na realizację scenariuszy opartych na rzeczywistych przypadkach klinicznych w symulowanych warunkach odzwierciedlających realia taktyczne. Ma to na celu stworzenie wśród osób ćwiczących wrażenia działania w warunkach realnego kontaktu z chorym oraz osiągnięcie wysokiego poziomu wyszkolenia przed przystąpieniem do realizacji zadań w rzeczywistym środowisku taktycznym.

Piśmiennictwo

1. Boet S, Bould D, Fung L, et al. Transfer of learning and patient outcome in simulated crisis resource management: a systematic review. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2014; 61: 571-582
2. Smith M, Benedict N. Effectiveness of educational technology to improve patient care in pharmacy curricula. *The American Journal of Pharmaceutical Education*. 2015; 79: 1-10
3. Karwan K, Radzikowski K, Wódarski B, et al. Symulacja hybrydowa w kształceniu anestezjologów i specjalistów medycyny ratunkowej. *Anestezjologia i Ratownictwo*. 2020; 14: 64-72.
4. Cheng A, Auerbach M, Calhoun A, et al. Building a community of practice for researchers: the international network for simulation-based pediatric innovation, research and education. *Simul Healthc* 2018; 13: 28-34.
5. Schwid HA. Anesthesia simulators – technology and applications. *Isr Med Assoc J*. 2000; 2: 949-53.
6. Cooper JB, Taqueti VR. A brief history of the development of mannequin simulators for clinical education and training. *Postgrad Med J*. 2008; 84: 563-70.
7. Amrita S, Karen FT, David K, et al. The Role of Simulation in Medical Training and Assessment. *Radiological Society of North America – RSNA* 2009, 2009.
8. Cooke M, Irby DM, Sullivan W, et al. American Medical Education 100 Years after the Flexner Report. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1339-44
9. McGaghie WC, Issenberg SB, Petrusa ER, et al. A critical review of simulation-based medical education research: 2003-2009. *Med Educ*. 2010; 44: 50-63.
10. Animesh J. Simulation in medical education: Scholarly report on ML Web assignment, 2009.
11. De Visser H, Watson MO, Salvado O, et al. Progress in virtual reality simulators for surgical training and certification. *Med J Aust*. 2011; 194: 38-40.
12. Goudar SS, Kotur PF. Trends in medical education. *Indian J Anaesthesia*. 2003; 47: 25-7.
13. Ogden PE, Cobbs LS, Howell MR, et al. Clinical simulation: importance to the internal medicine educational mission. *Am J Med*. 2007; 120: 820-4.
14. Paul B. The history of simulation in medical education and possible future directions. *Medical Education*, 2006; 40: 254-62.
15. Spurr J, Gatward J, Joshi N, Carley SD. Top 10 (+1) tips to get started with in situ simulation in emergency and critical care departments. *Emergency medicine journal: EMJ*. 2016 Jul
16. Sørensen JL, Østergaard D, LeBlanc V, Ottesen B, Konge L, Dieckmann P, Van der Vleuten C. Design of simulation-based medical education and advantages and disadvantages of in situ simulation versus off-site simulation. *BMC medical education*. 2017 Jan 21
17. Grenvik A, Schaefer JJ III, DeVita MA, et al. New aspects on critical care medicine training. *Curr Opin Crit Care*. 2004; 10: 233-7.
18. Thistlewaite JE, Davies D, Ekeocha S, et al. The effectiveness of case based learning in health professional education. A BEME systematic review. BEME guide number 23. *Med Teach*. 2012; 34: E421-E444.
19. Adamowski T, Frydecka D, Kiejna A. Introduction to Problem Based Learning as a Teaching Method Through Exploring Problem Situations. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2006; 15 (2).
20. McLean SF, Horn K, Tyroch AH. Case based review questions, review sessions, and call schedule type enhance knowledge gains in a surgical clerkship. *J Surg Educ*. 2012; 70: 68-75.
21. Ilgüy M, Ilgüy D, Fişekçöglü E, et al. Comparison of case-based and lecture based learning in dental education using the SOLO taxonomy. *J Dent Educ*. 2014; 78: 1521-1527.
22. Braeckman L, Kint LT, Bekaert M, et al. Comparison of two case-based learning conditions with real patients in teaching occupational medicine. *Med Teach*. 2014; 36: 340-346.
23. Gade S, Chari S. Case-based learning in endocrine physiology: an approach toward self-directed learning and the development of soft skills in medical students. *Adv Physiol Educ*. 2013; 37: 356-360.
24. Malau-Aduli BS, Lee AYS, Cooling N, et al. Retention of knowledge and perceived relevance of basic sciences in an integrated case-based learning (CBL) curriculum. *BMC Med Educ*. 2013; 13 (139): 1-8.
25. Du GF, Shang SH, Xu XY, et al. Practising case-based learning in oral medicine for dental students in China. *Eur J Dent Educ*. 2013; 17: 225-228.
26. Nadershahi NA, Bender D, Beck L, et al. An overview of case-based and problem-based learning methodologies for dental education. *J Dent Educ*. 2013; 77 (10): 1300-1305.
27. Sawyer T, Eppich W, Brett-Fleegler M, et al. More Than One Way to Debrief: A Critical Review of Healthcare Simulation Debriefing Methods. *Simul Healthc*. 2016 Jun; 11 (3): 209-17.
28. Cheng A, Grant V, Huffman J, et al. Coaching the Debriefers: Peer Coaching to Improve Debriefing Quality in Simulation Programs. *Simul Healthc*. 2017 Oct; 12 (5): 319-325.
29. Kessler DO, Cheng A, Mullan PC. Debriefing in the emergency department after clinical events: a practical guide. *Ann Emerg Med*. 2015 Jun; 65 (6): 690-8.
30. Nunnink L, Welsh A.M, Abbey M, et al. In situ simulation based

- team training for post-cardiac surgical emergency chest re-open in the intensive care unit. *Anaesthesia and Intensive Care* 2009; 37: 74–8.
31. <https://emcrit.org/wpcontent/uploads/ElaineBromileyAnonymousReport.pdf> – dostę 25.10.2021
 32. Gaba DM, Crisis resource management and teamwork training in anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2010 Jul; 105 (1): 3–6.
 33. Gaba DM, DeAnda A. A comprehensive anesthesia simulation environment: recreating the operating room for research and training. *Anesthesiology* 1988; 69: 387–394.
 34. Gaba DM, DeAnda A. The responses of anesthesia trainees to simulated critical incidents. *Anesthesia and Analgesia*. 1989; 68: 444–451.
 35. DeAnda A, Gaba DM. Unplanned incidents during comprehensive anesthesia simulation. *Anesthesia and Analgesia*. 1990; 71: 77–82.
 36. DeAnda A, Gaba DM. Role of experience in the responses to simulated critical incidents. *Anesthesia and Analgesia*. 1991; 72: 308–315.
 37. Reznick M, Smith-Coggins R, Howard S, et al. Emergency medicine crisis resource management (EMCRM): pilot study of a simulation-based crisis management course for emergency medicine. *Acad Emerg Med*. 2003 Apr; 10 (4): 386–9.
 38. Hicks CM, Bandiera GW, Denny CJ. Building a simulation-based crisis resource management course for emergency medicine, phase 1: Results from an interdisciplinary needs assessment survey. *Acad Emerg Med*. 2008 Nov; 15 (11): 1136–43.
 39. Lighthall GK, Barr J, Howard SK, et al. Use of a fully simulated intensive care unit environment for critical event management training for internal medicine residents. *Crit Care Med*. 2003 Oct; 31 (10): 2437–43.
 40. Halamek LP, Kaegi DM, Gaba DM, et al. Time for a new paradigm in pediatric medical education: teaching neonatal resuscitation in a simulated delivery room environment. *Pediatrics*. 2000 Oct; 106 (4): E45.
 41. Heaton SR, Little Z, Akhtar K, et al. Using simulation to train orthopaedic trainees in non-technical skills: A pilot study. *World J Orthop*. 2016 Aug 18; 7 (8): 475–80.
 42. Ounounou E, Aydin A, Brunkhorst O, et al. Nontechnical Skills in Surgery: A Systematic Review of Current Training Modalities. *J Surg Educ*. 2019 Jan – Feb; 76 (1): 14–24.
 43. Coppens I, Verhaeghe S, Van Hecke A, et al. The effectiveness of crisis resource management and team debriefing in resuscitation education of nursing students: A randomised controlled trial. *J Clin Nurs*. 2018 Jan; 27 (1–2): 77–85.
 44. Fung L, Boet S, Bould MD, et al. Impact of crisis resource management simulation-based training for interprofessional and interdisciplinary teams: A systematic review. *J Interprof Care*. 2015; 29 (5): 433–44.
 45. Dayton E, Henriksen K. Communication failure: basic components, contributing factors, and the call for structure. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2007; 33: 34–47.
 46. Baldwin Jr DC, Daugherty SR. Interprofessional conflict and medical errors: results of a national multi-specialty survey of hospital residents in the US. *J Interprof Care*. 2008; 22: 573–86.
 47. Pham JC, Aswani MS, Rosen M, et al. Reducing medical errors and adverse events. *Annu Rev Med*. 2012; 63: 447–63.
 48. Manser T. Teamwork and patient safety in dynamic domains of healthcare: a review of the literature. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009; 53: 143–51.
 49. Mardon RE, Khanna K, Sorra J, et al. Exploring relationships between hospital patient safety culture and adverse events. *J Patient Saf*. 2010; 6: 226–32.
 50. Clancy CM, Tornberg DN. TeamSTEPPS: assuring optimal teamwork in clinical settings. *Am J Med Qual*. 2007; 22: 214–7.
 51. Berkenstadt H, Haviv Y, Tuval A, et al. Improving handoff communications in critical care: utilizing simulation-based training toward process improvement in managing patient risk. *Chest*. 2008; 134: 158–62.
 52. Baker DP, Amodeo AM, Krokos KJ, et al. Assessing teamwork attitudes in healthcare: Development of the TeamSTEPPS teamwork attitudes questionnaire. *Qual Saf Health Care*. 2010; 19: e49.
 53. Lerner S, Magrane D, Friedman E. Teaching teamwork in medical education. *Mt Sinai J Med*. 2009; 76: 318–29.
 54. Salas E, Rosen MA, King HB. Integrating teamwork into the „DNA” of graduate medical education: Principles for simulation-based training. *J Grad Med Educ*. 2009; 1: 243–4.
 55. Aarnio M, Nieminen J, Pyörälä E, et al. Motivating medical students to learn teamwork skills. *Med Teach*. 2010; 32: e199–204.
 56. Marshall S, Harrison J, Flanagan B. The teaching of a structured tool improves the clarity and content of interprofessional clinical communication. *Qual Saf Health Care*. 2009; 18: 137–40.
 57. Russell SS. An overview of adult-learning processes. *Urol Nurs*. 2006; 26: 349–52. 70.
 58. Fanning RM, Gaba DM. The role of debriefing in simulation-based learning. *Simul Healthc*. 2007; 2: 115–25.
 59. Butler FK. Leadership lessons learned in Tactical Combat Casualty Care. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017 Jun; 82 (6S Suppl 1): 16–S25.
 60. Deering S, Sawyer T, Mikita J, et al. The Central Simulation Committee (CSC): a model for centralization and standardization of simulation-based medical education in the U.S. Army healthcare system. *Mil Med*. 2018 Jul; 177 (7): 829–35.



BEZPIECZEŃSTWO PONAD WOLNOŚĆ? PRZYMUSOWE SZCZEPIENIA PRZECIWKO COVID-19 JAKO KONTROWERSYJNY ŚRODEK GWARANTOWANIA BEZPIECZEŃSTWA ZDROWOTNEGO



Security above freedom? Compulsory vaccinations
against COVID-19 as a controversial measure of
ensuring health security

Wawrzyniec Kowalski¹

1. Instytut Bezpieczeństwa i Obronności, Wojskowa Akademia Techniczna, Polska

Streszczenie: Celem artykułu jest przybliżenie kontrowersji, związanych ze stosowaniem przez władze poszczególnych państw środka gwarantowania bezpieczeństwa zdrowotnego, jakim są przymusowe szczepienia. Dopuszczalność przyznania szczepieniom przeciwko zakażeniu wirusem SARS-CoV-2 statusu obowiązkowych rodzi pytanie, jakie są dopuszczalne granice ingerencji w sferę wolności jednostki. Problem ten tym samym związany jest zarówno z systemami ochrony praw człowieka, jak i postrzeganiem istoty bezpieczeństwa przez władze publiczne. Wskazano, że istota problemów i kontrowersji, związanych z ewentualnym ustanowieniem obowiązkowych szczepień, ma nie tyle charakter sporu o podłoże prawnym, lecz dotyczy politycznego i społecznego, a nawet kulturowego wymiaru sprawy.

Abstract: The aim of the article is to present the controversy related to the use of compulsory vaccination by the authorities of individual countries of a measure of guaranteeing health safety. The admissibility of granting mandatory status to vaccines against SARS-CoV-2 virus infection raises the question of the permissible limits of interference in the sphere of individual freedom. This problem is therefore related to both human rights protection systems and the perception of the essence of security by public authorities. It was pointed out that the essence of the problems and controversies related to the possible introduction of compulsory vaccinations is not so much a legal dispute, but concerns the political, social and even cultural dimension of the case.

Słowa kluczowe: COVID-19, bezpieczeństwo zdrowotne, przymusowe szczepienia, SARS-CoV-2, pandemia.

Key words: COVID-19, health security, compulsory vaccinations, SARS-CoV-2, pandemic

DOI 10.53301/lw/144704

Praca wpłynęła do Redakcji: 06.10.2021

Zaakceptowano do druku: 08.12.2021

Autor do korespondencji:

Wawrzyniec Kowalski
Instytut Bezpieczeństwa i Obronności,
Wojskowa Akademia Techniczna, Polska
e-mail: wawrzyniec.kowalski@wat.edu.pl

Nie ulega wątpliwości, że pandemia koronawirusa SARS-CoV-2 dotknęła praktycznie wszystkich aspektów współczesnego życia – ekonomicznych, medycznych, politycznych, społecznych, jak również prawnych. Bilans pandemii to nie tylko ponad cztery miliony zmarłych i blisko 190 milionów zachorowań na świecie [1]. To również trudne do oszacowania straty ekonomiczne oraz – co zostanie przybliżone w artykule – istotne zmiany w systemach prawnych poszczególnych państw. W okresie pandemii nastąpiło swoiste przewartościowanie wyobrażenia, że za pomocą globalnych mechanizmów zarządzania zdrowiem, w szczególności w postaci nałożenia zadań przez wspólnotę międzynarodową na Światową Organizację Zdrowia, można w sposób skuteczny przeciwdziałać zarówno wybuchowi, jak i rozprzestrzenianiu się epidemii. O ile dopiero najbliższe lata przyniosą odpowiedź, czy i w jakim stopniu państwa dokonają faktycznej redefinicji zadań i mechanizmów działania WHO – co bez wątpienia będzie procesem długotrwałym, bio-

racząc pod uwagę sposób procedowania zmian w prawie międzynarodowym – to już obecnie stwierdzić można, że jesteśmy świadkami przeobrażenia systemów prawnych w poszczególnych państwach. Widoczna redefinicja przepisów, mających zapewnić bezpieczeństwo zbiorowe w poszczególnych krajach, z jednej strony stoi w aksjologicznej sprzeczności z dotychczasowym rozwojem międzynarodowego prawa praw człowieka stawiającego jednostkę w centrum, czemu od dziesięcioleci towarzyszy postępujący proces pozytytywizacji praw człowieka, z drugiej zaś cechuje się przekonaniem, że to za pomocą przepisów i sprawnej legislacji w największym stopniu zagwarantować można bezpieczeństwo społeczeństw. Ponadto: „Uzasadnionym wydaje się być wniosek, że okres pandemii stanowi swoisty test dla mechanizmów demokracji, bowiem niejednokrotnie organy państwowe, motywując swoje intencje dążeniem do zapewnienia efektywności podejmowanych środków ochronnych w zakresie ochrony bezpieczeństwa obywateli, wciąż po-

dejmować będą działania zarówno o charakterze *praeter legem* jak i *contra legem*”[2].

Celem artykułu jest przybliżenie kwestii przymusowych szczepień przeciwko zakażeniu wirusem SARS-CoV-2, jak również uwypuklenie problemów i kontrowersji, jakie wywołują decyzje w poszczególnych państwach, w których zdecydowano się sięgnąć po ten środek. Z racji formuły niniejszego opracowania autor skupi się na wybranych uwarunkowaniach prawnych, związanych z analizowaną kwestią, w szczególności zaś – zagadnieniu zgodności systemu praw człowieka z obowiązkowymi szczepieniami.

Trwająca od 11 marca 2020 r. pandemia koronawirusa SARS-CoV-2 wywołała jakże istotne zakłócenia gospodarcze i społeczne w niemal wszystkich krajach świata oraz trwale przeobraziła współczesny świat. Wskazane zmiany nastąpiły również w obrębie prawa. Przypomnieć trzeba, że u podstaw dotychczasowych działań, mających ograniczyć rozprzestrzenianie wirusa, leżało przekonanie, że to jednostka sama podejmuje decyzję, czy chce się zaszczepić, czy też nie. Niemniej, w niektórych państwach doszło do sytuacji, w której pracownicy wybranych sektorów, najczęściej służby zdrowia, zostali zobligowani za pomocą przepisów prawnych do obowiązkowego zaszczepienia się. W przypadku odmowy poddania się szczepieniu spotkać ich miała sankcja w postaci rozwiązania umowy o pracę. W czerwcu 2021 roku świat obiegły zdjęcia pokazujące zwolnionych z pracy oraz zmuszonych do rezygnacji z niej pracowników służby zdrowia zatrudnionych w szpitalach należących do Houston Methodist w Teksasie. Władze tej organizacji zapowiedziały 1 kwietnia 2021 roku, że wszyscy pracownicy, którzy chcą zachować pracę w szpitalach podległych Houston Methodist muszą poddać się szczepieniu. Podczas gdy 24 972 pracowników zaszczepiło się, ponad 150 w wyniku decyzji pracodawcy zostało zwolnionych albo zmuszonych do złożenia wypowiedzenia [3]. 117 spośród tych niezaszczepionych pracowników złożyło pozew sądowy, został on wszakże oddalony przez sędziego federalnego sądu okręgowego Lynn Hughes. W uzasadnieniu swojej decyzji sędzia wskazał, że stanowisko pracodawcy nie jest przymusem, zaś Houston Methodist „[...] stara się ratować życie, nie dając im [pracownikom – przyp. aut.] wirusa SARS-CoV-2. Jest to wybór podjęty, aby zapewnić bezpieczeństwo personelowi, pacjentom i ich rodzinom. Bridges [powódka – przyp. aut.] może swobodnie zdecydować o przyjęciu lub odrzuceniu szczepionki przeciw COVID-19; jeśli jednak odmówi, po prostu będzie musiała pracować gdzie indziej” [4]. Pomimo kontrowersji, jakie wywołał ten proces w Stanach Zjednoczonych, także system opieki zdrowotnej University of Pennsylvania Health System ogłosił, że do końca września tego roku cały personel szpitala musi poddać się szczepieniom. Pracownicy, w tym personel medyczny, którzy nie zdecydują się na zaszczepienie, będą musieli odejść z pracy [5].

Dla komplementarności rozważań podkreślić trzeba, że poza Stanami Zjednoczonymi, w których administracja prezydenta Bidena nałożyła we wrześniu 2021 r. przymus szczepień na pracowników i kontrahentów federalnych, obowiązkowe szczepienia wybranych grup społecznych obowiązują już w takich krajach jak: Wielka Brytania – obowiązek szczepień obowiązuje pracowników

domów opieki od października 2020 r., Francja – obowiązek zaszczepienia się personelu medycznego, w tym wolontariuszy, do 15 września 2021 r., Rosja, Grecja, Węgry, Włochy – od marca 2021 r., czy też Kazachstan. Nadmienić trzeba, że w Stanach Zjednoczonych nakaz szczepień dotyczy również pracowników placówek medycznych, które uzyskują fundusze federalne. Jednocześnie pozbawia się niezaszczepionych pracowników możliwości darmowego testowania. Ponadto władze poszczególnych stanów podjęły już decyzje dotyczące wprowadzenia obowiązku szczepień dla pracowników służby zdrowia. Jednocześnie pamiętać należy, że w poszczególnych stanach funkcjonują odmienne regulacje prawne w zakresie przeciwdziałania COVID-19. Interesujące jest, że – w przeciwieństwie do państw unitarnych – w państwach federalnych ustawodawstwo dotyczące zdrowia publicznego spoczywa często w gestii stanów i terytoriów *vide* Australia [6].

We Włoszech wprowadzenie obowiązkowych szczepień przeciwko COVID-19 tłumaczone było przez rząd dążeniem do zapewnienia „jak największej ochrony zarówno personelu medycznego i paramedycznego, jak i osób znajdujących się w środowiskach, które mogą być bardziej narażone na ryzyko infekcji” [7].

Po przeciwnej stronie znajdują się państwa, w których wprowadzono powszechny obowiązek szczepień *vide* Tadżykistan i Turkmenistan. W przypadku obydwu krajów obowiązek szczepień dotyczy wszystkich obywateli powyżej 18. roku życia, zaś podejście pandemiczne władz jest najbardziej restrykcyjne na świecie [8]. Wyróżnić należy również kraje, w których ustanowiono wymóg bycia zaszczepionym dla osób, które zamierzają odwiedzić określone miejsca lub w nich pracować – taka polityka wdrożona została w Arabii Saudyjskiej i Pakistanie. W Arabii Saudyjskiej wdrożono zasadę „brak szczepienia, brak pracy”, która dotyczy zarówno państwowego, jak i prywatnego sektora gospodarki. W końcu czwarta i największa grupa państw, do których zalicza się również Polska, to kraje, w których jednostka podejmuje suwerenną decyzję o zaszczepieniu się.

W obliczu informacji o występowaniu coraz to bardziej zaraźliwych szczepów koronawirusa SARS-CoV-2 *vide* wariant Delta, coraz większa liczba badaczy zastanawia się nad celowością przymusowych szczepień oraz następstwami tego jakże kontrowersyjnego środka zaradczego.

Nie ulega wątpliwości, że organy administracji publicznej w większości państw na świecie, w szczególności zaś w krajach demokratycznych, unikają wdrożenia tego jakże ingerującego w prawa osobiste jednostki środka, mającego ograniczyć ryzyko infekcji. Obiekcje wynikają zarówno z indywidualistycznego podejścia do praw człowieka w części państw demokratycznych, jak również przekonań politycznych i religijnych obywateli. Kontrapunktycznie podkreślić należy, że poglądy części badaczy rozważających wprowadzenie obowiązkowych szczepień bazują na przekonaniu, iż im więcej osób zostanie zaszczepionych, tym szybciej uda się uzyskać odporność stadną.

W doktrynie Daniel Graeber, Christoph Schmidt-Petri oraz Carsten Schöeder zwracają uwagę, że za ustano-

wieniem przymusu szczepień przemawia obecność swolich „jeźdźców na gapę” – tj. osób, które korzystają ze zmniejszającego się ryzyka zachorowania osiągniętego przez szczepienie się innych osób, zaś same nie chcą się szczepić. Wspomniani badacze podkreślają, że osoby, które zdecydowały się poddać szczepieniu, „poniosły prywatne koszty w postaci dyskomfortu lub pieniędzy” [9]. Zdaniem autorów, polityka przymusowych szczepień mogłaby zapobiec takiemu postępowaniu. Dostrzegają wszakże obecność innych czynników towarzyszących szczepieniom, takich jak: potencjalne skutki uboczne czy też nieskuteczność szczepionek.

Egzemplifikacją wyzwań, jakie stoją przed władzą publiczną w większości państw w kwestii ewentualnego zdecydowania się na wprowadzenie przymusowych szczepień, bez względu na ich skalę, są słowa Ryszarda Piotrowskiego. Wskazuje on, że rozważając stosowanie przymusu w sferze zdrowia na gruncie polskiego systemu konstytucyjnego „[...] na pewno pojawiłyby się zastrzeżenia natury konstytucyjnej, przede wszystkim takie, czy wprowadzenie obowiązkowych szczepień jest konieczne i czy jest proporcjonalne – innymi słowy, czy dobro, które poświęcamy, w tym wypadku wolność, jest rzeczywiście mniejsze niż dobro, które być może niezbyt skutecznie w ten sposób chronimy – czyli zdrowie publiczne. Zdania w tej kwestii na pewno byłyby podzielone. Nasza konstytucja wolność jednostki pojmuje indywidualistycznie, a nie kolektywistycznie. [...] Przymus jest najgorszym argumentem, a do tego stwarza precedens do tworzenia rozwiązań totalitarnych. Skala kontroli nad jednostką znacznie się rozszerzy, a wtedy może się okazać, że ofiarami wirusa są również prawa człowieka” [10].

Z ciekawością odnotować należy wszakże pojawienie się głosu polemicznego z poglądem wyrażonym przez Ryszarda Piotrowskiego. Zdaniem Łukasza Korzeniowskiego, z chwilą ustanowienia obowiązkowych szczepień przeciwko zakażeniu wirusem SARS-CoV-2 nie doszłoby do osłabienia systemu praw człowieka. Wskazuje on: „Jeśli miałby ktoś podnosić, że są one niezgodne z Konstytucją RP, to podważyłby tym samym legalność obowiązkowych szczepień przeciwko błonicy, gruźlicy, krztuścowi, śwince, różyczce, które przecież są z nami już od dość dawna. [...] COVID-19 stałby się – tylko i aż – kolejną chorobą zakaźną objętą obowiązkowymi szczepieniami. Czy skoro obowiązkowo szczepimy przeciwko śwince czy tężcowi, to czy nie byłoby zasadne, by obowiązkowo szczepić przeciwko COVID-19 – chorobie, która ostatnie miesiące wszystkich ludzi na świecie obróciła o 180 stopni i która w Polsce przyniosła największą liczbę zgonów od II wojny światowej?” [11]. Podążając zaproponowanym tokiem rozumowania, należałoby poddać nowelizacji treść § 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 sierpnia 2011 r. w sprawie obowiązkowych szczepień ochronnych i dokonać rozszerzenia wykazu chorób zakaźnych objętych obowiązkiem szczepień ochronnych [12]. Na podstawie upoważnienia ustawowego zawartego w art. 17 ust. 10 Ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi, to minister właściwy ds. zdrowia określa [13] zarówno wykaz chorób zakaźnych objętych obowiązkiem szczepień ochronnych, jak i osoby lub grupy osób obowiązane do poddawania się obowiązkowym szczepieniom ochronnym przeciw chorobom zakaźnym.

Odnosząc się do jakże szerokiego, rozbudowywanego od dziesięcioleci katalogu praw człowieka, który pod postacią wielu umów międzynarodowych wprowadzony został do systemów prawnych większości państw świata, przypomnieć należy, że jednym z fundamentalnych praw leżących u podstaw całego systemu jest stypizowane w art. 12 ust. 1 Międzynarodowego Paktu Praw Gospodarczych, Społecznych i Kulturalnych prawo do ochrony zdrowia jednostki. „Państwa strony [...] Paktu uznają prawo każdego do korzystania z najwyższego osiągalnego poziomu ochrony zdrowia fizycznego i psychicznego” [14]. O istotnym znaczeniu art. 12 Paktu pisał Robert Tabaszewski, wskazując, że „Art. 12 znajdujący się w III części MPPGSiK statuuje socjalne prawa zdrowotne, na które składa się szereg uprawnień szczegółowych, w tym prawo do opieki zdrowotnej i prawo do partycypacji w powszechnym systemie ubezpieczeń zdrowotnych. W ten sposób, po raz pierwszy prawo do ochrony zdrowia zostało *expressis verbis* włączone do katalogu konwencyjnie chronionych praw człowieka” [15].

Tak określone prawo do ochrony zdrowia to emanacja godności człowieka, jak i jedno z fundamentalnych praw podstawowych jednostki wpisujących się w model demokratycznego państwa prawnego. Zgodnie z treścią ust. 2 wspomnianego artykułu, to na państwach spoczywa obowiązek pełnego zagwarantowania tego prawa, przy czym dla jego osiągnięcia działania państw „[...] będą obejmowały środki konieczne do: [...] c) zapobiegania chorobom epidemicznym [...]” [14].

W ujęciu proponowanym przez Ryszarda Piotrowskiego przymusowe szczepienie obywateli jest równoznaczne z ograniczeniem wolności. Przypomnieć warto wszakże słowa angielskiego filozofa i ekonomisty Johna Stuarta Milla, według którego „[...] jedynym celem usprawiedliwiającym ograniczenie przez ludzkość, indywidualnie lub zbiorowo, swobody działania jakiegokolwiek człowieka jest samoobrona, że jedynym celem, dla osiągnięcia którego ma się prawo sprawować władzę nad członkiem cywilizowanej społeczności wbrew jego woli, jest zapobieżenie krzywdzie innych. Jego własne dobro, fizyczne lub moralne, nie jest wystarczającym usprawiedliwieniem” [16]. Adam Plichta, odnosząc się do tego jakże znanego poglądu Johna Stuarta Milla, wskazuje, że: „John Stuart Mill wyraźnie podkreślał, że z faktu życia w społeczeństwie rodzą się po stronie jednostki konkretne obowiązki. Wskazuje, że społeczeństwu należy odpłacić się poprzez przestrzeganie prawa, pracę i ponoszenie ofiary na rzecz jego obrony. Co więcej, społeczeństwo może egzekwować wywiązywanie się z tych obowiązków” [17].

W tym miejscu należy zasygnalizować, że w jakże istotnej dla europejskiego kręgu kulturowego Konwencji o ochronie praw człowieka i podstawowych wolności, jakkolwiek gwarantuje się prawo do poszanowania życia prywatnego i rodzinnego, to zawarto również zastrzeżenie, iż „Niedopuszczalna jest ingerencja władzy publicznej w korzystanie z tego prawa, z wyjątkiem przypadków przewidzianych przez ustawę i koniecznych w demokratycznym społeczeństwie z uwagi na bezpieczeństwo państwa, bezpieczeństwo publiczne [...] ochronę zdrowia [...]” [18]. Odnotować należy, że część badaczy wyraźnie wskazuje, że art. 8 Konwencji może stanowić podstawę do ustanowienia obowiązkowych szczepień. Przykła-

dowo, zdaniem Anji Krasser: „Ingerencje w zakres art. 8 EKPC mogą być jednak uzasadnione pod warunkiem, że korzyść dla społeczności przeważa nad ciężarem jednostki” [19].

Na gruncie prawa polskiego prawidłowość tę podkreśla m.in. Mateusz Paplicki, zdaniem którego „Ustawowy obowiązek poddania się szczepieniom ochronnym nie stanowi naruszenia konstytucyjnie gwarantowanych wolności człowieka, ponieważ wolności te nie mają charakteru absolutnego i muszą uwzględniać prawa innych osób, w tym prawo do życia w społeczeństwie wolnym od chorób zakaźnych [...]” [20].

Dla klarowności rozważań przypomnieć trzeba, że w opozycji do poglądów badaczy opowiadających się przeciwko przymusowym szczepieniom, wypowiada się w doktrynie Julian Savulescu, zdaniem którego rozważyć należy wprowadzenie obowiązkowych szczepień pod warunkiem spełnienia łącznego czterech przesłanek. Mają nimi być: wystąpienie poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego, posiadana szczepionka ma być bezpieczną i skuteczną, obowiązkowe szczepienia mają oferować lepszy profil kosztów i korzyści w porównaniu z innymi alternatywami, w końcu zaś, poziom przymusu powinien być proporcjonalny [21].

Być może należałoby się także zastanowić, czy uciekanie się przez władze publiczne do stosowania jakiegokolwiek formy przymusu w sferze walki z pandemią będzie skuteczne. Niejednokrotnie badania wykazały, że przymus może przynieść efekty całkowicie odmienne od zamierzonych. Zauważyć trzeba stanowisko prezentowane przez Lawrence’a Gostina, Daniela Salmona i Heidi Larson, według których przymus może „[...] podważyć poparcie społeczne, wywołując sprzeciw, a nawet zmniejszając przyjmowanie szczepionek” [22].

Nie bez znaczenia dla osłabienia idei przymusowych szczepień – zarówno sektorowych, jak i powszechnych – jest fakt, że niektóre spośród państw, których władze zdecydowały się na arbitralne ustanowienie przymusu szczepień, są krajami nieliberalnymi. Przykładowo, wspomniany autorytarny Turkmenistan znajduje się na niechlubnym, drugim miejscu od końca na liście państw przygotowanej przez *Freedom House*, która pozycjonuje państwa pod względem stopnia przestrzegania praw człowieka [23]. Według danych indeksu *Freedom House*, w Turkmenistanie funkcjonują jedynie dwa prawa obywatelskie, podczas gdy Polsce przypisuje się obecność 34 praw politycznych i 48 swobód obywatelskich.

Wydaje się, że istota problemów i kontrowersji związanych z ewentualnym ustanowieniem obowiązkowych szczepień przeciwko koronawirusowi SARS-CoV-2 ma nie tyle charakter sporu o podłoże prawnym, bowiem – jak wykazano – systemy prawne poszczególnych państw są w stanie, w zgodzie z obowiązkami konwencyjnymi, ustanowić taki obowiązek, lecz dotyczy politycznego i społecznego, a nawet kulturowego wymiaru sprawy. Nie bez znaczenia dla rozważań nad zasadnością obowiązkowych szczepień jest również fakt, że pandemia koronawirusa dotyczy nowego zagrożenia zdrowotnego, a co z tym związane – obecnością nowo wytworzonych szczepionek i nieufnością do ich skuteczności ze strony obywateli. Te

negatywne procesy rozbudzane są ogromną liczbą krążących w mediach fałszywych informacji. W końcu, istotne dla skuteczności podejmowanych od marca 2020 roku działań, mających ograniczyć zasięg i oddziaływanie koronawirusa, jest zauważalne obniżenie wiarygodności Światowej Organizacji Zdrowia oskarżanej przez władze państw takich jak Japonia czy Stany Zjednoczone o nie dość skuteczne informowanie o skali zagrożenia wywołanego koronawirusem. Stąd być może, prawdziwe pozostają słowa sformułowane przez włoskich badaczy: Paola Frati, Raffaele La Russa, Nicola Di Fazio, Zoe Del Fante, Giuseppe Delogu i Vittorio Fineschi, zdaniem których „w miarę kontynuowania programu szczepień normy społeczne dotyczące szczepionek COVID-19 staną się bardziej zakorzenione, ludzie zobaczą, że ich przyjaciele, koledzy i bliscy zostali zaszczepieni i mieli się dobrze. Poziomy wahań prawdopodobnie wówczas spadną” [24].

Piśmiennictwo

1. Dane WHO na dzień 19 lipca 2021 roku. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, <https://covid19.who.int/>
2. Kowalski W. Impact of the COVID-19 pandemic on the legal conditions of safety and security of selected countries. *European Research Studies Journal*. 2020; 23 (3): 271
3. Diamond D, 153 people resigned or were fired from a Texas hospital system after refusing to get vaccinated, <https://www.washingtonpost.com/health/2021/06/22/houston-methodist-loses-153-employees-vaccine-mandate/>
4. Sprawa Jennifer Bridges v. Houston Methodist Hospital, <https://www.documentcloud.org/documents/20860668-houston-methodist-lawsuit-order-of-dismissal>
5. Penn Medicine to Require All Health System Employees to Receive COVID-19 Vaccine, <https://www.pennmedicine.org/news/news-releases/2021/may/penn-medicine-to-require-all-health-system-employees-to-receive-covid19-vaccine>
6. AS Kevat D, Panaccio D, Pang S, et. al. Medico-legal considerations of mandatory COVID-19 vaccination for high risk workers. *The Medical Journal of Australia*. 2021; 215 (1): 22
7. Amante A. Italy makes COVID-19 vaccine mandatory for all health workers. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-italy-vaccine/italy-makes-covid-19-vaccine-mandatory-for-all-health-workers-idUSKBN2BN34F>
8. Dyer O. Covid-19: Turkmenistan becomes first country to make vaccination mandatory for all adults. *BMJ*, 2021; 374: 1
9. Graeber D, Schmidt-Petri C, Schröder C. Attitudes on voluntary and mandatory vaccination against COVID-19: Evidence from Germany. *PLOS ONE*. 2021; 16 (5): 2
10. Kapiszewski J, Piotrowski R. Ofiarami wirusa nie mogą być prawa człowieka [WYWIAD], <https://serwis.gazetaprawna.pl/zdrowie/artykuly/8209101,piotrowski-obowiazkowe-szczepienia-sluzba-zdrowia-prawa-czlowieka.html>
11. Korzeniowski Ł. Prawa człowieka będą ofiarą nieszczepienia się. Polemika z prof. Piotrowskim, <https://prawo.gazetaprawna.pl/artykuly/8212137,prawa-czlowieka-beda-ofiara-nieszczepienia-sie-polemika-z-prof-piotrowskim.html>
12. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 sierpnia 2011 r. w sprawie obowiązkowych szczepień ochronnych [Dz.U. 2011 nr 182 poz. 1086 z późn. zm. § 2].
13. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi [Dz. U. 2008 Nr 234 poz. 1570 z późn. zm.].
14. Międzynarodowy Pakt Praw Gospodarczych, Społecznych i Kulturalnych z 19 grudnia 1966 r. [Dz. U. z 29 grudnia 1977r., nr 38, poz. 169], art. 12 ust. 1.

15. Tabaszewski R. Prawo do zdrowia w systemach ochrony praw człowieka, Lublin, Wydawnictwo Naukowe KUL. 2016; 66
16. Mill J.S., Utylitaryzm; O wolności. Warszawa, Wydawnictwo Naukowe PWN. 2005; 102
17. Plichta A. Koncepcja wolności Johna Stuarta Milla. In: Machaj Ł, ed. *Varia Doctrinalia*. Wrocław. 2012; 20: 87
18. Konwencja o Ochronie Praw Człowieka i Podstawowych Wolności sporządzona w Rzymie dnia 4 listopada 1950 r., zmieniona następnie Protokołami nr 3, 5 i 8 oraz uzupełniona Protokołem nr 2 [Dz.U. 1993 nr 61 poz. 284] art. 8 ust. 1 i 2.
19. Krasser A. Compulsory Vaccination in a Fundamental Rights Perspective: Lessons from the ECtHR. *ICL Journal*. 2021; 15 (2): 233
20. Paplicki M, Susło R, Najjar N, et. al. Conflict of individual freedom and community health safety: legal conditions on mandatory vaccinations and changes in the judicial approach in the case of avoidance. *Family Medicine & Primary Care Review*. 2018; 20 (4): 393
21. Savulescu J. Good reasons to vaccinate: mandatory or payment for risk? *Journal of Medical Ethics*, 2020; 44 (2): 78-81
22. Gostin L, Salmon D, Larson H. Mandating COVID-19 Vaccines. *Journal of the American Medical Association*. 2021; 325 (6): 533
23. Freedom House, Countries and territories, <https://freedomhouse.org/countries/freedom-world/scores?sort=asc&order=Country>
24. Frati P, La Russa R, Di Fazio N, et. al. Compulsory Vaccination for Healthcare Workers in Italy for the Prevention of SARS-CoV-2 Infection. *Vaccines*. 2021; 9 (9): 7



PRZEBIEG KLESZCZOWEGO ZAPALENIA MÓZGU NA PODSTAWIE OPISU PRZYPADKU

The course of tick-borne encephalitis based
on a case report



Agnieszka Rustecka¹, Michalina Leszczyńska-Pilich¹, Agata Tomaszewska¹

1. Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, CSK MON WIM, Polska

Streszczenie: Kleszczowe zapalenie mózgu jest najczęstszą wirusową chorobą przenoszoną przez kleszcze w Polsce. Dokładna liczba przypadków jest znacznie niedoszacowana z powodu rzadko wykonywanych badań w tym kierunku podczas diagnostyki chorób infekcyjnych wskazujących na zajęcie ośrodkowego układu nerwowego. Objawy kleszczowego zapalenia mózgu są niespecyficzne. Badanie stężenia przeciwciał w surowicy krwi w kierunku kleszczowego zapalenia mózgu należy rozważyć w sytuacji wystąpienia choroby w okresie czerwiec-październik oraz dodatniego wywiadu w kierunku ukłucia przez kleszcza. Lepsza wykrywalność zakażenia wirusem kleszczowego zapalenia mózgu pozwoliłaby na redukcję liczby wykonywanych badań oraz stosowanego leczenia farmakologicznego, w tym zbędnej antybiotykoterapii.

Abstract: Tick-borne encephalitis (TBE) is the most common viral disease transmitted by ticks in Poland. The exact number of cases is significantly underestimated due to the fact that patients presenting with infectious diseases and signs of the involvement of the central nervous system are rarely tested for TBE. The symptoms of tick-borne encephalitis are non-specific. Determination of the blood serum concentration of TBE antibodies should be considered in patients who develop the disease in June–October and have a positive history of tick bite. Better detection of TBE infection would make it possible to reduce the number of tests performed and the amount of pharmacotherapy applied, including unnecessary antibiotic therapy.

Słowa kluczowe: neuroinfekcja, kleszczowe zapalenie mózgu, choroby odkleszczowe, wirus kleszczowego zapalenia mózgu.

Key words: neuroinfection, tick-borne encephalitis, tick-borne encephalitis virus, tick-borne diseases.

DOI 10.53301/lw/145308

Praca wpłynęła do Redakcji: 26.11.2021

Zaakceptowano do druku: 22.12.2021

Autor do korespondencji

Michalina Leszczyńska-Pilich
Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej
Centralny Szpital Kliniczny
Ministerstwa Obrony Narodowej
Wojskowy Instytut Medyczny, Polska
e-mail: michalina2@o2.pl

Wstęp

Kleszczowe zapalenie mózgu (KZM, łac. *encephalitis ixodica*, ang. *tick-borne encephalitis*) to choroba wywołana przez wirusa środkowoeuropejskiego zapalenia mózgu. Należy on do rodziny Flawiwirusów (*Flaviviridae*), które są wirusami RNA. Jest on wprowadzany do organizmu człowieka po ukłuciu przez zakażonego kleszcza. W Polsce gatunkiem przenoszącym wirusa kleszczowego zapalenia mózgu jest kleszcz pospolity (*Ixodes ricinus*). Rezerwuarem wirusa są małe gryzonie oraz same kleszcze [1, 2]. Do zakażenia może dojść też drogą pokarmową poprzez spożycie niepoddanego obróbce termicznej mleka zakażonych zwierząt w fazie wiremii, głównie kóz i owiec, rzadziej krów. W procesie pasteryzacji dochodzi do inaktywacji wirusa [3, 4, 5]. Nie ma możliwości przeniesienia choroby między ludźmi [1].

padalność na KZM wynosiła 0,69 przypadków/100 000/rok. [6]. Według definicji WHO obszary o wysokiej endemiczności KZM to tereny, gdzie wykrywa się więcej niż 5 przypadków/100 000 osób/rok [7]. Tę definicję w naszym kraju spełnia jedynie województwo podlaskie. Rzeczywista ilość przypadków jest zapewne wyższa z powodu rzadko wykonywanych badań w kierunku KZM, ponieważ w większości krajów sąsiadujących z Polską zapadalność jest większa [8, 9]. Z tego powodu cały obszar Polski powinien być traktowany jako zagrożony wystąpieniem KZM. Najwięcej zgłoszeń KZM w Polsce ma miejsce od maja do października z charakterystycznym wzrostem w lipcu, a następnie w październiku [10, 11].

Kleszcze są transmiterami różnych chorób. W Polsce są to borelioza, KZM oraz sporadycznie występujące tularemia, anaplazmoza i babeszjoza [12] – tabela 1.

W 2019 r. wg danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego-Państwowego Zakładu Higieny w Polsce za-

Wirus KZM początkowo namnaża się w skórze oraz okolicznych węzłach chłonnych. Wraz z chłonką jest dopro-

Tabela 1. Porównanie częstości występowania chorób odkleszczowych w Polsce. Stan na 2017 r. [13].

Choroby odkleszczowe w Polsce (liczba przypadków)				
Borelioza	KZM	Tularemia	Anaplazmoza	Babeszjoza
21516	282	30	4	1

wadzany do komórek różnych narządów. Jest to faza pierwotnej wirerii, która odpowiada za wywołanie objawów pierwszej fazy. Następnie dzięki aktywności głównie limfocytów cytotoksycznych wirus jest eliminowany z organizmu. W części przypadków reakcja organizmu jest niewystarczająca i pojawia się wtórna wiremia. W jej wyniku wirus poprzez śródbłonek naczyń krwionośnych mózgu przedostaje się do neuronów i komórek gleju [1].

Okres wylegania choroby to 4-28 dni, średnio – 7 dni. Szacuje się, iż w rejonach endemicznych 70-95% osób przechodzi zakażenie subklinicznie lub całkowicie bezobjawowo. Najczęściej choroba występuje nagle i charakteryzuje się występowaniem dwóch faz [1, 8, 10]:

- **Faza pierwsza – zwiastunowa:** są to utrzymujące się do 7 dni objawy grypopodobne: złe samopoczucie, osłabienie, apatia, gorączka (zazwyczaj nieprzekraczająca 38 °C), zapalenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, mięśni i stawów, wymioty, nudności, biegunka. W badaniach laboratoryjnych: leukopenia, małopłytkowość i nieznacznie podwyższona aktywność aminotransferaz.
- **Faza druga – neuroinfekcji (neurologiczna):** są to objawy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak: gorączka do 40 °C, złe samopoczucie, wymioty, nudności, bóle i zawroty głowy, objawy oponowe, drgawki, zaburzenia świadomości, objawy ogniskowe, jednostronny ubytek słuchu, szumy uszne – tabela 2.

Tabela 2. Porównanie częstości występowania poszczególnych objawów u chorych na KZM w grupie dorosłych i dzieci. Tabela własna [14].

Częstość występowania objawów u dorosłych i dzieci		
Objaw	Dorośli	Dzieci
Ból głowy	98%	90%
Wymioty	50%	60%
Zmęczenie	90%	40%
Złe samopoczucie	83%	15%
Bóle mięśniowe	38%	10%
Bóle stawów	27%	0%
Zawroty głowy	47%	10%
Światłowstręt	55%	10%
Gorączka > 38 °C	98%	100%
Objawy oponowe	85%	90%
Drżenie	50%	25%
Niedowład	3%	0%

Faza neurologiczna może wystąpić pod postacią poniższych zespołów chorobowych [8, 10, 14, 15]:

- **postać oponowa** (45-49% dorosłych, 69-78% dzieci): występuje najczęściej i jest postacią naj-

łagodniejszą. Przebiega z typowymi objawami limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych: gorączka, ból głowy, nudności, wymioty.

- **postać oponowo-mózgowa** (45% dorosłych, 21-30% dzieci): o cięższym przebiegu, z cechami zapalenia mózgu. Najczęściej objawia się ataksją, jako wynik zajęcia mózdzku. Ponadto mogą wystąpić objawy, takie jak: zaburzenie świadomości i porażenie nerwów czaszkowych.
- **postać oponowo-mózgowo-rdzeniowa** (5% dorosłych, 1% dzieci): najcięższa. Poza wymienionymi wcześniej objawami występują cechy uszkodzenia rogów przednich rdzenia kręgowego i wiotkiego porażenia kończyn. Rokowanie pogarsza zajęcie rdzenia przedłużonego oraz pnia mózgu. Najcięższym powikłaniem tej postaci jest porażenie mięśni oddechowych.
- **postać oponowo-mózgowo-rdzeniowa z zajęciem korzeni nerwowych** (5% dorosłych): przebiega z objawami oponowymi oraz objawami ogniskowego uszkodzenia OUN, korzeni nerwowych i nerwów obwodowych. Najczęściej dochodzi do uszkodzenia splotu barkowego, co wywołuje niedowład kończyny górnej, który cofa się powoli i nie zawsze całkowicie ustępuje.

Kryteria rozpoznania KZM zaprezentowano w tabeli 3.

Brak jest swoistego leczenia zakażenia wirusem kleszczowego zapalenia mózgu. Pomimo trwających badań nad lekiem przeciwwirusowym, zwalczającym wirusa KZM, brak jest rejestracji takowego produktu [15, 17].

Rokowanie u większości pacjentów jest dobre, z całkowitym ustąpieniem objawów. W ciężkich przypadkach zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego przez kilka-kilka miesięcy mogą utrzymywać się niedowłady, zaburzenia czucia oraz upośledzenie funkcji intelektualnych, takich jak: skupienie uwagi czy pamięć [1, 8]. Śmiertelność u dorosłych w Europie szacuje się na ok. 1-4% [18], w Polsce – poniżej 2% [11].

Profilaktyka kleszczowego zapalenia mózgu to przede wszystkim ochrona przed ukąszeniem przez kleszcza w postaci unikania pobytu na terenach zwiększonego ryzyka występowania KZM, stosowanie repelentów (najlepiej zawierających DEET lub permetrynę) oraz odpowiedniego, przykrywającego ciało ubrania z długim rękawem i nogawkami, czapek, wysokich butów i skarpet. Zalecany jest ubiór w jasnym kolorze. Po powrocie z lasu lub łąki należy każdorazowo dokonać kontroli skóry całego ciała. W przypadku ukłucia zaleca się jak najszybsze mechaniczne usunięcie kleszcza, ponieważ wirus znajduje się w jego gruczołach ślinowych i do zakażenia może dojść już w ciągu kilku minut po ukłuciu [1, 2].

Najskuteczniejszym sposobem na uniknięcie zakażenia jest stosowanie szczepień ochronnych. Zaleca się je

Tabela 3. Kryteria rozpoznania KZM według Państwowego Zakładu Higieny (PZH) [16].

Kryteria rozpoznania KZM	
Kryteria kliniczne KZM	objawy zapalenia OUN
Kryteria epidemiologiczne	narażenie przez to samo źródło (produkty mleczne niepasteryzowane)
Kryteria laboratoryjne przypadku potwierdzonego	- obecność w surowicy swoistych dla KZM przeciwciał IgM i IgG - obecność w płynie mózgowo-rdzeniowym swoistych dla KZM przeciwciał IgM - serokonwersja lub 4-krotny wzrost miana swoistych dla KZM przeciwciał w dwóch próbkach surowicy - wykrycie kwasu nukleinowego wirusa KZM w materiale klinicznym - wyizolowanie wirusa z materiału klinicznego
Kryteria laboratoryjne przypadku prawdopodobnego	wykrycie swoistych dla KZM przeciwciał IgM w pojedynczej próbce surowicy

Prawdopodobny przypadek KZM: kryteria kliniczne oraz spełnienie co najmniej jednego z dwóch kryteriów – epidemiologicznego lub laboratoryjnego przypadku prawdopodobnego.

Potwierdzony przypadek KZM: kryteria kliniczne oraz jedno z pięciu kryteriów przypadku potwierdzonego.

osobom mieszkającym na terenach endemicznych lub planujących podróż w te rejony (wtedy najlepiej rozpocząć cykl szczepień kilka miesięcy wcześniej). W Polsce dostępne są dwie inaktywowane szczepionki, zapewniające ochronę przez kilka lat. Obie mogą być podawane dzieciom od ukończenia pierwszego roku życia. Stosowane są one w schemacie dwóch dawek w odstępie 4-12 tygodni, następnie trzecia dawka po 9-12 miesiącach. Po trzech latach zaleca się podanie dawki przypominającej [8, 11, 19, 20].

Opis przypadku

5-letni chłopiec z autyzmem i alergią zgłosił się w lipcu 2021 r. do Kliniki Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego z powodu stanu podgorączkowego, osłabienia, występującego od tygodnia bólu głowy oraz występującego od miesiąca obniżonego łaknienia. Na początku czerwca zaobserwowano ukłucie przez kleszcza. W połowie czerwca 2021 r. dziecko było hospitalizowane w innym szpitalu z powodu łagodnego ostrego zapalenia mięśni w przebiegu infekcji wirusowej z towarzyszącą gorączką oraz objawami infekcji górnych dróg oddechowych. Wówczas w badaniach stwierdzono leukopenię oraz podwyższone wartości kinazy kreatynowej. Stosowano leczenie objawowe i uzyskano poprawę. Dwa tygodnie po hospitalizacji nastąpił nawrót gorączki, towarzyszył jej ból głowy oraz wymioty. Ambulatoryjnie wysunięto podejrzenie zapalenia zatok obocznych nosa, do leczenia włączono aksetyl cefuroksymu.

Przy przyjęciu do Kliniki Pediatrii dziecko było w stanie ogólnym dobrym, przedmiotowo nie stwierdzono istotnych odchyśleń od normy. W badaniu neurologicznym: objawy oponowe, próba Romberga oraz próba pałecznos były ujemne. Siła mięśniowa w kończynach górnych i dolnych – prawidłowa. W badaniu narządu wzroku gałki oczne były ruchome prawidłowo, źrenice równe, okrągłe, reagujące na światło. Czucie zachowane. Ujścia nerwu V niebolesne.

W badaniach laboratoryjnych wykładniki stanu zapalnego nie były podwyższone (CRP <0,1mg/dl, OB 11 mm, leukocyty 10,12 tys.). W surowicy krwi bez zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej (sód 134 mmol/L, potas 5,0 mmol/L). W morfologii krwi nie wykryto istotnych odchyśleń od normy (WBC 10,12 tys., RBC 4,62 mln, HGB 12,5 g/dl, HCT 36%, MCV 78fL, PLT 378 tys., LYMPH 25,8%, NEUT 61%, MONO 9,5%, EO 2,8%, BASO 0,5%). Wskaźniki funkcji wątroby i nerek – prawidłowe (ALT 16 U/l, AST 28 U/l, ALP 129 U/L, mocznik 34 mg/dl, kreatynina 0,5 mg/dl). Stężenie kinazy kreatynowej CKMB było podwyższone (32 U/l). Pozostałe markery uszkodzenia mięśnia sercowego – niepodwyższone. Badaniem serologicznym (metoda ELISA) wykluczono zakażenie *Borrelia*, *Yersinia enterocolitica* oraz *Mycoplasma pneumoniae*. W badaniu ogólnym moczu nie wykryto cech zakażenia. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej nie dostrzeżono nieprawidłowości. W USG jamy brzusznej uwidoczniło pojedyncze odczynowe węzły chłonne wielkości do 8,5 mm, poza tym bez odchyśleń. Wykluczono infekcję pasożytniczą przewodu pokarmowego. Test PCR w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 negatywny.

Wykonano badanie rezonansu magnetycznego (MR) głowy z kontrastem, w którym wykluczono zmiany ogniskowe w mózgu, mózdzku i pniu mózgu oraz cechy wzrostu ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego. Jedyną nieprawidłowością wykrytą w MR było pogrubienie błony śluzowej lewych małżowin nosowych. Z powodu braku nieprawidłowości w badaniach obrazowych przy występujących dolegliwościach oraz dodatnim wywiadzie w kierunku ukłucia przez kleszcza, po konsultacji z neurologiem wykonano badanie stężenia przeciwciał w surowicy w kierunku wirusa kleszczowego zapalenia mózgu. Otrzymano dodatni wynik przeciwciał w klasie IgM przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu [4,4 Ratio (>1,1)].

Po siedmiodniowej hospitalizacji i stosowanym leczeniu objawowym zgłaszane przy przyjęciu dolegliwości ustąpiły. W stanie ogólnym dobrym chłopiec został wypisany do domu z zaleceniem dalszej opieki wielospecjalistycznej.

Omówienie

Zaprezentowany opis przypadku pod wieloma względami wpasowuje się w typowy obraz kleszczowego zapalenia mózgu. U 90% dzieci choroba ma przebieg dwufazowy [8]. U pacjenta pierwsza faza choroby rozpoczęła się w czerwcu, wystąpiły wówczas objawy grypopodobne, gorączka oraz leukopenia. Czas między I i II fazą to u dzieci średnio 6-14,5 dnia. Druga faza rozpoczęła się po około dwóch tygodniach, co również odpowiada typowemu obrazowi choroby [8, 14]. Objawy drugiej fazy pokrywają się ze zgłaszanymi najczęściej przez pacjentów: stanem podgorączkowym, osłabieniem, brakiem apetytu, bólem głowy, wymiotami.

Dodatkowo czas od ukłucia przez kleszcza do zanotowania pierwszych objawów choroby u opisywanego pacjenta również wpisuje się w typowy obraz choroby. U dzieci okres wylęgania KZM wynosi średnio 12 dni [8, 14].

Kleszczowe zapalenie mózgu u dzieci przebiega zazwyczaj łagodniej niż u dorosłych, jednak postać ciężka rozwija się w 1/3 przypadków [8, 10, 14]. Najczęściej u dzieci występuje postać bezobjawowa, oponowa lub oponowo-mózgowa [21]. Niegdyś sądzono, że jest to choroba łagodna, ponieważ sporadyczne są przypadki ciężkich powikłań, zgonu lub znacznej niepełnosprawności. Wyniki nowszych badań wskazują, że jedynie u części dzieci następuje całkowite wyleczenie [8].

U dzieci infekcja często przebiega niespecyficycznie pod postacią złego samopoczucia i gorączki, co utrudnia postawienie diagnozy. Należy mieć na uwadze, że mogą chorować dzieci już w pierwszym roku życia, co dodatkowo utrudnia rozpoznanie ze względu na ograniczoną komunikację. Najmłodszy opisany przypadek dziecka chorującego na KZM to 17-dniowy noworodek w Austrii [22]. Opisano również przypadek KZM u dziecka o nietypowym ciężkim przebiegu pod postacią napadów padaczkowych oraz objawów wytwórczych [21]. Ta różnorodność obrazu klinicznego powinna wzbudzać szczególną czujność lekarzy podczas diagnozowania pacjentów pediatrycznych. Szacuje się, że 10% przypadków zapaleń opon mózgowych u dzieci w rejonach endemicznych jest spowodowane przez wirusa KZM [22].

Powikłania w populacji dziecięcej zazwyczaj mają charakter poznawczo-behawioralny, w odróżnieniu od dorosłych, gdzie dominują powikłania neurologiczne [23]. Udowodniono występowanie dysfunkcji poznawczych i subiektywnych dolegliwości po roku od przechorowania [24]. Rodzice dzieci, które zachorowały na KZM, w długofalowej obserwacji zauważają: zmęczenie, ból głowy, rozdrażnienie i zaburzenia pamięci [22]. Badania wykazały również, że dzieci po przebyciu KZM mają gorszą sprawność psychomotoryczną oraz zaburzenia uwagi, co może przekładać się na słabsze wyniki w nauce [24, 25, 26]. Młodsze dzieci mogą mieć problem z opisaniem swoich dolegliwości. Następstwa KZM u dzieci i dorosłych zbiorczo podsumowuje tabela 4.

Z uwagi na możliwe odległe powikłania dziecko po przebyciu KZM powinno być objęte wzmożonym nadzorem pediatrycznym, opieką psychologiczną i otolaryngolo-

Tabela 4. Częstość występowania powikłań po przebyciu KZM u dorosłych i dzieci [8].

Powikłania u dorosłych i dzieci w %		
Powikłanie	Dorośli	Dzieci
Przewlekłe bóle głowy	10,8-22,6	11-14
Porażenia	2,6-11	b.d./n.b.
Ataksja i drżenie	2,4-14,5	<1
Post Encephalitic Syndrome (PES)	40-50	b.d./n.b.
Zaburzenia pamięci	10,8-19,7	50
Zaburzenia koncentracji	8,4-15,4	26-43
Zaburzenia nastroju	18,8	45
Zaburzenia poznawcze	11	12-69
Zmęczenie	21,7	45
Ubytek słuchu	2,4	b.d./n.b.
Zaburzenia czucia	2,4	b.d./n.b.
Nadwrażliwość na dźwięki i światło	1,2	3-11

b.d. - brak danych, n.b. - nie badano

giczną, aby kontrolować jego rozwój psychiczny oraz ewentualne ubytki słuchu.

Badanie surowicy krwi w kierunku swoistych przeciwciał przeciwko wirusowi KZM jest badaniem stosunkowo prostym i niedrogim. Zasadne jest zatem wykonywanie go w diagnostyce różnicowej neuroinfekcji. Szczególnie, gdy towarzyszy jej charakterystyczny dla KZM wywiad: typowe objawy, dwufazowość choroby, wystąpienie choroby w miesiącach czerwiec – październik, pobyt na terenie o wysokim stopniu zalesienia, ukłucie przez kleszcza. Należy mieć na uwadze, iż 1/3 pacjentów nie pamięta ukłucia przez kleszcza [8].

Dodatni wynik badania może zmniejszyć liczbę wykonywanych procedur i badań, skraca czas do postawienia diagnozy oraz nie naraża pacjenta na niepotrzebne stosowanie leczenia farmakologicznego. Takie postępowanie niewątpliwie poprawia komfort pacjenta oraz zmniejsza koszt diagnostyki i leczenia pacjentów.

Najlepszym rozwiązaniem jest stosowanie powszechnie zasady: lepiej zapobiegać niż leczyć. Dzieci – jako młode, rozwijające się organizmy narażone na powikłania pod postacią zaburzeń rozwoju neurologicznego – powinny być objęte profilaktyką szczepienną. Obie dostępne w Polsce szczepionki mogą być stosowane u dzieci od ukończenia pierwszego roku życia. Szczepionka zapewnia też ochronę przed zakażeniem drogą pokarmową [20]. Dane ze sprawozdań ze stacji sanitarno-epidemiologicznych w latach 2015-2019 w Polsce wskazują na wzrost liczby zaszczepionych osób zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci, lecz wciąż wyszczepialność w Polsce pozostaje na niskim poziomie [11].

Wnioski

W sytuacji wystąpienia charakterystycznych objawów oraz wywiadu wskazującego na ukłucie kleszcza nale-

ży wykluczyć KZM. Działanie to może przyczynić się do zmniejszenia liczby niepotrzebnych procedur, obniżenia kosztów leczenia oraz wprowadzenia odpowiedniej opieki ukierunkowanej na zdiagnozowanie i leczenie powikłań po przebiegu KZM.

Piśmiennictwo:

- Flisiak R, Szechiński J, Jaroszewicz J. Choroby przenoszone przez kleszcze W: Gajewski P i in.: *Interna Szczeklika*. Kraków, 2020, s. 2469-2477. ISBN 978-83-7430-627-0
- Baumann A, Popczyk U, Sadkowska M. Choroby zakaźne i pasożytnicze – Epidemiologia i profilaktyka. 2014; wyd. VII, Alfa Medica Press; 216–220.
- Cisak E, Wójcik-Fatla A, Zajac V. Prevalence of tick-borne encephalitis virus (TBEV) in samples of raw milk taken randomly from cows, goats and sheep in Eastern Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2010; 17(2): 283–286
- Król ME, Borawski B, Nowicka-Ciełuszecka A. Outbreak of alimentary tick-borne encephalitis in Podlaskie voivodeship, Poland. *Przegl. Epidemiol.* 2019; 73(2): 239–248
- Hudopisk N, Korva M, Janet E. Tick-borne encephalitis associated with consumption of raw goat milk, Slovenia, 2012. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(5): 806–808, <https://doi.org/10.3201/eid1905.121442>
- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Instytut, Warszawa 2019 [cytowany 26 października 2021]. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2019 r. oraz w porównywalnym okresie 2018 r. Adres: http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/INF_19_12B.pdf
- World Health Organization. Geneva 2011 [cytowany 26 października 2021]. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. Adres: <https://www.who.int/wer/2011/wer8624.pdf?ua=1>
- Kuchar E, Zajkowska J, Flisiak R, i in. Epidemiologia, diagnostyka i profilaktyka kleszczowego zapalenia mózgu w Polsce i wybranych krajach europejskich- Stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów., *Medycyna Pracy* 2021; 72 (2): 193–210. Dostęp internetowy [26.10.2021]: <https://doi.org/10.13075/mp.5893.01063>
- Tick-borne encephalitis, Annual Epidemiological Report for 2019 ECDC dostęp internetowy: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-TBE-2019.pdf>
- Zajkowska J, Czupryna P. Kleszczowe zapalenie mózgu – epidemiologia, patogenezę, obraz kliniczny, diagnostyka, profilaktyka i leczenie. *Forum Zakażeń* 2013; 4 (1): 43–51.
- Paradowska-Stankiewicz I, Zbrzeźniak J. Kleszczowe zapalenie mózgu w Polsce i na świecie. Ocena sytuacji epidemiologicznej KZM w Polsce w latach 2015-2019 w oparciu o dane pochodzące z nadzoru epidemiologicznego. Raport PZH. Dostęp internetowy: https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2021/03/KleszczoweZapalenieMozgu-raport-PZH_2021.pdf
- Kmiecik W, Ciszewski M, Szewczyk EM. Choroby odkleszczowe w Polsce – występowanie i trudności diagnostyczne, *Medycyna Pracy* 2016; 67 (1): 73–87, dostęp internetowy: <http://dx.doi.org/10.13075/mp.5893.00264>
- PZH: Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2017. [dostęp 2018-07-19]. [zarchiwizowane z adresu: http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Ch_2017_wstepne_dane.pdf].
- Arnez M, Kolbl J. Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults. *Infection.* 2000; 28 (2): 74–77, <https://doi.org/10.1007/s15010-0050050>
- Pancewicz S, Garlicki A, Moniuszko-Malinowska A. Diagnostyka i leczenie chorób przenoszonych przez kleszcze. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. *Przegl. Epidemiol.* 2015; 69: 421–428
- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Instytut, Warszawa 2019. Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego.: http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_5.pdf
- Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *Eur. J. Neurol.* 2017; 24 (10): 1214–1261, <https://doi.org/10.1111/ene.13356>
- Zajkowska J, Czupryna P, Pancewicz S. Fatal outcome of tick-borne encephalitis – a case series. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2011; 45 (4): 402–406.
- Program Szczepień ochronnych 2021, dostęp internetowy [26.10.2021]: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2020/117/akt.pdf
- Charakterystyka produktów leczniczych szczepionek przeciw KZM dostępnych w Polsce, dostęp internetowy [26.10.2021] <https://szczepienia.pzh.gov.pl/dla-lekarzy/lista-szczepionek-oraz-chpl-do-pobrania-2/>
- Szenborn L, Kuchar E, Wołkowska-Mączka M. Napady padaczkowe jako dominujący objaw kleszczowego zapalenia mózgu u 14-letniego chłopca-opis przypadku, *Forum Zakażeń* 2014; 5 (2): 61–65
- Palyga-Bysiecka I, Kręcis B, Szczepańska B. Clinical course and neurological sequelae after tick-borne encephalitis in children – case report. *Ann Agric Environ Med.* <https://doi.org/10.26444/aaem/133206>
- Steffen R. Tick-borne encephalitis (TBE) in children in Europe: Epidemiology, clinical outcome and comparison of vaccination recommendations. *Ticks Tick Borne Dis.* 2019;10 (1): 100–110, <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.08.003>
- Engman ML, Lindström K, Sallamba M. One-year follow-up of tick-borne central nervous system infections in childhood. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012; 31 (6): 570–574, <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31824f23c0>
- Schmolck H, Maritz E, Kletzin I. Neurologic, neuropsychologic, and electroencephalographic findings after European Tick-borne Encephalitis in children. *J. Child. Neurol.* 2005; 20 (6): 500–508, <https://doi.org/10.1177/08830738050200060601>
- Ullman H, Fowler A, Wickström R. Increased working memory related fMRI signal in children following Tick Borne Encephalitis. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2016; 20 (1): 125–130, <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.09.004>



DOTYCZY ARTYKUŁU STANLEY'A W. RACZKA – REFLEKSJE „ZDRAJCY”, OPUBLIKOWANEGO W WYDANIU 2/2021 VOL. 99

Regarding Dr. Stanley Raczek



Stanisław Golec¹

1. *Psychiatry, Wayne State University School of Medicine, University of Michigan School of Public Health, United States*

Streszczenie: Informacje uzupełniające do kariery zawodowej dr. Raczka

Abstract: Additional information about Dr. Stanley Raczek

Słowa kluczowe: dr Stanley Raczek, polonijno-polska współpraca psychiatryczna.

Key words: Dr Stanley Raczek, trans-Atlantic psychiatric collaboration.

DOI 10.53301/lw/144754

Praca wpłynęła do Redakcji: 01.12.2021

Zaakceptowano do druku: 10.12.2021

Autor do korespondencji:

Stanisław Golec

Psychiatry, Wayne State University School of Medicine

University of Michigan School of Public Health

United States

e-mail: sgolec@gmail.com

Świetnie się stało, że artykuł o aktywności zawodowej i sukcesach dr. Staszka Raczka ukazał się jeszcze „za życia” opisywanej osoby. Bardzo wartościowa jest też jego własna perspektywa wszystkich przeżyć i perypetii opisująca i uzupełniająca osiągnięcia tylko jednego obywatela USA urodzonego w Polsce, którego los rzucił na drugą stronę Atlantyku. Dominujący aspekt mundurowy tylko dodaje smaku „przygody na rozkaz”, zaś jego osobista, uzupełniająca publikacja (*companion article*) ma specjalne znaczenie dla mnie, ponieważ często byłem aktywnym współuczestnikiem wielu poczynąń Staszka, mojego „kolegi po fachu”.

Dr Raczek był (i pomimo jego formalnej emerytury nadal jest) inicjatorem i duszą towarzyską wszelkich polonijnych spotkań psychiatrycznych. On sam koncentruje się na aspekcie wojskowym, bo ten był jego pracą codzienną. Opisuje nawiązywanie pierwszych kontaktów i oficjalnej współpracy z polskimi psychiatrami wojskowymi od 1993 roku. Ale to wszystko miało początki już w roku 1987, kiedy na dorocznym spotkaniu Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (APA) w Chicago wielu z nas pojawiło się na wykładzie prof. Andrzeja Piotrowskiego o problemach alkoholowych w Polsce. Gdy na ciemnej sali konferencyjnej głównie słyszało się polską mowę, to spontanicznie ta grupa uczestników zdecydowała, by zaraz po wykładzie zaprosić prof. Piotrowskiego i spotkać się z nim prywatnie przy kawie i herbacie. Przy dużym i okrągłym (!) stole okazało się, że każdy z nas zna jeszcze paru innych polskich psychiatrów, pracujących w USA lub sąsiedniej Kanadzie. Na tym spotkaniu „grupa inicjatywna” podjęła decyzję, aby się jakoś sformalizować przy okazji następnego zjazdu APA w kanadyjskim Montrealu w 1988 roku.

I tak też się stało. W ciągu roku opracowaliśmy statut naszej organizacji „Association of Polish Psychiatrists and Neurologists in America” oraz ustaliliśmy składki członkowskie. Wybraliśmy pierwsze władze a Biuletyn APP-NA początkowo wydawany 3-4 razy do roku systemem „samizdatu”, stał się faktem. Jako organizacja stowarzyszona działaliśmy pod parasolem APA, ponieważ większość z nas do niej należała, a doroczne spotkania organizowane w dużych miastach zawsze przyciągały tysiące psychiatrów z całego świata. Zwykle na tych zjazdach zawsze można było się natknąć na kogoś jeszcze, kto mówił po polsku. Ustaliliśmy też, że podczas zjazdów APA w każdy wtorek wieczorem będziemy się zbierać na formalne zebranie organizacyjne, zawsze zakończone dobrą kolacją dla wszystkich uczestników i ich rodzin.

Wkrótce potem rozpoczęły się długo oczekiwane i wymuszone na władzach PRL przemiany transformacji ustrojowej w Polsce. Naturalnym dla nas było włączenie się w ten proces. Aby zapoznać się z potrzebami i oczekiwaniami polskich kolegów psychiatrów zorganizowane zostały dwa wyjazdy do Polski dzięki wsparciu firmy farmaceutycznej Upjohn, mającej wtedy główną kwaterę w moim stanie Michigan. W 1992 roku do kompanii „Staszek & Staszek” dołączyliśmy jeszcze psychiatrę dziecięcą prof. Marię Paluszny (mieszkającą w Michigan, ale pracującą w Toledo, w stanie Ohio) i zrobiliśmy objazd po dużych polskich szpitalach psychiatrycznych: Tworki, Kędzierzyn, Kochanówka oraz Abramowice. Do kolejnej wyprawy, w 1993 roku, dołączyła do nas dr Elżbieta Wirkowska, psychiatra i neurolog z Nowego Jorku. Objechaliśmy wówczas ośrodki akademickie polskiej psychiatrii: Poznań, Kraków, Warszawa, Gdańsk, Lublin, Łódź oraz Szczecin. Przeprowadzałem też wtedy formalną ankietę wśród uczestników wszystkich naszych spotkań, by mieć



Fot. 1. Dr Stanisław Golec podczas otwarcia I Kongresu Polonii Medycznej Świata w Częstochowie

jakiś stopień obiektywności i aby ustalić ranking potrzeb psychiatrycznych, których na początku było bardzo wiele.

Dodatkową okazją do naszych spotkań stały się, organizowane średnio co trzy lata, kongresy Polonii Medycznej Świata wraz z tym pierwszym, oddolnie i spontanicznie zorganizowanym w Częstochowie w dniach 19-23 czerwca 1991 roku (Fot. 1.). Do dnia dzisiejszego odbyło się dziesięć takich kongresów polonijno-medycznych zorganizowanych w dużych miastach w Polsce.

Przyczynek i osobisty rozdział dr. Staszka Raczkę w „Historii medycyny i wojskowej służby zdrowia” to dobry początek. Okres po II wojnie światowej, przez jaki Polska przeszła i dążenia indywidualnych lekarzy psychiatrów, którym udało się jakoś wymknąć spod wszechwładnej kontroli narzuconego systemu, to na pewno temat niedopracowany, a szkoda! Jednym z pierwszych liderów naszej organizacji był dr Roman Orłowski – niestety – nieżyjący już, polski psychiatra wojskowy z Łodzi, który opuścił Polskę wraz z żoną po pamiętnych wydarzeniach roku 1968. Dr Orłowski po nostryfikacji swego dyplomu lekarskiego aż do emerytury pracował w więzieniu stanowym Jackson, w stanie Michigan.

Wprowadzenie stanu wojennego w Polsce to jeszcze jeden aspekt historyczny, który w ciągu jednej nocy zmienił losy tysięcy Polaków (w tym moje). Wystarczyło tylko przebywać turystycznie poza granicami Polski przed 13 grudnia 1981 roku, aby w tę pamiętną niedzielę zbudzić się w zupełnie innej i nieplanowanej rzeczywistości,

na którą mało kto był przygotowany. Ale to temat na odrębne opracowanie, być może po moim własnym przejściu w „stan spoczynku zawodowego” za kilka lat.

Historia współpracy polskich, polonijnych i rdzennie amerykańskich psychiatrów – zarówno wojskowych, jak i cywilnych – jest „nadal żywa” i na bieżąco pisana. Nowe technologie komunikacyjne, w tym wirtualne (wymuszone COVID-em), stwarzają inne, niemal natychmiastowe, możliwości wymiany doświadczeń. Ale nic nie zastąpi personalnych, koleżeńskich interakcji, konferencyjnych prezentacji podczas kongresów i zjazdów medycznych wszelkiego rodzaju, jak i tych mniej formalnych, kulturalnych i towarzyskich podczas wieczornych kolacji, bankietów czy czasami przy ognisku w plenerze, przekształcających się potem w długie „nocne Polaków rozmowy”. Możliwa też jest kontynuacja zmodernizowanej współpracy wojskowo-medycznej (oraz psychiatrycznej), ponieważ w wojskowych służbach medycznych USA nadal pracuje sporo personelu medycznego o zdecydowanie polskich korzeniach.

Materiały źródłowe

1. <http://poloniamed.org/i-y-kongres-polonii-medycznej/> oraz <http://poloniamed.org/zawadowicz/>
2. Archiwa Gazety Lekarskiej:
 - <https://papier.gazetalekarska.pl/>
 - https://papier.gazetalekarska.pl/pdf/Gazeta_Lekarska_07-08_2006.pdf



53. DOROCZNA KONFERENCJA EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA NEFROLOGII DZIECIĘCEJ

Report from 53rd Annual Meeting of European Society for Paediatric Nephrology



Katarzyna Jobs¹

1. Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM w Warszawie

Streszczenie: Artykuł dotyczy sprawozdania z Konferencji ESPN, która odbyła się w Amsterdamie w 2021 r.

Abstract: The article presents the report on the ESPN Conference in Amsterdam in 2021.

Słowa kluczowe: Konferencja, Europejskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej, choroby nerek.

Key words: Conference, ESPN, renal diseases.

DOI 10.53301/lw/145855

Praca wpłynęła do Redakcji: 14.12.2021

Zaakceptowano do druku: 14.01.2022

Autor do korespondencji:

Katarzyna Jobs
Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej
Centralny Szpital Kliniczny
Ministerstwa Obrony Narodowej
Wojskowy Instytut Medyczny,
ul. Szaserów 128, 04-141, Warszawa
e-mail: kjobs@wim.mil.pl

W dniach 16-19 września 2021 r. odbyła się w formule hybrydowej 53. doroczna Konferencja Europejskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (ESPN). Wykłady i prezentacje na żywo odbywały się w centrum kongresowym w Amsterdamie, natomiast znaczna ich część była prezentowana w formule on-line z uwagi na pandemię koronawirusa SARS-CoV-2.

Konferencja poświęcona była szeroko rozumianej problematyce chorób nerek i układu moczowego w populacji dziecięcej. Wykłady i doniesienia prezentowane były symultanicznie w czterech salach. Osobną kategorię stanowiły doniesienia plakatowe.

Duży blok wykładów był poświęcony przewlekłej i schyłkowej chorobie nerek oraz metodom leczenia nerko zastępczego. Prezentowano w nim nowe i ciekawe prace poświęcone transplantacji nerek. Bardzo interesujący wykład zatytułowany „*Infection – the price of no rejection?*” przedstawiła profesor Priya Verghese ze szpitala Ann & Robert H. Lurie Children’s Hospital w Chicago. Tematyka dotyczyła optymalizacji leczenia immunosupresyjnego, która aktualnie jest tak daleko posunięta, że problem odrzucenia przeszczepu wydaje się być mniejszy niż problem rozwoju spotykanych na skutek tego leczenia zakażeń bakteryjnych i wirusowych.

Bardzo interesujący był wykład „*Retarding progressive kidney failure – what paediatricians can learn from adult nephrologists*”, którego autorem był profesor Jürgen Flöge ze szpitala uniwersyteckiego w Aachen w Niemczech. Tym, co – zdaniem profesora – należałoby brać pod uwagę w planowaniu leczenia nefroprotektoryjnego u dzieci

i młodzieży, było użycie jak największych, tolerowanych przez pacjenta lub dopuszczonych przez producenta leków, dawek preparatów blokujących układ RAAS. Jedynie takie leczenie – w opinii profesora – przynieść może korzyść w zakresie zahamowania postępu przewlekłej choroby nerek.

Interesujące doniesienia dotyczyły także problemów wad układu moczowego. W polemice zatytułowanej „*Has the term CAKUT outlived its usefulness?*” państwo Adrian Woolf i Nine Knoers prezentowali odmienne podejścia do używanego od wielu lat także w Polsce terminu CAKUT (*Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract*). Pan profesor Woolf był zdania, że termin jest nieprecyzyjny i mylący dla urologów, którzy planują zabiegową korekcję wad, natomiast pani profesor Knoers broniła używanej terminologii jako przydatnej w diagnostyce genetycznej stwierdzanych nieprawidłowości. Kończącym blok wykładem była prezentacja „*Prenatal programming of the kidney*” profesora Michiela Schreudera z Radboud University w Nijmegen w Holandii. Wykładowca podkreślał znaczenie czynników środowiskowych w powstawaniu wad wrodzonych i zestawiał je z czynnikami genetycznymi.

W bloku poświęconym nadciśnieniu tętniczemu profesor Joseph Flynn z Northern Illinois University w Chicago przedstawił wykład „*Latest in BP Assessment and HTN Management in Pediatrics*”. Prezentacja dotyczyła m.in. rozważań na temat trudności z ustaleniem norm dla określenia prawidłowych wartości ciśnienia w dziecięcej populacji, która zwykle nie jest obciążona ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Stąd trudno korelować wartości ciśnienia z zachorowalnością w zakresie uda-

rów czy zawałów serca. Warto wspomnieć, że za górną granicę prawidłowych wartości ciśnienia dla 13-latków zaczęto w Stanach Zjednoczonych przyjmować wartość 130/80 mmHg, co odbiega znacznie od norm europejskich opartych – w przypadku nastolatków w tym wieku – na siatkach centylowych.

Wiele doniesień dotyczyło także problemów kłębuszkowych zapaleń nerek, leczenia tocznia układowego oraz postępów w terapii zespołu hemolityczno-mocznicowego, szczególnie jego postaci atypowych.

Jak zwykle w ostatnich latach sporo uwagi poświęcono markerom, które mogłyby ułatwić diagnostykę chorób nerek i układu moczowego. Tego problemu dotyczył m.in. wykład profesora Pierre Ronco z Hôpital Tenon z Paryża „*Serum and podocyte markers of membranous nephropathy*”. Nazwisko profesora jest doskonale znane w świecie nefrologów, nie muszę więc dodawać, że wykład był zarówno interesujący merytorycznie, jak i wygłoszony we wspianym stylu.

Wykład „*Draining the oedema: something old, something new, something for you*” profesora Detlefa Bockenhauera ze szpitala GOSH w Londynie poświęcony był metodom terapii obrzęków u pacjentów z hipo- i hiper/normowolemia. Profesor podkreślał konieczność unikania podaży dożylnych wlewow z albumin, przypominając, że – zależnie od typu odwodnienia – takie postępowanie prowadzi może do zagrożenia z jednej strony obrzękiem płuc, z drugiej – pogorszeniem czynności nerek. Prezentował ponadto zawodność metody oznaczania frakcji ekstrakcyjnej (FE) sodu w porcji moczu jako pomocy w odróżnieniu typu odwodnienia na przykładach dwóch swoich pacjentów, u których wyliczenie dało podobny rezultat, mimo że każdy był modelowym przykładem innego typu problemu. Zalecał kierowanie się w ocenie raczej parametrami takimi jak: szybkość tętna oraz ciśnienie tętnicze. W końcu wspominał o przydatności w walce z opornymi obrzękami starej metody, jaką jest immersja wodna. Nowością natomiast możemy nazwać próby podawania w leczeniu obrzęków, związanych z zespołem nerczycowym, selektywnego, konkurencyjnego antagonisty receptora wazopresyny 2 – tolwaptanu.

Kilka prezentacji, np. doniesienie „*GFR estimation in children and adolescents – what is the optimal approach?*” profesora Hansa Pottela z uniwersytetu w Leuven, dotyczyło nowych i ulepszonych metod oceny estymacyjnego przesączania kłębuszkowego (eGFR).

W bloku doniesień na temat ciliopatii przedstawiano m.in. wstępne wyniki stosowania tolwaptanu u dzieci z torbielowatością nerek. Dotychczas lek był podawany chorym dorosłym, więc próby leczenia dzieci dają wreszcie nadzieję na postęp w terapii tej wady, w której dotychczasowe postępowanie opierało się na dbaniu o prawidłowe nawodnienie oraz obserwację pacjentów. Uzyskane wyniki oceniono jako zachęcające w zakresie hamowania przyrostu wielkości torbieli i przeciwdziałaniu obniżaniu przesączania kłębuszkowego oraz nieobciążone poważnymi działaniami ubocznymi.

Kilka interesujących wykładów poświęcono zagadnieniom pacjentów z pojedynczą funkcjonującą nerką.

Wnioski z wieloletnich obserwacji dotyczyły zarówno dzieci z agenezją nerki, jak i tych, które straciły narząd lub jego funkcję na skutek urazu lub choroby. Autorzy prezentowanych prac zgodnie podkreślali, że pacjenci z jedyną funkcjonującą nerką powinni być objęci długofalową obserwacją, gdyż stan ten stanowi zagrożenie dla ich zdrowia. Przykładem takiego doniesienia może być wielośrodkowa praca „*Kidney injury in a large cohort of children with solitary functioning kidney*”. Jej autorzy (Groen i wsp.) pokazali, że aż jedna trzecia z 982 obserwowanych przez nich pacjentów pediatrycznych (w średnim wieku 15 lat) ma cechy przewlekłego uszkodzenia nerki, takie jak: białkomocz, nadciśnienie tętnicze czy obniżona filtracja kłębuszkowa.

Jednym z wiodących tematów Konferencji były zagadnienia poświęcone genetycznie warunkowanym chorobom rzadkim. Wśród nich, z uwagi na zainteresowania macierzystego Ośrodka, szczególnie zainteresowały mnie zagadnienia dotyczące pierwotnej oksalurii typu I. Ta choroba to rzadkie zaburzenie metabolizmu glioksalanu, charakteryzujące się nagromadzeniem, początkowo w drogach wyprowadzających mocz, a następnie w narządach mięszczywych, złogów szczawianów. Jej przyczyną jest niedobór aminotransferazy glioksalanu (AGT). Obraz kliniczny może prowadzić od objawowej kamicy nerkowej do nefrokalcynozy i schyłkowej niewydolności nerek z objawami ogólnoustrojowymi. Dopiero w ostatnich latach pojawiły się nowe, obiecujące leki oparte na technice RNAi. Aktualnie znajdują się one w trakcie prób klinicznych. Tym pasjonującym zagadnieniom poświęcono cały blok tematyczny. Pierwszy wykład „*Illuminating the patient journey for children with PH1. Challenges, outcomes and unmet needs in the management of PH*” był prezentowany przez profesor Justine Bacchetta z uniwersytetu w Lyonie. Następny – „*Identifying and managing PH1 in children*” – przez profesor Rezan Topaloglu z Hacettepe University w Turcji, natomiast na temat nowych metod leczenia mówił doktor Sander Garrelfs z Amsterdamu w prezentacji „*Clinical trial updates in PH1*”. Wysłuchaliśmy także polemiki zatytułowanej „*iRNA for ALL children with PH1?*”, gdzie odmienne punkty widzenia prezentowali profesor Justine Bacchetta i profesor Shabbir Moochala z Uniwersytetu w Singapurze.

W bloku doniesień poświęconych zagadnieniom zakażeń układu moczowego doktor Kjell Tullus ze szpitala GOSH w Londynie prezentował ciekawy wykład „*Indications for antibiotic prophylaxis in 2021*”. Zgodnie z poglądami z ostatnich lat zalecano ograniczenie stosowania profilaktycznej antybiotykoterapii jako metody mało skutecznej, a prowadzącej do narastania lekooporności. Wystąpienie doktora Kavruka z Turcji „*Is a different follow-up procedure necessary for infants with first febrile urinary tract infection caused by non-E.coli and ESBL producing bacteria?*” podważyło z kolei konieczność traktowania nietypowej etiologii zakażenia jako wskazania do wykonywania cystografii mikcyjnej. Zalecenie takie jest uznawane aktualnie w większości opracowań i schematów diagnostycznych. Wreszcie w pracy „*Uromodulin and vesico-ureteral reflux. A genetic study*” doktor Silvio Maringhini ukazał związek pomiędzy genotypem rs4293393 a powstawaniem blizn w miąższu nerek w następstwie zakażenia układu moczowego u pacjentów z odpływami pęcherzowo-moczowymi.

Wśród prezentowanych na Konferencji plakatów znalazły się dwie prace autorów z Kliniki Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej WIM. Pierwsza, zatytułowana „*The assessment of the usefulness of selected markers in the prognosis of chronic kidney disease in children*” autorki: Agata Będzichowska, Katarzyna Jobs, ukazywała możliwość praktyczną przydatność dwóch markerów kanalikowych – NAG oraz NGAL – w wykrywaniu wczesnych stadiów uszkodzenia nerek u pacjentów z ich chorobami w skojarzeniu z hiperfiltracją. Druga praca – „*Renal cysts and diabetes syndrome (RCAD) – case report*” autorki: Małgorzata Placzyńska, Katarzyna Jobs – była opisem przypadku rzadkiej choroby związanej z mutacją genu HNF1 β . Ponadto w ramach doniesień ustnych doktor Łukasz Obrycki prezentował pracę „*Renal length normative values in children aged 0-18 years – multicenter study*”, której współautorami byli Małgorzata Placzyńska, Małgorzata Sopińska, Katarzyna Jobs i Bolesław Kalicki. Praca miała charakter wieloośrodkowy, a jej zamiarem było stworzenie norm długości nerek u dzieci z naszego ob-

szażu geograficznego. O tym, że zamiar można uznać za zrealizowany, świadczy fakt, że praca została przyjęta do publikacji w czasopiśmie „*Pediatric Nephrology*”.

Z uwagi na liczbę doniesień i konieczność wyboru tych, które mogły się okazać najbardziej przydatne w praktyce klinicznej, nie udało mi się niestety wysłuchać wszystkich interesujących wystąpień. I tak np. doktor Laura Massella z Rzymu była autorką doniesienia „*Hypertension in cystic kidney diseases*”, a doktor Paul Winyard ze szpitala GOSH w Londynie – „*Prenatal detection of cystic kidney disease – what can we tell families?*”. Tytuł doniesienia „*Fighting against kidney diseases with small interfering RNA: opportunities and challenges*”, którego autorem był profesor Bin Yang ze szpitala uniwersyteckiego w Leicester, sugerował także poruszanie interesujących i nowatorskich zagadnień. Można jedynie mieć nadzieję, że organizatorzy, tak jak zapowiadali, częściowo przynajmniej udostępnią materiały z Konferencji na jej stronie internetowej.



AMULET – NOWY MODEL TELEOPIEKI AMBULATORYJNEJ NAD CHORYMI Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA

The AMULET project – a new model of ambulatory
telecare of patients with heart failure



Paweł Krzesiński¹, Zuzanna Chodzeńska²

1. Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, CSK MON WIM, Polska
2. Redakcja „Lekarza Wojskowego” Wojskowy Instytut Medyczny, Polska

Streszczenie: Konsorcjum naukowe, którego liderem był Wojskowy Instytut Medyczny, zakończyło realizację projektu AMULET, którego celem było wypracowanie sposobu postępowania w poszpitalnej opiece ambulatoryjnej. Wyniki badań klinicznych modelu AMULET wykazały, że zwiększa on szanse pacjentów na regularną opiekę specjalistyczną i umożliwia wczesne wykrywanie objawów zaostrzenia choroby. Teleopieka realizowana w punktach opieki pielęgniarskiej, z wykorzystaniem szczegółowej oceny hemodynamicznej i wsparcia zdalnego kardiologów, wiązała się z 38-proc. zmniejszeniem liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w obserwacji rocznej. Również telemonitoring domowy z wykorzystaniem mobilnego rejestratora kardioimpedancyjnego okazał się dobrze akceptowany przez pacjentów i przydatny klinicznie. Kompleksowy model teleopieki stworzony w projekcie AMULET może być jednym ze sposobów zwiększenia dostępu pacjentów z niewydolnością serca do wysokiej jakości opieki medycznej.

Abstract: The scientific consortium, led by the Military Institute of Medicine, completed the AMULET project, with the goal of determining the procedures for post hospital outpatient care. The findings from the clinical studies on the AMULET model demonstrated that it increases patients' chances of receiving specialist care, and makes possible detection of early symptoms of disease exacerbation. Telecare provided in nursing care offices, including detailed hemodynamic assessment and remote support from cardiologists, was associated with a reduction of 38% in hospitalisations due to exacerbation of heart failure in one year of observation. Home telemonitoring with the use of a portable impedance cardiograph was also well accepted by patients, and it demonstrated clinical usefulness. The comprehensive model of telecare developed in the AMULET project offer a method of increasing the access of patients with heart failure to high-quality medical care.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, e-zdrowie, telemedycyna, badanie kliniczne, kardiografia impedancyjna.

Key words: heart failure, e-health, telemedicine, clinical trial, impedance cardiography.

DOI 10.53301/lw/144755

Praca wpłynęła do Redakcji: 01.12.2021

Zaakceptowano do druku: 10.12.2021

Autor do korespondencji:

Zuzanna Chodzeńska

Redakcja, Wojskowy Instytut Medyczny, Polska

e-mail: zchodzenska@wim.mil.pl

Konsorcjum naukowe z Wojskowym Instytutem Medycznym jako liderem zakończyło realizację projektu AMULET, którego celem było wypracowanie sposobu postępowania w poszpitalnej opiece ambulatoryjnej. Wyniki badań klinicznych modelu AMULET wykazały, że zwiększa on szanse pacjentów na regularną opiekę specjalistyczną i umożliwia wczesne wykrywanie objawów zaostrzenia choroby. Teleopieka – realizowana w punktach opieki pielęgniarskiej z wykorzystaniem szczegółowej oceny hemodynamicznej i wsparcia zdalnego kardiologów – wiązała się z 38-proc. zmniejszeniem liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w obserwacji rocznej. Również telemonitoring domowy z wykorzystaniem mobilnego rejestratora kardioimpedancyjnego okazał się dobrze akceptowany przez pacjentów i przydatny klinicznie. Kompleksowy model teleopieki stworzony w projekcie AMULET może być jednym ze sposobów zwiększenia dostępu pacjentów z niewydolnością serca do wysokiej jakości opieki medycznej.

Rozmowa z płk. dr. hab. n. med. Pawłem Krzesińskim, profesorem Wojskowego Instytutu Medycznego, kierownikiem Kliniki Kardiologii i Chorób Wewnętrznych CSK MON WIM, kierownikiem projektu AMULET.

Jakie problemy opieki nad pacjentami z niewydolnością serca może pomóc rozwiązać opracowany przez Państwa model AMULET?

Idea projektu AMULET powstała jako odpowiedź na niedomagania systemów opieki zdrowotnej: niedobór kadr medycznych i niską dostępność skutecznych narzędzi nieinwazyjnego monitorowania hemodynamicznego chorych kardiologicznie. Obowiązujące wytyczne postępowania w niewydolności serca wskazują, jak ważny w opiece ambulatoryjnej jest częsty i skrupulatny nadzór nad chorym. Tymczasem rosnąca liczba chorych z niewydolnością serca w Europie, w samej w Polsce jest ich już około 1,4 mln, wymaga coraz większego zaangażowania zasobów systemów opieki zdrowotnej. Wzrasta zatem



ptk dr hab. n. med. Paweł Krześciński

deficyt lekarzy, co istotnie ogranicza możliwość realizacji wizyt bezpośrednich u kardiologa z taką intensywnością i takiej jakości, której chorzy z niewydolnością serca wymagają. To problemy znane na całym świecie i od lat poszukuje się skutecznych ich rozwiązań. Model AMULET łączy szereg sprawdzonych komponentów: zaangażowanie personelu pielęgniarskiego, zaawansowane metody oceny funkcji układu krążenia oraz rozwiązania telemedyczne, dzięki którym pokonujemy barierę miejsca i czasu.

Na czym polega schemat opieki nad chorym na niewydolność serca według modelu AMULET?

W naszym modelu pacjent po epizodzie zaostrzenia objawów niewydolności serca zgłasza się na wizyty do punktu opieki ambulatoryjnej prowadzonego przez personel pielęgniarski według zdefiniowanego planu. Harmonogram wizyt może oczywiście ulec zmianie, jeżeli np. ze stanu pacjenta wynika konieczność częstszego monitorowania. W pierwszych wizytach pacjenta uczestniczy bezpośrednio kardiolog, ale w kolejnych konsultuje już wyniki zdalnie, a bezpośrednie badanie przeprowadza jedynie w sytuacji, w której jest to bezwzględnie konieczne. W podejmowaniu takiej decyzji istotną rolę odgrywają kluczowe wskaźniki oceny pacjenta klasyfikowane według zdefiniowanych alarmów generowanych przez moduł wsparcia decyzji. Należy podkreślić, że ocena pielęgniarska jest uzupełniona szczegółową oceną stanu hemodynamicznego pacjenta: jego

tętna, ciśnienia tętniczego i stanu uwodnienia organizmu z wykorzystaniem metod bioimpedancyjnych (kardiografii impedancyjnej i oceny składu ciała). To na podstawie tych parametrów identyfikowani są chorzy zagrożeni pogorszeniem stanu zdrowia. Nie jest to zatem „zwykła” wizyta, ale wnikliwa ocena kluczowych w niewydolności serca parametrów życiowych. To istotna innowacja i wartość dodana wobec dotychczas stosowanych w opiece ambulatoryjnej narzędzi diagnostycznych.

Co wykazały wyniki randomizowanego, prospektywnego i kontrolowanego badania klinicznego AMULET¹, które zostały opublikowane na łamach „European Journal of Heart Failure”?

Przede wszystkim badanie AMULET przyniosło pozytywny wynik w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego – teleopieka według tego modelu zmniejszyła ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego lub pilnej hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów niewydolności serca o 31 proc. Analiza punktów drugorzędowych wykazała, że efekt ten wynikał z istotnej redukcji liczby hospitalizacji, zarówno pierwszych – o 38 proc., jak i wszystkich ogółem – o 36 proc. Potwierdzenie w wynikach badań znalazło nasze założenie, że połączenie dobrej opieki pielęgniarskiej, nowoczesnych metod oceny funkcji układu krążenia oraz zdalnych konsultacji kardiologicznych z wykorzystaniem stworzonej według wymagań klinicystów platformy telemedycznej to rozwiązanie lepsze niż obecny standard postępowania. Chciałbym podkreślić, jak istotną rolę w formułowaniu zaleceń lekarskich odegrał moduł wsparcia decyzji – odnotowany odsetek zgodności wyniósł w tym zakresie blisko 90 proc.!

Jakie znaczenie mogą mieć wyniki tego badania dla codziennej praktyki klinicznej w diagnostyce, terapii i opiece nad chorym na niewydolność serca?

Publikacja wyników badania AMULET w tak renomowanym czasopiśmie jak „European Journal of Heart Failure” jest dowodem uznania zalet tego modelu teleopieki ze strony środowiska naukowego. Jednym z głównych celów opieki nad chorymi z niewydolnością serca jest istotna redukcja hospitalizacji, a nasze rozwiązanie wykazało w tym zakresie ogromny potencjał. Możliwość skutecznego dostarczenia choremu najnowocześniejszych metod terapii z uwzględnieniem jego indywidualnych potrzeb to opieka „szyta na miarę” pacjenta oraz wykorzystanie w pełni potencjału kardiologii XXI wieku. Myślę, że recenzenci docenili również pragmatyczne podejście do tworzenia takiego rozwiązania. Od początku mieliśmy świadomość, że nasz model nie może być zbyt skomplikowany i naszpikowany drogimi technologiami. Rozwiązanie AMULET jest relatywnie proste do implementacji. Samo badanie kliniczne było już „małym wdrożeniem”, ponieważ zrealizowano je w dziewięciu polskich ośrodkach. Objęło ono teleopieką blisko 300 pacjentów, u których zrealizowano ponad 1,5 tysiąca wizyt. Nie ma wątpliwości, że sprawdzian przeszedł pozytywnie zarówno rozwiązania technologiczne, jak również przeszkolone zespoły pielęgniarsko-lekarskie. Zadowolenie pacjentów, a niejednokrotnie wręcz ich pozytywne, emocjonalne przywiązanie do tej formy opieki, jest kolejnym argumentem za powszechnym wdrożeniem tego modelu.

- 1 Effects of an outpatient intervention comprising nurse-led non-invasive assessments, telemedicine support and remote cardiologists' decisions in patients with heart failure (AMULET study): a randomised controlled trial (wiley.com) DOI: <https://doi.org/10.1002/ehjhf.2358>

Jak wysoki jest potencjał wdrożenia modelu AMULET do polskiej praktyki klinicznej?

Liczba potencjalnych beneficjentów modelu AMULET w Polsce to setki tysięcy Polaków z niewydolnością serca, bo niestety tak wielu obywateli naszego kraju jest hospitalizowanych co najmniej raz w roku z powodu zaostrzenia objawów niewydolności serca. Istnieje ogromna potrzeba zapobiegania nieplanowym hospitalizacjom w tej grupie chorych z uwagi na ich negatywne skutki kliniczne, społeczne oraz ekonomiczne. To wręcz priorytet w opiece ambulatoryjnej nad chorymi z niewydolnością serca. Proponowane rozwiązanie jest uniwersalne i może zostać wdrożone np. w podstawowej opiece zdrowotnej oraz innych specjalnościach medycznych. Dysponujemy zachęcającymi danymi, dotyczącymi koszt-efektywności. Oczywiście warunkiem powszechnego stosowania jest włączenie tej procedury do publicznego koszyka świadczeń lub też oferowanie jej jako usługi medycznej przez placówki prywatne. Warto to zrobić, bo wyniki wskazują jednoznacznie, że dzięki wdrożeniu modelu AMULET zmniejsza się obciążenie pracą specjalisty kardiologa, który jest zaangażowany jedynie w niezbędne działania, związane ze zdalnym wydaniem zaleceń, przy zachowaniu bezpieczeństwa i dokładnej oceny pacjenta. Ponadto wzrastają kompetencje personelu pielęgniarskiego, którego centralna rola w teleopiece jest jednym z trendów nowoczesnej medycyny. Nie można również pominąć wartości wizerunkowej. Wdrożenie modelu AMULET może być wizytówką polskiego rozwoju w obszarze kardiologii i e-zdrowia.

Dużo powiedział Pan na temat teleopieki w punktach pielęgniarstkich. Ale to przecież niejedyny aspekt projektu AMULET. Jakie są wyniki prac i badań nad urządzeniem mobilnym oraz całym systemem telemonitorowania domowego?

Drugą główną ścieżką badań było wytworzenie i przetestowanie w warunkach klinicznych systemu do monitorowania domowego. Należy podkreślić, że w projekcie AMULET nie powstała jedynie zminiaturyzowana wersja imitująca urządzenia stacjonarne. Od razu budowaliśmy złożony system telemonitorowania domowego, składający się z następujących komponentów: rejestrator do nieinwazyjnej rejestracji sygnałów bioimpedancyjnych przystosowany do współpracy z urządzeniami wyposażonymi w Bluetooth (np. smartfon, tablet), aplikacja mobilna służąca do transmisji zarejestrowanego sygnału pomiędzy urządzeniem pomiarowym a platformą elektroniczną oraz do raportowania objawów i wreszcie platforma telemedyczna, na której dane są integrowane, poddawane analizie i prezentowane personelowi nadzorującemu.

Jakie znaczenie mają te wyniki dla całego modelu i dla pacjentów?

Wyniki są bardzo obiecujące. Analizy ankiet użytkowników systemu wykazały wysoki poziom akceptacji ze strony chorych poddanych monitorowaniu. Pacjenci sprawnie posługiwali się systemem i odsetek przesyłania badań zgodnie z harmonogramem był bardzo wysoki. W zasadzie nie zgłoszono istotnych problemów z obsługą sprzętu. W analizach otrzymanych wyników stwierdziliśmy satysfakcjonującą zgodność parametrów mierzonych naszym urządzeniem z pomiarami referencyjnymi. Możliwość monitorowania domowego, zwłaszcza w zakresie zawartości płynu w klatce piersiowej, może zagwarantować jeszcze skuteczniejszą identyfikację chorych zagrożonych przewodnictwem. Dzięki takiemu rozwiązaniu wypełniamy „lukę”

Wyniki projektu AMULET to efekt kilku lat pracy interdyscyplinarnego zespołu lekarzy, pielęgniarek, inżynierów, informatyków, specjalistów od promocji i komercjalizacji. W skład konsorcjum weszły jednostki o uzupełniającym się potencjale: Wojskowy Instytut Medyczny, Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ we Wrocławiu, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Gdański Uniwersytet Medyczny, Wojskowa Akademia Techniczna, Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Techniki i Aparatury Medycznej oraz przedsiębiorcy Infoscane SA i Grupa casusBTL. W ciągu czterech lat powstała zaawansowana platforma telemedyczna, przeprowadzono cykl badań klinicznych oraz stworzono prototypy nowego rodzaju urządzeń.

Projekt AMULET został współfinansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach trzeciej edycji programu STRATEGMED (umowa STRATEGMED3/305274/8/NCBR/2017). Całkowita wartość projektu to 13 002 322, 06 PLN.

między wizytami w punkcie opieki ambulatoryjnej. To szczególnie przydatne u chorych ze skłonnością do szybkiego pogorszenia stanu zdrowia oraz w szczególnie wrażliwych okresach choroby, np. tuż po epizodzie hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów.

Gdzie osoby i instytucje zainteresowane modelem AMULET mogą znaleźć więcej informacji na ten temat?

Po pierwsze – efektem projektu AMULET jest monografia „Teleopieka ambulatoryjna w niewydolności serca”, która w formie elektronicznej jest dostępna do bezpłatnego pobrania pod adresem <https://amulet.wim.mil.pl/pl/monografia>. Podsumowano w niej stan wiedzy na temat obecnych możliwości i przyszłych perspektyw wykorzystania telemedycyny w opiece nad pacjentami z niewydolnością serca. Przedstawiono problemy i potrzeby pacjentów z niewydolnością serca oraz szczegółowo opisano rozwiązania opracowane w projekcie AMULET oraz zasady interpretacji wyników pomiarów, w tym posługiwania się modulem wsparcia decyzji. Zaprezentowano tam również koncepcję przyszłego wykorzystania rozwiązań systemu AMULET w szerszej perspektywie rozwiązań IT w służbie zdrowia z uwzględnieniem już istniejących systemów. Bogatym źródłem wiedzy na temat projektu jest również jego strona internetowa <https://amulet.wim.mil.pl/>, na której przedstawiliśmy wiele treści merytorycznych oraz materiałów audio-wizualnych.

Po drugie – chcemy, aby wiedza o projekcie trafiła do szerokiego grona odbiorców: medyków, pacjentów, przedstawicieli biznesu i decydentów. Dlatego we wrześniu 2021 r. zorganizowaliśmy międzynarodową konferencję naukową „Innowacje w niewydolności serca w zakresie teleopieki i terapii”. Wzięli w niej czynny udział wykonawcy projektu oraz inni wybitni polscy eksperci, w tym: prof. Przemysław Mitkowski, prezes Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, prof. Ryszard Piotrowicz, przewodniczący Komisji Informatyki i Telemedycyny ZG PTK oraz goście zagraniczni – prof. Friedrich Koehler i Mario Klessascheck. Na konferencję zaproszono szerokie grono interesariuszy, zarejestrowano 311 uczestników. Materiały wideo zostały utrwalone i można się z nimi zapoznać na stronie konferencji: <https://amulet.care/>.



V Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Biologii Medycznej „Biologia-Medycyna-Terapia”

Odbędzie się w:

**Centrum Transferu Wiedzy Katolickiego Uniwersytetu Lubelskiego Jana Pawła II
w Lublinie w dniach 15-17.09.2022**



Konferencja jest już kolejnym cyklicznym spotkaniem wybitnych polskich i zagranicznych naukowców. Jej głównym celem jest promowanie osiągnięć, wymiana doświadczeń oraz integracja środowisk naukowych, klinicznych oraz diagnostycznych na rzecz rozwoju biologii medycznej. Realizując motto naszej konferencji, postaramy się dołożyć wszelkich starań, by uczestnicy konferencji mogli się spotkać w gronie ludzi, których praca przyczynia się do rozwoju nauk biologicznych, medycznych i nauk o zdrowiu. Będą to uznani w kraju i na świecie naukowcy i praktycy, którzy przedstawią aktualny stan wiedzy, wyniki swoich badań oraz wyzwania na przyszłość. Wzorem ubiegłych lat nie tylko posłuchacie Państwo ciekawych wykładów, ale także będziecie mieć możliwość rozmowy z prelegentami i szansę nawiązania kontaktów w sprzyjającej i ciepłej atmosferze.

Więcej informacji o wydarzeniu:

<https://www.kul.pl/konferencja-quot-biologia-medycyna-terapia-2022-quot,110664.html>

Serdecznie zapraszamy na Lubelszczyznę,

dr Katarzyna Czarnek
Przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego



PRACA W WOJSKOWYM INSTYTUCIE MEDYCZNYM TO INWESTYCJA W PRZYSZŁOŚĆ



Zapraszamy do pracy w WIM!

Rekrutujemy do „szpitala na Szaserów” i do nowo otwartej filii WIM w Legionowie.

**Oferujemy wiele możliwości rozwoju zawodowego,
atrakcyjne warunki socjalne i przyjazną atmosferę pracy.**

Wejdź na: kariera.wim.mil.pl i sprawdź, kogo szukamy!