

# — F O R U M — Pediatrii praktycznej

ISSN 2392-0440 465437

luty/marzec 2021 (nr 37)

CZASOPISMO DOSTĘPNE W PRENUMERACIE

## Zespół Huntera Mukopolisacharydoza typu II



**SZCZEPIENIA PRZECIWKO  
MENINGOKOKOM U DZIECI**  
W DOBIE COVID-19

**WYBRANE ZABURZENIA  
NEURORÓZWOJOWE**  
U DZIECI

**ZASTOSOWANIE MIEJSCOWYCH  
INHIBITORÓW KALCYNEURYN**  
W LECZENIU ATOPOWEGO  
ZAPALENIA SKÓRY

**CO NOWEGO W LECZENIU PADACZKI**

**NAWADNIANIE W PIGUŁCE**

**ZASADY SZCZEPIEŃ DZIECI  
W DOBIE COVID-19.**

JAK PORADZIĆ SOBIE  
Z ZABURZONYMI SCHEMATAMI  
I OPÓŹNIENIAMI?





STOSOWAŁEŚ DO NOSA MUPIROCYNĘ?  
OD DZIŚ CZAS NA MUPINĘ!



# MUPINA

20 mg/g, maść do nosa Mupirocyna

**Leczenie bakteryjnych zakażeń przewodów nosowych,  
wywołanych przez gronkowce, w tym MRSA<sup>1</sup>.**



5 gramowa tuba - kuracja dla kilku osób z zachowaniem zasad higieny (aplikacja maści przy użyciu patyczka higienicznego)



Mupirocyna wapniowa – stosowanie na śluzówkę dzięki postaci wapniowej



Mupirocyna - Złoty Standard w dekolonizacji *Staphylococcus aureus* MRSA z przewodów nosowych<sup>2</sup>

> 1. r.ż.

Zalecany dla dzieci w wieku jednego roku i starszych, młodzieży i dorosłych



Mupirocyna na Liście Leków Podstawowych WHO<sup>3</sup> – potwierdzone bezpieczeństwo i skuteczność



Łatwiejsze przenikanie mupirocyny dzięki mikronizowanej postaci



**Mupina 20 mg/g, maść do nosa.** Produkt na receptę. **Substancja czynna:** mupirocyna wapniowa. **Skład:** 1 g maści do nosa zawiera 20 mg mupirocyny wapniowej. **Substancje pomocnicze:** wazelina biała, bis-diglicerolu poliacryloypianin-2. **Wskazania:** eliminacja nosicielstwa gronkowców, w tym metycylinoopornego szczepu *Staphylococcus aureus* (MRSA) z przewodów nosowych u dorosłych, młodzieży i dzieci od 1. roku i starszych. **Dawkowanie:** dorośli i dzieci ≥ 1 r.ż. lub do nozdrzy przednich 2 do 3 razy na 24 h. Podanie miejscowe, donosowe. Niewielką ilość maści (wielkość główki zapalki) umieścić na małym palcu i wprowadzić do wnętrza nozdrzy. Naciśnąć skrzydełka nosa z obu stron, aby rozprowadzić maść. Do nakładania maści można użyć patyczka higienicznego, szczególnie u dzieci, ciężko chorych pacjentów. Nosicielstwo bakterii w przedślonku nosa powinno ustąpić w ciągu 5-7 dni, co należy zweryfikować testami mikrobiologicznymi. **Przeciwwskazania:** Mupiny nie wolno stosować u niemowląt, aby uniknąć aspiracji do tchawicy. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** w przypadku reakcji uczuleniowej lub ciężkiego miejscowego podrażnienia, należy przerwać leczenie. Długotrwałe stosowanie produktu może prowadzić do nadmiernego rozwoju niewrażliwych drobnoustrojów. Jeśli wystąpi biegunka, skurczowe bóle brzucha, należy przerwać leczenie i wykonać badania, ze względu na możliwość wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Mupina, maść do nosa nie jest odpowiednia do stosowania okulistycznego. Należy unikać kontaktu leku z oczami. W przypadku dostania się maści do oka należy przemyć wodą, aż do usunięcia pozostałości maści. Maści nie należy stosować jednocześnie z innymi maściami do nosa ani substancjami czynnymi, aby uniknąć rozcieńczenia maści. **Cięża:** brak doświadczenia klinicznego. Należy rozważyć, czy potencjalne korzyści przeważają nad ewentualnym ryzykiem. **Karmienie piersią:** brak wystarczających danych: Należy stosować, gdy potencjalne korzyści dla matki przeważają nad ewentualnym ryzykiem dla dziecka. **Płodność:** brak danych o płodności u ludzi. Badania na szczurach nie wykazały wpływu na płodność. **Działania niepożądane:** bardzo rzadko: skórne reakcje nadwrażliwości, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym anafaksja, uogólniona wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy. Niezbyt często: reakcje ze strony błony śluzowej nosa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** MZ.25433. **Podmiot odpowiedzialny:** Infectopharm Arzneimittel und Cosilium GmbH Von-Humboldt-Strasse 1, 64646 Heppenheim, Niemcy. **Dystrybutor:** Solpharm Sp. z o.o., ul. Zakątek 1, 05-270 Marki.

1. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* – metycylinooporny gronkowiec złoisty.

2. Sakr A. et al.: „*Staphylococcus aureus* nasal decolonization strategies: a review” Expert review of anti-infective therapy, April 2019.

3. WHO (World Health Organization), 21st Model List of Essential Medicines.



**VI KONGRES**  
**FORUM PEDIATRII PRAKTYCZNEJ**  
*Cztery Pory Roku*

**ONLINE**

**+ DOSTĘP DO WYKŁADÓW  
PRZEZ 30 DNI**

SESJA **WIOSNA**: 12.03.2021

SESJA **LATO**: 13.03.2021

SESJA **JESIEŃ**: 19.03.2021

SESJA **ZIMA**: 20.03.2021



**Pod kierownictwem:**  
prof. dr hab. n. med.  
Piotr Albrechta

[www.kongres-forumpediatricii.pl](http://www.kongres-forumpediatricii.pl)





#### WYDAWCA I REDAKCJA

Forum Media Polska Sp. z o.o.  
ul. Polska 13, 60-595 Poznań  
Sąd Rejonowy Nowe Miasto i Wilda  
w Poznaniu  
Wydział VIII Gospodarczy KRS Poznań  
wysokość kapitału zakładowego:  
300 000 zł  
NIP 781-15-51-223  
KRS nr 0000037307

#### PREZES ZARZĄDU, DYREKTOR ZARZĄDZAJĄCY

Magdalena Balanicka

#### ZASTĘPCA DYREKTORA ZARZĄDZAJĄCEGO, DYREKTOR WYDAWNICZY, PROKURENT

Radosław Lewandowski

#### REDAKTOR PROWADZĄCY

prof. dr hab. n. med. Piotr Albrecht

#### REDAKTOR NACZELNY

Sylwia Kulikowska  
sylwia.kulikowska@forum-media.pl

#### SEKRETARZ REDAKCJI

Magdalena Gryniewicz  
magdalena.gryniewicz@forum-media.pl

#### KOORDYNATOR WYDAWNICZY

Jakub Sawicki

#### KOORDYNATOR GRAFICZNY

Edyta Mirecka

#### REKLAMA

Sylwia Kulikowska  
tel. 61 66 55 776, kom. 603 155 392  
sylwia.kulikowska@forum-media.pl

#### OBSŁUGA KLIENTA I PRENUMERATA

tel. 61 66 55 800  
faks: 61 66 55 888  
bok@forum-media.pl

#### KOREKTA

Agnieszka Kula

#### SKŁAD I ŁAMANIE

Yezioro

#### DRUK

Poligrafia Janusz Nowak

#### NAKŁAD

6000 egz.

#### SERWISY ZDJĘCIOWE

Adobe Stock, Dreamstime

Bibliografia do publikowanych  
artykułów dostępna w redakcji

Bieżące informacje o czasopiśmie dostępne  
na stronie: [www.forumpediatrici.pl](http://www.forumpediatrici.pl)



PROF. DR HAB. N. MED. PIOTR ALBRECHT redaktor prowadzący

## DRODZY CZYTELNICY

Z ogromną przyjemnością przekazuję w Państwa ręce pierwsze w tym roku wydanie „Forum Pediatrii Praktycznej”. Mam nadzieję, że rozpoczęli Państwo nowy rok z dobrą passą w życiu zarówno zawodowym, jak i prywatnym.

W 37. już numerze „Forum Pediatrii Praktycznej” tradycyjnie znajduje się wiele ciekawych i aktualnych publikacji. Szczególnie zachęcam każdego czytelnika do zapoznania się z naszym tematem numeru, a mianowicie artykułem poruszającym kwestię Zespołu Huntera. Kolejnymi ciekawymi propozycjami z pewnością są m.in. teksty na temat: szczepień na meningokoki u dzieci w dobie COVID-19, zaburzeń neurologicznych, zastosowania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu AZS czy nowości w leczeniu padaczki u dzieci.

Bardzo praktyczny dla Państwa z pewnością będzie artykuł na temat zasad szczepień dzieci w dobie COVID-19, gdzie wyjaśniane są kwestie związane z zaburzonymi schematami i opóźnieniami.

Ponadto polecam artykuł na temat nawadniania czy ciekawe studium przypadku o celowym zatruciu paracetamolem u nastolatka.

Zachęcam Państwa również gorąco, jak co roku, do udziału w kolejnej edycji Kongresu Forum Pediatrii Praktycznej Cztery Pory Roku, który odbędzie się w wersji online w dniach 12.03.2021, 13.03.2021, 19.03.2021 oraz 20.03.2021.

Informacje, jak wziąć udział w naszym wydarzeniu, znajdą Państwo na stronie: <https://www.kongres-forumpediatrici.pl/>.

Życzę udanej lektury i, mam nadzieję, do zobaczenia na Kongresie!

# SPIS TREŚCI

## TEMAT NUMERU

**Mukopolisacharydoza typu II, Zespół Huntera**  
prof. dr hab. n. med. Anna Tylki-Szymańska

> 6

## STUDIUM PRZYPADKU

**Szczepienia przeciwko meningokokom u dzieci w dobie COVID-19**  
dr hab. n. med. Anna Mania, lek. Paweł Małecki

> 12

**Wybrane zaburzenia neurorozwojowe u dzieci**  
dr hab. n. med. Magdalena Chrościńska-Krawczyk

> 22

**Skuteczność stosowania probiotyków w zapobieganiu zachorowaniom na atopowe zapalenie skóry**  
dr n. med. Anna Sadowska-Przytcka

> 27

**Zastosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci**  
lek. Julia Nowowiejska, prof. dr hab. n. med. Iwona Flisiak

> 31

**Co nowego w leczeniu padaczki**  
prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn

> 38

**Celowe zatrucie paracetamolem u 13-letniej dziewczynki – opis przypadku**  
lek. med. Jagoda Pniewska-Nalazek, lek. med. Marta Sińczak-Paradowska,  
lek. Katarzyna Bednarz, lek. Tomasz Stanio

> 48

**Nawadnianie w pigułce**  
prof. dr hab. n. med. Piotr Albrecht

> 52

## PEDIATRIA INTERDYSCYPLINARNA

**Zasady szczepień dzieci w dobie COVID-19. Jak poradzić sobie z zaburzonymi schematami i opóźnieniami?**  
dr n. med. Joanna Stryczyńska-Kazubska

> 59

# Mukopolisacharydoza typu II, Zespół Huntera

## AUTOR

**prof. dr hab. n. med. Anna Tylki-Szymańska**

Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” Warszawa

## STRESZCZENIE

Zespół Huntera (mukopolisacharydoza typu II) jest spowodowany niedoborem lizosomalnego enzymu sulfatazy-2-iduronianu, który rozszczepia cząsteczki siarczanu dermatanu i siarczanu heparanu, co prowadzi do gromadzenia się glikozaminoglikanów (GAG). Choroba dziedziczy się w sprzężeniu z chromosomem X. Klinicznie wyróżniamy postacie ciężkie (ok. 70%) i o łagodniejszym, powolnym przebiegu. Chorzy z ciężką postacią, rozpoznawaną zwykle w wieku trzech, czterech lat, mają pogrubiałe rysy twarzy, niski wzrost, przykurcze w stawach, krótką szyję, duży obwód głowy, zmiany kostne, postępujące upośledzenie umysłowe, często zwyrodnienie siatkówki, niedosłuch, kardiomiopatię, zajęcie zastawek z postępującym pogrubieniem i usztywnieniem płatków zastawek, prowadzące do niedomykalności i zwężenia zastawki mitralnej i aortalnej. Nawracający i przedłużający się nieżyt nosa z uporczywą wydzieliną są pierwszymi objawami częstych infekcji dróg oddechowych. Często towarzyszy im niedosłuch, początkowo przejściowy, który potem utrwała się. Włosy są szorstkie, proste i szczeciniaste. W okresie niemowlęcym lub najpóźniej w 2. r.ż. pojawiają się przepukliny pachwinowe, wynikające z nieprawidłowej struktury tkanki łącznej. Pacjenci z łagodną postacią choroby mają normalną inteligencję i mniej wyraziste zmiany somatyczne. Diagnostyka obejmuje wstępnie badanie przesiewowe polegające na ocenie ilościowej wydalenia mukopolisacharydów w moczu. Jakościowa ocena mukopolisacharydów metodą elektroforezy pozwala na rozróżnienie postaci mukopolisacharydozy typu II. Ostateczne rozpoznanie opiera się na oznaczeniu i wykazaniu deficytu aktywności sulfatazy iduronianu w leukocytach, fibroblastach lub surowicy. Materiał do tego badania może też być zachowany w postaci wysuszonej kropli krwi na bibule. Testy molekularne są zalecane głównie do poradnictwa genetycznego i wykrywania nosicieli. Leczenie przyczynowe opiera się na substytucji deficytowego enzymu za pośrednictwem enzymatycznej terapii zastępczej, w postaci cotygodniowych wlewnożylnych lub przeszczepu komórek macierzystych. Jednak doświadczenia w tej drugiej formie terapii są jeszcze ograniczone.

## SŁOWA KLUCZOWE

mukopolisacharydoza, neurodegradacja, zespół Huntera

**M**ukopolisacharydoza typu II, choroba Huntera (OMIM 309 900) została opisana w 1917 roku przez kanadyjskiego lekarza Charlesa Huntera, który oprócz wnikliwego opisu klinicznego wykazał, że choroba dziedziczy się w sposób sprzężony z chromosomem X. Manifestuje się więc u chłopców, chociaż opisano niezwykle rzadkie przypadki MPS II u dziewczynek. Choroba Huntera należy do grupy mukopolisacharydoz, czyli lizosomalnych chorób spichrzeniowych. U podłoża choroby leży głęboki niedobór aktywności enzymu lizosomalnego sulfatazy iduronianu (IDS), enzymu rozkładającego glikozaminoglikany (mukopolisacharydy) [1].

## Klasyfikacja kliniczna

Zespół Huntera klinicznie występuje jako tzw. postać ciężka – neuronopatyczna z zajęciem OUN (ośrodkowego układu nerwowego) i postępującą neurodegradacją oraz postać o łagodniejszym przebiegu charakteryzująca się prawidłowym rozwojem umysłowym, jednak z wyraźnymi, typowymi dla MPS II zmianami somatycznymi. Postać neuronopatyczna występuje znacznie częściej, szacuje się, że stanowi ponad 70% wszystkich przypadków MPS II. W obu postaciach z czasem narastają zmiany prowadzące do znacznego ograniczenia zakresu ruchów w stawach i wtórnego osłabienia siły mięśniowej.

# ZNACZĄCO PRZEDŁUŻA ŻYCIE\*

u pacjentów z MPS II (mukopolisacharydozą typu II)



Produkt Elaprase jest wskazany do długotrwałego leczenia pacjentów z zespołem Huntera (Mukopolisacharydoza II, MPS II).<sup>1</sup>

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).

<sup>1</sup> Mediana długości życia wyniosła 33 lata dla pacjentów leczonych Elaprase i 21,2 lata dla pacjentów nieleczonych<sup>2</sup>  
Materiał dla lekarzy, przygotowany i sponsorowany przez Takeda.

**Przeciwwskazania:** Ciężka lub zagrażająca życiu nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

**Najczęstsze działania niepożądane:** Do najczęściej występujących działań związanych z podawaniem infuzji należały: reakcje skórne (wysypka, świąd, pokrzywka i rumień), gorączka, nagłe zaczerwienienie twarzy, świszczący oddech, duszność, ból głowy, wymioty, ból brzucha, nudności i ból w klatce piersiowej. Częstość występowania działań związanych z infuzją zmniejszała się wraz z kontynuacją leczenia. Działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, świszczący oddech, duszność, ból brzucha, nudności, biegunka, wymioty, pokrzywka, wysypka, świąd, rumień, gorączka, ból w klatce piersiowej, reakcja spowodowana podaniem infuzji.

Przed zastosowaniem produktu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).

**Informacja o leku Elaprase** 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda fiolka zawiera 6 mg sulfatazy iduronianu. Każdy ml zawiera 2 mg sulfatazy iduronianu\* (\*Sulfatazy iduronian jest wytwarzany techniką rekombinacji DNA w ciągłej linii komórek ludzkich). **Substancja pomocnicza o znanym działaniu:** Każda fiolka zawiera 0,482 mmol sodu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 ChPL. **Postać farmaceutyczna:** Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny roztwór. **Wskazania do stosowania:** Produkt Elaprase jest wskazany do długotrwałego leczenia pacjentów z zespołem Huntera (Mukopolisacharydoza II, MPS II). Heterozygotyczne pacjenci nie brali udziału w badaniach klinicznych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Podawanie tego produktu leczniczego powinno być nadzorowane przez lekarza lub innego pracownika służby zdrowia posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z MPS II lub innymi dziedzicznymi zaburzeniami metabolizmu. **Dawkowanie:** Produkt leczniczy Elaprase jest podawany w dawce 0,5 mg/kg masy ciała co tydzień w postaci infuzji dożylną trwającą 3 godziny, która może być stopniowo ograniczana do 1 godziny, jeśli nie występują reakcje związane z infuzją produktu (patrz punkt 4.4 ChPL). Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania, patrz punkt 6.6 ChPL. Podawanie pacjentowi infuzji w domu może być brane pod uwagę u pacjentów, którzy przez okres kilku miesięcy otrzymywali leczenie w klinice i dobrze je tolerowali. Infuzje w domu należy podawać pod nadzorem lekarza lub innego pracownika służby zdrowia. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Reakcje związane z podawaniem infuzji:** U pacjentów leczonych sulfatazą iduronianu mogą pojawić się reakcje związane z podawaniem infuzji (patrz punkt 4.8 ChPL). Podczas badań klinicznych do najczęściej występujących reakcji związanych z podawaniem infuzji należały reakcje skórne (wysypka, świąd, pokrzywka), gorączka, ból głowy, nadciśnienie i nagłe zaczerwienienie twarzy. Reakcje związane z podawaniem infuzji leczono lub łagodzone poprzez spowolnienie szybkości podawania infuzji, przerwanie infuzji lub podanie produktów leczniczych, takich jak leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe, kortykosteroidy w małych dawkach (prednizon i metyloprednizon) lub nebulizację beta-agonistów. Podczas badań klinicznych żaden pacjent nie przerwał leczenia w związku z reakcją związaną z infuzją. Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania infuzji u pacjentów z ciężką chorobą podstawową dróg oddechowych. Tacy pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją, a infuzję należy podawać w odpowiednim otoczeniu klinicznym. Należy zachować ostrożność podczas leczenia i postępowania z takimi pacjentami poprzez ograniczenie i ścisłe monitorowanie stosowania leków przeciwhistaminowych i innych leków uspokajających. W niektórych przypadkach może być konieczne włączenie dodatkowego ciśnienia w drogach oddechowych. U pacjentów z ostrą chorobą układu oddechowego przebiegającą z gorączką należy brać pod uwagę opóźnienie infuzji. U pacjentów wymagających suplementacji tlenu, takie leczenie powinno być łatwo dostępne podczas podawania infuzji na wypadek wystąpienia reakcji związanej z infuzją. **Reakcje rzekomoanafilaktyczne i anafilaktyczne:** U niektórych pacjentów leczonych sulfatazą iduronianu w okresie do kilku lat od rozpoczęcia leczenia obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne i (lub) anafilaktyczne, które mogą zagrażać życiu. Późne wystąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych reakcji rzekomoanafilaktycznych i (lub) anafilaktycznych obserwowano do 24 godzin po wystąpieniu reakcji początkowej. W razie wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznych i (lub) anafilaktycznych zaleca się natychmiastowe przerwanie infuzji i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia i obserwacji pacjenta. W przypadku podjęcia akcji ratunkowej należy stosować się do aktualnych standardów leczenia. U pacjentów, u których reakcje rzekomoanafilaktyczne i (lub) anafilaktyczne są ciężkie lub oporne na leczenie, może być konieczny dłuższy okres obserwacji klinicznej. Należy zachować ostrożność podczas ponownego podawania sulfatazy iduronianu u pacjentów, u których wystąpiły reakcje rzekomoanafilaktyczne i (lub) anafilaktyczne. Podczas infuzji powinien być dostępny odpowiednio przeszkolony personel oraz sprzęt do resuscytacji (w tym epinefryna). Ciężka lub potencjalnie zagrażająca życiu nadwrażliwość, jeśli nie poddaje się leczeniu (patrz punkt 4.3 ChPL), jest przeciwwskazaniem do ponownego podania produktu leczniczego. **Pacjenci z całkowitą delecją/dzielnymi rearanżacjami genotypu:** U dzieci i młodzieży z całkowitą delecją/dzielnymi rearanżacjami genotypu istnieje duże prawdopodobieństwo powstania przeciwciał, w tym przeciwciał neutralizujących, w odpowiedzi na narażenie na sulfatazę iduronianu. U pacjentów z tym genotypem występuje większe prawdopodobieństwo pojawienia się działań niepożądanych związanych z infuzją i tendencja do słabszej odpowiedzi oceniana za pomocą zmniejszenia wydalania w moczu glikozaminoglikanów, wielkości wątroby i objętości śledziony w porównaniu do pacjentów z genotypem z mutacją zmiany sensu (missense). Leczenie każdego pacjenta należy ustalić indywidualnie (patrz punkt 4.8 ChPL). **Śód:** Ten produkt leczniczy zawiera 0,482 mmol (lub 11,1 mg) sodu na fiolkę, co odpowiada 0,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Identyfikowalność: W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. **Działania niepożądane:** **Zestawienie profilu bezpieczeństwa:** Podczas trwającego 52 tygodnie badania TKT024/II/III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo, nasilenie prawie wszystkich działań niepożądanych obserwowanych u 32 pacjentów leczonych sulfatazą iduronianu w podanej dawce wynoszącej 0,5 mg/kg mc. było łagodne lub umiarkowane. Najczęściej występowały działania związane z podawaniem infuzji. U 22 pacjentów na 32 po podaniu łącznie 1580 infuzji zgłoszono 202 reakcje związane z infuzją. W grupie otrzymującej placebo u 21 na 32 pacjentów po podaniu łącznie 1612 infuzji zgłoszono 128 reakcji związanych z infuzją. Ponieważ podczas pojedynczej infuzji może wystąpić więcej niż jedno działanie związane z infuzją, powyższe liczby prawdopodobnie zawyżają rzeczywistą liczbę działań związanych z podawaniem infuzji. Działania związane z podawaniem infuzji w grupie placebo były podobne pod względem charakteru i nasilenia do reakcji w grupie leczącej. Do najczęściej występujących działań związanych z podawaniem infuzji należały: reakcje skórne (wysypka, świąd, pokrzywka i rumień), gorączka, nagłe zaczerwienienie twarzy, świszczący oddech, duszność, ból głowy, wymioty, ból brzucha, nudności i ból w klatce piersiowej. Częstość występowania działań związanych z infuzją zmniejszała się wraz z kontynuacją leczenia. **Wykaz działań niepożądanych:** Działania niepożądane podano poniżej wraz z informacją dotyczącą klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość określono jako bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) lub niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ). Wystąpienie działania niepożądanego u pojedynczego pacjenta określono jako częste w związku z liczbą leczonych pacjentów. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane produktu leczniczego zgłoszone dopiero po jego wprowadzeniu do obrotu są oznaczone jako „częstość nieznana” (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Bardzo często:** ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, świszczący oddech, duszność, ból brzucha, nudności, biegunka, wymioty, pokrzywka, wysypka, świąd, rumień, gorączka, ból w klatce piersiowej, reakcja spowodowana podaniem infuzji. **Często:** zawroty głowy, drżenie, sinica, zaburzenia rytmu serca, częstoskurcz, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, niedotlenienie, skurcz oskrzeli, kaszel, obrzęk języka, niestrawność, ból stawów, obrzęk w miejscu podania infuzji, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy. **Niezbyt często:** szybki oddech. **Częstość nieznana:** reakcja rzekomoanafilaktyczna i anafilaktyczna. **Opis wybranych działań niepożądanych:** Podczas prowadzonych badań klinicznych poważne działania niepożądane zgłoszono łącznie u 5 pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 0,5 mg/kg mc. tygodniowo lub co drugi tydzień. U czterech pacjentów wystąpił epizod niedotlenienia podczas jednej lub kilku infuzji, wymagający tlenoterapii u 3 pacjentów z ciężką podstawową obturacyjną chorobą płuc (2 pacjentów z założoną wcześniej tracheotomią). Najpoważniejszy epizod, wystąpił u pacjenta, z chorobą układu oddechowego przebiegającą z gorączką i był związany z wystąpieniem niedotlenienia podczas infuzji, które spowodowało krótki napad drgawkowy. U czwartego pacjenta, u którego choroba podstawowa miała łagodniejszy charakter, objawy ustąpiły samistnie wkrótce po przerwaniu infuzji. Takie zdarzenia nie wystąpiły ponownie podczas kolejnych infuzji, które były podawane wolniej i stosowano premedykację zwykłe małymi dawkami steroidów, lekami przeciwhistaminowymi i nebulizacją beta-agonistów. U piątego pacjenta, u którego przed leczeniem występowała choroba serca, podczas badania rozpoznano przedwcześnie skurcze komorowe i zatorowość płucną. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano reakcje rzekomoanafilaktyczne i anafilaktyczne (patrz punkt 4.4 ChPL). U pacjentów z całkowitą delecją/dzielnymi rearanżacjami genotypu występuje większe prawdopodobieństwo pojawienia się działań niepożądanych związanych z infuzją (patrz punkt 4.4 ChPL). **Immunogenność:** Podczas 4 badań klinicznych (TKT008, TKT018, TKT024 i TKT024EXT) u 53/107 pacjentów (50%) po pewnym czasie pojawiły się przeciwciała IgG przeciwko sulfatazie iduronianu. Ogólny odsetek przeciwciał neutralizujących wynosił 26/107 pacjentów (24%). W retrospektywnej analizie danych immunogenności z badań TKT024/024EXT, u 51% (32/63) pacjentów leczonych sulfatazą iduronianu w dawce 0,5 mg/kg mc. na tydzień co najmniej 1 próbka krwi miała wynik dodatni na obecność przeciwciał przeciwko sulfatazie iduronianu, a u 37% (23/63) pacjentów podczas co najmniej 3 kolejnych wizyt w trakcie badania próbki miały wynik dodatni na obecność przeciwciał. U dwudziestu jeden procent (13/63) pacjentów co najmniej jeden raz wynik na obecność przeciwciał neutralizujących był dodatni, a u 13% (8/63) pacjentów podczas co najmniej 3 kolejnych wizyt badania wynik na obecność przeciwciał neutralizujących był dodatni. W badaniu klinicznym HGT-ELA-038 oceniano immunogenność produktu leczniczego u dzieci w wieku od 16 miesięcy do 7,5 lat. Podczas badania trwającego 53 tygodnie u 67,9% (19 z 28) pacjentów co najmniej 1 próbka krwi miała wynik dodatni na obecność przeciwciał przeciwko sulfatazie iduronianu, a u 57,1% (16 z 28) podczas co najmniej trzech kolejnych wizyt badania próbki miały wynik dodatni na obecność przeciwciał. U pięćdziesięciu czterech procent pacjentów co najmniej jeden raz wynik na obecność przeciwciał neutralizujących był dodatni, a u połowy pacjentów podczas co najmniej trzech kolejnych wizyt badania wynik na obecność przeciwciał neutralizujących był dodatni. U wszystkich pacjentów z całkowitą delecją/dzielnymi rearanżacjami genotypu pojawiły się przeciwciała, a u większości z nich (7/8) również wynik badania na obecność przeciwciał neutralizujących był dodatni w co najmniej 3 kolejnych badaniach. U wszystkich pacjentów z mutacją typu zmiany ramki odczytu/zmianą miejsca składania genotypu pojawiły się przeciwciała, a u 4 z 6 pacjentów podczas co najmniej 3 kolejnych wizyt badania również wynik badania na obecność przeciwciał neutralizujących był dodatni. Wynik ujemny na obecność przeciwciał występował wyłącznie u pacjentów z grupy genotypu z mutacją zmiany sensu (missense) (patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL). **Dzieci i młodzieź:** Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży generalnie były podobne do działań obserwowanych u dorosłych. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwi to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobiozycznych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, fax: +48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl). Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu na adres: [drugsafety@shire.com](mailto:drugsafety@shire.com). **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Shire Human Genetic Therapies AB, Vasagatan 7, 111 20 Stockholm, Szwecja. **Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydane przez Komisję Europejską:** EU/1/06/365/001, EU/1/06/365/002, EU/1/06/365/003. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. **Odpłatność:** Leczenie finansowane w całości ze środków publicznych w ramach programu lekowego: załącznik B.25 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia – LEZENIE MUKOPOLISACHARYDOZY TYPU II (ZESPÓŁ HUNTERA) (ICD-10 E 76.1). Przed zastosowaniem produktu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. **Informacja o leku opracowana na podstawie ChPL zatwierdzonej:** 11/2019.

Nasilające się zaburzenie struktury tkanki łącznej prowadzi do sztywności i niedomykalności zastawek oraz ograniczenia kurczliwości mięśnia sercowego. Z wiekiem w przypadkach postaci neuronopatycznej zmiany degeneracyjne ośrodkowego układu nerwowego dominują w obrazie klinicznym [3].

## Epidemiologia

MPS II jest najczęściej występującą mukopolisacharydozą, w populacji europejskiej jej częstość jest szacowana na 1: 140 000 urodzeń. Choroba dziedziczy się w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X, występuje u osób płci męskiej, bardzo rzadko u dziewczynek. Nosicielki zmutowanego genu IDS są bezobjawowe [4].

## Patogeneza

Choroba jest spowodowana niedoborem aktywności enzymu lizosomalnego sulfatazy iduronianu (IDS), którego gen kodujący IDS zlokalizowany jest na chromosomie X. Sulfataza iduronianu rozszczepia siarczany dermatanu i siarczany heparanu, deficyt aktywności enzymu prowadzi do nagromadzenia we wszystkich tkankach glikozaminoglikanów (mukopolisacharydów), zwłaszcza siarczany dermatanu i siarczany heparanu. Proces spichrzania i zakłócenie homeostazy zaczyna się już w okresie życia płodowego. Siarczany dermatanu ma szczególnie uszkadzający wpływ na formowanie struktury tkanki łącznej przez zaburzenie procesu elastogenezy, który jest podstawą w kształtowaniu tkanki łącznej i kości. Nieprawidłowa budowa tkanki łącznej dotyczy w znacznym stopniu wszystkich narządów, ponieważ stanowi dla nich zrąb.

### **U podłoża choroby Huntera leży głęboki niedobór aktywności enzymu lizosomalnego sulfatazy iduronianu (IDS), enzymu rozkładającego glikozaminoglikany (mukopolisacharydy).**

Spichrzanie siarczany dermatanu nie tylko zniekształca tkankę łączną, ale też powoduje apoptozę komórek chrząstki wzrostowej. Kości mają więc nie tylko nieprawidłową strukturę, ale i zahamowany wzrost (długość). Siarczany heparanu natomiast ma powinowactwo i toksyczny wpływ na układ nerwowy. Proces spichrzania w mukopolisacharydozach jak i innych chorobach lizosomalnych wpływa na funkcje pozostałych enzymów lizosomalnych a przede wszystkim na proces autofagii, kluczowy dla utrzymania homeostazy komórkowej [1, 5].



**Ryc. 1.** Pacjent z chorobą Huntera, publikacja za pisemną zgodą rodziców.

## Charakterystyka kliniczna

W fenotypie pacjentów z MPS II zwracają uwagę przede wszystkim pogrubięte rysy twarzy, stosunkowo duży obwód głowy, krótki nos, niekiedy wystający język, przerost dziąseł. Są oni niskiego wzrostu, mają przykurcze we wszystkich stawach, często chodzą na palcach. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby wyraźne są zaniki mięśniowe zwłaszcza podudzi i zaburzenia krążenia obwodowego (zimne stopy i dłonie). Ponadto mają sztywne, gęste włosy o zmienionej strukturze. U niektórych pacjentów występują zmiany skórne w kolorze kości słoniowej na górnej części pleców i na ramionach, patognomiczne dla zespołu Huntera [2].

Charakterystyczny jest ich tzw. fenotyp behawioralny, u młodszych pacjentów są to nadruchliwość, brak koncentracji i słaby kontakt społeczny. Z czasem narasta deficyt umysłowy, ze znacznym niedostuchem, opóźnienie lub brak rozwoju mowy, zaburzenia snu, bezdechy nocne [6].

Zmiany kostne i stawowe stanowią grupę najbardziej wyrazistych objawów u pacjentów z MPS II. Chorzy są niskorośli, gwałtowne zahamowanie wzrastania daje się

zaobserwować od 3.–4. r.ż., w postaciach łagodniejszych później, ale dynamika wzrastania też ulega osłabieniu. Zmiany kostne obejmują nieprawidłowy kształt i strukturę kości. Torebki stawowe i więzadła ulegają pogrubieniu, tracąc elastyczność i przez ucisk prowadzą do mechanicznego uszkodzenia obwodowego układu nerwowego i ukrwienia. Tu najbardziej charakterystyczny jest zespół cieśni nadgarstka. Obraz radiologiczny kości jest bardzo charakterystyczny i pozwala na wysunięcie podejrzenia mukopolisacharozy [7].

W układzie oddechowym początkowo choroba manifestuje się nawracającymi infekcjami górnych dróg oddechowych, powiększeniem migdałków, chrapliwym głosem, częstymi zapaleniami uszu, z przemijającym niedostuchem, który potem utrwała się, prowadząc do znacznego upośledzenia słuchu o charakterze przewodzeniowo-odbiorczym. Powiększenie migdałków, rozpulchnione śluzówki, zwężenie tchawicy, tracheomalacja i narastające ograniczenie ruchomości klatki piersiowej prowadzą do wieloczynnikowego upośledzenia funkcji układu oddechowego.

Powiększanie wątroby niekiedy i śledziony jest niewielkiego stopnia i nie zaburza funkcji tych narządów. Jednym z najwcześniej występujących objawów, bo w 1., 2. r.ż., są przepukliny pachwinowe. W młodszy wiek często bywają luźne, wodniste stolce, które z czasem ustępują [5, 6].

## Diagnostyka

Pierwszym skriningowym badaniem we wszystkich mukopolisacharydozach jest ocena wydalania mukopolisacharydów z moczem. U chorych wzrost wydalania jest znaczący, chociaż z wiekiem, u starszych pacjentów może być mniej wyraźny. Jest to badanie ilościowe lub półilościowe.

Wzrost wydalania powyżej 3. odchylenia standardowego uznaje się za patologiczny. Należy zwrócić też uwagę, że wydalanie mukopolisacharydów u noworodków może być fałszywie dodatnie. W przypadku niskiego stężenia kreatyniny wynik badania jest nieinterpretacyjny i musi być powtórzony. Elektroforeza mukopolisacharydów jest metodą oceny jakościowej. Pozwala ona ocenić głównie wydalanie siarczanu dermatanu, siarczanu heparanu i siarczanu chondroityny. Wynik tego badania ma istotne

znaczenie, bowiem pozwala na odróżnienie postaci neuronopatycznej (wydalanie siarczanu dermatanu i heparanu) od postaci nieneuronopatycznej (wydalanie jedynie siarczanu dermatanu) [1].

Badaniem rozstrzygającym o rozpoznaniu choroby Huntera jest badanie aktywności sulfatazy iduronianu w surowicy, leukocytach lub hodowanych fibroblastach skóry, wykazujący brak lub znaczny niedobór aktywności. Materiał do tego badania może też być zachowany w postaci wysuszonej kropli krwi na bibule. Konieczne jest równoległe badanie aktywności innej sulfatazy w celu wykluczenia możliwości mnogiego niedoboru sulfatazy (choroby Austina). Wskazane jest również wykonanie badania molekularnego u probanta. W celu identyfikacji potencjalnych nosicieli w rodzinie, konieczna jest znajomość mutacji u probanta. Nosicielki mają prawidłową aktywność idursulfatazy i można je zidentyfikować jedynie na podstawie badania molekularnego, którego wynik będzie pokrywał się z mutacją wykrytą u chorego członka rodziny. Duże delecje w genie IDS mogą obejmować również geny odpowiedzialne za zespół kruchego chromosomu X [8].

## Leczenie

Leczenie objawowe i rehabilitacja wymagają zespołu specjalistów znających specyfikę choroby.

Leczenie przyczynowe opiera się na substytucji deficytowego enzymu za pośrednictwem enzymatycznej terapii zastępczej, w postaci cotygodniowych wlewów dożylnych [9, 10] lub przeszczepu komórek macierzystych, jeżeli choroba została rozpoznana wcześniej i przeszczep może być przeprowadzony bez większego ryzyka powikłań. Jednak wczesne rozpoznanie choroby, do 2. r.ż. tylko na podstawie samego obrazu klinicznego może być trudne, jest natomiast możliwe w ramach badania rodzinnego. Leczenie enzymatyczne nie wpływa na postępujący proces degeneracyjny układu nerwowego, ponieważ enzym nie przekracza bariery krew–mózg. Obecnie badania nad leczeniem w mukopolisacharydozach koncentrują się na podawaniu enzymu dokanałowo, stosowaniu farmakologicznych chaperonów [11], terapii genowej oraz terapiach, które w przeciwieństwie do sulfatazy iduronianu przekraczają barierę krew–mózg [12].

Materiał dla lekarzy, przygotowany z inicjatywy i sponsorowany przez Takeda.

C-APROM/PL/ELA/0020, 01/2021

Copyright © 2021 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Wszystkie prawa zastrzeżone.

Wszystkie znaki handlowe są własnościami ich prawowitych właścicieli.

Takeda Pharma Sp. z o.o.

ul. Prosta 68

00-838 Warszawa, Polska

telefon: +48 22 608 13 00 lub 01

Fax +48 22 608 13 03

www.takeda.com/pl-pl/

# MPSII

## mukopolisacharydoza typu II (Zespół Huntera)

Rzadkie połączenie powszechnych dolegliwości wieku dziecięcego może wskazywać na zespół Huntera (MPS II)<sup>1,2</sup>

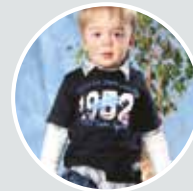
### ZBADAJ BRZUCH



### ZBADAJ USZY, NOS I GARDŁO



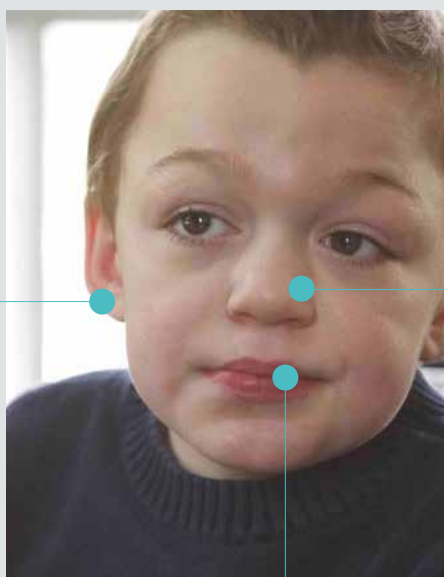
### ZBADAJ INNE CZĘŚCI CIAŁA



## JAK NIE PRZEOCZYĆ ZESPOŁU HUNTERA?

### USZY

- Nawracające zapalenie ucha środkowego<sup>2,3,4</sup>
- Założenie drenika tympanostomijnego<sup>2,3</sup>
- Ubytek słuchu (odbiorczy i/lub przewodzeniowy)<sup>2,3</sup>



## WCZESNE OBJAWY PRZEDMIOTOWE I PODMIOTOWE

### UKŁAD ODDECHOWY

- Nawracające zakażenia układu oddechowego<sup>5</sup>
- Przewlekły wodnisty wyciek z nosa<sup>5</sup>
- Niedrożność nosa<sup>5</sup>
- Obturacja górnych dróg oddechowych<sup>3,6</sup>
- Obturacyjny bezdech senny<sup>3,5</sup>

### GARDŁO I UZĘBIENIE

- Powiększony język<sup>5</sup>
- Powiększenie migdałków podniebiennych i trzeciego migdałka<sup>3,5</sup>
- Tracheomalacja<sup>3,5</sup>
- Nieregularne, kołkowate zęby<sup>3,5</sup>
- Zmiany hiperplastyczne lub rozrost tkanki dziąsłowej<sup>5</sup>

## NIE ZWLEKAJ\* ZESPÓŁ HUNTERA JEST POSTĘPUJĄCĄ CHOROBA GENETYCZNĄ

\* Należy rozważyć znaczenie wczesnej oceny, diagnostyki i obserwacji przez specjalistę

1. Wraith JE i wsp. Genet Med 2008; 10(7): 508-516. 2. Keilmann A i wsp. J Inherit Metab Dis 2012; 35(2): 343-353. 3. Muenzer J i wsp. Pediatrics 2009; 124(6): e1228-e1239. 4. Wraith JE i wsp. Eur J Pediatr 2008; 167(3): 267-277. 5. Martin R i wsp. Pediatrics 2008; 121(2): e377-e386. 6. Scarpa M i wsp. Orphanet J Rare Dis 2011; 6(1): 72-90.

Materiał dla lekarzy, przygotowany z inicjatywy i sponsorowany przez Takeda.

MPS II – mukopolisacharydoza typ II

Copyright © 2021 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Wszystkie prawa zastrzeżone. Wszystkie znaki handlowe są własnościami ich prawowitych właścicieli.

# Szczepienia przeciwko meningokokom u dzieci w dobie COVID-19

## AUTOR

**dr hab. n. med. Anna Mania, lek. Paweł Małecki**

Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

## STRESZCZENIE

W dobie pandemii szczególnego znaczenia nabiera zapobieganie zakażeniom mogącym stanowić zagrożenie zdrowia i życia i być wskazaniem do hospitalizacji. *Neisseria meningitidis* (meningokok) jest jedną z głównych przyczyn zakażeń inwazyjnych, tj. zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i posocznicy u dzieci powyżej 3. m.ż. IChM występuje na całym świecie w formach endemicznych i epidemicznych, przez cały rok, ale częstość występowania jest najwyższa późną zimą i wczesną wiosną. Za większość przypadków odpowiadają serotypy A, B, C, W i Y. Nawet przy odpowiednio prowadzonej antybiotykoterapii wskaźnik śmiertelności w IChM to około 10–15%, a w przypadku posocznicy sięga nawet 40%. Odległe następstwa choroby, tj. niedostuch, deficyty neurologiczne oraz utrata kończyny dotyczą 20% przypadków. Według Programu Szczepień Ochronnych w Polsce szczepienia przeciwko meningokokom należą do szczepień zalecanych. W Polsce zarejestrowane są szczepionki skoniugowane przeciwko serotypom A, C, W, Y oraz szczepionki rekombinowane przeciwko serotypowi B. Dostępne schematy szczepień pozwalają na podanie szczepionki już małym niemowlętom.

## SŁOWA KLUCZOWE

inwazyjna choroba meningokokowa, szczepienia ochronne, dzieci

**W**ykonywanie szczepień ochronnych u dzieci na bieżąco oraz jak najszybsze uzupełnienie zaległości w tym zakresie zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO) z 2020 r. w czasie pandemii COVID-19 jest bardzo ważne. W dobie pandemii COVID-19 uwaga pracowników ochrony zdrowia koncentruje się głównie na walce z SARS-CoV-2. Z tego względu pojawienie się innej choroby w czasie pandemii może zwiększać ryzyko opóźnionego postawienia prawidłowej diagnozy i wdrożenia odpowiedniego leczenia. Ważne jest wykorzystanie wszystkich dostępnych możliwości zmniejszenia ryzyka wystąpienia innej, zwłaszcza zagrażającej życiu choroby zakaźnej niosącej ryzyko konieczności długotrwałej hospitalizacji.

## Charakterystyka patogenu

*Neisseria meningitidis* (meningokok) jest jedną z głównych przyczyn zakażeń inwazyjnych, tj. zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i posocznicy u dzieci powyżej 3. m.ż. Meningokok kolonizuje błony śluzowe nosogardła, a bezobjawowe nosicielstwo dotyczy zwykle około 10% populacji. Najwyższy odsetek nosicielstwa stwierdza się u nastolatków i osób przebywających w skupiskach ludzkich – mieszkańców internatów i domów studenckich oraz skoszarowanych rekrutów. Inwazyjna choroba meningokokowa (IChM) występuje dużo rzadziej, niż mogłoby to wynikać z danych dotyczących nosicielstwa. Choroba jednak przebiega gwałtownie i już w ciągu 24 godzin od momentu pojawienia się pierwszych objawów klinicznych

może być przyczyną śmierci lub poważnego upośledzenia sprawności.

Zachowanie zdolności kolonizacji oraz przeżycia w krwiobiegu i ostatecznie wywołania zakażeń inwazyjnych wymaga strategii umożliwiających ominięcie mechanizmów obronnych układu odpornościowego gospodarza. Bakteria jest dwóinką Gram-ujemną rosnącą w warunkach tlenowych, jej błona komórkowa jest otoczona polisacharydową otoczką. Otoczką bakteryjną uważana jest za główny czynnik wirulencji i warunkuje przeżycie w krwiobiegu. Dzięki niej możliwe jest przetrwanie przez bakterie fagocytozy oraz lizy wywołanej działaniem dopełniacza. Białka błony zewnętrznej oraz otoczki polisacharydowej są głównymi antygenami powierzchniowymi tego organizmu.

Biorąc pod uwagę zróżnicowanie polisacharydów otoczkowych, zidentyfikowano 12 serotypów *N. meningitidis*. Sześć z nich wywołuje znaczną większość zakażeń inwazyjnych – serotypy A, B, C, W, X, Y. Antygeny polisacharydowe serotypów A, C, W135 i Y wykorzystano w produkcji szczepionek skoniugowanych. Polisacharydy

otoczkowe serotypu B cechuje niska immunogenność, a na dodatek przypominają one kwas polisialowy obecny w wielu ludzkich glikoproteinach, np. cząsteczkach adhezyjnych komórek nerwowych. Z tego względu produkcja szczepionki skierowanej przeciwko serotypom B *N. meningitidis* napotkała większe trudności.

W ochronie przed zakażeniem *N. meningitidis* newralgiczną funkcję pełnią przeciwciała. Zauważono odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy obecnością przeciwciał przeciwbakteryjnych, a nasileniem objawów klinicznych. Ważną rolę we wrodzonej odpowiedzi odpornościowej skierowanej przeciwko meningokokom pełni układ dopełniacza. Uważa się, że pacjenci z niedoborem końcowych składników komplementu są bardziej podatni na zakażenia meningokokowe.

*N. meningitidis* wykształciła kilka mechanizmów pozwalających na ominięcie schematu działania komplementu. Jednym z nich jest białko fHbp (białko wiążące czynnik H – ang. *factor H binding protein*), które łączy się z inhibitorem alternatywnego szlaku dopełniacza. FHbp jest składnikiem szczepionek przeciwko meningokokom.



Podobną rolę pełnią następujące białka: NspA (białko powierzchniowe A – ang. *Neisseria surface protein A*), PorB2 (poryna B2 – ang. *porin B2*), LOS (sialowany lipooligosacharyd – ang. *sialylated lipooligosaccharide*) i NHBA – (antygen wiążący heparynę – ang. *Neisserial heparin binding antigen*) – składnik szczepionki MenB-4 C.

Polisacharydy otoczki także mają wpływ na działanie kaskady dopełniacza. Polisacharydy serotypów Y i W135 aktywują składową C3 dopełniacza, wzmacniają aktywację szlaku alternatywnego. Ponadto polisacharydy serotypów B, C, W i Y powodują odkładanie składowej C4b, hamując szlak klasyczny. Uwzględnienie różnorodnych mechanizmów, których używa *N. meningitidis* do ominięcia kaskady dopełniacza, wydaje się mieć istotne znaczenie przy konstruowaniu i produkcji szczepionek opartych wyłącznie na pojedynczym antygenie.

### **Posocznica meningokokowa bez zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych dotyczy 5–20% przypadków IChM. Objawy kliniczne tej postaci to: nagle występująca wysoka gorączka i wybroczyny lub krwotoczne zmiany skórne.**

IChM występuje na całym świecie w formach endemicznych i epidemicznych, przez cały rok, ale częstota występowania jest najwyższa późną zimą i wczesną wiosną. Za większość przypadków odpowiadają serotypy A, B, C, W i Y. Częstota występowania zakażeń poszczególnymi serotypami zależy od rejonu geograficznego i od grupy wiekowej pacjentów.

Zakażenia serogrupami z grupy A są odpowiedzialne za zakażenia na Bliskim Wschodzie, natomiast rzadko obserwuje się je w innych rejonach świata. Po przeprowadzeniu szczepień ochronnych w regionie Afryki Subsaharyjskiej obserwuje się zakażenia serogrupami C, W, X.

W Polsce według danych Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) za większość zakażeń odpowiada serotyp B. W 2019 r. ze 167 izolatów 110 to serotyp B, natomiast 34 to serotyp C. Obserwuje się również znaczący wzrost występowania serotypów W (19 izolatów w 2019 r., przy odpowiednio 17, 9 i 7 w poprzednich latach). Najwyższą zapadalność notuje się wśród niemowląt (10,80/100 tys.). Zapadalność dla całej populacji Polski wynosi 0,43/100 tys. (dane za 2019 r.). Współczynnik śmiertelności jest najwyższy dla serotypu W (38%), przy znacznie niższych współczynnikach dla serotypów B (13,5%) i C (11,2%).

Meningokoki przenoszą się na drodze kropelkowej przez aerozole lub wydzieliny z nosogardła bezobjawowych nosicieli lub osób chorych, a także przez kontakt bezpośredni. Pierwotnym etapem zakażenia jest adhezja i namnażanie na powierzchni komórek błony śluzowej nosogardła. U niewielkiego odsetka osób skolonizowanych dochodzi do inwazji do krwiobiegu poprzez komórki błon śluzowych. Bakterie rozprzestrzeniają się drogą krwi do narządów wewnętrznych. U około 50% osób z bakteriami patogen przenika przez barierę krew–mózg do płynu mózgowo-rdzeniowego i powoduje ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju zakażenia inwazyjnego może być poprzedzające zakażenie górnych dróg oddechowych.

Zaraźliwość *N. meningitidis* jest zwykle ograniczona. W gospodarstwach domowych, w których notowano przypadek choroby, przypadki wtórne obserwowano jedynie w 3–4%. Ryzyko wystąpienia zakażeń wtórnych szacuje się na około 2–4 przypadki/1000 członków gospodarstw domowych obciążonych ryzykiem. Niemniej jednak ryzyko jest 500–800 większe od populacyjnego.

### **Inwazyjna choroba meningokokowa**

Okres wylęgania IChM wynosi średnio 3–4 dni (zakres 2–10 dni). Najczęstszą manifestacją kliniczną IChM jest zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, będące wynikiem krwiopochodnego rozsiewu zakażenia. Objawami klinicznymi najczęściej obserwowanymi podczas tej formy zakażenia są: wysoka gorączka, sztywność karku, nudności, wymioty, światłowstręt i zaburzenia świadomości. Meningokoki mogą zostać wyizolowane z krwi u 75% pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych.

Posocznica meningokokowa bez zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych dotyczy 5–20% przypadków IChM. Objawy kliniczne tej postaci to: nagle występująca wysoka gorączka i wybroczyny lub krwotoczne zmiany skórne. Ponadto obserwuje się hipotensję, wstrząs septyczny, ostry krwotok do nadnerczy (zespół Waterhouse-Friedrichsena) i niewydolność wielonarządową. Mniej częstą manifestacją może być zapalenie płuc (0,5–5% przypadków), zapalenie stawów (2%), zapalenie ucha środkowego (1%), zapalenie nagłośni (< 1%).

Nawet przy odpowiednio prowadzonej antybiotykoterapii współczynnik śmiertelności IChM to około 10–15%, a w przypadku posocznicy sięga nawet 40%. Odległe następstwa choroby, tj. niedostuch, deficyty neurologiczne oraz utrata kończyny dotyczą 20% przypadków.

Czynniki ryzyka rozwoju IChM są: niedobory końcowych składników dopełniacza, anatomiczna lub funkcjonalna asplenia, wybrane czynniki genetyczne (polimorfizm genów lektyny wiążącej mannozę lub czynnika martwicy nowotworów) oraz choroby przewlekłe.

Pacjenci żyjący z HIV i osoby po przebytych zakażeniach wirusowych mają potencjalnie większe ryzyko rozwoju IChM. Za czynniki ryzyka uznaje się również: mieszkanie w skupiskach ludzkich, przeludnienie gospodarstw domowych, aktywne i pasywne palenie tytoniu oraz niski status społeczno-ekonomiczny. Notowano przypadki zakażeń meningokokowych wśród mikrobiologów pracujących z izolatami *N. meningitidis*.

### W ochronie przed zakażeniem *N. meningitidis* newralgiczną funkcję pełnią przeciwciała. Zauważono odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy obecnością przeciwciał przeciwbakteryjnych, a nasileniem objawów klinicznych.

Rozpoznanie IChM jest stawiane na podstawie izolacji *N. meningitidis* z jałowego w normalnych warunkach miejsca, tj. z krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego, płynu z opłucznej lub płynu stawowego. Na czułość hodowli bakteryjnej w istotny sposób wpływa pobranie materiału do badań już po rozpoczęciu antybiotykoterapii. Preparat bezpośredni płynu mózgowo-rdzeniowego barwiony metodą Grama, w którym stwierdza się obecność Gram-ujemnych dwoinek, sugeruje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii meningokokowej. Choć hodowla pozostaje standardowym kryterium diagnostycznym koniecznym do rozpoznania IChM, badanie łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. *real time polymerase chain reaction* – RT-PCR), umożliwiające wykrycie DNA bakterii we krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym lub innym materiale klinicznym, jest użyteczne w przypadkach, w których nie udało się uzyskać pozytywnego wyniku hodowli bakteryjnej.

Badania serologiczne wykrywające przeciwciała skierowane przeciwko polisacharydom otoczki mogą być wykorzystywane jako część procesu diagnostycznego, nie powinno się jednak ustalać rozpoznania na ich podstawie.

### Szczepienia ochronne

Podstawową metodą zapobiegania zakażeniom meningokokowym są szczepienia ochronne. Według Programu Szczepień Ochronnych w Polsce szczepienia przeciwko meningokokom należą do szczepień zalecanych szczególnie w odniesieniu do:

- ▶ niemowląt od ukończenia 2. m.ż.;
- ▶ dzieci i osób dorosłych narażonych na ryzyko inwazyjnej choroby meningokokowej;

- z bliskim kontaktem z chorym lub materiałem zakaźnym (personel medyczny, pracownicy laboratorium),
- przebywających w zbiorowiskach (przedszkolach, żłobkach, domach studenckich, internatach, koszarach),
- osób z zachowaniem sprzyjającym zakażeniu (intymne kontakty z nosicielem lub osobą chorą, np. głęboki pocałunek), osób podróżujących;
- ▶ dzieci i osób dorosłych z wrodzonymi niedoborami odporności:
  - z anatomiczną lub czynnościową asplenią,
  - zakażonych wirusem HIV,
  - nowotworem złośliwym,
  - chorobą reumatyczną,
  - przewlekłą chorobą nerek i wątroby,
  - leczonych ekulizumabem z powodu napadowej nocnej hemoglobinurii lub atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego,
  - przed przeszczepieniem szpiku i po przeszczepieniu oraz osobom leczonym immunosupresyjnie;
- ▶ dzieci w wieku od ukończenia 2. m.ż. z grup ryzyka zaburzeń odporności oraz szczególnie narażonych na zachorowanie nastolatkom i osobom powyżej 65. r.ż.

### Szczepionka skoniugowana przeciw meningokokom

W Polsce zarejestrowane są następujące szczepionki skoniugowane przeciwko meningokokom

- ▶ **MenC-TT** – szczepionka skoniugowana monowalentna przeciwko meningokokom grupy C, adsorbowana zawierająca polisacharyd (O-deacetylowany) *N. meningitidis* grupy C (szczep C11) skoniugowany z toksoidem tężcowym adsorbowany na wodorotlenku glinu – NeisVac-C (Pfizer). Przeznaczona jest do czynnego uodparniania dzieci po ukończeniu 2. m.ż., młodzieży i dorosłych.
- ▶ **MenACWY-CRM** – szczepionka skoniugowana czterowalentna przeciwko meningokokom grupy A, C, W-135 i Y zawierająca oligosacharydy meningokoków grupy A (10 µg), grupy C (5 µg), grupy W-135 (5 µg) i grupy Y (5 µg), każdy z nich skoniugowany z białkiem CRM197 *Corynebacterium diphtheriae* – Menveo (GSK). Przeznaczona do czynnego uodparniania dzieci (w wieku od 2 lat), młodzieży i dorosłych.
- ▶ **MenACWY-TT** – szczepionka skoniugowana przeciw meningokokom grupy A, C, W-135 i Y zawierająca polisacharydy *N. meningitidis* grupy A1 (5 µg) grupy C1 (5 µg), grupy W-1351 (5 µg), grupy Y1 (5 µg) skoniugowane z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym – Nimenrix (Pfizer). Przeznaczona jest do czynnego uodparniania osób w wieku od 6. tyg.ż.

Ponadto dostępne są dwie szczepionki rekombinowane, skierowane przeciwko serotypom B:

- ▶ **MenB-4C** – szczepionka przeciw meningokokom grupy B (rDNA), złożona, adsorbowana, zawierająca rekombinowane białka ze szczepów *N. meningitidis* grupy B 1, 2, 3: białko fuzyjne NHBA (50 µg), białko NadA (50 µg), białko fuzyjne fHbp (50 µg); pęcherzyki błony zewnętrznej (OMV) ze szczepu NZ98/254 *N. meningitidis* grupy B mierzone jako całkowita ilość białka zawierającego PorA P1.4 (25 µg) – Bexsero (GSK). Wszystkie białka są adsorbowane na wodorotlenku glinu. Szczepionka przeznaczona jest do czynnego uodparniania osób w wieku 2 miesięcy i starszych.

**Badania serologiczne wykrywające przeciwciała skierowane przeciwko polisacharydom otoczki mogą być wykorzystywane jako część procesu diagnostycznego, nie powinno się jednak ustalać rozpoznania na ich podstawie.**

- ▶ **MenB-FHbp** – szczepionka przeciw meningokokom grupy B, rekombinowana, adsorbowana; zawierająca białka fHbp podrodziny A i B ze szczepów *N. meningitidis* serogrupy B 1, 2, 3 (po 60 µg) adsorbowane na fosforanie glinu (0,25 mg glinu na dawkę) – Trumenba (Pfizer). Zarejestrowana jest do czynnego uodparniania osób w wieku od 10 lat.

## Schematy szczepień

### MenC-TT (NeisVac-C)

Niemowlętom po 2. m.ż. do ukończenia 4. m.ż. podaje się dwie dawki po 0,5 ml w odstępach co najmniej dwumiesięcznych. Niemowlętom od 4. m.ż., dzieciom, młodzieży i dorosłym podaje się jedną dawkę 0,5 ml. Osobom, które otrzymały szczepienie podstawowe w wieku niemowlęcym zaleca się podanie dawki przypominającej w 12.–13. m.ż. po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia podstawowego.

### MenACWY-CRM (Menveo)

Dzieciom powyżej 2. r.ż., młodzieży i dorosłym szczepionkę MenACWY-CRM należy podawać w pojedynczym wstrzyknięciu (0,5 ml). Według zaleceń producenta w celu zapewnienia optymalnego stężenia przeciwciał przeciwko wszystkim serotypom zawartym w szczepionce schemat szczepienia podstawowego należy zakończyć na miesiąc przed możliwością narażenia na kontakt z *N.*

*meningitidis* grupy A, C, W-135 i Y. Szczepionka MenACWY-CRM może być podana jako dawka przypominająca osobom, które otrzymały uprzednio szczepienie podstawowe inną szczepionką przeciw meningokokom ACWY.

### MenACWY-TT (Nimenrix)

Szczepienie pierwotne – niemowlętom w wieku od 6. tyg.ż. do 6. m.ż. należy podać dwie dawki 0,5 ml w odstępie 2 miesięcy. Niemowlętom od 6. m.ż., dzieciom i dorosłym należy podać jedną dawkę 0,5 ml.

Dawki przypominające – zaleca się zaszczepionym w przeszłości szczepionką skoniugowaną lub polisacharydową przeciw meningokokom, po ukończeniu 12. m.ż.

## Szczepionki rekombinowane

### MenB-4 C (Bexsero)

Niemowlętom rozpoczynającym szczepienie w wieku 2–5 miesięcy podaje się dwie dawki po 0,5 ml w odstępach co najmniej dwóch miesięcy; dawkę uzupełniającą podaje się w wieku 12–15 miesięcy, co najmniej sześć miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego.

Niemowlęta w wieku 3–5 miesięcy otrzymują dwie dawki 0,5 ml w odstępie co najmniej dwóch miesięcy; dawkę przypominającą podaje się w wieku 12–15 miesięcy, co najmniej sześć miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego.

Niemowlęta w wieku 6–11 miesięcy otrzymują dwie dawki 0,5 ml w odstępie co najmniej dwóch miesięcy; dawkę przypominającą podaje się w drugim roku życia, co najmniej dwa miesiące od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego.

Dzieciom w wieku 12.–23. m.ż. podaje się dwie dawki w odstępie co najmniej dwóch miesięcy; dawkę uzupełniającą podaje się po upływie 12–23 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego.

Dzieciom w wieku 2–10 lat podaje się dwie dawki w odstępie co najmniej jednego miesiąca. Nie określono potrzeby podawania dawki przypominającej.

Młodzież (w wieku od 11 lat) i dorośli powinni otrzymać dwa wstrzyknięcia szczepionki. Odstęp pomiędzy podaniami powinien wynosić co najmniej jeden miesiąc. Pacjent może otrzymać dodatkową dawkę (dawka uzupełniająca). Brak dostępnych danych dla osób dorosłych w wieku powyżej 50 lat.

### MenB-FHbp (Trumenba)

Szczepienie osób po 10. r.ż. może odbywać się schematem 2-dawkowym (każda po 0,5 ml) podawane z zachowaniem odstępu sześciu miesięcy.

Schemat 3-dawkowy: dwie dawki (każda po 0,5 ml) podawane w odstępie co najmniej jednego miesiąca, po czym trzecia dawka z zachowaniem odstępu co najmniej



GORĄCZKA,

WYSYPKA,

BRAK APETYTU

TO OBJAWY **GRYPY?**  
**PRZEZIĘBIENIA?**



**TO MOGĄ BYĆ**  
**OBJAWY ICHM\*,**

które początkowo są  
niespecyficzne i trudne  
do rozpoznania  
w trakcie teleporady.<sup>1</sup>



DLATEGO WARTO ZASZCZEPIĆ SWOICH  
PACJENTÓW, SZCZEGÓLNICIE W OBECNYM OKRESIE,  
**PRZECIWKO MENINGOKOKOM TYPU B.<sup>1</sup>**

**POROZMAWIAJ Z RODZICAMI SWOICH  
PACJENTÓW O SZCZEPIENIACH  
PRZECIWKO MenB**



**BEXSERO**

Szczepionka przeciw meningokokom grupy B  
(rDNA, złożona, adsorbowana)

\*INWAZYJNA CHOROBA MENINGOKOKOWA

**DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** Najczęściej obserwowane działania niepożądane w badaniach klinicznych(bardzo często  $\geq 1/10$ ): Gorączka  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , drażliwość, tkliwość i rumień w miejscu wstrzyknięcia.<sup>2</sup>

**NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO** Bexsero zawieraśna do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce. Szczepionka przeciw meningokokom grupy B (rDNA), złożona, adsorbowana. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** Jedna dawka (0,5 ml) zawiera: Rekombinowane białko fuzyjne NHBA ze szczepów *Neisseria meningitidis* grupy B<sup>1,2,3</sup> - 50 mikrogramów; Rekombinowane białko NaDA ze szczepów *Neisseria meningitidis* grupy B<sup>1,2,3</sup> - 50 mikrogramów; Rekombinowane białko fuzyjne fHbp ze szczepów *Neisseria meningitidis* grupy B<sup>1,2,3</sup> - 50 mikrogramów; Pęcherzyki błony zewnętrznej (OMV) ze szczepu NZ98/254 bakterii *Neisseria meningitidis* grupy B mierzone jako całkowita ilość białka zawierającego PorA P1.4<sup>2</sup> - 25 mikrogramów. Wytworzane w komórkach *E. coli* przy użyciu technologii rekombinacji DNA 2adsorbowane na wodorotlenku glinu (0,5 mg Al<sup>3+</sup>) 3NHBA (antigen *Neisseria* wiążący heparynę), NaDA (adhezyna A ze szczepów *Neisseria*), fHbp (białko wiążące czynnik H). **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Zawieszina do wstrzykiwań. Biała, opalizująca cieka zawieszina. **SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE Wskazania do stosowania** Szczepionka Bexsero jest wskazana do czynnego uodparniania osób w wieku 2 miesięcy i starszych przeciw inwazyjnej chorobie meningokokowej wywoływanej przez *Neisseria meningitidis* grupy B. Przy szczepieniu należy rozważyć wpływ chorób inwazyjnych w różnych grupach wiekowych oraz różnicowanie antygenowe szczepów z grupy B występujących w różnych obszarach geograficznych. Informacje na temat ochrony przeciw poszczególnym szczepom grupy B, patrz punkt Właściwości farmakodynamiczne w ChPL. Tę szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. **Dawkowanie i sposób podawania** Dawkowanie

Tabela 1. Podsumowanie schematów dawkowania.

| Wiek w czasie podania pierwszej dawki                   | Szczepienie pierwotne | Odstępy między dawkami w ramach szczepienia pierwotnego | Dawka uzupełniająca                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Niemowlęta, 2 do 5 miesięcy włącznie<sup>a</sup></b> | Trzy dawki po 0,5 ml  | Nie mniej niż 1 miesiąc                                 | Tak, jedna dawka w wieku między 12 a 15 miesięcy, z zachowaniem odstępu co najmniej 6 miesięcy między cyklem szczepienia pierwotnego a dawką uzupełniającą <sup>b,c</sup>     |
|                                                         | Dwie dawki po 0,5 ml  | Nie mniej niż 2 miesiące                                |                                                                                                                                                                               |
| <b>Niemowlęta, 6 do 11 miesięcy włącznie</b>            | Dwie dawki po 0,5 ml  | Nie mniej niż 2 miesiące                                | Tak, jedna dawka w drugim roku życia, z zachowaniem odstępu co najmniej 2 miesięcy między cyklem szczepienia pierwotnego a dawką uzupełniającą <sup>c</sup>                   |
| <b>Dzieci, 12 do 23 miesięcy włącznie</b>               | Dwie dawki po 0,5 ml  | Nie mniej niż 2 miesiące                                | Tak, jedna dawka z zachowaniem odstępu od 12 do 23 miesięcy między cyklem szczepienia pierwotnego a dawką uzupełniającą <sup>c</sup>                                          |
| <b>Dzieci, 2 do 10 lat włącznie</b>                     | Dwie dawki po 0,5 ml  | Nie mniej niż 1 miesiąc                                 | U osób narażonych w sposób ciągły na ryzyko ekspozycji na chorobę meningokokową należy rozważyć podanie dawki uzupełniającej, zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. <sup>d</sup> |
| <b>Młodzież (od 11 lat) i dorośli<sup>e</sup></b>       |                       |                                                         |                                                                                                                                                                               |

<sup>a</sup> Pierwszą dawkę należy podać nie wcześniej niż w wieku 2 miesięcy. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Bexsero u niemowląt w wieku poniżej 8 tygodni. Brak dostępnych danych. <sup>b</sup> W przypadku opóźnienia dawki uzupełniającej nie powinna być podana później niż w wieku 24 miesięcy. <sup>c</sup> Patrz punkt Właściwości farmakodynamiczne w ChPL. Nie określono dotychczas potrzeby i schematu podawania kolejnych dawek uzupełniających. <sup>d</sup> Patrz punkt Właściwości farmakodynamiczne w ChPL. <sup>e</sup> Brak dostępnych danych dla dorosłych w wieku powyżej 50 lat. **Sposób podawania** Szczepionkę należy wstrzykiwać głęboko domięśniowo, najlepiej w przednio-boczną część uda u niemowląt lub w obszarze mięśnia naramiennego u starszych pacjentów. W przypadku jednoczesnego podawania więcej niż jednej szczepionki należy zastosować oddzielne miejsca wstrzyknięcia. Szczepionki nie wolno wstrzykiwać dożylnie, podskórnym lub śródskórnym, a także nie wolno jej mieszać z innymi szczepionkami w tej samej strzykawce. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki Bexsero należy odroczyć u pacjentów z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką. Występowanie łagodnego zakażenia, na przykład przeziębienia, nie powinno być powodem odroczenia szczepienia. Nie wstrzykiwać do naczyń krwionośnych. Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych przez wstrzyknięcie, należy zawsze zapewnić dostęp do właściwego leczenia i nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej spowodowanej podaniem szczepionki. W związku z podaniem szczepionki mogą wystąpić reakcje łęgowe, w tym reakcje wazowagalne (omdlenie), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem jako psychogenna odpowiedź na wkłucie igły. Ważne jest, aby wykonywać szczepienie w miejscu pozwalającym uniknąć obrażeń w wyniku omdlenia. Szczepionki nie należy podawać osobom cierpiącym na małopłytkowość lub jakiegokolwiek inne zaburzenia krzepnięcia krwi mogące stanowić przeciwwskazania dla wstrzyknięcia domięśniowego, chyba że potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko związane z podaniem szczepionki. Podobnie, jak w przypadku każdej szczepionki, podanie szczepionki Bexsero może nie zapewnić ochrony wszystkim zaszczepionym osobom. Nie można oczekiwać, że szczepionka Bexsero zapewni ochronę wszystkim istniejącym szczepom meningokoków z grupy B. Podobnie, jak w przypadku wielu szczepionek, fachowy personel medyczny powinien być świadomy, że po zaszczepieniu niemowląt i dzieci (w wieku poniżej 2 lat) może dojść do podwyższenia temperatury ciała. Profilaktyczne podanie środków przeciwgorączkowych w momencie szczepienia lub krótko po szczepieniu może zmniejszyć częstość intensywności poszczepiennych reakcji gorączkowych. Podawanie leków przeciwgorączkowych należy rozpoczynać zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia niemowląt i dzieci (w wieku poniżej 2 lat). U osób z upośledzeniem odpowiedzi immunologicznej, zarówno w wyniku stosowanej terapii immunosupresyjnej, jak i z powodu zaburzeń genetycznych lub innych przyczyn, odpowiedź immunologiczna po szczepieniu może być obniżona. Dostępne są dane dotyczące immunogenności u osób z zaburzeniami układu dopięlniaacza, aspienią lub zaburzeniami czynności śledziny. Osoby z wrodzonymi niedoborami składowych dopięlniaacza (na przykład niedobór składników C3 lub C5) oraz osoby, które otrzymują terapię hamującą końcowy etap aktywacji dopięlniaacza (np. ekulizumab) są w grupie zwiększonego ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę meningokokową wywołaną przez *Neisseria meningitidis* grupy B, nawet wtedy, gdy po zaszczepieniu szczepionką Bexsero dojdzie u nich do wytworzenia przeciwciał. Brak jest danych na temat stosowania szczepionki Bexsero u osób w wieku powyżej 50 lat i dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u osób przewlekłe chorych. Podczas podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym < 28. tygodniu ciąży), a zwłaszcza niemowlętom ze stwierdzoną w wywiadzie niedojrzałością układu oddechowego, należy mieć na uwadze ryzyko wystąpienia bezdechu oraz potrzebę monitorowania czynności oddechowych przez okres 48–72 godzin. Nie należy wstrzymywać ani odraczać szczepienia ze względu na duże korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt. Nasadka strzykawki może zawierać kauczuk naturalny (lateks). Choć ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej jest bardzo małe, fachowy personel medyczny powinien rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed podaniem szczepionki pacjentom ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na lateks. Na wcześniejszych etapach procesu wytwarzania szczepionki stosowana jest kanamycyna, którą usuwa się w kolejnych etapach produkcji. W przypadku obecności kanamycyny w końcowym produkcie, jej poziom jest niższy niż 0,01 mikrograma na dawkę szczepionki. Nie określono bezpieczeństwa stosowania szczepionki Bexsero u osób wrażliwych na kanamycynę. **Identyfikowalność** W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. **Działania niepożądane** **Zestawienie profilu bezpieczeństwa** Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Bexsero badano w 17 badaniach, w tym w 10 randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 10 565 uczestników (w wieku od 2 miesięcy), którym podano co najmniej jedną dawkę szczepionki Bexsero. Wśród otrzymujących szczepionkę Bexsero było 6 837 niemowląt i dzieci (w wieku poniżej 2 lat), 1 051 dzieci (w wieku 2 do 10 lat) oraz 2 677 młodzieży i dorosłych. Spośród osób, którym podano serię szczepień pierwotnych szczepionką Bexsero w wieku niemowlęcym, 3 285 otrzymało dawkę uzupełniającą w drugim roku życia. Wśród niemowląt i dzieci (w wieku poniżej 2 lat) najczęściej obserwowanymi w badaniach klinicznych miejscowymi i układowymi reakcjami niepożądanymi były: kłwliwość i rumień w miejscu wstrzyknięcia, gorączka i drażliwość. W badaniach klinicznych z udziałem niemowląt zaszczepionych w wieku 2, 4 i 6 miesięcy, występowanie gorączki (≥38°C) zgłaszano u od 69% do 79% uczestników w przypadku podawania szczepionki Bexsero równocześnie ze standardowymi szczepionkami (zawierającymi antygeny: pneumokokowe (skoniugowana szczepionka 7-walentna), bionicy, tęgca, krztuska (komponenta bezkomórkowa), wirusowego zapalenia wątroby typu B, inaktywowanego poliomiellitis oraz *Haemophilus influenzae* typu b) i w porównaniu do grupy od 44% do 59% badanych, którym standardowe szczepionki podawano oddzielnie. W przypadku niemowląt i dzieci (w wieku poniżej 2 lat) szczepionych Bexsero i standardowymi szczepionkami, częściej zgłaszano również przypadki użycia środków przeciwgorączkowych. Gdy szczepionkę Bexsero podawano oddzielnie, częstość przypadków gorączki była podobna do częstości związanej z podawaniem standardowych szczepionek niemowlęcym, podawanych w warunkach badań klinicznych. Jeśli dochodziło do wystąpienia gorączki, miała ona z reguły przewidywalny przebieg i w większości przypadków ustępowała dzień po szczepieniu. Wśród młodzieży i osób dorosłych najczęściej obserwowanymi w badaniach klinicznych miejscowymi i układowymi reakcjami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia, zle samopoczucie i ból głowy. Nie stwierdzono wzrostu częstości ani stopnia ciężkości reakcji niepożądanych po podaniu kolejnych dawek w ramach cyklu szczepień. **Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych** Działania niepożądane (po uodpieniu pierwotnym lub po podaniu dawki uzupełniającej) uznane za mające co najmniej możliwy związek ze szczepieniem podzielono w oparciu o częstość występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: Bardzo często: (≥1/10), Często: (≥1/100 i <1/10), Niezbyt często: (≥1/1000 i <1/100), Rzadko: (≥1/10 000 i <1/1000), Bardzo rzadko: (<1/10 000), Nieznana częstość: (Nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości działania niepożądane podano zgodność ze zmniejszającym się stopniem ciężkości. Poza doniesieniami z badań klinicznych, po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Bexsero na całym świecie zgłaszane są spontaniczne raporty dotyczące działań niepożądanych; zostały one wymienione poniżej. Z uwagi na to, że te działania niepożądane są zgłaszane spontanicznie w populacji o nieznanej wielkości, nie zawsze jest możliwe wiarygodne określenie częstości ich występowania i dlatego zostały one umieszczone jako o nieznanej częstości. **Niemowlęta i dzieci (w wieku do 10 lat)** **Zaburzenia układu immunologicznego** Nieznana częstość: reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne). **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** Bardzo często: zaburzenia apetytu. **Zaburzenia układu nerwowego** Bardzo często: senność, nietypowy płacz, ból głowy. **Niezbyt często:** drgawki (w tym drgawki gorączkowe). **Nieznana częstość:** epizody hipotoniczno – hiporeaktywne, meningismus – podrażnienie opon mózgowo-rdzeniowych (objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych, takie jak: sztywność karku lub światłowstręt, były zgłaszane sporadycznie krótko po szczepieniu. Objawy te miały charakter łagodny i przejściowy). **Zaburzenia naczyniowe** **Niezbyt często:** bladość (rzadko po podaniu dawki uzupełniającej). **Rzadko:** zespół Kawasaki. **Zaburzenia żołądka i jelit** Bardzo często: biegunka, wymioty (niezbyt często po podaniu dawki uzupełniającej). **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** Bardzo często: wysypka (dzieci w wieku od 12 do 23 miesięcy) (niezbyt często po podaniu dawki uzupełniającej). Często: wysypka (niemowlęta i dzieci w wieku od 2 do 10 lat). **Niezbyt często:** egzema. **Rzadko:** pokrzywka. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** Bardzo często: ból stawów. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** Bardzo często: gorączka (≥38°C), kłwliwość w miejscu wstrzyknięcia (w tym ciężka kłwliwość w miejscu wstrzyknięcia definiowana jako płacz w przypadku poruszenia kończyny, w którą wykonano zastrzyk), rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość. **Niezbyt często:** gorączka (≥40°C). **Nieznana częstość:** reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym silny obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, pęcherzyki w miejscu wstrzyknięcia lub wokół niego oraz guzek w miejscu wstrzyknięcia, który może się utrzymywać dłużej niż miesiąc). **Młodzież (w wieku od 11 lat) i dorośli** **Zaburzenia układu immunologicznego** Nieznana częstość: reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne). **Zaburzenia układu nerwowego** Bardzo często: ból głowy. **Nieznana częstość:** omdlenie lub reakcje wazowagalne wywołane wstrzyknięciem, meningismus – podrażnienie opon mózgowo-rdzeniowych (objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych, takie jak: sztywność karku lub światłowstręt, były zgłaszane sporadycznie, krótko po szczepieniu. Objawy te miały charakter łagodny i przejściowy). **Zaburzenia żołądka i jelit** Bardzo często: nudności. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** Nieznana częstość: wysypka. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** Bardzo często: ból mięśni, ból stawów. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** Bardzo często: Ból w miejscu wstrzyknięcia (w tym ciężki ból w miejscu wstrzyknięcia definiowany jako niezdolność do wykonywania codziennych czynności), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, zle samopoczucie. **Nieznana częstość:** gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym silny obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, pęcherzyki w miejscu wstrzyknięcia lub wokół niego oraz guzek w miejscu wstrzyknięcia, który może się utrzymywać dłużej niż miesiąc). **Zgłaszanie podejrzaných działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzaných działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzané działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl) **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** GSK Vaccines S.r.l., Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Włochy **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I NAZWA ORGANU, KTÓRY JE WYDAŁ** Komisja Europejska Bexsero 1 ampulko-strzykawka z igłami - EU/112/812/001. Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu> **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI Rp** - lek wydawany na receptę. Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. **DATA PRZYGOTOWANIA INFORMACJI O LEKU** Lipiec 2020 r.

Wszystkie działania niepożądane produktów leczniczych należy zgłaszać do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, GSK Services Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel. (22) 576-90-00, fax (22) 576-92-81 i/lub Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie Urzędu [www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl) lub stronie głównej GSK - [pl.gsk.com](http://pl.gsk.com)

Referencje:  
1. B. Siewert, J. Wysocki, Szczepienia przeciwko meningokokom grupy B w dobie pandemii COVID-19, Medical Tribune Polska, 09.2020.  
2. ChPL Bexsero, dostęp 11.2020

Bexsero jest nazwą zastrzeżoną. Wydaje się z przepisu lekarza.  
Przed przepisaniem i zastosowaniem należy zapoznać się z pełną informacją o leku. Pełna wersja aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępna jest na stronie internetowej [pl.gsk.com](http://pl.gsk.com). Dalsze informacje o leku dostępne na życzenie: GSK Commercial Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel.: 22 576 9000, fax: 22576 9001, prowadzący reklamę leku na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego.

czterech miesięcy od podania drugiej dawki. Należy rozważyć podanie dawki przypominającej po każdym z tych schematów dawkowania u osób z ciągłym ryzykiem wystąpienia IChM.

## Szczepienie przeciwko meningokokom u młodzieży

ACIP zaleca przeprowadzenie rutynowego szczepienia szczepionką MenACWY młodzieży w wieku 11 lub 12 lat, z dawką przypominającą w wieku 16 lat. Młodzieży, która otrzymała pierwszą dawkę w wieku 13–15 lat, należy podać jednorazowo dawkę przypominającą, optymalnie w wieku 16–18 lat. Osoby zdrowe, które otrzymują pierwszą rutynową dawkę szczepionki skoniugowanej w wieku 16 lat lub później, nie potrzebują dawki przypominającej, chyba że zaczną należeć do grupy ryzyka zwiększonego wystąpienia choroby meningokokowej.

W odniesieniu do szczepienia MenB ACIP zaleca stosowanie pierwszej dawki u osób w wieku > 10 lat. W przypadku osób ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby meningokokowej i stosowania w ogniskach choroby meningokokowej serogrupy B, trzy dawki szczepionki Menb-fHbp należy podawać w dawce 0, 1–2 i 6 miesięcy w celu zapewnienia wcześniejszej ochrony i maksymalizacji krótkotrwałej immunogenności. Jednakże jeśli druga dawka szczepionki MenB-FHbp jest podawana w odstępie  $\geq 6$  miesięcy, nie trzeba podawać trzeciej dawki.

Pacjenci z niedoborem składników dopełniacza oraz osoby z funkcjonalną lub anatomiczną asplenią powinny otrzymać dwudawkowy cykl podstawowy podawany w odstępach dwumiesięcznych i dawkę przypominającą co 5 lat. Osoby zakażone wirusem HIV powinny otrzymać dwie dawki pierwotne w odstępie co najmniej osiem tygodni. Osoby z niedoborem składników dopełniacza, funkcjonalną lub anatomiczną asplenią lub zakażone wirusem HIV, którzy otrzymali już jedną dawkę szczepionki powinni otrzymać drugą dawkę przy najbliższej okazji, ale co najmniej osiem tygodni po podaniu poprzedniej dawki.

Szczepionki przeciwko meningokokom mogą być łączone z innymi szczepionkami i podawane na tej samej wizycie według zaleceń producenta. Wszystkie szczepionki należy podawać w oddzielnych miejscach osobnymi strzykawkami.

## Przeciwwskazania i środki ostrożności

Szczepienie przeciwko meningokokom jest przeciwwskazane u osób, u których wystąpiła ciężka reakcja alergiczna (anafilaksja) na składnik szczepionki, w tym toksoid tężcowy lub błoniczy. Szczepienie należy odroczyć u osób z ostrą infekcją o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim do czasu ustąpienia jej objawów.

U osób z dziedzicznymi niedoborami układu dopełniacza oraz u osób stosujących produkty lecznicze hamujące końcowy etap aktywacji dopełniacza

(ekulizumab) występuje zwiększone ryzyko IChM wywołanej przez szczepę *N. meningitidis*, nawet jeśli po podaniu szczepionki wytworzą się u nich przeciwciała. Karmienie piersią i immunosupresja nie są przeciwwskazaniami do szczepienia. Uznaje się, że ciąża nie powinna wykluczać szczepień szczepionką przeciwko meningokokom, jeśli szczepienie jest wskazane.

## Meningokoki stanowią istotny czynnik etiologiczny wywołujący zakażenia inwazyjne z największą częstością występowania u niemowląt.

### Objawy niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi są gorączka, dreszcze, zmęczenie, bóle głowy, ból i rumień w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, bóle mięśni, bóle stawów, wymioty.

### Chemioprofilaktyka

Podstawowym środkiem zapobiegania występowaniu sporadycznych przypadków IChM jest antybakteryjna chemioprofilaktyka bliskich kontaktów osób zakażonych. Za bliskie kontakty uznaje się: członków gospodarstwa domowego oraz kontakty z placówek dziennej opieki nad dziećmi. Jako bliski kontakt traktuje się również osoby bezpośrednio narażone na wydzieliny jamy ustnej pacjenta (np. przez całowanie, resuscytację usta do usta, intubację lub pielęgnację rurki intubacyjnej). Za istotny uznaje się czas 7 dni przed wystąpieniem objawów. Personel medyczny powinien otrzymywać chemioprofilaktykę, jeśli pielęgnował drogi oddechowe lub był narażony na wydzieliny z dróg oddechowych u pacjenta z IChM.

Ze względu na niezwykle szybki rozwój wtórnego zakażenia w przypadku bliskich kontaktów, należy jak najszybciej podać chemioprofilaktykę – najlepiej w okresie krótszym niż 24 godziny po identyfikacji pacjenta wskaznikowego. Z drugiej strony, chemioprofilaktyka podawana po upływie 14 dni po wystąpieniu choroby ma znaczenie ograniczone lub nie ma wartości.

W chemioprofilaktyce stosuje się:

- ▶ ciprofloksacynę – doustnie w jednorazowej dawce 500 mg (u dorosłych),
- ▶ ceftriakson (lek z wyboru u ciężarnych) – w jednorazowej dawce domięśniowo: u osób  $\geq 15$ . r.ż. – 250 mg, a u dzieci < 15 lat – 125 mg,
- ▶ ryfampicynę – doustnie co 12 godz. przez 2 dni (4 dawki): u dorosłych – 600 mg, u dzieci < 1. m.ż. – 5 mg/kg mc., u dzieci > 1. m.ż. – 10 mg/kg mc.,

- azytromycynę – doustnie osobom, u których nie można zastosować wymienionych leków, alternatywnie można podać w jednorazowej dawce: u dorosłych – 500 mg, u dzieci – 10 mg/kg mc.

Nie należy pobierać wymazów z jamy ustnej i gardła lub nosogardła celem określenia potrzeby chemioprophylaktyki, gdyż może to niepotrzebnie opóźnić wprowadzenie tego środka zapobiegawczego.

Antybiotykoterapia IChM lekami innymi niż cefalosporyny trzeciej generacji może nie spowodować wyeliminowania nosicielstwa *N. meningitidis* z nosogardła. W przypadku stosowania innych antybiotyków pacjent powinien otrzymać antybiotyki stosowane w chemioprophylaktyce do zwalczania nosicielstwa przed zwolnieniem ze szpitala.

## Podsumowanie

- Meningokoki stanowią istotny czynnik etiologiczny wywołujący zakażenia inwazyjne z największą częstością występowania u niemowląt.
- Dostępne schematy szczepień mogą być wykorzystywane już u małych niemowląt.
- Zapobieganie chorobom potencjalnie zagrażającym życiu ma szczególne znaczenie w okresie pandemii.

## Komentarz redaktora

Blżej zainteresowanym zasadami postępowania w bakteryjnych zakażeniach OUN pragnę zarekomendować prze studiowanie „Rekomendacji postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego z 2011 roku dostępnych na stronie KOROUN [http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2017/10/Rekomendacje-ukl-nerwowo\\_2011.pdf](http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2017/10/Rekomendacje-ukl-nerwowo_2011.pdf).

**C**hłopiec niespełna dwuletni został przekazany lotniczym transportem medycznym z oddziału szpitala rejonowego. Jak wynika z wywiadu od godzin popołudniowych dnia poprzedzającego przyjęcie chłopiec gorączkował do 39°C, w dniu przyjęcia zaobserwowano zmiany skórne na kończynach dolnych o charakterze wybroczyn, mama zgłosiła się z dzieckiem do lekarza rodzinnego, skąd zostali skierowani do szpitala. W trakcie pobytu w szpitalu rejonowym stan dziecka oceniono jako średni, chłopiec był okresowo podsypiający, stwierdzono obecność zmian skórnych o charakterze wybroczyn najbardziej nasilonych na kończynach dolnych i pośladkach; ponadto zaobserwowano błądność powłok i osłabienie siły mięśniowej kończyn. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone wskaźniki stanu zapalnego: CRP 166 mg/l (N < 10mg/l), PCT 20,72 ng/ml (N < 0,5 ng/ml), zaburzenia koagulologiczne. Podano ceftriakson, deksametazon oraz płyny infuzyjne; pobrano posiewy krwi. W trakcie transportu lotniczego dziecko w stanie stabilnym, SatO<sub>2</sub> 96–99%, BP 110/90–110/80 mmHg.

W wywiadzie okołoporodowym dziecka z ciąży III, porodu III, urodzone drogą cięcia cesarskiego (położenie pośladkowe, stan po operacji neurochirurgicznej u mamy) o czasie z masą urodzeniową 4200 g, w skali Apgar ocenione na 10 punktów; dotychczas poważnie nie chorujące, szczepione zgodnie z PSO, bez szczepień dodatkowych.

Przy przyjęciu do kliniki chłopiec w stanie ogólnym średniociężkim, GCS 12, przytomny, okresowo podsypiający, płaczący, reagujący na polecenia, temperatura 38°C, ciśnienie tętnicze 125/85 mmHg, czynność serca 147/min, częstość oddechów 25–30/min, SpO<sub>2</sub> 99%. W badaniu przedmiotowym błądność powłok skórnych, na skórze całego ciała zmiany o charakterze krwotocznym nieblednące pod wpływem ucisku z największym nasileniem na dystalnych częściach kończyn dolnych oraz pośladkach (ryc. 1); kończyny ucieplone prawidłowo. Węzły chłonne dostępne badaniu palpacyjnemu powiększone – podżuchwowe do 1 cm, gardło miernie zaczerwienione, cichy szmer skurczowy wzdłuż lewego brzegu mostka, sztywność karku na 1–2 cm, dodatni objaw Brudzkiego

górnego, poza tym bez istotnych odchyleń od stanu prawidłowego.

W wykonanych badaniach laboratoryjnych cechy skompensowanej kwasicy metabolicznej, WBC: 19,60 10<sup>3</sup>/μl z neutrofiliami w rozmazie (N 4,5–13 G/l), HGB: 9,6 g/dl (N 10,9–14,2 g/dl), INR: 2,05 (N 0,85–1,25) PT: 46,1% (N 80–120%), fibr: 690 mg/dl (N 180–350 mg/dl), D-dimer: 4,02 mg/l (N < 0,55 mg/l), CRP: 15,80 mg/dl (N < 0,5 mg/dl), PCT 18,67 ng/ml (N < 0,5 ng/ml). Pobrano materiał do badania mikrobiologicznego: krew, wymazy z nosogardła.

W RTG klatki piersiowej zagęszczenia okołoskrzelowe w częściach centralnych obu płuc. W USG jamy brzusznej pęcherzyk żółciowy o pogrubiałej ścianie maksymalnie do 7 mm, niewielka ilość płynu w jamie otrzewnej: zapęcherzowo do 6 mm, w dołach biodrowych do 12 mm, poniżej dolnego brzegu wątroby do 5 mm, poza tym bez istotnych odchyleń.

W TK głowy bez podania środka kontrastującego dyskretnie pogłębione rogi potyliczne, szczątkowa jama przegrody przeźroczystej i jama Vergi (wariant), poza tym jedynie niewielkie pogrubienie śluzówek zatok przynosowych.



**Ryc. 1.** Zmiany skórne o charakterze krwotocznym na kończynach dolnych w przebiegu posocznicy meningokokowej.

Z uwagi na obserwowane zaburzenia koagulologiczne płyn mózgowo-rdzeniowy pobierano w 2. dobie hospitalizacji po przetoczeniu osocza. W badaniu ogólnym cytoza 6530/uł (N 0–5), białko 56 mg/dł (N 15–45 mg/dł) i glukoza 48 mg/dł (glukoza w surowicy 88 mg/dł). W rozmazie segmenty stanowiły 96%. Posiew płynu ujemny. W badaniu metodą PCR wykryto materiał genetyczny *Neisseria meningitidis*. Wyślano próbkę płynu mózgowo-rdzeniowego do Krajowego Ośrodka

Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego. W badanym materiale zidentyfikowano serogrupę B. W posiewie krwi, moczu i wymazu z gardła nie wyhodowano patogenów chorobotwórczych.

Obserwowano poprawę parametrów koagulologicznych: INR: 1,46, PT.: 67,9%, fibr: 761 mg/dŁ. Zastosowano antybiotykoterapię: cefotaksym, penicylinę, wlew heparyny niefrakcjonowanej, a następnie nadroparynę, deksametazon oraz

nawadnianie parenteralne. Monitorowano podstawowe czynności życiowe. Prowadzono ścisły bilans płynów.

W kontrolnym badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego cytoza 15/uł, białko 25 mg/dł, glukoza 63 mg/dł. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano poprawę stanu ogólnego oraz stopniową normalizację parametrów laboratoryjnych. Chłopiec w stanie ogólnym dobrym został wypisany do domu. Powikłań nie obserwowano.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Program Szczepień Ochronnych 2020. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z 16 października 2019. Dz. U. Ministra Zdrowia po. 87.
2. Pizza M., Rappuoli R. *Neisseria meningitidis*: pathogenesis and immunity. *Curr Opin Microbiol.* 2015 ;23:68–72. doi: 10.1016/j.mib.2014.11.006.
3. Inwazyjna choroba meningokokowa w Polsce w 2019 roku. <http://koroun.edu.pl/wp-content/uploads/2020/06/ICHM2019.pdf>. (Dostęp 15.12.2020).
4. CDC. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2013;62:1–30.
5. Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Adolescents and Young Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR* 2015, 23, 64:41.

# Wybrane zaburzenia neurorozwojowe u dzieci

## AUTOR

**dr hab. n. med. Magdalena Chrościńska-Krawczyk**  
Klinika Neurologii Dziecięcej UM w Lublinie

## STRESZCZENIE

Zaburzenia neurorozwojowe stanowią bardzo szerokie pojęcie obejmujące zaburzenia charakterystyczne dla wieku rozwojowego, tzn. ujawniają się zwykle w okresie niemowlęcym, dzieciństwie lub w wieku dorastania. Powstają w wyniku nieprawidłowego rozwoju ośrodkowego układu nerwowego w okresie płodowym oraz w okresie wczesnego dzieciństwa [1].

## SŁOWA KLUCZOWE

ADHD, układ nerwowy, zaburzenia neurorozwojowe, zaburzenia komunikacji

**Z**aburzenia neurorozwojowe według klasyfikacji DSM-5 obejmują: niepełnosprawność intelektualną, zaburzenia komunikacji, zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD), zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD), specyficzne trudności w uczeniu się, zaburzenia ruchowe, w tym rozwojowe zaburzenia koordynacji, tiki, inne zaburzenia neurorozwojowe [2]. W niniejszym artykule skupię się na wybranych zaburzeniach neurorozwojowych, takich jak: zaburzenia komunikacji, zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) oraz specyficzne trudności w uczeniu się. Etiologia zaburzeń neurorozwojowych nie została do końca poznana, jednak większość badań wskazuje na podłoże genetyczne zaburzeń. Brane pod uwagę są również wpływy środowiskowe, jednak mają one mniejsze znaczenie w rozwoju zaburzeń.

### Zaburzenia komunikacji

Rozwój mowy jest uzależniony od procesów dojrzewania ośrodkowego układu nerwowego, w szczególności kory mózgowej. W powstawaniu i rozwoju mowy oprócz

kory mózgowej biorą udział również nerwy czaszkowe – V, VII, IX, X i XII, które unerwiają mięśnie odpowiedzialne za artykulację, układ pozapiramidowy, utrzymujący prawidłowe napięcie mięśni artykulacyjnych, mózdzek odpowiedzialny m.in. za melodykę mowy, układ oddechowy oraz sprawnie działające mięśnie artykulacyjne i fonacyjne [3]. Prawidłowy rozwój mowy u dziecka jest uzależniony od wielu czynników, w tym od prawidłowego funkcjonowania wzroku, słuchu oraz analizatora kinestetycznego. Bardzo istotną rolę w rozwoju mowy odgrywa również środowisko, w którym dziecko się wychowuje. Analizując zaburzenia komunikacji występujące u dzieci, warto wspomnieć o etapach rozwoju mowy. Pierwszy okres stanowi wokalizacja odruchowa, pojawiająca się w pierwszych sześciu tygodniach życia dziecka. Stanowi ona odpowiedź na bodźce dotykowe. Kolejnym etapem jest gurzenie, które trwa do ok. 4. m.ż. i charakteryzuje się wypowiedzianiem głównie samogłosek. Następnym etapem jest gaworzenie, czyli wypowiedzianie różnych głosek. Pod koniec 1. r.ż. pojawia się



u dziecka etap echolalii, a następnie w wieku 11–13 miesięcy dziecko zaczyna wypowiadać pojedyncze słowa. Najważniejszym w rozwoju mowy jest 2. r.ż. dziecka, kiedy staje się ona głównym sposobem w porozumiewaniu się z otoczeniem [3].

Zaburzenia rozwojowe mowy podejrzewamy u dziecka wówczas, gdy w wieku między 18. m.ż. a 3. r.ż. wykazuje zaburzenia rozumienia mowy i/lub ekspresji słownej. Większość autorów uważa, że o opóźnionym rozwoju mowy mówimy wówczas, gdy dziecko nie wypowiada słów w 24. m.ż. i zdań w 36. m.ż. Opóźnienie rozwoju mowy czynnej jest dość często spotykane. Występuje u ok. 3% dzieci w wieku przedszkolnym i ok. 10% ogólnej populacji dziecięcej [4]. O afazji możemy mówić wówczas, gdy doszło do zahamowania rozwoju mowy lub nie następuje jej rozwój, pomimo braku nieprawidłowości w obrębie aparatu wykonawczego mowy. Dziecko słyszy dźwięki i nie ma deficytów w rozwoju intelektualnym.

---

**Prawidłowy rozwój mowy u dziecka jest uzależniony od wielu czynników, w tym od prawidłowego funkcjonowania wzroku, słuchu oraz analizatora kinestetycznego. Bardzo istotną rolę w rozwoju mowy odgrywa również środowisko, w którym dziecko się wychowuje.**

---

Zgodnie z aktualną, międzynarodową klasyfikacją afazję u dzieci możemy podzielić na [4]:

- ▶ afazję rozwojową – mowa od początku rozwija się nieprawidłowo i powyżej 5. r.ż. nadal jest opóźniona;

- ▶ afazję nabytą – charakteryzującą się brakiem płynności mowy, utratą mowy spontanicznej lub mutyzmem. Afazja nabyta jest wynikiem uszkodzenia struktur ośrodkowego układu nerwowego odpowiedzialnych za mowę.

Biorąc pod uwagę przyczynę opóźnienia rozwoju mowy, można wyróżnić zakłócenia i zaburzenia rozwoju mowy:

- ▶ zakłócenia rozwoju mowy wyrównują się zazwyczaj do końca 3. r.ż.; dotyczą zazwyczaj dzieci, u których określony etap rozwoju mowy pojawił się później niż u rówieśników;
- ▶ zaburzenia rozwoju mowy charakteryzują się opóźnieniem w rozwoju kilku aspektów mowy (ekspresji i percepcji) i wymagają terapii specjalistycznych; zaburzenia rozwoju mowy można podzielić na:
  - rozwojowe zaburzenia mowy (rozwoj mowy od początku jest nieprawidłowy). Możemy tutaj wyróżnić:
    - specyficzne zaburzenia mowy, które rozpoznaje się, gdy rozwój mowy dziecka od początku przebiega nieprawidłowo i nie stwierdza się u dziecka zaburzeń neurologicznych, a rozwój intelektualny przebiega prawidłowo;
    - zaburzenia związane z innymi nieprawidłowościami rozwojowymi;
    - zaburzenia, które stanowią składową rozległych zaburzeń rozwojowych;
  - nabyte zaburzenia mowy – rozpoznajemy wówczas, gdy następuje regres mowy albo utrata mówienia i/lub rozumienia mowy [4].

Metodą terapii opóźnionego rozwoju mowy jest przede wszystkim terapia logopedyczna. Terapię wspomagającą stanowi stosowanie kwasów omega, które pozytywnie wpływając na rozwój ośrodkowego układu nerwowego, poprawiają jednocześnie rozwój mowy.

## Zespół nadpobudliwości psychoruchowej

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) charakteryzuje się występowaniem trzech zasadniczych objawów: deficytem uwagi, nadruchliwością oraz impulsywnością. Zaburzenia uwagi dotyczą kilku problemów. Przede wszystkim dzieci z ADHD koncentrują się na krótko, szczególnie jeśli nie są zainteresowane tematem. W tych sytuacjach przerywają rozpoczęte czynności, szybko rozpoczynają kolejne. Często pomimo nakazów nie wracają do wcześniej rozpoczętej pracy. Dzieci z ADHD bardzo łatwo rozpraszają się pod wpływem nawet niewielkiego bodźca, np. odgłosów dochodzących z zewnątrz. Zaburzenia w koncentracji uwagi stają się szczególnie widoczne w chwili rozpoczęcia nauki w szkole. Dziecko z ADHD nie jest

w stanie skoncentrować się przez cały czas trwania zajęć. Również w domu, podczas odrabiania pracy domowej dziecko ma trudności z koncentracją uwagi i bardzo łatwo się rozprasza.

Kolejną cechą dzieci z ADHD jest nadruchliwość. Dziecku bardzo trudno jest pozostać na miejscu, często wstaje podczas zajęć, zmienia pozycję podczas siedzenia, sprawia wrażenie, jakby było w nieustannym ruchu, często bawiąc się tym, co ma aktualnie w zasięgu ręki. Trzecią charakterystyczną cechą zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi jest impulsywność. Termin ten oznacza podejmowanie działań bez przewidywania ich konsekwencji. Często w związku z tym ulegają urazom i wypadkom. Są bardzo niecierpliwe, nie mogą doczekać się swojej kolejki w zabawie. Przerwywają wypowiedzi innych osób, odpowiadają na pytania, często nie wysłuchawszy ich do końca. Niezbędnym warunkiem do rozpoznania ADHD jest stwierdzenie występowania opisanych objawów przed 7. r.ż. dziecka [5]. Kolejnym jest stwierdzenie powyższych zaburzeń w co najmniej dwóch środowiskach (szkole i dom). Bardzo ważne kryterium diagnostyczne stanowi również fakt, iż zaburzenia muszą powodować upośledzenie funkcjonowania dziecka.

---

**O opóźnionym rozwoju mowy mówimy wówczas, gdy dziecko nie wypowiada słów w 24. m.ż. i zdań w 36. m.ż. Opóźnienie rozwoju mowy czynnej jest dość często spotykane. Występuje u ok. 3% dzieci w wieku przedszkolnym i ok. 10% ogólnej populacji dziecięcej.**

---

Charakterystyczna dla zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi jest zmiana obrazu klinicznego wraz z wiekiem dziecka. Początkowo w obrazie klinicznym widzimy zaburzenia o charakterze nadpobudliwości i impulsywności. Z chwilą podjęcia przez dziecko nauki w szkole na pierwszy plan wysuwają się zaburzenia koncentracji uwagi. W okresie rozpoczęcia nauki w szkole u dzieci z ADHD może dochodzić do problemów i zaburzeń w funkcjonowaniu społecznym (kłótnie i bójki z rówieśnikami). W okresie dojrzewania obraz zaburzeń w przebiegu ADHD nieco się zmienia. Na pierwszy plan wysuwają się zaburzenia związane z zaburzeniami koncentracji uwagi. U nastolatków i młodych dorosłych z ADHD pojawiają się powikłania zaburzenia, jakim mogą być problemy z prawem, uzależnienia, depresja [5].



Korzyści i bezpieczeństwo stosowania eye q potwierdzono w 8 badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży z problemami:

- Obniżonej koncentracji uwagi
- Nadpobudliwości i impulsywności
- Opóźnionego rozwoju czytania i pisania
- Nieprawidłowego zachowania i agresji
- Opóźnionego rozwoju mowy

Rekomendowany przez:



Polskie  
Towarzystwo  
Neurologów  
Dziecięcych

Dowiedz się więcej na:

[www.eyeq.pl](http://www.eyeq.pl)

[www.dziecipotrzebujauwagi.pl](http://www.dziecipotrzebujauwagi.pl)

  
**Qpharma**



W świetle istniejących badań uważa się, że etiologia ADHD wiąże się w 80–90% przypadków z czynnikami genetycznymi. Szczególnie wiąże się z zaburzeniami funkcjonowania genów dla receptorów dopaminowych (D2 i D4) oraz w genie transportera dopaminy (DAT1) [6]. Amerykański neurolog i psychiatra Barkley tłumaczy powstawanie objawów ADHD deficytem funkcji hamujących i kontrolnych ośrodkowego układu nerwowego. Istnieje również teoria mówiąca o niekorzystnym wpływie na rozwijający się mózg czynników takich, jak nikotynizm czy picie alkoholu przez matkę w okresie ciąży [7].

**Etiopatogeneza specyficznych trudności szkolnych nie została do końca poznana. W świetle najnowszych doniesień dużą rolę w powstawaniu dysleksji przypisuje się zaburzeniom w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego, w tym mózdzku. Patomechanizm dysortografii nie został do końca poznany. Prawdopodobnie biorą w niej udział zaburzenia funkcji przestrzennych oraz zaburzenia rozwoju ruchowego.**

Leczenie dziecka z ADHD opiera się na farmakoterapii, ale nie poprzestaje na niej. Bazuje również na psychoterapii i oddziaływaniu, nie tylko na dziecko, ale na całą rodzinę. W leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi z bardzo dobrym skutkiem stosowane są kwasy omega w formie preparatu EYE Q, który charakteryzuje się dużą ich zawartością. Ponadto w leczeniu farmakologicznym stosuje się leki o działaniu psychostymulującym. Spośród wszystkich objawów ADHD leki te najsilniej wpływają na kontrolę zaburzeń koncentracji uwagi. Ich mechanizm działania polega na zwiększaniu uwalniania dopaminy, hamowaniu zwrotnego wychwytu serotoniny oraz katecholamin. Do innych leków stosowanych w leczeniu ADHD należą: amoteksyna, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne czy klonidyna [8].

## Specyficzne trudności w uczeniu się

Do specyficznych trudności w uczeniu się zaliczamy te, których nie da się wytłumaczyć następującymi czynnikami: choroby neurologiczne (padaczka, mózgowe

porażenie dziecięce), upośledzenie umysłowe, wada wzroku lub słuchu, zaburzenia emocjonalne. Specyficzne trudności szkolne obejmują:

- ▶ dysleksję – specyficzne trudności w uczeniu się czytania, którym często towarzyszą trudności w opanowaniu poprawnej pisowni;
- ▶ dysortografię – specyficzne trudności w opanowaniu poprawnej pisowni (w tym błędy ortograficzne), które występują samodzielnie lub współwystępują z trudnościami w czytaniu;
- ▶ dysgrafię – specyficzne trudności w opanowaniu właściwego poziomu graficznego pisma.

Etiopatogeneza specyficznych trudności szkolnych nie została do końca poznana. W świetle najnowszych doniesień dużą rolę w powstawaniu dysleksji przypisuje się zaburzeniom w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego, w tym mózdzku. Patomechanizm dysortografii nie został do końca poznany. Prawdopodobnie biorą w niej udział zaburzenia funkcji przestrzennych oraz zaburzenia rozwoju ruchowego. Dysleksja często współistnieje z takimi zaburzeniami, jak: ADHD, dyskalculia czy dyspraksja (problemy z koordynacją ruchową).

Dysleksję diagnozuje się na podstawie objawów, którymi są trudności w czytaniu pojedynczych wyrazów oraz ich błędne zapisywanie. Dysleksji nie rozpoznajemy u dzieci, których iloraz inteligencji jest mniejszy niż 70 [9].

Metody leczenia specyficznych trudności szkolnych polegają przede wszystkim na oddziaływaniach pedagogicznych, systematycznej pracy z uczniem. Metodą wsparcia farmakologicznego dzieci jest stosowanie preparatów zawierających wysoką dawkę kwasów omega (np. Eye Q).

## PIŚMIENNICTWO:

1. Pużyński S., Wciórka J. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Wyd. II, Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalus” 2000.
2. Gatecki P., Świącicki Ł. Kryteria diagnostyczne z DSM-5. Wyd. Edra Urban&Partner, Wrocław 2015.
3. Dilling-Ostrowska E. Patofizjologia i obraz kliniczny zaburzeń mowy u dzieci, w: *Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób układu nerwowego u dzieci*. Tom IV pod redakcją S. Jóźwiaka, Wyd. Bi Folium 2002.
4. Piłarska E. Zaburzenia mowy u dzieci w: *Neurologia wieku rozwojowego* pod redakcją B. Steinborn, Wyd. PZWL, Warszawa 2017.
5. Wolańczyk T., Gajdzik M. Zaburzenia nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) i zaburzenia hiperkinetyczne w: *Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób układu nerwowego u dzieci*. Tom 11 pod redakcją S. Jóźwiaka, Wyd. Bi Folium 2002.
6. Gilger J.W., i wsp. A twin study of the etiology of comorbidity attention – deficit hyperactivity disorder and dyslexia. *J. Am. Acad. Adolesc. Psychiatry*, 1992, 31.
7. Borkowska A. Nadpobudliwość psychoruchowa w świetle neuropsychologicznej koncepcji R.A. Barkleya, w: Herzyk A., Borkowska A. *Neuropsychologia emocji*. Poglądy, badania, klinika. Wydawnictwo UMCS, Lublin 1999.
8. Pityaratratan N. „Advances in alternative pharmacotherapy of ADHD”. *J. Med. Assoc. Thai*, 2005, 88.
9. Sponek H. Zaburzenia rozwoju uczniów a niepowodzenia szkolne, PWN, Warszawa 1981.

# Skuteczność stosowania probiotyków w zapobieganiu zachorowaniom na atopowe zapalenie skóry

## AUTORZY

**dr n. med. Anna Sadowska-Przytocka**

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik Katedry i Kliniki Dermatologii: prof. dr hab. Zygmunt Adamski

## STRESZCZENIE

W związku ze złożonym patomechanizmem, choroby o podłożu alergicznym/atopowym są z pewnością nadal dużym wyzwaniem dla lekarzy klinicystów. Stąd też dąży się do jak najbardziej szczegółowej identyfikacji czynników modyfikujących przebieg tych chorób, a tym samym mogących korzystnie wpływać na poprawę jakości życia pacjentów. W pracy opisano znaczenie probiotyków w profilaktyce i leczeniu atopowego zapalenia skóry.

## SŁOWA KLUCZOWE

atopowe zapalenie skóry, probiotyki, leczenie



**A**topowe zapalenie skóry (AZS) jest jedną z najczęściej rozpoznawanych zapalnych chorób skóry, zwłaszcza w okresie dziecięcym. Schorzenie jest uwarunkowane genetycznie i charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem z powstawaniem typowych morfologicznie zmian skórnych o morfologii wyprysku, którym towarzyszy zazwyczaj bardzo nasilony świąd skóry. Według różnych źródeł AZS dotyczy 2–10% osób dorosłych i aż 15–30% populacji dziecięcej [1].

Nieustannie trwają badania w zakresie identyfikacji czynników, które mogą odpowiadać za rozwój klinicznych objawów chorób o podłożu alergicznym/atopowym, w tym również AZS, jak też mieć negatywny wpływ na przebieg tych schorzeń. Ze względu na niezwykle zróżnicowanie endotypowe oraz fenotypowe obserwowane m.in. w AZS praktycznie nie ma i nie będzie uniwersalnego podejścia terapeutycznego, stąd też dąży się do indywidualizacji terapii.

Szczególnie wiele uwagi poświęca się w ostatnich latach profilaktyce chorób o podłożu alergicznym/atopowym. Wiele kontrowersji budzą probiotyki oraz ich wpływ na profilaktykę objawów alergii/atopii, zwłaszcza u dzieci.

### **Kombinacja pre- i probiotyku nazywana jest synbiotykiem i wykazuje efekt synergistyczny. Wpływają one na rozwój pożytecznej mikrobioty jelitowej wskutek pobudzania wzrostu probiotyków prebiotykami, hamują także rozwój patogennej flory bakteryjnej jelit.**

Słowo „probiotyk” pochodzi z języka greckiego i oznacza „dla życia”. Zgodnie z definicją FAO/WHO probiotyki są produktami zawierającymi ściśle określone, żywe drobnoustroje, które po zastosowaniu w odpowiednich ilościach wpływają na mikrobiotę organizmu gospodarza i wywierają korzystny wpływ na zdrowie pacjenta [2]. Źródłem probiotyków mogą być zarówno preparaty farmaceutyczne, które są zarejestrowane jako produkty lecznicze lub zgłoszone jako środki spożywcze, jak i produkty fermentowane oraz mleko modyfikowane dla niemowląt [3]. Właściwości probiotyczne wykazują głównie bakterie z rodzaju *Lactobacillus* (m.in. *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. johnsonii*) i rodzaju *Bifidobacterium*, *Streptococcus thermophilus* oraz niepatogenne grzyby drożdżopodobne *Saccharomyces boulardii* [4]. Najlepiej udokumentowaną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ma *L. rhamnosus* GG, nie tylko w odniesieniu do chorób o podłożu alergicznym, ale również w leczeniu m.in. dysfunkcji przewodu pokarmowego u dzieci i osób dorosłych.

Probiotyki są często stosowane razem z prebiotykami. Z kolei prebiotyki są to składniki pożywienia, które nie podlegają trawieniu, ale pobudzają wzrost i/lub aktywność określonych szczepów bakterii jelitowych [3, 5]. Podanie probiotyku z prebiotykiem przyczynia się do przywrócenia równowagi mikrobioty jelitowej. U niemowląt karmionych piersią naturalnym prebiotykiem są oligosacharydy mleka matki. Są one substratem dla bakterii *Bifidobacterium spp.* W przewodzie pokarmowym niemowląt karmionych mlekiem modyfikowanym oraz u dzieci skład mikrobioty jelitowej zbliżony jest do mikrobioty obserwowanej u osób dorosłych, gdzie dominują bakterie z rodzaju *Lactobacillus*. Probiotyczne bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* uważa się za główny czynnik zmniejszający częstość zakażeń u niemowląt karmionych naturalnie, w porównaniu do niemowląt karmionych sztucznie. Dlatego też zaleca się dodawanie do mleka modyfikowanego probiotyków zawierających szczepy bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*. Badania wykazały, że w mikrobiocie przewodu pokarmowego dzieci nieobciążonych alergią częściej występują bakterie z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Natomiast u dzieci z atopią/alergią przeważają bakterie z rodzaju *Clostridium*, pętelki jelitowe i gronkowce [6]. Kombinacja pre- i probiotyku nazywana jest synbiotykiem i wykazuje efekt synergistyczny. Wpływają one na rozwój pożytecznej mikroflory jelitowej wskutek pobudzania wzrostu probiotyków prebiotykami, hamują także rozwój patogennej flory bakteryjnej jelit. Synbiotyki przyczyniają się do zmniejszenia stężenia niepożądanych metabolitów w organizmie, unieczynnienia nitrozoamin i substancji kancerogennych, a także przeciwdziałają procesom gnilnym w jelitach oraz zapobiegają zaparciom i biegunkom o różnej etiologii [6].

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się zjawisku zaburzenia równowagi w zakresie mikrobiomu skóry u chorych na AZS. Ludzka mikrobiota skóry składa się z szeregu mikroorganizmów. Utrzymanie stabilności całego kompleksu warunkuje równowagę pomiędzy właściwościami zasiedlających skórę mikroorganizmów oraz mechanizmów obronnych gospodarza. Jak wiadomo, skóra chorych na AZS jest w zdecydowanie większym stopniu kolonizowana przez *Staphylococcus aureus*, który może w tych przypadkach pełnić rolę superantygeny. Stąd też tak ważne jest utrzymanie prawidłowego mikrobiomu skóry. Pomocne mogą być przy tym emolienty wzbogacone w m.in. metabolity bakterii *Lactobacillus*.

Rola probiotyków w leczeniu atopowego zapalenia skóry nie została jeszcze w pełni wyjaśniona i udowodniona. Jedną z prac na ten temat jest publikacja z ośrodka tajwańskiego. Autorzy szczegółowo ocenili wpływ *Lactobacillus paracasei* (LP) i *Lactobacillus fermentum* (LF) oraz ich mieszaniny na jakość życia, ciężkość choroby oraz poziom markerów immunologicznych u dzieci z AZS.

BEZBOLESNA ELIMINACJA  
GUZKÓW MIĘCZAKA ZAKAŻNEGO



# SOLPHA<sup>®</sup>DERMOL<sup>®</sup>

ZAWIERA 5-PROCENTOWY WODOROTLENEK POTASU



## • Dlaczego warto stosować Solphadermol<sup>®</sup> u dzieci

Stanowi alternatywę dla długotrwałych i bolesnych metod zabiegowych pozbywania się guzków mięczaka zakaźnego (np. tyżeczki, krioterapia, elektrokoagulacja, leczenie chirurgiczne).

Może być stosowany w eliminacji mięczaka zakaźnego u dzieci od 2 lat.

Skraca czas gojenia guzków mięczaka zakaźnego do 4 tygodni. Nieleczona trwa zwykle od 6 do 9 miesięcy.

Może być stosowany u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, po uprzednim leczeniu stanu zapalnego.

Mogą go stosować kobiety w ciąży oraz w okresie karmienia piersią. Należy unikać wtedy kontaktu dziecka z miejscami stosowania preparatu.

Zapewnia wygodną, bezstresową dla dziecka, domową terapię.



CE Wyrób medyczny

1. Według danych rynkowych IMS Poland Ltd Sp. z o.o. za 2015 rok.

Solphadermol<sup>®</sup> – roztwór do usuwania zmian skórnych mięczaka zakaźnego (*Molluscum contagiosum*). **Skład:** 5-procentowy wodorotlenek potasu, woda oczyszczona. **Działanie:** wodorotlenek potasu (KOH) niszczy otoczki tworzone wewnątrzkomórkowo przez wirusy MZ. Dzięki temu wirusy stają się rozpoznawalne dla układu immunologicznego i organizm uruchamia procesy obronne. Pojawia się miejscowy stan zapalny. Wówczas należy przerwać stosowanie roztworu. Wraz z ustępowaniem reakcji zapalnej znikają wykwity mięczaka. **Przeciwwskazania:** nie należy stosować w pobliżu oczu, na guzkach, na których występuje już zapalenie, na błony śluzowe (w ustach oraz na genitaliach), na otwarte rany, zadrapania lub uszkodzoną skórę, do eliminacji brodawek zwykłych, brodawek starczych, znamion, odcisków lub innych zrogowaceń, u niemowląt i dzieci poniżej 2. roku życia, w przypadku tendencji do tworzenia się nadmiaru tkanki bliznowatej (blizn hipertroficzných lub keloidów), u osób z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem działania układu immunologicznego (HIV lub leczonych z użyciem leków tłumiących działanie układu immunologicznego) ze względu na niewystarczające dane w tym zakresie. **Środki ostrożności:** u kobiet karmiących piersią unikaj kontaktu dziecka z miejscami stosowania preparatu, u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (z wypryskiem atopowym), Solphadermol<sup>®</sup> nie powinien być stosowany w ostrych stanach atopowego zapalenia skóry, a jedynie po uprzednim leczeniu przez lekarza. Roztwór zawiera wodorotlenek potasu (kaustyczny potas) i w przypadku nieodpowiedniego stosowania może wywierać efekt żrący. Należy unikać kontaktu preparatu z oczami, zdrową skórą i błonami śluzowymi. Umyć ręce po każdym użyciu. Jeśli Solphadermol<sup>®</sup> dostanie się do oka, na zdrową skórę lub błony śluzowe, należy natychmiast przemyć je dużą ilością wody. **Dawkowanie:** 2 razy dziennie, najlepiej rano i wieczorem. Dotknąć guzków mięczaka płaską częścią szpatułki, a następnie zostawić roztwór do wyschnięcia. Po nałożeniu preparatu na 1-3 guzki szpatułka powinna być ponownie zanurzona w preparacie. Jeśli na guzku mięczaka nie jest widoczna kropelka (wielkość ziarnka piasku), należy ponownie zwilżyć szpatułkę i dotknąć nią guzka. Należy zaprzestać stosowania preparatu w momencie pojawienia się stanu zapalnego wskazującego na proces gojenia. Zapalenie objawia się w postaci zaczerwienienia, które utrzymuje się przynajmniej 12 godzin. Należy zaprzestać stosowania preparatu nie później niż po 14 dniach, nawet jeśli zapalenie nie pojawi się. **Działania niepożądane:** krótkotrwałe podrażnienie skóry, a zwłaszcza zaczerwienienie i uczucie lekkiego pieczenia w miejscu aplikacji. Pojawia się ono natychmiast po zastosowaniu preparatu i zanika po kilku minutach. W przebiegu gojenia mogą powstawać strupy. Sporadycznie: przemijające przebarwienie lub odbarwienie skóry (hipo- lub hiperpigmentacja). Rzadkie: tworzenie się blizn. Ryzyko pojawienia się blizn zwiększa się, gdy guzki mięczaka są drapane lub wyciskane. **Dostępne opakowania:** buteleczka 2 ml roztworu.

SOLPHARM<sup>®</sup>

Dystrybutor:  
Solpharm Sp. z o.o.  
ul. Zakątek 1, 05-270 Marki  
tel. 22 616 28 08  
info@solpharm.pl  
www.solpharm.pl

INFECTOPHARM

Producent:  
InfecToPharm Arzneimittel und Consilium GmbH  
Von-Humboldt Str. 1  
D-64646 Heppenheim, Niemcy  
www.infecToPharm.com

SD/02/2020

Badanie było randomizowaną, podwójnie zaślepią próbą kliniczną. Zbadano 220 dzieci w wieku od pierwszego roku do 18 lat z umiarkowanym i ciężkim przebiegiem AZS. Dzieci w sposób randomizowany były przypisywane do grup otrzymujących LP, LF, LP+LF albo placebo przez trzy miesiące. Następnie oceniano zmiany w nasileniu dolegliwości za pomocą kwestionariuszy SCORAD (SCORe Atopic Dermatitis), FDLQI (Family Dermatology Life Quality Index) oraz CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index). Wykazano, że dzieci, które otrzymały probiotyki, miały mniej punktów według SCORAD niż dzieci z grupy placebo. Różnica ta utrzymywała się nawet 4 miesiące po przerwaniu podawania probiotyków. Także oceny według FDLQI oraz CDLQI przedstawiały się bardziej korzystnie wśród osób otrzymujących probiotyki. W badaniach laboratoryjnych u osób, u których stosowano probiotyki, obserwowano m.in. spadek stężenia IgE oraz TNF-alfa. Dalsze analizy wykazały również, że najlepsze efekty osiągane były u dzieci młodszych niż 12 lat, karmionych piersią powyżej 6 miesięcy oraz uczulonych na roztocza [7].

### **Synbiotyki przyczyniają się do zmniejszenia stężenia niepożądanych metabolitów w organizmie, unieczynnienia nitrozoamin i substancji kancerogennych, a także przeciwdziałają procesom gnilnym w jelitach oraz zapobiegają zaparciom i biegunkom o różnej etiologii.**

Metaanaliza Lee i wsp., dotycząca 21 badań z randomizacją, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z placebo, z udziałem 1898 dzieci w wieku od 1. dnia życia do 13 lat, wykazała większą skuteczność probiotyków w profilaktyce AZS niż w leczeniu [8].

Jedną z ostatnich publikacji na temat wpływu probiotyków na przebieg chorób o podłożu alergicznym jest metaanaliza Cuello-Garcia i wsp. Autorzy wskazują, że suplementacja probiotykami nie zmniejsza ryzyka wystąpienia alergii, ale też nie wyklucza takiej możliwości [9].

Podkreśla się korzystny wpływ probiotyków na zmniejszenie przepuszczalności błony śluzowej jelit na antygeny pokarmowe. Probiotyki stymulują odpowiedź Th1, natomiast hamują Th2. Poprzez pobudzanie limfocytów Th1 stymulują produkcję IL-12, IL-2 oraz INF $\gamma$ , natomiast INF $\gamma$  poprzez hamowanie IL-4 zmniejsza syntezę IgE. Dodatkowo probiotyki pobudzają syntezę IL-10, która ma działanie

przeciwstawne do IgE. Dodatkowo probiotyki dzięki stymulacji wytwarzania TGF- $\beta$  wykazują działanie hamujące odpowiedź Th2, tym samym stymulując tolerancję pokarmową [10].

Uważa się również, że stosowanie niektórych szczepów probiotycznych u dzieci z rozpoznaniem AZS może wpływać na zmniejszenie nasilenia zmian skórnych i przyspieszenie nabywania tolerancji. Dlatego też niektóre mieszanki mlekozastępcze zostały wzbogacone są w szczepy bakterii *Lactobacillus rhamnosus GG* czy *Bifidobacterium lactis*.

Mikrobiota zasiedlająca przewód pokarmowy tworzy różnorodny zespół mikroorganizmów, który stanowi ekosystem jelitowy. Tworzenie mikrobioty jelitowej zaczyna się tuż po narodzeniu. Przewód pokarmowy zasiedlany jest przez bakterie pochodzące od matki i ze środowiska zewnętrznego. Optymalny skład mikrobioty warunkuje poród naturalny i pokarm matki. Udowodniono, że poród drogą cięcia cesarskiego opóźnia kolonizację i mniejsze zróżnicowanie mikrobioty [11].

Wpływ probiotyków na normalizację mikrobiomu człowieka jest jednoznaczny. Konieczne są jednak dalsze badania nad poszczególnymi właściwościami bakterii probiotycznych, możliwościami ich tężenia oraz schematami ich podawania. Potrzebne są dalsze analizy, mogące potwierdzić jednoznaczny wpływ na profilaktykę i leczenie chorób o podłożu alergicznym/atopowym.

#### PIŚMIENNICTWO:

1. Lis-Święty A., Milewska-Wróbel D., Janicka I. Dietary strategies for primary prevention of atopic diseases – what do we know? *Dev Period Med.* 2016;20(1):68–74.
2. FAO/WHO Report Health and Nutritional Properties Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina, 1–4 October 2001.
3. Kamińska E. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania probiotyków na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych u dzieci. *Med. Wieku Rozwoj.* 2012; 3:240–251.
4. Cuello-Garcia C.A., Brożek J.L., Flocchi A., et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):952–961.
5. Koletzko S. Probiotics and Prebiotics for Prevention of Food Allergy: Indications and Recommendations by Societies and Institutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63 Suppl 1:S9–S10.
6. Socha J., Madaliński K., Stolarczyk A. Probiotyki w chorobach przewodu pokarmowego i ich działanie immunomodulujące. *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2000; 3(1):137–140.
7. Wang I.J., Wang J.Y. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after *Lactobacillus* exposure. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(4):779–87.
8. Lee J., Seto D., Bielory L. et al. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin. Immunol.* 2008;121(1):116–121.
9. Cuello-Garcia C.A., Brożek J.L., Flocchi A. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):952–961.
10. Czerwionka-Szaflarska M., Zielińska-Duda H. Probiotyki w profilaktyce i leczeniu chorób alergicznych u dzieci. *Pediatra Polska* 2010; 85, 3: 251–254.
11. Cukrowska B. Probiotyki w profilaktyce i leczeniu chorób alergicznych – przegląd piśmiennictwa. *Standardy Medyczne, Pediatria* 2013; 11: 191–201.

# Zastosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dzieci

## AUTORZY

**lek. Julia Nowowiejska, prof. dr hab. n. med. Iwona Flisiak**

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

## STRESZCZENIE

Miejskowe inhibitory kalcyneuryny (mlk), takrolimus w maści i pimekrolimus w kremie, to leki, które hamują fosfatazę kalcyneuryny, prowadząc do obniżenia aktywacji limfocytów T oraz inhibicji uwalniania prozapalnych cytokin. Jedynym wskazaniem rejestracyjnym tych leków w Polsce, zarówno u dorosłych, jak i dzieci, jest atopowe zapalenie skóry (AZS), jednakże możliwe jest ich stosowanie z dobrym efektem w wielu innych dermatozach. Główną zaletą miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w terapii AZS jest brak działań niepożądanych charakterystycznych dla miejscowych glikokortykosteroidów, również powszechnie stosowanych w tej chorobie. Dzięki temu można aplikować je na wrażliwe okolice i stosować nawet przez długi okres. Aktualnie uważa się, że pogląd o zwiększonym ryzyku wystąpienia raków skóry i chłoniaków w wyniku stosowania mlk jest nieuzasadniony.

## SŁOWA KLUCZOWE

inhibitory kalcyneuryny, takrolimus, pimekrolimus, chłoniak, atopowe zapalenie skóry



**A**topowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry o charakterze nawrotowym, zwykle rozpoczynającą się we wczesnym dzieciństwie. Szacuje się, że dotyczy około 15–25% populacji dziecięcej. U 45% dzieci chorych na AZS pierwsze objawy pojawiają się do 6. m.ż., a u ok. 60% przed ukończeniem 1. r.ż. Patogeneza AZS jest złożona, a uczestniczą w niej czynniki genetyczne, immunologiczne, środowiskowe i psychosomatyczne. Podstawowym zaburzeniem prowadzącym do powstawania objawów klinicznych jest defekt bariery naskórkowej, co skutkuje suchością skóry, kolonizacją jej przez drobnoustroje oraz penetracją alergenów w głąb skóry [1–4].

AZS cechuje się zróżnicowaną morfologią oraz lokalizacją wykwitów zależnie od wieku pacjenta. U niemowląt zmiany skórne przybierają postać grudkowo-wysiękową na rumieniowym podłożu, często zlokalizowane są na twarzy, płatkach uszu, w obrębie skóry owłosionej głowy oraz na powierzchniach wyprostnych kończyn, a bardzo rzadko w okolicy pieluszkowej. U młodszych dzieci zmiany przyjmują postać wykwitów rumieniowo-grudkowych, często z towarzyszącą lichenifikacją. Lokalizują się one w okolicy dołów podkolanowych, łokciowych, powierzchniach grzbietowych rąk i stóp oraz na skórze twarzy i szyi. U młodzieży obserwuje się zwykle zmiany skórne o charakterze wypryskowym, podobnie jak w młodszej grupie wiekowej lokalizujące się w okolicach zgięciowych oraz twarzy, szyi i grzbietowych powierzchniach rąk. Zmianom towarzyszy zwykle świąd, co skutkuje intensywnym drapaniem skóry przez pacjenta i powstawaniem przeczosów, nadżerek i strupów, z możliwością rozwoju wtórnego nadkażenia bakteryjnego [1–4].

### **Atopowe zapalenie skóry to jedyne wskazanie rejestracyjne miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w Polsce zarówno u dzieci, jak i dorosłych.**

Rozpoznanie AZS ustala się na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego, opierając się na czterech kryteriach większych i dwudziestu trzech kryteriach mniejszych Hanifina i Rajki, przy czym do rozpoznania konieczne jest spełnienie przynajmniej trzech kryteriów większych i trzech mniejszych. Ważną skalą oceniającą nasilenie procesu chorobowego w AZS jest skala SCORAD (*Severity Scoring of Atopic Dermatitis*) [1, 2].

W terapii AZS zastosowanie znajduje szereg preparatów do stosowania miejscowego, które dobiera się zależnie od wieku dziecka, stopnia nasilenia zmian skórnych i chorób współtowarzyszących. Nie bez znaczenia

pozostaje także prawidłowa, codzienna pielęgnacja skóry, która powinna być przeprowadzana zawsze, niezależnie od wieku i stopnia nasilenia zmian skórnych [1, 2].

Jedną z opcji terapeutycznych AZS, która cechuje się dużą skutecznością i dobrym profilem bezpieczeństwa, a jednocześnie relatywnie niewielkimi działaniami niepożądanymi, są miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK).

### **Inhibitory kalcyneuryny**

Inhibitory kalcyneuryny (CI, ang. *calcineurin inhibitors*) to substancje wiążące się z cytoplazmatycznym białkiem FK-506, co prowadzi do powstania kompleksu hamującego fosfatazę kalcyneuryny i skutkuje obniżeniem aktywności limfocytów T i mastocytów oraz hamowaniem uwalniania prozapalnych cytokin [5, 6]. Preparaty zawierające inhibitory kalcyneuryny mogą występować w postaci tabletek lub kapsułek do stosowania doustnego oraz koncentratu do sporządzania roztworów do infuzji i w tych postaciach działają ogólnoustrojowo, wywierając wpływ immunosupresyjny [7, 8, 9]. Ponadto leki te występują w postaci maści lub kremów do bezpośredniej aplikacji na skórę, wówczas działają przeciwzapalnie, immunomodulująco i przeciwświądowo, dzięki czemu znalazły szerokie zastosowanie w dermatologii [1, 6].

Do inhibitorów kalcyneuryny przeznaczonych do stosowania miejscowego należą takrolimus i pimekrolimus. Takrolimus dostępny jest w postaci maści w stężeniu 0,1% i 0,03%, a pimekrolimus w postaci 1% kremu [10, 11]. Oba leki zostały zatwierdzone przez FDA (*Food and Drug Administration*) do leczenia AZS odpowiednio w 2000 i 2001 roku [12].

Warto wspomnieć, iż cyklosporyna A, która również jest inhibitorem kalcyneuryny, także znalazła zastosowanie w terapii AZS, jednak podawana jest w postaci doustnej, a w Polsce nie jest u dzieci zarejestrowana w tym wskazaniu (posiada rejestrację wyłącznie u osób dorosłych). Stosowana jest jednak u dzieci poza wskazaniami rejestracyjnymi („off-label”) w przypadku ciężkiego nasilenia choroby (SCORAD > 50) [13].

### **Wskazania i przeciwwskazania do stosowania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny**

W Polsce miejscowe inhibitory kalcyneuryny posiadają rejestrację jedynie do stosowania w leczeniu AZS. Pimekrolimus i takrolimus w stężeniu 0,03% jest przeznaczony do leczenia dzieci po 2. r.ż., a takrolimus w stężeniu 0,1% po 16. r.ż. [10, 11]. Tak samo jest w innych krajach Europy i Stanach Zjednoczonych, natomiast w Rosji leki te są dopuszczone do stosowania już u niemowląt [14]. Takrolimus zarejestrowany jest do leczenia postaci umiarkowanej do ciężkiej AZS, natomiast pimekrolimus postacią tagodnej do umiarkowanej [10, 11].

Inhibitory kalcyneuryny charakteryzują się skutecznym działaniem terapeutycznym i są zazwyczaj dobrze tolerowane przez pacjentów. Z tego powodu stosuje się je również poza ich wskazaniami rejestracyjnymi „off-label”, w innych dermatozach takich jak: łuszczyca, bielactwo, liszaj twardzinowy, liszaj płaski, twardzina ograniczona, tojetokowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, przewlekły wyprysk rąk czy toczень rumieniowaty układowy [15]. Należy jednak pamiętać, że w przypadku przepisywania tych preparatów na schorzenie nieobjęte rejestracją lub pacjentowi w wieku niższym niż określony w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) konieczne jest pobranie od pacjenta lub jego rodzica pisemnej zgody.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL przeciw-wskazaniem do zastosowania młk jest nadwrażliwość na substancję czynną lub makrolidy [10, 11]. Innymi przeciwwskazaniami, które można znaleźć w literaturze, są: ciąża, karmienie piersią, infekcje i nowotwory skóry oraz stan erytrodermii [15]. Preparatów tych nie zaleca się stosować pod okluzją [15]. Według ChPL leków tych nie należy aplikować na błony śluzowe [10, 11]. Odnośnie do wpływu promieniowania UV na terapię młk istnieje wiele sprzecznych doniesień. W niektórych źródłach nie zaleca się stosowania młk w okresie fototerapii [15], a u chorych aplikujących młk na skórę wskazana jest ochrona przeciwsłoneczna [16]. Jednocześnie istnieją badania potwierdzające skuteczność terapii łączonych młk z fototerapią w niektórych wskazaniach dermatologicznych [17].

## Działania niepożądane stosowania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego bardzo częstym działaniem niepożądanym po zastosowaniu młk jest pieczenie skóry w miejscu aplikacji, które zwykle jednak mija po kilku dniach stosowania. Do częstych skutków ubocznych stosowania zalicza się świąd, podrażnienie i rumień skóry oraz zakażenia (np. zapalenie mieszków włosowych). Niezbyt często obserwuje się obrzęk, łuszczenie i ból w miejscu aplikacji [10, 11]. Jedno z badań analizujących działania niepożądane młk nie wykazało istotnych różnic w częstości działań niepożądanych między takrolimusem a pimekrolimusem [18]. Ogólnoustrojowa absorpcja młk po zastosowaniu miejscowym jest znikoma, nie udowodniono, by leki te ulegały kumulacji w organizmie, dlatego też istnieje bardzo niewielkie prawdopodobieństwo wywołania immunosupresji [19, 20, 21].

Powszechnie znane są obawy przed podwyższonym ryzykiem rozwoju raków skóry i chłoniaków po zastosowaniu młk zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa tych leków wywołują się najpewniej z obserwacji poczynionych u osób

po transplantacji narządów, będących konstytutywnie na leczeniu immunosupresyjnym, a u których rozwijają się raki skóry [6]. Należy jednak wziąć pod uwagę, że takim pacjentom leki immunosupresyjne, w tym inhibitory kalcyneuryny, podawane są systemowo, a nie w postaci miejscowej. W literaturze podejmowany był także problem potencjalnie zwiększonego ryzyka zachorowania na chłoniaki [6, 18, 22]. Obecnie uważa się jednak, że takie poglądy są nieuzasadnione [20, 23]. Przede wszystkim wiele badań dotyczących rozwoju nowotworów po zastosowaniu młk przeprowadzanych było na myszach, które mają cieńszą skórę i delikatniejszą barierę naskórkową, toteż nie można bezpośrednio, z pełnym przekonaniem, przekładać wyników takich badań na warunki ludzkiego organizmu [20]. Wiadomo jest także, że AZS samo w sobie stwarza podwyższone ryzyko rozwoju chłoniaków u takich pacjentów [18, 22]. Przy tym należy mieć na uwadze, że początkowe stadia chłoniaków mają często bardzo niespecyficzny obraz kliniczny.

## Miejscowe inhibitory kalcyneuryny są wartościową alternatywą dla miejscowych glikokortykosteroidów w leczeniu AZS, gdyż nie powodują skutków ubocznych charakterystycznych dla tej grupy preparatów i nie generują zjawiska tachyfilaksji.

Zmiany skórne mogą mieć charakter rumieniowy, rumieniowo-łuszczący, więc mogą przypominać AZS, co w niektórych przypadkach może skutkować błędną diagnozą. W piśmiennictwie opisywane są przypadki, gdy obserwowane zmiany od początku mogły być w rzeczywistości chłoniakiem, a pierwotnie były rozpoznane i leczone jako AZS, co może sugerować, że właściwy odsetek chłoniaków powstających na podłożu AZS jest w istocie jeszcze niższy [18]. W pracy Siegfried i wsp. z 2016 roku dokonano zbiorczej analizy wielu artykułów przeglądowych oraz metaanaliz dotyczących domniemanego zwiększonego ryzyka chłoniaków po zastosowaniu młk – jednak nie znaleziono dowodów na taki związek przyczynowo-skutkowy [24]. Pierwsze badanie oceniające ryzyko wystąpienia chłoniaków i raków skóry u dzieci stosujących takrolimus, pimekrolimus i miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) – JOELLE przeprowadził w 2018 r. Castellsague i wsp. Zaobserwowano wówczas podwyższone ryzyko chłoniaków u dzieci, u których aplikowany był takrolimus i pimekrolimus. Jednocześnie

ze względu na niskie wartości współczynnika zapadalności oznacza to, że nawet jeśli istnieje związek przyczynowy, jest to mimo wszystko niski stopień podwyższonego ryzyka dla poszczególnych chorych. W tym samym badaniu obserwowano jeszcze mniejszy związek z czerniakiem oraz nieczerniakowymi nowotworami skóry, przy czym przedział ufności dla szacowanych parametrów był szeroki, zwłaszcza dla grupy dzieci, co świadczy o niskiej precyzji [22].

Na zakończenie rozważań dotyczących młk należy wspomnieć, iż ogólna częstość występowania nowotworów złośliwych (raków skóry i chłoniaków) u pacjentów leczonych młk wcale nie jest wyższa, a nawet znacznie niższa, niż w populacji ogólnej, a w konsensusach Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczących leczenia AZS i łuszczycy, gdzie poruszany jest temat stosowania tych leków, podkreśla się ich skuteczność i bezpieczeństwo i nie figuruje informacja o potencjalnym ryzyku kancerogenezy [6, 16, 25]. Poza nowotworami nie ma również doniesień wskazujących na zwiększone ryzyko infekcji o charakterze ogólnoustrojowym ani też miejscowym o podłożu bakteryjnym, wirusowym czy grzybiczym po aplikacji młk [6]. Jednocześnie młk nie wpływają także negatywnie na odpowiedź odpornościową generowaną przez szczepienia ochronne, zwykle podawane w wieku dziecięcym [26].

## Stosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w AZS u dzieci

Atopowe zapalenie skóry to jedyne wskazanie rejestracyjne miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w Polsce zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Leki te uwzględnione są w rekomendacjach terapeutycznych AZS Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, gdzie figurują jako opcja terapeutyczna do rozważenia z wyboru w miejscowym leczeniu AZS, przy czym pimekrolimus w postaci łagodnej do umiarkowanej, a takrolimus w umiarkowanej do ciężkiej [16].

Piśmiennictwo podaje, iż takrolimus cechuje się szybszym i silniejszym działaniem przeciwzapalnym oraz przeciwsłabym w porównaniu do pimekrolimusu [15, 16]. Jednocześnie pimekrolimus lepiej wchłania się przez skórę, a słabiej do krwiobiegu, gdyż charakteryzuje się wielokrotnie większą lipofilnością [15]. Pimekrolimus ma słabsze działanie immunosupresyjne od takrolimu, dlatego też w preparatach leczniczych występuje w wyższym od niego stężeniu – 1%. Takrolimus posiada także dodatkowe właściwości, a mianowicie działanie przeciugrzybiczne przeciwko drożdżakom z rodzaju *Malassezia*, działanie hamujące komórki Langerhansa oraz wpływ na zmniejszenie kolonizacji skóry gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*) u pacjentów z AZS [10, 27]. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny

posiadają także inne właściwości korzystne zwłaszcza w terapii AZS: poprawiają funkcję bariery naskórkowej oraz zwiększają grubość i stopień nawilżenia skóry atopowej [10]. Istnieją doniesienia, że takrolimus wywiera działanie dokładnie odwrotne do miejscowych glikokortykosteroidów, a mianowicie prowadzi do zwiększenia produkcji kolagenu, co powoduje zwiększenie grubości skóry, a nawet redukcję atrofii skóry spowodowanej uprzednią aplikacją glikokortykosteroidów [12, 28, 29].

Biorąc pod uwagę, iż AZS jest chorobą przewlekłą i nawrotową o wieloletnim przebiegu, wymagającą długotrwałej terapii, leki stosowane u takich pacjentów powinny cechować się niskim ryzykiem działań niepożądanych. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny są wartościową alternatywą dla miejscowych glikokortykosteroidów w leczeniu AZS, gdyż nie powodują skutków ubocznych charakterystycznych dla tej grupy preparatów i nie generują zjawiska tachyfilaksji [6]. Nie wywierają hamującego wpływu na syntezę kolagenu, nie prowadzą do ścięnięcia naskórka ani rozszerzenia naczyń krwionośnych, a także nie uszkadzają bariery skórnej. Ponadto nie zwiększają ryzyka rozwoju zaćmy ani jaskry [16]. Dzięki temu można je aplikować bezpiecznie na każdą okolicę ciała, włącznie z twarzą, szyją, okolicami anogenitalnymi i zgięciowymi, nawet na rozległe powierzchnie [15, 19], co jest ryzykowne w przypadku miejscowych glikokortykosteroidów. Są także bezpieczniejszą opcją terapeutyczną dla pacjentów niestosujących się do zaleceń lekarskich [21].

Sitę działania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny porównuje się do glikokortykosteroidów o średniej mocy [2]. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny stosuje się przeważnie dwa razy dziennie w okresie zaostrzenia AZS aż do momentu ustąpienia stanu zapalnego [16]. Niektórzy badacze sugerują użycie kremu preferencyjnie w stosunku do maści na zmiany na twarzy u dzieci w wieku szkolnym, by uniknąć wrażenia tłustej, świecącej skóry [21]. Ponadto młk można stosować w formie terapii proaktywnej (podtrzymującej) dwa razy w tygodniu w okresie remisji zmian na miejsca uprzednio objęte zmianami chorobowymi [15]. Badania donoszą, że takie postępowanie jest uzasadnione, gdyż w AZS nawet w skórze makroskopowo wolnej od zmian chorobowych stwierdza się cechy uszkodzenia bariery naskórkowej i stan zapalny [6]. Taka terapia prowadzi do zmniejszenia częstości zaostrzeń AZS, wydłużenia czasu do pojawienia się pierwszego zaostrzenia choroby oraz wpływa na poprawę jakości życia pacjentów, a nawet powoduje obniżenie kosztów leczenia [16]. Najczęstszym objawem niepożądanym młk jest przemijające uczucie pieczenia w miejscu aplikacji. Schłodzenie młk w lodówce 15–20 minut przed zastosowaniem lub aplikacja młk łącznie z preparatem nawilżającym może zmniejszyć nieprzyjemne pieczenie [21]. Istnieją doniesienia o skutecznej redukcji objawów pieczenia

**Protopic<sup>®</sup>**  
(takrolimus 0.03%, 0.1% maść)

**Na zaufanie pracuje się latami**



**Redukuje stan zapalny w przebiegu AZS  
i zapobiega kolejnym zaostrzeniom<sup>1,2</sup>**

- Skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzone w badaniach klinicznych z udziałem ponad 20 000 pacjentów<sup>3</sup>
- Oryginalna terapia rekomendowana w europejskich i amerykańskich wytycznych leczenia AZS<sup>4,5</sup>
- Doświadczenie kliniczne – od 2003 roku na rynku polskim, ponad 2,7 mln sprzedanych opakowań<sup>6</sup>



(takrolimus 0.03%, 0.1% maść)

EO® Europe+ PROTOPIC® 103/grudzień 2019 © Wszystkie wykorzystane znaki towarowe należą do LEO® Pharma A/S



po aplikacji MLK za pomocą aspiryny w postaci doustnej, jednak postępowanie takie nie jest zalecane u dzieci [6].

Jak już wspomniano, zgodnie z ChPL takrolimus w stężeniu 0,03% i pimekrolimus są zarejestrowane dopiero powyżej 2. r.ż., a takrolimus w stężeniu 0,1% powyżej 16. r.ż. Jednakże w praktyce klinicznej stosuje się oba leki u młodszych dzieci. Istnieją liczne doniesienia o wysokiej skuteczności u dzieci poniżej 2. r.ż., a nawet w grupie niemowląt z AZS oraz tojetokowym zapaleniem skóry [14, 21]. Wykazano skuteczność MLK zarówno w krótkoterminowej terapii w okresie zaostrzenia AZS, jak również długoterminowej przerywanej terapii choroby celem zapobiegania zaostrzeniom [21]. Co ciekawe, pomimo iż takrolimus w stężeniu 0,1% cechuje się większą siłą działania niż w stężeniu 0,03%, wcale nie wiąże się to z większym ryzykiem działań niepożądanych po jego aplikacji [21].

## Wnioski

W Polsce do leczenia AZS u dzieci zarejestrowane są dwa miejscowe inhibitory kalcyneuryny: takrolimus w formie maści oraz pimekrolimus w postaci kremu. Leki te mogą być również stosowane z powodzeniem w wielu innych chorobach skóry poza rejestracją, w różnych grupach wiekowych. W takich przypadkach trzeba pamiętać o uzyskaniu pisemnej zgody od pacjenta i/lub jego rodziców. W AZS miejscowe inhibitory kalcyneuryny stanowią bezpieczną alternatywę dla mGKS. Preparaty te wykazują wysoką skuteczność terapeutyczną, są dobrze tolerowane przez pacjentów i mogą być bezpiecznie stosowane nawet w terapii ciągłej przez wiele miesięcy. Są zalecane zarówno w polskich, jak i zagranicznych rekomendacjach leczenia AZS. Doniesienia o zwiększonym ryzyku raków skóry i chłoniaków związanych z ich stosowaniem są obecnie postrzegane jako nieuzasadnione.

## PIŚMIENNICTWO:

- Nowowiejska J., Flisiak I. Atopowe zapalenie skóry u niemowląt. Postępy neonatologii 2020; 26: 55–60.
- Flisiak I. (red.). Praktyczny przewodnik po atopowym zapaleniu skóry u dzieci. Forum Media Polska Sp. z o.o., Poznań 2016: 1–64.
- Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012; 26: 1045–1060.
- Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32: 657–682.
- Guenther L., Lynde C., Poulin Y. Off-label use of topical calcineurin inhibitors in Dermatologic disorders. J Cutan Med Surg. 2019; 23: 275–34 S.
- Czarnecka-Operacz M., Jenerowicz D. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis – an update on safety issues. J Dtsch Dermatol Ges. 2012; 10(3): 167–72.
- Charakterystyka produktu leczniczego: Prograf kapsutki: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Prograf\\_kaps\\_tw\\_0\\_5\\_1\\_5.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Prograf_kaps_tw_0_5_1_5.pdf)
- Charakterystyka produktu leczniczego Prograf roztwór do wstrzykiwań: Prograf [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi0\\_MSb1\\_DtAhUkQkEAHcO0BIAQFJA-AegQIAxAC&url=https%3A%2F2Fpub.rejestrymedyczne.csio.gov.pl%2Fpobieranie.ashx%3Ftype%3D8987-c&usq=AOvVaw0DMbzxK-pL-lyr\\_\\_Ty\\_bo9](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi0_MSb1_DtAhUkQkEAHcO0BIAQFJA-AegQIAxAC&url=https%3A%2F2Fpub.rejestrymedyczne.csio.gov.pl%2Fpobieranie.ashx%3Ftype%3D8987-c&usq=AOvVaw0DMbzxK-pL-lyr__Ty_bo9)
- Charakterystyka produktu leczniczego Envarsus: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Envarsus.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Envarsus.pdf).
- Charakterystyka produktu leczniczego Protopic: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160919135922/anx\\_135922\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160919135922/anx_135922_pl.pdf).
- Charakterystyka produktu leczniczego Elidel: [https://www.mylan.com.pl/-/media/mylanpl/documents/chpl-2018/elidel\\_chpl\\_09.09.2014.pdf?la=pl-pl](https://www.mylan.com.pl/-/media/mylanpl/documents/chpl-2018/elidel_chpl_09.09.2014.pdf?la=pl-pl).
- Papier A., Strowd L.C. Atopic dermatitis: a review of topical nonsteroid therapy. Drugs Context. 2018; 7: 212 521.
- Charakterystyka produktu leczniczego Cycloid: [http://leki.urpl.gov.pl/files/27\\_Cycloid\\_spc\\_100\\_mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/27_Cycloid_spc_100_mg.pdf).
- Luger T., Boguniewicz M., Carr W. et al. Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. Pediatr Allergy Immunol. 2015; 26: 306–315.
- Szepietowski J., Baran W. Zasady leczenia miejscowego: inhibitory kalcyneuryny In: Terapia w dermatologii. PZWL Warszawa 2019: 26–28.
- Nowicki R.J., Trzeciak M., Kaczmarek M. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia. Przegl Dermatol 2019; 106: 354–371.
- Czajkowski R., Placek W., Flisiak I., Krasowska D., Maj J., Marchlewicz M. et al. Vitiligo. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Przegląd Dermatologiczny 2019; 106(1): 1–15.
- Cury Martins J., Martins C., Aoki V., Gois A.F., Ishii H.A., da Silva E.M. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 2015:CD009864.
- Silny W., Czarnecka-Operacz M. Skuteczność i bezpieczeństwo miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Przegl Dermatol 2009; 96: 99–103.
- Ohtsuki M., Morimoto H., Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: Review on safety and benefits. The Journal of dermatology 2018; 45: 936–942.
- Fiorillo L., Marcoux D., Ramien M. Contemporary Role of Topical Calcineurin Inhibitors: A Pediatric Dermatology Perspective. J Cutan Med Surg. 2019; 23: 115–18 S.
- Castellsague, J., Kuiper J.G., Pottegård A., Anveden Berglind I., Dedman D., Gutierrez L.C. et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (JOELLE study). Clinical epidemiology 2018; 10: 299–310.
- Margolis D.J., Hoffstad O., Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. Dermatology 2007; 214: 289–295.
- Siegfried E.C., Jaworski J.C., Kaiser J.D., Hebert A.A. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. BMC Pediatr. 2016; 16: 75.
- Reich A., Adamski A., Chodorowska G., Łuszczycyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycyca łagodna. Przegl Dermatol 2018; 105: 225–243.
- Sigurgeirsson B., Boznanski A., Todd G., Vertruyen A., Schuttelaar M.L., Zhu X., Schauer U., Qaundah P., Poulin Y., Kristjansson S., von Berg A., Nieto A., Boguniewicz M., Paller A.S., Dakovic R., Ring J., Luger T. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. Pediatrics. 2015; 135(4): 597–606.
- Nowicki R. Topical use of tacrolimus in the treatment of skin diseases. Przew Lek 2005; 8: 70–75.
- Kyllönen H., Remitz A., Mandelin J.M., Elg P., Reitamo S. Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2004; 150(6):1174–81.
- Murrell D.F., Calvieri S., Ortonne J.P., Ho V.C., Weise-Riccardi S., Barbier N., Paul C.F. A randomized controlled trial of pimecrolimus cream 1% in adolescents and adults with head and neck atopic dermatitis and intolerant of, or dependent on, topical corticosteroids. Br J Dermatol. 2007; 157(5): 954–9.

# Co nowego w leczeniu padaczki u dzieci?

## AUTOR

**prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn**

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

## STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono informacje na temat postępów w leczeniu padaczki wieku rozwojowego. Lata dziewięćdziesiąte XX wieku były okresem, w którym do leczenia padaczki włączono wiele nowych leków. U progu trzeciej dekady XXI wieku dysponujemy niemałą liczbą leków przeciwpadaczkowych. Niektóre z nich pojawiły się w ciągu ostatnich dwóch, trzech lat. Te najnowsze leki zaakceptowano do leczenia padaczki dzieci po przeprowadzeniu wielu badań klinicznych w tej grupie wiekowej. Oprócz tego istnieje możliwość leczenia padaczki przy wykorzystaniu metod chirurgicznych, neuromodulacji oraz przeżywającej swój renesans diety ketogennej.

## SŁOWA KLUCZOWE

leki przeciwpadaczkowe, dieta ketogenna, leczenie nefarmakologiczne, padaczka

**P**adaczka jest jednym z najczęstszych zespołów chorobowych, z jakimi spotyka się w codziennej pracy lekarskiej neurolog dziecięcy. W znakomitej większości, bo aż u ponad 60–70% chorych, po zastosowaniu odpowiedniej terapii przeciwpadaczkowej możemy obserwować ustąpienie lub znaczną redukcję liczby napadów padaczkowych. W wyborze odpowiedniego sposobu leczenia opieramy się na standardach przygotowywanych przez towarzystwa naukowe, opiniach ekspertów, wynikach badań klinicznych, charakterystykach produktów leczniczych, metaanalizach i często na własnych doświadczeniach. Metody terapeutyczne możliwe do wykorzystania w padaczce wieku rozwojowego u progu trzeciej dekady XXI wieku są różnorodne.

Po rozpoznaniu padaczki staramy się indywidualizować dobór odpowiedniego sposobu leczenia w zależności od wieku pacjenta, rodzaju napadów, współistniejących chorób, stosowanych leków. Wybór odpowiedniego sposobu leczenia zależy także od etiologii padaczki. W 2017 r. Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (MLPP) zaproponowała nową klasyfikację napadów padaczkowych i padaczek, w której wyraźnie podkreślono potrzebę poszukiwania czynników etiologicznych. Ich poznanie może znacznie ułatwić dobór odpowiedniego leczenia [1].

Obecnie mamy możliwość korzystania zarówno z farmakologicznych, jak i nefarmakologicznych metod leczenia padaczki. Terapia nefarmakologiczna obejmuje leczenie chirurgiczne, dietetyczne i neuromodulujące. Takie formy leczenia są nie tylko zarezerwowane do leczenia tzw. lekoopornych postaci padaczki [2].

## Leczenie farmakologiczne padaczki

Wybór farmakologicznego sposobu leczenia, tj. zastosowanie odpowiedniego leku przeciwpadaczkowego (LPP), polega przede wszystkim na dokładnym ustaleniu rodzaju napadu czy zespołu padaczkowego. Wybieramy na początku leczenia tzw. leki pierwszorzutowe, a w razie trudności w opanowaniu napadów zmieniamy leczenie na inny lek. W następnym etapie, tj. przy braku skuteczności drugiego leku lub jego nietolerancji, kojarzymy LPP w oparciu o wskazania do ich zastosowania, znajomość ich mechanizmów działania i wchodzenia w interakcje lekowe.

W tabeli nr 1 podano zasady i przykłady wyboru LPP w zależności od ich potwierdzonej skuteczności w odpowiednim rodzaju napadów czy zespołów padaczkowych [2].

Lista wymienionych w tabeli 1 leków oczywiście zmienia się, ewoluuje. Dzięki prowadzonym badaniom klinicznym w populacji dzieci z lekooporną padaczką możemy



korzystać w ich leczeniu z nowych preparatów. I tak w 2018 r. w USA FDA zezwoliła na stosowanie pochodnych fitokannabinoidów, tj. kanabidiolu (cannabidiol-CBD) w formie zawiesiny w oleju sezamowym w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Dravet (ZD) i Lennox-Gastaut (ZLG) u dzieci powyżej 2. r.ż. Zarówno ZD i ZLG, należące do grupy tzw. encefalopatii padaczkowych, charakteryzują się występowaniem różnych lekoopornych napadów padaczkowych oraz niepełnosprawnością intelektualną. CBD okazał się skuteczny w tłumieniu napadów drgawkowych i napadów padaczkowych potężonych z upadkiem. Zawsze był stosowany jako lek dodany. Potwierdziły to prowadzone badania kliniczne w grupie chorych z ZD i ZLG [3–5]. W przypadku chorych z rozpoznaniem ZD, stosując dawkę 20 mg/kg/dobę, w ciągu 14 tygodni uzyskano 39% redukcję liczby napadów w porównaniu do 13% redukcji w grupie placebo. Natomiast ustąpienie 50% napadów obserwowano w grupie 43% chorych vs. 27% w grupie otrzymującej placebo [5]. W grupie chorych z rozpoznaniem ZLG średnia redukcja liczby napadów (atonicznych, tonicznych, toniczno-klonicznych) prowadzących do upadków wynosiła 43,9% w porównaniu do grupy placebo z redukcją liczby napadów wynoszącą 21,8% [3].

Europejska Agencja Leków (EMA) zatwierdziła stosowanie tego leku pod nazwą Epidiolex w 2019 r. w takich samych wskazaniach, jak podała FDA. Na podstawie obserwacji w badaniach klinicznych ustalono też dawkowanie CBD. Na początku terapii stosuje się dawki 5 mg/kg/dobę, które można zwiększać do 10 mg/kg/dobę, a nawet do 20 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych.

---

**Wybór farmakologicznego sposobu leczenia, tj. zastosowanie odpowiedniego leku przeciwpadaczkowego (LPP), polega przede wszystkim na dokładnym ustaleniu rodzaju napadu czy zespołu padaczkowego.**

---

W czasie prowadzonych badań klinicznych obserwowano następujące objawy niepożądane: senność, biegunkę, zmniejszenie apetytu i wymioty. Senność była skutkiem jednoczesnego stosowania klobazamu i farmakodynamicznej interakcji z aktywnym metabolitem

**Tab. 1.** Charakterystyka skuteczności leków przeciwpadaczkowych stosowanych u dzieci i młodzieży [2]

| Wszystkie typy napadów i zespołów padaczkowych | Wszystkie typy napadów z wyjątkiem napadów nieświadomości | Napady ogniskowe i wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne | Napady nieświadomości | Zespoły padaczkowe                                                                  |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Kwas walproinowy (VPA)                         | Fenobarbital (PB)                                         | Karbamazepina (CBZ)*                                     | Etosuksymid (ESM)     | Styrypentol (STR) (zespół Dravet)                                                   |
| Benzodiazepiny (BZP)                           | Prymidon (PRM)                                            | Fenytoina (PHT)*                                         |                       | Sultiam (padaczka z ciągłymi wyładowaniami iglica-fala we śnie wolnofalowym – CSWS) |
| Lamotrygina (LTG)**                            |                                                           | Okskarbazepina (OXC)*                                    |                       | Wigabatryna (VGB) (zespół Westa – TSC)                                              |
| Topiramata (TPM)?                              |                                                           | Wigabatryna (VGB)*                                       |                       | Rufinamid (RUF)*** (zespół Lennox-Gastaut)                                          |
| Felbamat (FBM)?                                |                                                           | Gabapentyna (GBP)*                                       |                       | Kanabidiol (CBD) (zespół Dravet i Zespół Lennox-Gastaut)                            |
| Zonisamid (ZNS)?                               |                                                           | Tiagabina (TGB)*                                         |                       | Fenfluramina (zespół Dravet)                                                        |
| Lewetyracetam (LEV)?                           |                                                           | Pregabalina (PGB)*                                       |                       |                                                                                     |
|                                                |                                                           | Esikarabazepia (ESL)                                     |                       |                                                                                     |
|                                                |                                                           | Lakozamid (LCM)                                          |                       |                                                                                     |
|                                                |                                                           | Brywaracetam (BRV)                                       |                       |                                                                                     |
|                                                |                                                           | Peramapanel (PER)                                        |                       |                                                                                     |

W tabeli podane także międzynarodowe skróty LPP

\* Mogą zaostrzać napady miokloniczne i napady nieświadomości

\*\* LTG może nasilać napady miokloniczne (szczególnie w zespole Dravet)

\*\*\* Aktualne wskazania – zespół Lennox-Gastaut.

? Nie ma wystarczających badań EBM (evidence based medicine)

klobazamu (tj. N-desmetyloklobazamu), którego stężenie zwiększało się nawet pięciokrotnie podczas jednoczesnego stosowania z CBD [6]. Poza tym obserwowano wzrosty aktywności aminotransferaz w przypadku łącznego podawania CBD z kwasem walproinowym (VPA). Zmniejszenie dawek VPA wiązało się w tych sytuacjach z normalizacją prób wątrobowych [3, 4, 7].

Możliwości stosowania CBD są także badane w innych lekoopornych postaciach padaczki wieku dziecięcego: stwardnieniu guzowatym, napadach zgięciowych w przebiegu zespołu Westa, innych encefalopatiach padaczkowych związanych z mutacjami w genie CDKL5, KCNT1 (związanego z padaczką ogniskową z migrującymi ogniskami), a także w zespole Doose'a, zespole Dup15q i padaczki w przebiegu zespołu Sturge-Webera [7].

**Mechanizm działania CBD jest prawdopodobnie wieloraki i wiąże się z redukcją nadmiernego pobudzenia neuronalnego, antagonizmem z białkiem G i modulacją wychwyty adenozy. W Polsce lek ten nie jest refundowany.**

Mechanizm działania CBD jest prawdopodobnie wieloraki i wiąże się z redukcją nadmiernego pobudzenia neuronalnego, antagonizmem z białkiem G i modulacją



## Wyprysk kontaktowy, pokrzywka i świąd u dzieci – najnowsze wytyczne diagnozowania i leczenia

Prowadzący

**Prof. dr hab. n. med.  
Radosław Śpiewak**

DATA STARTU  
**26.02.2021**

CZAS TRWANIA  
**3 miesiące**

CERTYFIKAT  
**tak**

FORMA KSZTAŁCENIA  
**online**

wychwytu adenozyiny [8]. W Polsce lek ten nie jest refundowany. Produkowany jest przez firmę GW Pharma.

Nowym, zaakceptowanym w Europie lekiem do leczenia ZD jest styrypentol (STP). Zarejestrowany jest pod nazwą Diacomit (firmy Biocodex), do łącznego podawania z VPA i klobazamem. Ostatnio także amerykańska FDA wydała zgodę na jego stosowanie. Lek ten okazał się skutecznym sposobem leczenia w ZD, stąd jego rejestracja dotyczy właśnie leczenia dzieci powyżej 2. r.ż. z tym zespołem padaczkowym. Mechanizm działania STP polega na zwiększonym uwalnianiu GABA, zahamowaniu synaptycznego wychwytu GABA i wydłużeniu aktywności receptorów GABA A [9]. W przypadku łącznego stosowania z klobazamem obserwowano wzrosty stężenia aktywnego metabolitu, tj. N-desmetyloklobazamu. W prowadzonych badaniach klinicznych chorych z rozpoznaniem ZD STP okazał się lekiem skutecznym jako terapeutyk dodany do VPA i klobazmu przy zastosowaniu dawki 50 mg/kg/dobę w porównaniu do placebo u chorych poniżej 18. r.ż. W dwóch badaniach klinicznych redukcja liczby napadów o 81% i 91% obserwowana była u ponad 67% i 70% chorych w porównaniu do dzieci otrzymujących placebo (odpowiednio u 9% i 5%) [10]. Ustalono maksymalną dawkę STP na 50 mg/kg/dobę podawaną 2–3 x dziennie do maksimum 3000 mg/dobę. Wśród objawów niepożądanych wymienia się senność, pobudliwość, zmniejszenie apetytu, zaburzenia równowagi i hipo-tonię [11].

### **Donosowe formy midazolamu i diazepam są zaakceptowane do użycia przez FDA u dzieci odpowiednio powyżej 12. i 6. r.ż. w leczeniu ostrych stanów drgawek napadowych.**

Najnowszym lekiem zaakceptowanym do leczenia ZD jest fenfluramina (Fintepla, firmy Zogenix), znana wcześniej jako preparat ułatwiający zmniejszenie masy ciała. Mechanizm działania polega na stymulacji receptorów serotonergicznym 5-HT i selektywnym zahamowaniu wychwytu zwrotnego serotoniny. Dotychczas żaden ze stosowanych LPP nie charakteryzował się takim mechanizmem działania. Rejestracja fenfluraminy była oparta na wynikach dwóch badań klinicznych 3. fazy. Leczeni byli chorzy poniżej 18. r.ż. z rozpoznaniem ZD, w formie terapii dodanej. Zastosowano dwie różne dawki leków, tj: 0,8 mg/kg/dobę i 0,2 mg/kg/dobę vs. placebo. U pacjentów leczonych wyższą dawką leku zaobserwowano średnio 64% redukcję liczby napadów w porównaniu

do 34% redukcji w grupie z dawką niższą i placebo [12]. Zmniejszenie liczby napadów > 75% obserwowano w grupie 45% dzieci z dawką 0,8 mg/kg/dobę i 20,5% przy dawce 0,2 mg/kg/dobę i 2,5% w grupie placebo. Fenfluramina okazała się także lekiem o niskim potencjale do wchodzenia w interakcje lekowe. Była lekiem dobrze tolerowanym. Najczęściej obserwowanymi objawami niepożądanymi były biegunka i zmniejszenie apetytu [12]. Nie potwierdzono także występowania klinicznie istotnych zmian o typie waskulopatii i nadciśnienia płucnego, objawów, które opisywano wcześniej. Obecnie trwają badania nad wykorzystaniem Fintepley w leczeniu ZLG [13].

Do nowych leków stosowanych w leczeniu padaczki należy także lakozamid (LCM), którego skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu lekoopornych napadów ogniskowych u dzieci zaobserwowano w badaniu klinicznym 3. fazy SP0969; NCT01921205 [14]. Redukcja liczby napadów ogniskowych wynosiła w tej grupie 51,7% dla chorych leczonych LCM i 21,7% w grupie otrzymujących placebo. Natomiast zmniejszenie liczby napadów  $\geq 50\%$  zauważono u 52,9% chorych stosujących LCM i u 33,3% w grupie placebo. LCM jest lekiem wskazanym do stosowania w monoterapii oraz w terapii wspomagającej w leczeniu napadów padaczkowych ogniskowych i ogniskowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat. Leczenie wprowadza się stopniowo od dawki 2 mg/kg/dobę do dawki maksymalnej 8, 10 lub 12 mg/kg/dobę w zależności od tego, czy zalecamy mono- czy politerapię. W Polsce lek ten jest refundowany dla chorych jako kolejna forma leczenia, po wykorzystaniu dwóch różnych typów politerapii. Mechanizm działania LCM polega na wolnej inaktywacji kanałów sodowych. Nie opisano także znaczących interakcji z innymi LPP poza tymi, które indukują metabolizm wątrobowy (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital w różnych dawkach) i w ten sposób zmniejsza się stężenie LCM o 25%. Objawy niepożądane to najczęściej zawroty głowy oraz wydłużenie odstępu PR w elektrokardiogramie [15].

Wśród nowych LPP, możliwych do wykorzystania w leczeniu lekoopornych napadów padaczkowych, występuje także ewerolimus, którego skuteczność wykazano w badaniach nad tłumieniem napadów padaczkowych w przebiegu stwardnienia guzowego (*tuberous sclerosis complex* – TSC). TSC jest genetycznie uwarunkowanym zespołem należącym do grupy chorób skórno-nerwowych, tzw. fakomatoz. TSC jest skutkiem mutacji w genie TSC1 lub TSC2 odpowiedzialnych za zmiany czynności szlaku rapamycyny (mTOR). Jednym z objawów jest wczesne wystąpienie napadów zgięciowych. Lekiem zarejestrowanym do ich leczenia jest wiga-batryna (VGB) i ACTH. Napady mają jednak lekooporny charakter

i towarzyszy im regres intelektualny dzieci. Oprócz napadów zgięciowych w przebiegu TSC występują także napady ogniskowe o lekoopornym charakterze. Okazało się, że lekiem, który może modyfikować przebieg TSC, są inhibitory szlaku mTOR – ewerolimus i sirolimus [16]. FDA wydała zgodę na zastosowanie preparatu ewerolimus do leczenia guzów mózgu tzw. gwiaździaków podwyściółkowych olbrzymiokomórkowych (SEGA – *subependymal giant cell astrocytoma*) i guzów nerek tzw. angioliopoma w przebiegu TSC. W badaniach klinicznych (EXIST-3) oceniających skuteczność preparatu ewerolimus w grupie chorych w wieku 2–65 lat z napadami ogniskowymi wykazano ponad 50% redukcję liczby napadów u 40,0% chorych w porównaniu do grupy placebo 15,1%. Średnia redukcja liczby napadów wynosiła 39,6% w porównaniu do placebo 14,9% [17]. Analizy skuteczności w grupie dzieci poniżej 6. r.ż. wykazały także wzrost skuteczności tego leku przy dłuższym jego stosowaniu [18]. TSC jest zróżnicowanym zespołem chorobowym ze zmianami w różnych narządach wewnętrznych i OUN. Zastosowanie inhibitorów szlaku mTOR jest obiecującą formą leczenia zarówno guzów mózgu, ogniskowych dysplazji korowych, a także guzów serca [16]. Objawy niepożądane opisywane u chorych w czasie badań klinicznych były następujące: zakażenia, afty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i leukopenia [16].

Brywaracetam – BRV (Briviact, UCB) to nowy LPP zarejestrowany do leczenia wspomagającego napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych na padaczkę dorosłych i dzieci po 4. r.ż. W Polsce refundowany jest tylko u chorych powyżej 16. r.ż. jako preparat dodany po wykorzystaniu dwóch różnych form leczenia (politerapii). Mechanizm działania BRV polega na wysokim i wybiórczym powinowactwie do białka pęcherzyków synaptycznych 2 A (SV2A), glikoproteiny przezbłonowej występującej presynaptycznie w neuronach i komórkach endokrynowych. Białko to moduluje egzocytozę neuroprzekaźników. BRV ma niski potencjał wchodzenia w interakcje lekowe. W badaniach klinicznych, które były podstawą jego rejestracji, ponad 50% redukcję napadów padaczkowych obserwowano u 40% chorych, 5% chorych było wolnych od napadów [19]. W trakcie 12-tygodniowego badania, gdy stosowano dawkę 200 mg, aż 36% chorych nie miało żadnych napadów padaczkowych, a 80% kontynuowało leczenie ponad 12 miesięcy [20]. Bezpieczeństwo i skuteczność oceniono także w grupie dzieci w wieku 4–16 lat [21, 22]. Skuteczność w badaniu fazy IIA (N01263; NCT00422422) oceniono w grupie stu chorych w wieku od 1 miesiąca do 16 lat w ciągu 3 tygodni leczenia. Podawano BRV w formie syropu w dwóch dawkach podzielonych, zwiększając ją odpowiednio co tydzień według schematu: 0,8, 1,6 i 3,2 mg/kg/dobę u dzieci  $\geq$  8 lat oraz 1,0, 2,0 i 4,0 mg/kg/dobę

u dzieci < 8. r.ż. 90% pacjentów ukończyło badanie. Ponad 50% redukcję wszystkich typów napadów zaobserwowano u 21,3% i u 36,4% pacjentów z napadami ogniskowymi w wieku 4–16 lat [22]. Po podsumowaniu wyników kilku badań klinicznych, wśród objawów niepożądanych opisywano infekcje górnych dróg oddechowych, gorączkę, drgawki i senność.

### Metody neuromodulacyjne w leczeniu padaczki są możliwe do wykorzystania przede wszystkim u chorych, których nie zakwalifikowano do leczenia operacyjnego albo też nie wyrazili zgody na takie leczenie.

Lekiem stosowanym dla przerywania napadu padaczkowego lub napadów gromadnych jest preparat midazolamu o nazwie handlowej Buccolam (producent – Shire Services BVBA). Jest przygotowany do stosowania dopoliczkowo w dawce 0,5 mg/kg i jest tak samo skuteczny i bezpieczny jak diazepam podawany doodbytniczo. Jest zdecydowanie wygodniejszy w użyciu. Poza tym jego okres półtrwania jest krótszy od diazepamu. Buccolam jest stosowany w Europie w dawkach: 2,5 mg dla dzieci w wieku 6 miesięcy do 1. r.ż., 5,0 mg w grupie między 1. a 5. r.ż., 7,5 mg między 5.–10. r.ż. i 10 mg dla dzieci powyżej 10. r.ż. [23]. Lek ten, jak do tej pory, nie jest dostępny w Polsce.

Z kolei donosowe formy midazolamu i diazepam są zaakceptowane do użycia przez FDA u dzieci odpowiednio powyżej 12. i 6. r.ż. w leczeniu ostrych stanów drgawek napadowych [24, 25].

### Leczenie niefarmakologiczne padaczki

Zastosowanie niefarmakologicznego sposobu leczenia padaczki u dzieci jest wdrożone w przypadku rozpoznania specyficznych etiologii lub trudności w osiągnięciu kontroli napadów przy użyciu leków. I tak w sytuacji rozpoznania strukturalnych dysfunkcji OUN (wad rozwojowych, dysplazji korowych, heterotopii i in.) należy rozważyć leczenie chirurgiczne. Konieczne jest przeprowadzenie dokładnej diagnostyki przedoperacyjnej padaczki w wyspecjalizowanych ośrodkach. Zastosowanie nowoczesnych technik i narzędzi diagnostycznych może być podstawą do skierowania pacjenta do leczenia operacyjnego. Diagnostyka przedoperacyjna padaczki w dzisiejszych czasach dotyczy także chorych, u których poszukiwane jest tzw. padaczkowe ognisko elektryczne [26]. Metodą wykorzystywaną w toku takiej diagnostyki jest

między innymi wewnątrzczaszkowe EEG rejestrowane przez elektrody umieszczone podtwardówkowo lub tzw. głębokie elektrody. Opóźnienie w kwalifikowaniu chorego do leczenia operacyjnego może w wielu wypadkach zmniejszyć szansę na powodzenie leczenia. Leczenie operacyjne padaczki najczęściej wykorzystuje się w przypadku potwierdzenia wymienionych już tzw. zmian ogniskowych (stwardnienia hipokampa czy dysplazji korowej). Stwierdzenie prawidłowego obrazu mózgowia w badaniach MR nie wyklucza jednak możliwości przeprowadzenia leczenia operacyjnego [26].

Chirurgia padaczkowa jest niezwykle skuteczną metodą leczenia lekoopornych postaci padaczki ogniskowych. Powinna być przeprowadzona po wykorzystaniu w leczeniu dwóch terapii lekami przeciwpadaczkowymi. Skuteczność tej metody leczenia padaczki zależy od wielu różnych czynników, m.in. zespołu padaczkowego, obecności i rodzaju obszaru/zmiany epileptogennej w OUN i czasu obserwacji po wykonaniu zabiegu [27].

Metody neuromodulacyjne w leczeniu padaczki są możliwe do wykorzystania przede wszystkim u chorych, których nie zakwalifikowano do leczenia operacyjnego albo też nie wyrazili zgody na takie leczenie. Metody neuromodulacyjne obejmują: stymulację nerwu błędnego (*vagus nerve stimulation* – VNS), stymulację nerwu trójdzielnego, głęboką stymulację mózgu (*deep brain stimulation* – DBS) i stymulację odruchową. Obecnie w Polsce istnieje możliwość implantowania stymulatorów nerwu błędnego u osób z rozpoznaną padaczką lekooporną. Według wskazań FDA metoda ta jest możliwa do zastosowania u dzieci od 4. r.ż. [28, 29].

**Przy proporcji ketogenicznej 4:1 (to tzw. klasyczna dieta ketogenna) 90% dostarczonej z pożywieniem energii pochodzi z tłuszczu, ok. 8% z białek i ok. 2% z węglowodanów. Dla porównania w tzw. normalnej diecie wartości te wynoszą odpowiednio: 35, 16 i 49%.**

VNS jest uznaną, skuteczną i bezpieczną metodą leczenia lekoopornych postaci padaczki stosowaną już od ponad 30 lat. Modele VNS są systematycznie unowocześniane, a wyniki badań dotyczące skuteczności w tłumieniu napadów padaczkowych i poprawy jakości życia są bardzo zadowalające [29, 30], podobnie jak wyniki finansowe dotyczące opieki nad chorymi z lekooporną padaczką po implantacji VNS [31]. Wykorzystanie tej

metody w leczeniu padaczki lekoopornej u dzieci i młodzieży, wobec dobrze znanej jej skuteczności, rzadkich i łagodnych objawów niepożądanych (nawet u populacji dzieci poniżej 6. r.ż. [29]), wydaje się w Polsce niedostateczne, mimo jej finansowania przez NFZ. Przyczyną może być między innymi brak organizacji kompleksowej opieki nad chorym z lekooporną padaczką, zwłaszcza w odniesieniu do kwalifikowania do leczenia operacyjnego oraz następowej opieki po takim zabiegu.

### **W Polsce istnieje możliwość implantowania stymulatorów nerwu błędnego u osób z rozpoznaną padaczką lekooporną.**

Kolejną ważną nefarmakologiczną metodą leczenia padaczki jest leczenie dietetyczne, a mianowicie stosowanie diety ketogennej (DK), która znana jest od ponad stu lat, a obecnie przeżywa swój renesans [32]. Jest metodą wykorzystywaną w leczeniu lekoopornych postaci padaczki. W szczególnych zaś sytuacjach, tj. w przypadku rozpoznania zespołu niedoboru transportera glukozy typu I (GLUT-1) czy deficytu dehydrogenazy pirogronianowej (PDHD), stosowanie diety ketogennej jest leczeniem z wyboru. W przypadku padaczki lekoopornej, nawet u niemowląt należy bezwzględnie rozważyć leczenie DK [33]. Wśród zaakceptowanych i stosowanych metod najczęściej wymienia się klasyczną DK i modyfikowaną dietę Atkinsa (*modified Atkins Diet* – MAED) [34]. DK została stworzona tak, aby naśladować stan metaboliczny występujący w trakcie głodzenia. Mechanizm działania DK nie jest znany, ale uważa się, że efekt przeciwpadaczkowy może zależeć od obecności ciał ketonowych, ale także między innymi ograniczenia glikolizy czy redukcji stresu oksydacyjnego. DK jest więc „lekiem”, a nie sposobem odżywiania [35]. W leczeniu przy wykorzystaniu DK stosuje się posiłki z wysoką zawartością tłuszczu, prawidłową dla wieku zawartością białka oraz niską zawartością węglowodanów. W czasie prowadzenia DK określa się tzw. proporcję ketogeniczną (4:1, 3:1, 2:1), tzn. wagowy stosunek tłuszczu do łącznej ilości białek i węglowodanów (odpowiednio 4, 3 lub 2 g tłuszczu na 1 g białek i węglowodanów łącznie). Przy proporcji ketogenicznej 4:1 (to tzw. klasyczna dieta ketogenna) 90% dostarczonej z pożywieniem energii pochodzi z tłuszczu, ok. 8% z białek i ok. 2% z węglowodanów. Dla porównania w tzw. normalnej diecie wartości te wynoszą odpowiednio: 35, 16 i 49% [34]. Kwalifikacja chorych do tego typu terapii wymaga przeprowadzenia dokładnego wywiadu z opiekunami, wnikliwej diagnostyki metabolicznej i określenia przeciwwskazań. Konieczna jest

# Fizjoterapia dzieci i niemowląt

Nowoczesne narzędzie neurologa,  
pediatry i fizjoterapeuty pomocne  
w opiece nad małymi pacjentami



Neurologia



Skoliozy i wady postawy



Ortopedia



Choroby genetyczne



Inne schorzenia



**11 PŁYT  
DVD**

z kompletem filmów  
instruktażowych przedstawiających  
"krok po kroku" wykonywanie danej  
metody fizjoterapeutycznej  
wraz komentarzem autorów



**PONAD 500  
PRZYKŁADOWYCH  
ĆWICZEŃ**

z grafiką i metodyką ich wykonywania



**GOTOWE  
MATERIAŁY  
DLA RODZICÓW**

dzięki którym szybciej i skuteczniej  
osiągniesz postępy u małych  
pacjentów

[www.fizjoterapianajmlodszych.pl](http://www.fizjoterapianajmlodszych.pl)

także współpraca z dietetykiem. Leczenie dietą ketogeniczną jest równorzędne z każdym sposobem leczenia padaczki: farmakologicznym, inwazyjnym czy neuromodulującym. Taki sposób postępowania musi być zalecony, wprowadzony oraz kontrolowany przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu takiego rodzaju leczenia przy współpracy z dietetykiem. Skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancja stosowania DK lub jej odmian są przedmiotem wielu doniesień, w których podkreśla się, mimo ich znacznego zróżnicowania pod względem metodologicznym, jej wysoką skuteczność w tłumieniu napadów padaczkowych [34]. Skuteczność diety klasycznej i modyfikowanych diet jest porównywalna. Po 3 miesiącach choroby na padaczkę, u których obserwuje się redukcję napadów > 50% wyjściowej liczby, stanowią około 27–62% grupę. Redukcję > 90% pierwotnej liczby napadów obserwuje się u 19–56% chorych leczonych klasyczną dietą i u 12–35% chorych leczonych modyfikowaną dietą Atkinsa. Objawy niepożądane zwykle mają charakter dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (wymioty, zaparcie, brak apetytu, zapalenie trzustki, stłuszczenie wątroby), hipercholesterolemia, kamica nerkowa i in. [36, 37]. W Polsce ten sposób leczenia jest coraz częściej wykorzystywany. Dzięki aktywności tzw. Grupy Roboczej ds. Diety Ketogennej pod kierownictwem dr Magdaleny Dudzińskiej w wielu ośrodkach neurologii dziecięcej jest prowadzony taki sposób leczenia padaczek lekoopornych u dzieci [37].

#### PIŚMIENICTWO:

- Scheffer, I.E., et al., ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017. 58(4): p. 512–521.
- Steinborn, B., *Neurologia Wieku Rozwojowego 2017*, Warszawa PZWŁ.3.
- Thiele, E.A., et al., Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 2018. 391(10 125): p. 1085–1096.
- Devinsky, O., et al., Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2018. 378(20): p. 1888–1897.
- Devinsky, O., et al., Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2017. 376(21): p. 2011–2020.
- Geffrey, A.L., et al., Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2015. 56(8): p. 1246–1251.
- Raucci, U., et al., Cannabidiol Treatment for Refractory Epilepsies in Pediatrics. *Frontiers in pharmacology*, 2020. 11: p. 586 110–586 110.
- Strzelczyk, A. and S. Schubert-Bast, Therapeutic advances in Dravet syndrome: a targeted literature review. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2020. 20(10): p. 1065–1079.
- Nabbout, R. and C. Chiron, Stiripentol: An example of antiepileptic drug development in childhood epilepsies. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2012. 16, Supplement 1: p. S13–S17.
- Perry, M.S., New and Emerging Medications for Treatment of Pediatric Epilepsy. *Pediatric Neurology*, 2020. 107: p. 24–27.
- Chiron, C., Stiripentol for the treatment of seizures associated with Dravet syndrome. *Expert Rev Neurother*, 2019. 19(4): p. 301–310.
- Lagae, L., et al., Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2019. 394(10 216): p. 2243–2254.
- Balogura, G., et al., Fenfluramine for the Treatment of Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs*, 2020. 34(10): p. 1001–1007.
- Farkas, V., et al., Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology*, 2019. 93(12): p. e1212–e1226.
- Scott, L.J., Lacosamide: A Review in Focal Seizures in Patients with Epilepsy. *Drugs*, 2015. 75(18): p. 2143–2154.
- van der Poest Clement, E., et al., Update on Drug Management of Refractory Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatric Drugs*, 2020. 22(1): p. 73–84.
- French, J.A., et al., Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*, 2016. 388(10 056): p. 2153–2163.
- Curatolo, P., et al., Adjunctive everolimus for children and adolescents with treatment-refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex: post-hoc analysis of the phase 3 EXIST-3 trial. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2018. 2(7): p. 495–504.
- Ben-Menachem, E., et al., Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. *Neurology*, 2016. 87(3): p. 314–23.
- Toledo, M., et al., Safety, tolerability, and seizure control during long-term treatment with adjunctive brivaracetam for partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2016. 57(7): p. 1139–51.
- Patel, A.D., et al., Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in children with focal seizures: Interim analysis of pooled data from two open-label trials. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2020. 25: p. 68–76.
- Liu, E., et al., Safety and Tolerability of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Patients <16 Years with Epilepsy: An Open-Label Trial. *Paediatr Drugs*, 2019. 21(4): p. 291–301.
- Wiznitzer, M., Buccal midazolam for seizures. *Lancet*, 2005. 366(182).
- [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211321s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211321s000lbl.pdf), P.i.N.m.n.s. cited 2020.
- [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/211635s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211635s000lbl.pdf), P.i.V.d.n.s. cited 2020.
- Jerome, E., Jr., Evolution of concepts in epilepsy surgery. *Epileptic Disorders*, 2019. 21(5): p. 391–409.
- Perucca, P., I.E. Scheffer, and M. Kiley, The management of epilepsy in children and adults. *Medical Journal of Australia*, 2018. 208(5): p. 226–233.
- Wheless, J.W., A.J. Gienapp, and P. Rytlin, Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy & Behavior*, 2018. 88: p. 2–10.
- Muthiah, N., et al., Efficacy of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children age six and younger. *Epilepsy & Behavior*, 2020. 112: p. 107 373.
- Englot, D.J., et al., Quality-of-life metrics with vagus nerve stimulation for epilepsy from provider survey data. *Epilepsy & Behavior*, 2017. 66: p. 4–9.
- Kopciuch, D., et al., Analysis of pharmacotherapy regimen and costs in patients with drug-resistant epilepsy following vagus nerve stimulation therapy: a single-center study (Poland). *Acta Neurologica Belgica*, 2019.
- Kossoff, E.H., B.A. Zupec-Kania, and J.M. Rho, Ketogenic diets: an update for child neurologists. *J Child Neurol*, 2009. 24(8): p. 979–988.
- van der Louw, E., et al., Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2016. 20(6): p. 798–809.
- Sourbron, J., et al., Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Child's Nervous System*, 2020. 36(6): p. 1099–1109.
- Neal, E.G., H. Chaffe, and R.H. Schwartz, The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, 2008. 7(6): p. 500–506.
- Luat, A.F., L. Coyle, and D. Kamat, The Ketogenic Diet: A Practical Guide for Pediatricians. *Pediatr Ann*, 2016. 45(12): p. e446–e450.
- Dudzińska, M., Dieta ketogeniczna w leczeniu padaczki u dzieci, in *Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży*, B. Steinborn, Edtor. 2015, BiFolium: Lublin. p. 187–196.

# FORUM Pediatrii praktycznej

## POZNAJ CZASOPISMO

Dwumiesięcznik skierowany  
do lekarzy pediatrów

Redaktor prowadzący:

prof. dr hab. n med. Piotr Albrecht



## STAŁE DZIAŁY:

### Temat numeru

Analiza najczęstszych przypadków z gabinetów pediatrycznych.

### Studium przypadków

Ponad 80% treści merytorycznych czasopisma. Każdy artykuł rozpisany jest w formie gotowych instrukcji „krok po kroku”.

### Pediatric Interdisciplinary

Omówienie jednej z dziedzin interdyscyplinarnych, takich jak kardiologia, dermatologia, endokrynologia, diabetologia, alergologia czy gastroenterologia.

### Prawo i dokumentacja

Prezentacja zmian prawnych związanych z prowadzeniem gabinetu.



**DOŁĄCZ**

**DO PRENUMERATORÓW!**

[www.forumpediatrii.pl](http://www.forumpediatrii.pl)

# Celowe zatrucie paracetamolem u 13-letniej dziewczynki – opis przypadku

## AUTORZY

**lek. Katarzyna Bednarz, lek. Tomasz Stanio**  
Oddział Dziecięcy, Szpital Specjalistyczny w Mielcu

## STRESZCZENIE

Zatrucie paracetamolem jest jedną z ważnych przyczyn hospitalizacji pacjentów pediatrycznych. Lek jest powszechnie stosowany i bezpieczny w przypadku odpowiedniego stosowania, jednak może być przyczyną bezpośredniego zagrożenia zdrowia i życia pacjenta w przypadku zażycia toksycznej dawki. Wiedza na temat postępowania w przypadku zatrucia jest niezwykle cenna, gdyż prawidłowe i szybkie postępowanie pozwala uchronić pacjenta przed niebezpiecznymi następstwami. Artykuł zawiera omówienie przypadku zatrucia i zalecane postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne.

## SŁOWA KLUCZOWE

paracetamol, zatrucie, leczenie



**13**-letnia dziewczynka zgłosiła się z matką w godzinach porannych do Oddziału Dziecięcego po około 9 godzinach od spożycia w celach samobójczych preparatów paracetamolu i ibuprofenu. Z relacji dziewczynki wiadomo, że przyjęła ona 5 gramów (blister) i dwie garści paracetamolu oraz dwie garści preparatu ibuprofenu. Po kilku godzinach wystąpiły nudności, wymioty i zawroty głowy. W chwili przyjęcia do oddziału pacjentka była w stanie ogólnym dość dobrym, przytomna, wydolna krążeniowo

i oddechowo, zgłaszała ból w okolicy śródbrzusza, obserwowano intensywne wymioty, na kończynach i tułowiu blizny po samookaleczeniach. W badaniach pomocniczych niewielkie podwyższenie AST (46 U/l przy normie w zakresie 5–34 U/l), mocznik, kreatynina i parametry układu krzepnięcia w normie. Uzyskano ujemny wynik szybkiego testu paskowego na obecność substancji psychoaktywnych w moczu. Po kontakcie z ośrodkiem toksykologicznym bezzwłocznie, przed uzyskaniem wyniku oznaczenia stężenia paracetamolu

w surowicy krwi, wdrożono leczenie acetylocysteiną zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Wyjściowe stężenie paracetamolu w surowicy krwi wynosiło 158,2 µg/ml, wynik kontrolny w 2. dobie leczenia – 2,2 µg/ml, zakończono wlew N-acetylocysteiny. Poza przejściowym wzrostem INR do 1,5 nie obserwowano odchył w badaniach kontrolnych, pacjentka od 2. doby leczenia nie zgłaszała dolegliwości. W 5. dobie została przekazana do Oddziału Psychiatrii Dziecięcej, by kontynuować leczenie.

**P**aracetamol (acetaminofen) jest powszechnie stosowanym w populacji pediatrycznej lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie we krwi po około 30–60 min. Wiąże się z białkami osocza w 25–50%. Jest w 95% metabolizowany w wątrobie. Stosowany w zalecanych dawkach (jednorazowo 10–15 mg/kg m.c., maksymalna dawka dobową 60 mg/kg m.c.) jest uznawany za lek bezpieczny w każdej grupie wiekowej, jednak jego przedawkowanie może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia wątroby, a nawet zgonu. U małych dzieci najczęściej dochodzi do zatrucia przypadkowego na skutek nieodpowiedniego zabezpieczenia leku lub nieświadomego podania substancji w kilku preparatach. U pacjentów nastoletnich dochodzi również do zatruc w celach samobójczych ze względu na łatwą dostępność wielu preparatów i możliwość zakupu nie tylko w aptece, ale praktycznie w każdym punkcie usługowo-handlowym [3]. W Polsce nie są prowadzone ogólnokrajowe statystyki dotyczące zatruc tą substancją. W Stanach Zjednoczonych jest przyczyną około 2600 hospitalizacji w skali roku i notuje się około 500 przypadków śmiertelnych [1].

Zatrucie paracetamolem przebiega w czterech fazach:

- ▶ **okres I (0–24 godz.)** – objawy wczesne występujące w 24 godziny po przyjęciu leku obejmują: złe samopoczucie, zaburzenia świadomości, nudności i wymioty, bóle brzucha oraz osłabienie. U niektórych pacjentów okres ten jest bezobjawowy;
- ▶ **okres II (24–72 godz.)** – objawy kliniczne mogą ulec zmniejszeniu, ale obserwuje się wzrost aktywności aminotransferaz, stężenia bilirubiny, wydłużenie czasu protrombinowego (INR), objawy skazy krwotocznej, u 30% pacjentów dochodzi do hipoglikemii, wzrasta również aktywność LDH, pojawia się żółtaczka oraz świąd skóry, mogą wystąpić zaburzenia świadomości, głównie senność;

- ▶ **okres III (72–96 godz.)** – rozwija się pełnoobjawowa niewydolność wątroby z objawami wtórnego uszkodzenia innych narządów – nasila się żółtaczka, kwasica metaboliczna, dochodzi do pogłębienia zaburzeń świadomości, narasta encefalopatia wątrobowa, prowadząc stopniowo do śpiączki wątrobowej, dochodzi do ostrej niewydolności nerek ze skąpomoczem, spada ciśnienie tętnicze, pojawiają się zaburzenia rytmu serca, może dojść do niewydolności krążeniowo-oddechowej; możliwy zgon lub początek zdrowienia;
- ▶ **okres IV (96 godz. do 2–4 tyg.)** – po tym czasie pacjent wchodzi w okres zdrowienia, podczas którego stopniowo dochodzi do regeneracji i powrotu funkcji wątroby.

## Postępowanie w zatruciu paracetamolem

Podstawą do rozpoznania zatrucia jest wywiad wskazujący na spożycie leku i oznaczenie stężenia paracetamolu we krwi, które należy wykonać po 4 godzinach od przyjęcia substancji (wcześniejsze oznaczenie może być niemiarodajne). W każdym przypadku zatrucia paracetamolem należy skonsultować się z ośrodkiem toksykologicznym.

Diagnostyka laboratoryjna poza badaniami podstawowymi (morfologia krwi, równowaga kwasowo-zasadowa, stężenie elektrolitów, glikemia) obejmuje ocenę aktywności transaminaz, enzymów trzustkowych, INR, bilirubiny, stężenia kreatyniny i mocznika we krwi [2].

W przypadku podejrzenia zatrucia paracetamolem kluczowe jest ustalenie dawki i czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku. Jeśli od zażycia toksycznej dawki paracetamolu minęła mniej niż godzina, należy wdrożyć płukanie żołądka z podaniem węgla aktywowanego (1 g/kg m.c.). Przy podejrzeniu przyjęcia dawki toksycznej paracetamolu należy niezwłocznie wdrożyć leczenie N-acetylocysteiną (ACC) dożylnie lub doustnie – jeśli nie

**Tab. 1.** Dawkowanie dożylne N-acetylocysteiny

| Pierwsze 15 minut | 150 mg/kg mc. w 200 ml 5% glukozy  |
|-------------------|------------------------------------|
| 4 godziny         | 50 mg/kg mc. w 500 ml 5% glukozy   |
| 16 godzin         | 100 mg/kg mc. w 1000 ml 5% glukozy |

podano wcześniej węgla aktywowanego i stan pacjenta pozwala na tę drogę podania, nie czekając na laboratoryjne potwierdzenie zatrucia paracetamolem. Acetylocysteina zastosowana do 8 godzin od spożycia toksycznej dawki paracetamolu wykazuje blisko 100% działanie hepatoprotekcyjne, a według niektórych autorów nawet 72 godziny po zatruciu paracetamolem może mieć korzystny wpływ na dalsze rokowanie [2, 3]. W celu określenia ryzyka hepatotoksycznego należy dwukrotnie oznaczyć stężenie paracetamolu w surowicy krwi i ocenić ryzyko uszkodzenia wątroby na podstawie nomogramu Rumacka-Matthew.

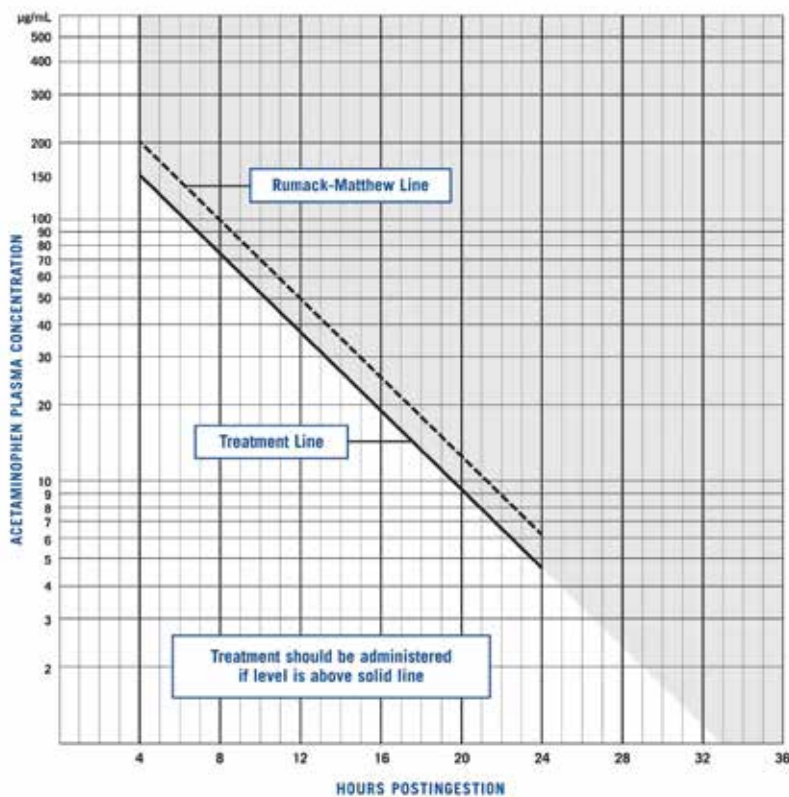
Dawkowanie dożylne N-acetylocysteiny odbywa się według schematu zawartego w tabeli 1.

N-acetylocysteinę podaje się dożylnie, najlepiej w ciągu 4–8 godz. od zatrucia. Początkowo 150 mg/kg mc. w 200 ml 5-procentowej glukozy przez 15 min, następnie 50 mg/kg mc. w 500 ml 5-procentowej glukozy przez 4 godz., a przez kolejne 16 godzin 100 mg/kg mc. w 1000 ml 5-procentowej glukozy (łącznie 300 mg acetylocysteiny na kg/mc. przez pierwszych 20 godz. leczenia) (tabela 1).

Można ją także podawać doustnie w początkowej dawce nasycającej 140 mg/kg m.c., a następnie 70 mg/kg m.c. co 4 godziny.

W przypadku pacjentów źle rokujących leczenie powinno odbywać się w ośrodkach specjalistycznych z zapleczem transplantologicznym z uwagi na możliwą potrzebę wykonania przeszczepu wątroby. Za niekorzystne czynniki rokowania uznaje się podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi powyżej 3,4 mg/dl, pH krwi tętniczej poniżej 7,3 pomimo odpowiedniego nawodnienia pacjenta, wskaźnik INR powyżej 6,5, rozwój encefalopatii III i IV stopnia [1].

W niektórych ośrodkach toksykologicznych istnieje również możliwość wspomagania detoksykacyjnej funkcji wątroby przez zabieg „dializy wątrobowej” (MARS,

**Single Acute Acetaminophen Overdose Nomogram****Ryc. 1.** Normogram Rumack-Matthew

*molecular adsorbents recirculating system*). Dializę albuminową typu MARS stosuje się u pacjentów, którzy są potencjalnymi kandydatami do przeszczepienia wątroby, w celu wydłużenia przeżycia do czasu znalezienia dawcy, gdy ich spontaniczne wyzdrowienie jest mało prawdopodobne [6].

#### PIŚMIENICTWO:

1. Agrawal S., Khazaeni B. Acetaminophen Toxicity. [Updated 2020 Jun 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
2. Tkaczyk M., Stany Nagte. Warszawa: MEDICAL TRIBUNE POLSKA, 2018.
3. Hinz-Brylew N., Rajewski P., Rajewski P. Ostre zatrucie paracetamolem – opis trzech przypadków. Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 5, 429–433.
4. Gajewski P., Szczekliki A. Interna Szczekliki 2019, Kraków: Medycyna Praktyczna 2019.
5. Waldman W., Groszek B., Burda P., Wiśniewski M., Sein Anand J. Postępowanie w ostrych zatruciach paracetamolem. Stanowisko Sekcji Toksykologii Klinicznej Polskiego Towarzystwa Lekarskiego., Gdańsk 2012.
6. Sen S., Mookerjee R.P., Davies N.A., et al. Review article: the Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) in liver failure. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002; 16 (supl. 5): 32.

# wiomości dermatologiczne

68 stron wiedzy i praktyki najlepszych specjalistów w kraju

Rzetelne doniesienia z obszaru diagnostyki i postępowania w szerokim spektrum przypadków i schorzeń

4 numery w ramach rocznej subskrypcji



Czasopismo „Wiadomości dermatologiczne” to nowoczesne źródło wiedzy czerpanej wprost z najlepszych gabinetów lekarskich i oddziałów dermatologicznych w kraju!

Redaktor prowadząca: prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka-Operacz.

**Zamów prenumeratę!**

**[www.wiadomoscidermatologiczne.pl](http://www.wiadomoscidermatologiczne.pl)**

# Nawadnianie w pigułce

## AUTOR

**prof. dr hab. n. med. Piotr Albrecht**

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci WUM

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Aleksandra Banaszkiewicz

## STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono zasady nawadniania dożylnego głównie w przebiegu ostrych biegunek infekcyjnych z uwzględnieniem odmiennych zasad postępowania w odwodnieniu izotonicznym i hipotonicznym a odwodnieniu hipertonicznym. Przedstawiono zasady bezpiecznej terapii kwasicy metabolicznej oraz hipokaliemii. Szczególną uwagę poświęcono jednemu z największych osiągnięć medycyny: nawadnianiu doustnemu, szeroko dyskutując mechanizm działania i skład płynów do nawadniania doustnego.

## SŁOWA KLUCZOWE

nawadnianie dożylne, nawadnianie doustne, ostra biegunka

Różnego stopnia odwodnienie w przebiegu wymiotów i biegunki, z reguły o podłożu infekcyjnym, to codzienny problem każdego pediatry i lekarza pierwszego kontaktu. Ponieważ zarówno płyn żołądkowy, jak i jelitowy, mają charakter izotoniczny, to większość przypadków odwodnienia (ok. 65%) ma charakter właśnie taki. Tylko czynniki dodatkowe jak gorączka, nawadnianie płynami bezelektrolitowymi, a zwłaszcza wodą prowadzi wtórnie do odwodnienia hipertonicznego (ok. 25%) lub hipotonicznego (ok. 10%).

Niemowlęta i małe dzieci odwadniają się zdecydowanie szybciej niż dorośli z różnych powodów: znacznie większego uwodnienia ustroju (ok. 80% niemowlę, ok. 50–60% dorosły); większej zawartości wody w płynie pozakomórkowym (ok. 25–30% niemowlę, ok. 15–20% dorosły), z której to przestrzeni łatwiej wodę utracić; ograniczonej zdolności zagęszczania moczu (mniejsza zdolność oszczędzania wody); także (co bardzo istotne) dlatego, że niemowlę i małe dziecko są zdani na swoich opiekunów.

Oceny stopnia odwodnienia dokonać możemy w sposób optymalny, posiadając wynik pomiaru masy ciała przeprowadzonego w krótkim czasie przed zachorowaniem i w momencie badania. Taka sytuacja w praktyce zdarza się niestety rzadko i wtedy o stopniu odwodnienia decyduje ocena kliniczna [1].

## Odwodnienie lekkie

Odwodnienie lekkie to stan, w którym utrata masy ciała nie przekracza 3–5% (30–50 ml/kg). W tego typu okolicznościach poza wywiadem klinicznie nie stwierdza się żadnych odchyśleń lub jedynie znikome. Znaczy to w praktyce, że:

- ▶ sprężystość skóry jest prawidłowa;
- ▶ stan psychiczny nie odbiega od normy dla dziecka;
- ▶ ocena wzmożonego pragnienia jest zwłaszcza u niemowląt trudna;
- ▶ tętno jest prawidłowe lub lekko przyspieszone;
- ▶ nieznacznie obniżone jest wydalenie moczu, ale współcześnie u dzieci używających tzw. pampersów to bardzo trudne do oceny;
- ▶ powrót kapilarny wynosi < 1,5 s, czyli jest prawidłowy.

## Odwodnienie umiarkowane lub średnie

Odwodnienie umiarkowane lub średnie to sytuacja, w której deficyt masy ciała mieści się między 5 a 10% masy ciała (50–100 ml/kg). W tych okolicznościach kliniczne cechy odwodnienia są już widoczne nawet dla laików i przedstawiają się następująco:

- ▶ śluzówki suche, skąpe łzawienie, zapadnięte ciemię;

- ▶ dziecko jest apatyczne lub niespokojne;
- ▶ oddech kwasyczny;
- ▶ hipotonia mięśniowa;
- ▶ upośledzona sprężystość skóry;
- ▶ możliwe do zaobserwowania hipotensja ortostatyczna, przyspieszone tętno;
- ▶ skąpomocz daje się już zauważyć, nawet gdy dziecko używa pampersów;
- ▶ powrót kapilarny > 1,5 s.

## Odwodnienie ciężkie

Odwodnienie umiarkowane – deficyt masy ciała przekracza 10% (powyżej 100 ml/kg). Cechy odwodnienia są w takich okolicznościach ekstremalnie wyrażone:

- ▶ sprężystość skóry znacznie upośledzona (fałd na brzuchu rozprostowuje się bardzo powoli lub trzeba go rozprostować);
- ▶ śluzówki są suche, spieczone;
- ▶ dziecko płacze bez wydzielania łez;
- ▶ tętno jest bardzo szybkie, czasem słabo wyczuwalne;
- ▶ ciśnienie krwi obniżone lub nieznaczalne;
- ▶ ciemię wyraźnie zapadnięte, a czasem niewyczuwalne, a kości dachówkowato zachodzą na siebie;
- ▶ dziecko jest apatyczne lub ma ograniczoną świadomość;
- ▶ mogą wystąpić objawy sugerujące wstrząs;
- ▶ nawet u dziecka używającego pampersów można dopatrzeć się oligurii lub anurii (pampers suchy od co najmniej kilku godzin);
- ▶ powrót kapilarny znacznie przekracza 3 s.

Wskazaniami do hospitalizacji i nawadniania dożylnego są według ESPGHAN [2]:

- ▶ odwodnienie przekraczające 9–10% masy ciała;
- ▶ niemożność przeprowadzenia nawadniania doustnego;
- ▶ brak poprawy pomimo nawadniania doustnego;
- ▶ intensywne wymioty podczas nawadniania doustnego;
- ▶ objawy sugerujące niedrożność lub wyraźne cechy niedrożności;
- ▶ kliniczne objawy wstrząsu.

W przypadku wstrząsu konieczne jest natychmiastowe podanie dożylne lub doszypikowe 0,9% NaCl w dawce:

**20 ml/kg/20 min. – 0,9% NaCl**

Dawki takie można powtarzać. Aby uzyskać taką szybkość podaży, konieczne jest użycie pompy lub podawanie płynu strzykawką, pod ciśnieniem.



W odwodnieniu izotonicznym i hipotonicznym stosuje się następującą zasadę nawadniania: połowę wyliczonej podaży wody i elektrolitów (deficyt plus zapotrzebowanie podstawowe) należy podać w ciągu pierwszych 8 godzin, resztę w pozostałe 16 godzin. Zasadę określania deficytu wody przedstawiono wyżej.

**Podstawowe zapotrzebowanie na wodę** (i energetyczne, tylko w tym przypadku ml zamieniamy na kcal) określa się według poniższej zasady [3]:

**< 10 kg m.c. 100 ml/kg/dobę**  
**10–20 kg m.c. 50 ml/kg/dobę**  
**> 20 kg m.c. 20 ml/kg/dobę**

Jako zapotrzebowania podstawowego zwykle nie przekraczamy 2500 ml/dobę.

**Zapotrzebowanie podstawowe na jony** wynosi średnio w odniesieniu do sodu i potasu po 2 mmol/kg/dobę. Deficyt jonowy w odwodnieniu ciężkim izo- i hipotonicznym wynosi po ok. 10 mmol dla sodu i potasu na każde 100 do 120 ml utraconego płynu.

Ze względu na znaczne ryzyko obrzęku mózgu przy zbyt szybkim nawadnianiu w przypadku odwodnienia hipertonicznego należy przestrzegać przedstawionych niżej zasad.

**Nawadnianie parenteralne w odwodnieniu hipertonicznym trzeba prowadzić tak, aby** [1]:

- ▶ spadek  $\text{Na}^+$  w ciągu doby nie przekraczał znacznie 10 mmol/l (maks. 15 mmol/dobę);
- ▶ rozcieńczanie płynu pozakomórkowego nie odbywało się skokowo;
- ▶ czas nawadniania zależny od wyjściowego stężenia  $\text{Na}^+$ :
  - 145–157 mmol/L – 24 godz.,
  - 158–170 mmol/L – 48 godz.,
  - 171–183 mmol/L – 72 godz.,
  - 184–196 mmol/L – 84 godz.

To znaczy, że uzupełnianie wyliczonego deficytu musi być rozłożone w czasie proporcjonalnie do wyjściowej hipernatremii. Zbyt szybkie nawadnianie prowadzić może do niebezpiecznego w skutkach obrzęku mózgu.

**W przypadku obrzęku mózgu wskazane jest:**

- ▶ podanie dożylnie 3% NaCl;
- ▶ każdy 1 ml/kg m.c. 3% NaCl prowadzi do wzrostu  $\text{Na}^+$  w surowicy o 1 mmol/l;
- ▶ infuzja 4 ml/kg m.c. zwykle prowadzi do ustąpienia objawów obrzęku mózgu;
- ▶ podobna zasada obowiązuje w przypadku objawowej, ciężkiej hiponatremii.

Częstym objawem odwodnienia w przebiegu biegunki jest kwasica metaboliczna.

**Dożylną podaż dwuwęglanów wymaga kwasica jedynie w przypadku, gdy:**

- ▶  $\text{pH} < 7,15$  i  $\text{BE} < -15$  mmol/l;
- ▶ deficyt  $\text{NaHCO}_3$  obliczamy ze wzoru:  $\text{BE} \times \text{masa ciała} \times 0,3 = \text{ml } 8,4\% \text{ NaHCO}_3$ ;
- ▶ połowę wyliczonego deficytu podajemy w ciągu 8 godz., a resztę w pozostałe 12–24 godz.;
- ▶ bezpieczną dawką bez oceny gazometrycznej, a tylko w oparciu o ocenę kliniczną jest: 2 ml/kg/dobę;
- ▶ trzeba pamiętać, że osmolalność 8,4%  $\text{NaHCO}_3$  wynosi 2000 mosmol/l, więc płyn ten należy rozcieńczać przynajmniej w stosunku 1:4.

**Uzupełnianie wyliczonego deficytu musi być rozłożone w czasie proporcjonalnie do wyjściowej hipernatremii. Zbyt szybkie nawadnianie prowadzić może do niebezpiecznego w skutkach obrzęku mózgu.**

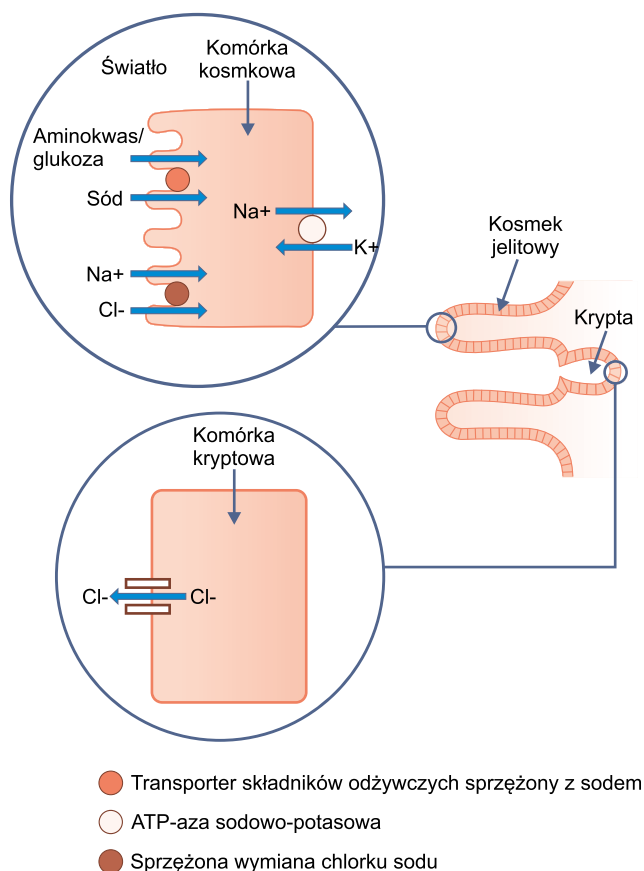
W przypadku biegunki i wszelkich dłużej trwających zaburzeń gospodarki wodnej z reguły dochodzi do zubożenia ustroju w potas, nie zawsze równoznacznego z zaburzeniami stężenia potasu we krwi, gdyż jest ono w dużej mierze zależne od aktualnego pH (kwasica prowadzi do wzrostu stężenia potasu, a alkaloz do jego spadku).

**Najważniejsze zasady dożylną podaż potasu przedstawiają się następująco:**

- ▶ maksymalna dawka dożylna to 5–7 mmol/kg/dobę;
- ▶ bezpieczne stężenie w płynie kroplówkowym wynosi 20–40 mmol/l;
- ▶ maksymalne stężenie w płynie kroplówkowym to 60–80 mmol/l; podawać można tylko pompą i pod kontrolą monitora kardiologicznego.

## Nawadnianie doustne

W olbrzymiej większości przypadków odwodnienia (zwłaszcza w przebiegu ostrej biegunki) nieprzekraczającego 10% możliwe jest i wskazane nawadnianie doustne (można je zrealizować przez sondę dożołądkową, co jest metodą skuteczną, choć z niewiadomych względów rzadko stosowaną [4]). Opracowanie płynów do nawadniania doustnego o wyjątkowej wprost skuteczności jest jednym z największych osiągnięć medycyny i uratowało już na świecie miliony dzieci i dorosłych, zwłaszcza w krajach rozwijających się.



**Ryc. 1.** Procesy wchłaniania i sekrecji wody i elektrolitów w komórkach nabłonka kryptowego i kosmkowego wg Sandhu B, Devadason D. Management of diarrhea p. 1121–1123 w Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease ed. Wyllie R., Hyams J.S., Kay M. Elsevier 2016, 5-th edition.

Pierwszy płyn opracowany przez WHO głównie dla krajów, w których szerzy się cholera, miał stosunkowo wysokie stężenie sodu (90 mmol/l). Płyn ten stosowany jest oraz zalecany nadal w ogniskach epidemicznych cholery. W późniejszych latach opracowano płyny przeznaczone również dla krajów rozwiniętych, w których cholera nie występuje, a stężenie sodu w płynie biegunkowym jest w związku z tym znacznie niższe.

Zasadniczą rolę w efektywności tych płynów odgrywa właściwy stosunek sodu do glukozy warunkujący wymuszenie wchłaniania wody i elektrolitów przewyższające straty, nawet tak znaczne jak w najcięższej biegunce sekrecyjnej, jaką jest cholera.

Fizjologicznie błona śluzowa jelit aktywnie absorbuje znaczne ilości jonów sodowych, chlorkowych, dwuwęglanowych i wody. Równocześnie wydziela także znaczne ilości jonów chlorkowych i wodorowych. Woda niejako biernie podąża za ruchem jonów.

W komórkach kosmków jelitowych aktywność ATP-azy sodowo-potasowej prowadzi do obniżenia stężenia

sodu w enterocytach, co umożliwia sprzężony transport do komórki sodu z chlorem i takimi składnikami odżywczymi, jak glukoza czy aminokwasy. Nieco inaczej ruch jonów wygląda w komórkach krypt jelitowych. Zjawiska zachodzące w enterocytach kosmkowych (sprzężony transport sodu z glukozą i/lub aminokwasami) oraz w komórkach krypt jelitowych ilustruje rycina 1.

Czynność absorpcyjna enterocytów kosmkowych przeważa nad sekrecyjną aktywnością enterocytów kryptowych. Efekt absorpcyjny dotyczący wody, elektrolitów oraz składników odżywczych jest więc ostatecznie wyższy niż efekt sekrecyjny.

W sytuacjach patologicznych, zwłaszcza takich jak ekspozycja na enterotoksyny aktywujące wewnątrzkomórkową syntezę cAMP (np. termolabilna toksyna *V. cholerae*) lub cGMP (np. termostabilna toksyna *E. coli*), dochodzi do otwarcia od strony światła przewodu pokarmowego kanatów chlorkowych w enterocytach kryptowych, co prowadzi do wzmożonych sekrecji chlorku i wtórnie sodu, a co za tym idzie, także wtórnych strat wody. Prowadzi to do takiego zwiększenia sekrecji jelitowej, że przeważać ona zaczyna nad wchłanianiem. Jest to podstawowy mechanizm biegunki sekrecyjnej. Właśnie płyny o odpowiednim składzie pozwalają wymusić transport elektrolitów w enterocytach kosmkowych w kierunku przeciwnym, co prowadzi do wzrostu osmolarności płynu międzykomórkowego u podstawy enterocytów, a to z kolei wiedzie do wtórnego przemieszczenia się wody poprzez połączenia gęste do płynu pozakomórkowego. To przemieszczenie doustrojowe wody jest znacznie większe niż straty wywołane sekrecją.

### Częstym objawem odwodnienia w przebiegu biegunki jest kwasica metaboliczna.

Właśnie wykazanie, że w biegunce wywołanej przez cholerę ten sprzężony transport sodu z glukozą nie ulega zaburzeniu [5] oraz że doustna podaż roztworu zawierającego sól i glukozę może doprowadzić do nawodnienia i utrzymania równowagi wodnej u chorych z biegunką infekcyjną (z cholerą włącznie) [6], było jednym z największych osiągnięć medycyny późnych lat pięćdziesiątych. Wprowadzenie DPN (doustny płyn nawadniający) do leczenia ostrej biegunki spowodowało w Wielkiej Brytanii spadek śmiertelności z tego powodu z 300 przypadków rocznie w latach siedemdziesiątych do 20 w latach osiemdziesiątych ubiegłego stulecia [7].

W tym samym czasie znacznie rzadziej zaczęto także obserwować odwodnienia hipernatremiczne, jedne

**Tab. 1.** Historia rozwoju DPN (Stary WHO, AAP, ESPGHAN, Nowy WHO 2002)

| Składnik (mmol/l) | Stary DPN według WHO | DPN AAP | DPN ESPGHAN | Nowy (2002) hipoosmolarny DPN według WHO |
|-------------------|----------------------|---------|-------------|------------------------------------------|
| Na <sup>+</sup>   | 90                   | 45      | 60          | 75                                       |
| Glukoza           | 111                  | 138     | 74–111      | 75                                       |
| Cl <sup>-</sup>   | 80                   | 60      | 60          | 65                                       |
| K <sup>+</sup>    | 20                   | 20      | 20          | 20                                       |
| Cytrynian         | 10                   | 10      | 10          | 10                                       |
| Osmolalność       | 311                  | 250     | 225–260     | 245                                      |

AAP – American Academy of Pediatrics

ESPGHAN – European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

WHO – World Health Organization

**Tab. 2.** Porównanie jednego z komercyjnych DPN dostępnych na rynku polskim z DPN ESPGHAN oraz nowym hipoosmolarnym DPN według WHO

| Składnik (mmol/l) | Orsalit® | Orsalit Drink® | DPN ESPGHAN | Nowy (2002) hipoosmolarny DPN według WHO |
|-------------------|----------|----------------|-------------|------------------------------------------|
| Na <sup>+</sup>   | 60       | 60             | 60          | 75                                       |
| Glukoza           | 90       | 81             | 74–111      | 75                                       |
| Cl <sup>-</sup>   | 50       | 50             | 60          | 65                                       |
| K <sup>+</sup>    | 20       | 20             | 20          | 20                                       |
| Cytrynian         | 10       | 10             | 10          | 10                                       |
| Sukraloza         |          | 10             |             |                                          |
| Osmolarność       | 230      | 231            | 225–260     | 245                                      |

z głównych przyczyn śmiertelności w ostrej bieguncie [8]. Choć nadal toczą się spory na temat idealnego składu DPN, to cały świat lekarski jest już raczej przekonany o zasadności stosowania DPN w ostrej bieguncie.

Stężenie sodu w standardowym, pierwotnym płynie opracowanym przez WHO wynosiło 90 mmol/l. To stężenie wynikało częściowo ze stosunkowo wysokiego stężenia sodu w stolcach biegunkowych obserwowanego u dorosłych z cholerą [9]. Osmolalność tego płynu wynosi 311 mOsm/l. Był on szeroko stosowany na całym świecie i w sposób znaczący wpłynął na spadek śmiertelności w ostrej bieguncie. Obawy, że to nieco hiperosmolarnie w porównaniu z osoczem rozwiązanie może w krajach rozwiniętych u dobrze odżywionych dzieci z biegunką niezwiązaną z cholerą powodować hipernatremię [10], spowodowały, że podjęto próby zastosowania DPN o stężeniach sodu od 30 mmol/l do 60 mmol/l.

Najczęstszą infekcyjną biegunką w krajach rozwiniętych jest biegunka rotawirusowa, w której obserwuje się

### Najczęstszą infekcyjną biegunką w krajach rozwiniętych jest biegunka rotawirusowa, w której obserwuje się stosunkowo niskie stężenie sodu.

stosunkowo niskie stężenie sodu [11]. Z tego względu m.in. Amerykańska Akademia Pediatrii w latach osiemdziesiątych zarekomendowała do terapii biegunek DPN zawierający 45 mmol/l sodu. Z kolei w 1992 r. grupa robocza ds. ostrej biegunki ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) po analizie istniejących dowodów naukowych opublikowała rekomendacje dotyczące składu DPN dla Europy [12], który powinien zawierać 60 mmol/l sodu i 70–110 mmol/l glukozy oraz mieć osmolarność rzędu 225–260 mOsm/l.



# XXXVI ZJAZD POLSKIEGO TOWARZYSTWA PEDIATRYCZNEGO

Spotkanie online  
17-19 czerwca 2021 r.



## Szanowni Państwo,

Z wielką przyjemnością zapraszamy Państwa do udziału w XXXVI Zjeździe Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, który odbędzie się w dniach 17-19 czerwca 2021 r. w Warszawie – i po raz pierwszy będzie miał formułę spotkania online.

Trwająca pandemia COVID-19, choć uniemożliwia bezpośrednie spotkania w dużym gronie, nie pozbawiła nas jednak możliwości nauki, wymiany doświadczeń, rozmów – wszystkiego, co pozwala nam jeszcze lepiej pomagać naszym pacjentom. Do tego ciągłego poszerzania wiedzy i zdobywania nowych umiejętności już teraz serdecznie Państwa zapraszamy!

Wykłady i warsztaty będą transmitowane na żywo, na specjalnie dedykowanej wydarzeniu platformie internetowej. Przez cały czas ich trwania będą mieli Państwo możliwość zadawania pytań i włączania się do dyskusji z prowadzącymi. Zaplanowaliśmy niezwykle bogaty program naukowy, w którym każdy lekarz znajdzie tematy ważne i praktyczne, a także najnowsze algorytmy i wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia dzieci. Wykłady będą prowadzone przez najznakomitszych specjalistów.

A po wykładach, jak zawsze w czasie Zjazdu, serdecznie zapraszamy na wieczór artystyczny. Mamy nadzieję, że w ten sposób uda nam się oddać chociaż w części atmosferę zjazdów PTP i przywrócić poczucie, że w życiu ważne są zarówno praca, jak i wspólnie przeżywane chwile relaksu.

Serdecznie zapraszamy Państwa do wspólnego uczestnictwa w XXXVI Zjeździe Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego – bądźmy razem, z myślą o zdrowiu wszystkich dzieci i nas samych.



prof. dr hab. n. med. Teresa Jackowska  
Przewodnicząca Komitetu Naukowego i Organizacyjnego  
Konsultant krajowy w dziedzinie pediatrii

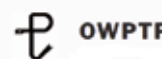


prof. dr hab. n. med. Jarosław Peregud-Pogorzelski  
Przewodniczący Komitetu Naukowego  
Prezes Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego

## Zdrowie dziecka wyzwaniem dla pediatri



Organizator:



[www.zjazdpediatrow.pl](http://www.zjazdpediatrow.pl)

Badania eksperymentalne wykazały, że woda lepiej się wchłania z płynów hipoosmolarnych niż izotonicznych [13, 14]. Badania kliniczne przeprowadzone zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się wykazały, że płyny hipoosmolarnie o stężeniu sodu 50–70 mmol/l są nie tylko bezpieczne, ale i efektywne w terapii odwodnienia w przebiegu biegunk wywołanych przez inne patogeny niż cholera [15]. Metaanaliza badań z randomizacją, w których stosowano DPN o zredukowanej osmolarności w stosunku do standardowego płynu WHO [17], zakończona została następującymi wnioskami – zastosowaniu hipoosmolarnego DPN towarzyszyły: 1. redukcja zapotrzebowania na dodatkowe zastosowanie płynoterapii doustnej; 2. trend wskazujący na zmniejszone wydalanie stolca (o ok. 20%) oraz 3. redukcja wymiotów o ok. 30%. Częstość hiponatremii ( $\text{Na} < 130 \text{ mmol/l}$ ) była co prawda nieco wyższa, ale różnica nie była znamienista statystycznie. Te obserwacje zaowocowały opinią ekspertów WHO/UNICEF, w której stwierdzili, że efektywność DPN opartych na glukozie w niecholerycznych ostrych biegunkach ulega wyraźnej poprawie, gdy stężenie sodu wynosi 60–75 mmol/l, a całkowita osmolalność tych płynów mieści się w zakresie 215–260 mOsm/l [18]. Skład takiego płynu, który nazwać by można nowym hipoosmolarnym DPN wg WHO (New Hypoosmolar WHO ORS (2002), przedstawia tabela 1. Ponadto niezwykle istotne jest zachowanie stosunku glukozy do sodu jak 1:1, gdyż zapewnia on najlepsze wykorzystanie sprzężonego transportu sodu i glukozy.

Obecnie na rynku w Polsce znajdują się liczne DPN-y, na razie jednak żaden z nich nie spełnia warunków nowego płynu według WHO, a wszystkie swym składem zbliżone są do zaleceń ESPGHAN. Jednym z przykładów takiego płynu jest np. Orsalit® (w saszetkach do rozpuszczania) oraz Orsalit Drink® (gotowy płyn do nawadniania). Ich skład i osmolalność przedstawia tabela 2.

Płyny do nawadniania doustnego jako wyłączone postępowanie lecznicze możliwe do zastosowania są tylko w przypadkach odwodnienia lekkiego do umiarkowanego (< 9–10%) i według zaleceń powinno się je podawać w następujący sposób:

- ▶ **Faza rehydratacji (pierwsze 4 godziny nawadniania)**
  - DPN ok. 50–100 ml/kg m.c./4 godz.;
  - 5–10 ml/kg m.c. po każdym biegunkowym stolcu i/lub wymiotach;
- ▶ **Potem**
  - 5–10 ml/kg m.c. po każdym biegunkowym stolcu i/lub wymiotach;

Zwłaszcza w przypadku wymiotów płyn powinien być zimny, podawany często, małymi porcjami (np. 5 ml co 1–2 min).

Trzeba podkreślić, że przyswojenie zasad terapii biegunk za pomocą DPN okazało się znacznie lepsze w krajach rozwijających się niż w krajach rozwiniętych. Raport

WHO wykazał, że mniej niż 50% epizodów biegunkowych leczona jest za pomocą DPN [19]. Badanie ESPGHAN z 2000 r. wykazało, że jeden na sześciu lekarzy w Europie nie przepisałby DPN [20].

## Podsumowanie

Choć DPN bez względu na ich skład są jednym z największych osiągnięć medycyny i uratowały od śmierci miliony istnień ludzkich, to ich akceptacja przez środowisko medyczne jest wciąż zbyt mała i ta cudowna, niezwykle tania i bezpieczna broń w walce z odwodnieniem jest wciąż zbyt rzadko zalecana i wykorzystywana.

## PIŚMIENICTWO:

1. Greenbaum L.A. Hyponatremic dehydration str. 429 w Nelson Textbook of Pediatrics, 21 ed. Elsevier 2020.
2. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., et al.: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ European Society for Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. JPGN. 2014;59:132–152.
3. Holliday M.A., Segar W.E. The Maintenance Need for Water in Parenteral Fluid Therapy. Pediatrics, 1957;19:823–832.
4. Gremse D.A. Effectiveness of nasogastric rehydration in hospitalized children with acute diarrhea. JPGN 1995;21:145–148.
5. Schultz S.G., Zalusky R. Ion transport in isolated rabbit ileum. II. The interaction between active sodium and active sugar transport. J Gen Physiol. 1964;47:1043–1059.
6. Hirschhorn N. The treatment of acute diarrhea in children. An historical and physiological perspective. Am J Clin Nutr. 1980;33:637–663.
7. Walker-Smith J.A. Management of infantile gastroenteritis. Arch Dis Child. 1990;65 (9):917–918.
8. Sunderland R., Emery J.L. Apparent disappearance of hypernatraemic dehydration from infant deaths in Sheffield. Br Med J. 1979;ii:575–576.
9. Phillips R.A. Water and electrolyte losses in cholera. Fed Proc. 1964;23:705–712.
10. Paneth N. Hyponatremic dehydration of infancy: an epidemiologic review. Am J Dis Child. 1980;134:785–791.
11. Molla M.A., Rahman M., Sarkar A., et al. Stool electrolyte content and purging rates in diarrhea caused by rotavirus, enterotoxigenic E. coli and V. cholerae in children. J Pediatr. 1981;98:835–838.
12. Booth I., Cunha Ferreira R., et al. Recommendations for composition of oral rehydration solutions for the children of Europe. Report of ESPGHAN Working Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1992;14:113–115.
13. Wapnir R.A., Lifshitz F. Osmolality and solute concentration—their relationship with oral rehydration solution effectiveness: an experimental assessment. Pediatr Res. 1985;19:894–898.
14. Sandhu B.K., Christobal F.I., Brueton M.J. Optimising oral rehydration solution composition in model systems: studies in normal mammalian small intestine. Acta Paediatr Scand. 1989;364:S17–22.
15. Elliot E.J., Cunha-Ferreira R., Walker Smith J.A., et al. Sodium concentration of oral rehydration solutions: a reappraisal. Gut. 1989;30:1610–1621.
16. International Study Group on Reduced Osmolality ORS: Multicenter evaluation of reduced osmolality oral rehydration salt solution. Lancet. 1995;345:282–285.
17. Hanh S.K., Kim Y.J., Garner P. Reduced osmolality oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. Br Med J. 2001;323:81–85.
18. WHO/UNICEF: Expert consultation on Oral Rehydration Salts (ORS) formulation. July 2001 WHO/UNICEF New York.
19. World Health Organisation: The state of the world's children. 1988–1997 WHO Geneva.
20. Szajewska H., Hoekstra J.H., Sandhu B., et al. Management of acute gastroenteritis in Europe and the impact of the new recommendations: a multicentre study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30:522–527.

# Zasady szczepień dzieci w dobie COVID-19

## Jak poradzić sobie z zaburzonymi schematami i opóźnieniami?

AUTOR

**dr n. med. Joanna Stryczyńska-Kazubska**Katedra i Zakład Profilaktyki Zdrowotnej UMP  
SZOZ nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu

STRESZCZENIE

Okres pandemii COVID-19 to, poza ryzykiem zakażenia wirusem SARS-CoV-2 ze wszystkimi możliwymi konsekwencjami, również okres ograniczonego dostępu do placówek medycznych, a co się z tym łączy, opóźnień w realizacji szczepień ochronnych. Zalecenia, zarówno polskie (Ministerstwa Zdrowia oraz Głównego Inspektora Sanitarnego), jak i instytucji zajmujących się zagadnieniami zdrowia publicznego w świecie (CDC, WHO) jednoznacznie kładą nacisk na potrzebę planowej realizacji szczepień ochronnych, zwłaszcza wśród dzieci do 2 lat, ale również w starszych grupach wiekowych. Aby bezpiecznie realizować tę formę profilaktyki, należy stosować określone zasady organizacji wizyt dzieci w poradniach. Zasady te zwiększają bezpieczeństwo pacjentów, ale równocześnie wydłużają czas potrzebny na wizytę, a to może być przyczyną opóźnień w realizacji programu szczepień ochronnych. Stąd zarówno zasady organizacji pracy poradni, jak i zasady uzupełniania opóźnień w szczepieniach wydają się w obecnej sytuacji niezmiernie ważne.

SŁOWA KLUCZOWE

COVID-19, pandemia, schemat szczepień, szczepienia dzieci, wirus SARS-CoV-2

**P**lanowa realizacja Programu Szczepień Ochronnych (PSO) w zakresie szczepień obowiązkowych i zalecanych jest jednym z ważniejszych zadań lekarzy rodzinnych oraz pediatrów pracujących w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ), również w okresie pandemii COVID-19. Stanowisko Ministerstwa Zdrowia (MZ) i Głównego Inspektora Sanitarnego (GIS) jest w tej kwestii zgodne ze stanowiskami innych organizacji zajmujących się zagadnieniami zdrowia publicznego, tj. Center for Disease Control and Prevention (CDC) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [1, 2, 3].

Komunikat MZ i GIS w sprawie wykonywania szczepień ochronnych w czasie pandemii COVID-19 z dnia 17.04.2020 r. zalecił (po kilkutygodniowej przerwie, która służyła właściwemu zorganizowaniu gabinetów POZ) wznowienie bieżącej realizacji wszystkich szczepień

obowiązkowych w ramach PSO u dzieci, z zachowaniem zasad bezpieczeństwa przeciwepidemicznego w czasie szczepienia, ze szczególnym uwzględnieniem:

- ▶ szczepień na oddziałach noworodkowych;
- ▶ szczepień obowiązkowych, które zgodnie z PSO powinny być wykonane do 24. m.ż.;
- ▶ szczepień z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji dzieci z chorobami przewlekłymi, dla których istnieją szczególne wskazania zdrowotne do szczepień;
- ▶ szczepień poekspozycyjnych przeciwko wściekliznie, tężcowi, odrze, ospie wietrznej, WZW typu B, według wskazań medycznych we wszystkich grupach wiekowych;
- ▶ realizacji innych szczepień ochronnych, których konieczność podania lub dokończenie wynika z Charakterystyki Produktu Lekczniczego [1].

Organizacje takie jak CDC oraz Amerykańska Akademia Pediatrii (AAP) uznały, że jedną ze strategii spowolnienia rozprzestrzeniania się SARS-CoV-2 w populacji jest odroczenie lub odwrotywanie planowych zabiegów oraz wykorzystanie telemedycyny do realizacji rutynowych wizyt lekarskich, jednak zapewnienie opieki noworodkom, realizacja wizyt profilaktycznych dzieci, w tym szczepień ochronnych, wymaga odmiennych działań, a najwyższym priorytetem są szczepienia najmłodszych dzieci [2].

Stanowisko WHO jest jednoznaczne: „Każda przerwa w realizacji szczepień ochronnych, nawet krótka, zwiększa liczbę osób podatnych na zakażenie i ryzyko wybuchu epidemii chorób, którym możemy zapobiegać za pomocą szczepień (VPD)” [3].

## Podstawowe zasady realizacji szczepień w dobie pandemii

Zasady realizacji programu szczepień w czasie pandemii nie powinny odbiegać od stosowanych standardowo w zakresie realizacji szczepień obowiązkowych i zalecanych. Zmienić należy jedynie zasady organizacji pracy przychodni i personelu w zakresie umawiania wizyt, przeprowadzania części kwalifikacji w ramach teleporady, używania odpowiednich środków ochrony osobistej. Dla ułatwienia oraz skrócenia czasu pobytu dziecka wraz z opiekunem w poradni lekarza rodzinnego poniżej przedstawiono propozycję podziału wizyty na poszczególne etapy.

### Etap I – teleporada

- ▶ wywiad epidemiologiczny w kierunku ewentualnego narażenia na zakażenie SARS-CoV-2;
- ▶ wywiad związany z kwalifikacją do konkretnych szczepień (karta wywiadu przesiewowego przed szczepieniem);

### Etap II – w poradni

- ▶ kwalifikacja do szczepienia, obejmująca:
  - weryfikację zebranego w ramach teleporady wywiadu (czy nic się nie zmieniło, ewentualne wyjaśnienie sytuacji wymagających indywidualnej decyzji);
  - badanie przedmiotowe;

### Etap III – w poradni

- ▶ podanie szczepienia;

### Etap IV – w poradni lub najbliższym otoczeniu

- ▶ obserwacja po szczepieniu – według ACIP co najmniej 15 min, może odbywać się w poradni lub poza jej pomieszczeniami (zależy od warunków lokalowych, pory roku, pogody itp.), z możliwością natychmiastowej reakcji personelu w razie reakcji anafilaktycznej.

### Zalecane zasady organizacji pracy poradni

- ▶ Odizolowanie dzieci zdrowych od pacjentów chorych (np. inne pomieszczenie z osobnym wejściem, inne – wyraźnie wydzielone godziny przyjęć).
- ▶ W sytuacji braku poczekalni i gabinetu przeznaczonych tylko dla dzieci zdrowych przyjmowanie dzieci zdrowych w godzinach rannych (przed pacjentami chorymi).
- ▶ Przyjmowanie dziecka tylko z jednym zdrowym opiekunem.
- ▶ Wizyta na wyznaczoną godzinę, z zachowaniem dłuższych niż standardowo odstępów, aby na terenie poradni w jednym czasie przebywało tylko jedno dziecko z jednym opiekunem (np. co 30 min).
- ▶ Skrócenie do niezbędnego minimum czasu przebywania dziecka i rodzica na terenie poradni.
- ▶ Podawanie maksymalnej liczby szczepionek na jednej wizycie (bez rozdzielania zaplanowanych na daną wizytę szczepień).

## Środki ochrony osobistej

- ▶ Tylko jeden opiekun/rodzic na wizycie z dzieckiem. Opiekun ma założoną maseczkę
- ▶ Personel medyczny musi zachować wszelkie zasady dotyczące zapobiegania zakażeniom przenoszonym drogą powietrzną:
  - fartuch jednorazowy (optymalnie),
  - maska chirurgiczna (lub wyższa ochrona), przyłbica/gogle,
  - dezynfekcja rąk, rękawiczki.

## Zapewnienie opieki noworodkom, realizacja wizyt profilaktycznych dzieci, w tym szczepień ochronnych, wymaga odmiennych działań, a najwyższym priorytetem są szczepienia najmłodszych dzieci.

W związku z realizacją szczepień w okresie pandemii pojawił się szereg pytań i wątpliwości. WHO opublikowało odpowiedzi na najczęstsze z nich [5].

### ▶ Nie wiemy, czy dziecko nie jest bezobjawowym nośnikiem. Czy może być szczepione?

Zgodnie z wytycznymi WHO zakażenie SARS-CoV-2, bez cech ostrej infekcji, nie stanowi przeciwwskazania do szczepień z powodów medycznych. Decyduje stan kliniczny pacjenta. Jeśli na podstawie badania przedmiotowego nie stwierdzamy przeciwwskazań do szczepienia, to nie należy wykonywać badań w kierunku zakażenia koronawirusem, w poszukiwaniu bezobjawowych zakażonych dzieci.

► **Czy po przechorowaniu COVID-19 należy zachować jakiś odstęp do szczepień?**

Po zakażeniu SARS-CoV-2 oraz przechorowaniu COVID-19 w kwalifikacji do szczepień obowiązują takie same zasady jak w przypadku innych chorób zakaźnych, czyli decyduje stan kliniczny dziecka w chwili kwalifikacji, a nie odstęp od choroby. Jedyne zalecenia, zgodnie z którymi szczepienie powinno być odroczone, to względy epidemiologiczne, czyli nie wykonujemy szczepienia w chwili, kiedy pacjent może być jeszcze zakaźny, co jest równoznaczne z okresem izolacji. Zalecenia opublikowane przez WHO w kwietniu 2020 r. uwzględniały dwukrotnie ujemny wynik testu wykonanego metodą PCR lub 2 tygodnie od zakończenia objawów w sytuacji niedostępności testów, ale autorzy wyraźnie podkreślali, że są to względy epidemiologiczne, a nie kliniczne. W tym okresie obowiązywała jeszcze

**Stanowisko WHO jest jednoznaczne: „Każda przerwa w realizacji szczepień ochronnych, nawet krótka, zwiększa liczbę osób podatnych na zakażenie i ryzyko wybuchu epidemii chorób, którym możemy zapobiegać za pomocą szczepień (VPD)”.**

zasada dwukrotnego ujemnego testu do zakończenia izolacji. Uwaga ta jest istotna, gdyż cytowanie dosłowne tych zaleceń może być przyczyną nieuzasadnionego opóźniania szczepień, a co się z tym łączy – ochrony dziecka.



Mimo zaleceń planowej realizacji szczepień, w dobie pandemii często dochodzi do opóźnień w realizacji programu szczepień. W związku z tym istotna jest znajomość zasad ich nadrabiania.

## Zasady układania indywidualnego kalendarza szczepień

### Zasady ogólne [6]:

- ▶ Dłuższa niż zalecana przerwa w serii szczepień nie wymaga rozpoczynania całego schematu od początku ani podawania dodatkowych dawek.
- ▶ Należy znać schematy podstawowe poszczególnych szczepień oraz ewentualną konieczność podawania dawek przypominających. Należy też zwrócić uwagę, czy schematy te zależą od wieku dziecka.
- ▶ Należy przestrzegać minimalnych odstępów między kolejnymi dawkami tego samego preparatu oraz minimalnego wieku dziecka wymaganego do podania danej szczepionki lub dawki. Odstępy te określone są w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), najczęściej wynoszą 4 tygodnie, ale są preparaty, jak np. szczepionki przeciw ospie wietrznej, kiedy są one dłuższe. Niektóre z preparatów mają również schematy tzw. przyspieszone, pozwalające na szybsze podawanie kolejnej dawki.

### Zgodnie z wytycznymi WHO zakażenie SARS-CoV-2, bez cech ostrej infekcji, nie stanowi przeciwwskazania do szczepień z powodów medycznych.

- ▶ W nadrabianiu zaległości ważna jest możliwość równoczesnego podawania różnych szczepionek. Zgodnie z zaleceniami Komitetu Doradczego ds. Szczepień (ACIP) należy podawać jednocześnie preparaty zarejestrowane dla dzieci w danym wieku [5]. Niewiele jest sytuacji, kiedy ze względu na słabszą odpowiedź odpornościową nie zaleca się łączenia różnych szczepionek na tej samej wizycie. W realizacji szczepień w grupie dzieci zdrowych, wśród preparatów podawanych standardowo w Polsce, nie ma przeciwwskazań do jednoczasowego szczepienia. W przypadku konieczności podania szczepionek, które nie są typowymi preparatami używanymi do realizacji szczepień obowiązkowych i zalecanych w Polsce, można skorzystać z publikacji, w których autorzy przeanalizowali istniejące dane i zestawili dostępne preparaty z uwzględnieniem ich jednoczasowego podawania [7].

- ▶ Jeśli nie można na jednej wizycie zrealizować zaległych szczepień, należy kierować się zasadą jak najszybszego uzupełnienia zaległości. Odstęp między różnymi preparatami inaktywowanymi lub preparatem inaktywowanym i „żywym” jest dowolny, natomiast między dwoma różnymi szczepionkami „żywymi” wynosi minimum 4 tygodnie.
- ▶ Należy znać dostępność preparatów oraz ich ograniczenia wiekowe.

### Zasady szczegółowe

#### DTP (DTPw/DTPa)

Schemat podstawowy to cztery dawki (3+1). Minimalny odstęp między dawkami w schemacie pierwotnym (pierwsze trzy) wynosi cztery tygodnie, a odstęp między dawką 3. a 4. to sześć miesięcy. Następnie zaleca się dawki przypominające. Należy pamiętać, że szczepionka z całokomórkowym składnikiem krztuścowym (DTPw) zarejestrowana jest tylko do ukończenia 3. r.ż. Preparaty z bezkomórkowym komponentem krztuścowym:

- ▶ InfanrixDTPa (DTPa) – rejestracja do ukończenia 7. r.ż.
- ▶ Infanrix Hexa, Infanrix IPV+Hib (DTPa) – rejestracja do ukończenia 3. r.ż.
- ▶ Hexacima, Pentaxim (DTPa) – rejestracja do ukończenia 2. r.ż.
- ▶ Tetraxim (DTPa-IPV) – zarejestrowany do stosowania do ukończenia 12. r.ż., ale dotyczy to tylko dawki przypominającej (5–12 lat)
- ▶ Infanrix-IPV – jako dawka przypominająca do ukończenia 13 lat
- ▶ dTap (Adacel, Boostrix, SSI) – przeznaczone jako dawki przypominające (nie do realizacji schematu podstawowego) > 4 lat.

Pacjenci w wieku > 3. r.ż., do ukończenia 7. r.ż. wcześniej nieszczepieni – DTPa w schemacie 3+1 (odstęp jak wyżej); jeśli ostatnią dawkę podano po ukończeniu 4. r.ż. – pacjent nie musi być szczepiony w 6. r.ż.

Pacjenci > 7. r.ż., wcześniej nieszczepieni – dTpa lub Tetraxim/Infanrix-IPV – jedna dawka + dwie dawki dT (1 i 6 mies. po dTpa/DTPa-IPV).

#### IPV

Schemat podstawowy to trzy dawki w schemacie 2+1: co najmniej miesięczny, a najlepiej dwumiesięczny odstęp między dwiema pierwszymi dawkami, trzecia dawka co najmniej po sześciu miesiącach. Jeśli ostatnią dawkę ze schematu 2+1 podano przed ukończeniem 4 lat (przed 4. urodzinami), należy podać jeszcze czwartą dawkę przypominającą po ukończeniu 4. r.ż., po co najmniej sześciu miesiącach od dawki trzeciej. Jeśli jednak trzecią dawkę podano po ukończeniu 4 lat (po 4. urodzinach) w odstępie  $\geq$  6 miesięcy od drugiej, to nie trzeba podawać czwartej dawki.

**HiB**

Schemat podstawowy zależy od wieku dziecka:

- ▶ pierwsze półrocze życia – schemat 3+1 (trzy dawki w odstępie  $\geq 1$  mies. i dawka uzupełniająca w 2. r.ż.)
- ▶ drugie półrocze życia – schemat 2+1 (dwie dawki w odstępie  $\geq 1$  mies. i dawka uzupełniająca w 2. r.ż.)
- ▶ po ukończeniu 1. r.ż. – jedna dawka

Takie schematy dotyczą obecnie dostępnych w Polsce preparatów.

**WZW B**

Schemat podstawowy obejmuje podanie trzech dawek w schemacie 0, 1 i 6 miesięcy. Przy uzupełnianiu opóźnień należy pamiętać o dwóch zasadach: najkrótszy odstęp między dawką 1. a 3. wynosi 24 tygodnie, a odstęp między dawką 2. a 3. to 8 tygodni.

**Jeśli nie można na jednej wizycie zrealizować zaległych szczepień, należy kierować się zasadą jak najszybszego uzupełnienia zaległości. Odstęp między różnymi preparatami inaktywowanymi lub preparatem inaktywowanym i „żywym” jest dowolny, natomiast między dwoma różnymi szczepionkami „żywymi” wynosi minimum cztery tygodnie.**

**Szczepienie przeciw *S. pneumoniae***

Schemat podstawowy uzależniony jest od wieku dziecka:

- ▶ w 1. r.ż.: schemat 2+1 (grupy ryzyka i wcześniaki w pierwszym półroczu życia: 3+1) – jeśli rozpoczynamy szczepienie w 1. półroczu, to odstęp między 1. a 2. dawką to dwa miesiące,
- ▶ w 2. półroczu życia schemat szczepienia składa się z dwóch dawek szczepienia pierwotnego podawanych w odstępie co najmniej jednego miesiąca. Podanie dawki uzupełniającej (trzeciej) zalecane jest w 2. r.ż., przy zachowaniu odstępu co najmniej dwóch miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego,
- ▶ w 2. r.ż. – dwie dawki w odstępie co najmniej dwóch miesięcy
- ▶ > 2. r.ż. – w zależności od preparatu: PCV10 – dwie dawki w odstępie  $\geq 2$  miesięcy, lub PCV13 – jedna dawka.

**MMR**

Każde dziecko powinno otrzymać dwie dawki szczepionki, minimalny odstęp między dawkami wynosi cztery tygodnie.

**RV**

Szczepienia przeciw rotawirusom mają najostrzejsze ograniczenia wiekowe. Bez względu na rejestrację poszczególnych preparatów zaleca się, aby pierwszą dawkę podać do ukończenia 12. tyg.ż., natomiast całość zakończyć do 24. tyg.ż. Oba dostępne w Polsce preparaty różnią się zapisami w ChPL i ograniczeniami z nich wynikającymi. Preparat Rotarix – cały cykl szczepienia, czyli dwie dawki, muszą zostać podane do 24. tyg.ż., optymalnie do 16. tyg.ż., natomiast RotaTeq – pierwsza dawka nie może być podana później niż w 12. tyg.ż., zaleca się ukończenie schematu trzydawkowego do 20.–22. tyg.ż., a w wyjątkowych sytuacjach ostatnia dawka może być podana do 32. tyg.ż.

Okres pandemii to czas niezwykle trudny, również w zakresie realizacji szeroko rozumianej profilaktyki zdrowotnej, w tym także szczepień ochronnych. Lęk pacjentów przed zakażeniem SARS-CoV-2 jest niejednokrotnie przyczyną unikania kontaktu z placówkami medycznymi. Poza szeregiem przyczyn medycznych i organizacyjnych, dodatkowo jest to powodem zaburzonej realizacji szczepień ochronnych, a jak podkreśla WHO, sytuacja ta może grozić znacznym zwiększeniem zachorowań na choroby, którym umiemy zapobiegać za pomocą szczepień. Dlatego jak najsprawniejsze ich realizowanie powinno być priorytetem lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej.

**PIŚMIENNICTWO:**

1. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-sprawie-wykonywania-szczepien-ochronnych-w-czasie-pandemii-covid-19>. (dostęp dnia: 17.04.2020).
2. Jeanne M. Santoli i wsp.: Effects of the COVID-19 Pandemic on Routine Pediatric Vaccine Ordering and Administration – United States, 2020. *Weekly* / May 15, 2020 / 69(19):591–593.
3. [www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/healthcare-facilities/index.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/healthcare-facilities/index.html) (dostęp: 25.03.2020).
4. Guidance on routine immunization services during COVID-19 pandemic in the WHO European Region; 20 mar2020.
5. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331818/WHO-2019-nCoV-immunization\\_services-FAQ-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331818/WHO-2019-nCoV-immunization_services-FAQ-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (dostęp: 05.01.2021).
6. General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports*. January 28, 2011 / 60(RR02):1–60.
7. Timing and Spacing of Immunobiologics. [www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html](https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html).
8. Ashon D., Munarin L., Guide to the coadministration of vaccines. *Eur. J. Pharm. Med. Res.*, 2019; doi: 10.20959/ejpmr201912–7523.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego DTP.
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Infanrix DTPa.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Infanrix Hexa.
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Infanrix IPV+Hib.
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Hexacima.
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pentaxim.
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tetraxim.
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Synflorix.
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar 13.
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Infanrix-IPV.
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rotarix.
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego RotaTeq.

# charaktery

magazyn psychologiczny

## Najpopularniejsze czasopismo psychologiczne w Polsce!

### STAŁE DZIAŁY:

#### NA TEMAT

artykuły skupione wokół określonego, przewodniego tematu numeru

#### PSYCHOLOGIA I ŻYCIE

teksty doświadczonych psychologów i psychoterapeutów dających wytyczne i wskazówki, jak wiedzę i naukę psychologiczną przełożyć na realia codziennego życia

#### TRENING PSYCHOLOGICZNY

wybrane metody, techniki i narzędzia do prowadzenia terapii i autoterapii w kontekście zdrowego funkcjonowania człowieka w dzisiejszym świecie

#### STYLE ŻYCIA

inspiracje, eseje, felietony oraz materiały łączące wiedzę psychologiczną z antropologią, filozofią, socjologią czy sztuką

**Tylko 13,90 zł** za numer w kioskach i salonach prasowych!

**Tylko 11,50 zł** za numer w PRENUMERACIE z bezpłatną dostawą do domu!



**Dowiedz się więcej o czasopiśmie**

**Zamów prenumeratę**

**Czytaj bezpłatnie artykuły w otwartym dostępie**

[www.charaktery.eu](http://www.charaktery.eu)

## TEST 37

1. Jaki odsetek przypadków w Zespole Huntera (MPS II) stanowi postać neuronopatyczna?
  - a) 30%
  - b) 40%
  - c) 50%
  - d) 60%
  - e) ponad 70%
2. W którym roku życia można zaobserwować u pacjentów z MPS II zahamowanie wzrastania?
  - a) w 1. –2. r.ż.
  - b) w 3. –4. r.ż.
  - c) w 5. –6. r.ż.
  - d) powyżej 6. r.ż.
  - e) żadna z powyższych odpowiedzi nie jest prawidłowa
3. Jaki odsetek populacji może być bezobjawowym nosicielem meningokoków?
  - a) ok. 2% populacji
  - b) ok. 5% populacji
  - c) ok. 8% populacji
  - d) ok. 10% populacji
  - e) ok. 15% populacji
4. Ile wynosi okres wylęgania inwazyjnej choroby meningokokowej?
  - a) średnio 1–2 dni
  - b) średnio 3–4 dni
  - c) średnio 5–6 dni
  - d) powyżej tygodnia
  - e) żadna z powyższej odpowiedzi nie jest prawidłowa
5. Ile wynosi współczynnik śmiertelności ICHM (inwazyjnej choroby meningokokowej)?
  - a) 5%
  - b) 10–15%
  - c) 20%
  - d) 20–25%
  - e) powyżej 25%
6. Ile wynosi współczynnik śmiertelności w przypadku posocznicy?
  - a) 10%
  - b) 20%
  - c) 30%
  - d) 40%
  - e) 50%
7. Który z poniższych objawów należy do czynników ryzyka rozwoju ICHM?
  - a) wybrane czynniki genetyczne
  - b) choroby przewlekłe
  - c) niedobory końcowych składników dopetniaacza
  - d) anatomiczna lub funkcjonalna asplenia
  - e) wszystkie powyższe odpowiedzi są prawidłowe
8. Który z poniższych objawów należy do następstw inwazyjnej choroby meningokokowej?
  - a) niedostuch
  - b) deficyty neurologiczne
  - c) utrata kończyny
  - d) odpowiedzi a i b są prawidłowe
  - e) odpowiedzi a, b i c są prawidłowe
9. W jakim wieku można rozpocząć szczepienia przeciw meningokokom u dzieci?
  - a) od ukończenia 2. miesiąca życia
  - b) od ukończenia 6. miesiąca życia
  - c) od 1. roku życia
  - d) od 2. roku życia
  - e) żadna z powyższych odpowiedzi nie jest prawidłowa
10. Który rok życia jest najważniejszy w rozwoju mowy u dziecka?
  - a) 2. r.ż.
  - b) 3. r.ż.
  - c) 4. r.ż.
  - d) odpowiedzi a i b są prawidłowe
  - e) odpowiedzi b i c są prawidłowe
11. Jaki odsetek ogólnej populacji dziecięcej zmaga się opóźnieniem rozwoju mowy?
  - a) ok. 2%
  - b) ok. 5%
  - c) ok. 8%
  - d) ok. 10%
  - e) ok. 15%
12. Jaki odsetek populacji dziecięcej choruje na atopowe zapalenie skóry (AZS)?
  - a) ok. 5–10% populacji dziecięcej
  - b) ok. 15–25% populacji dziecięcej
  - c) ok. 30–35% populacji dziecięcej
  - d) powyżej 35%
  - e) żadna z powyższych odpowiedzi nie jest prawidłowa
13. Do którego wieku najczęściej pojawiają się u dzieci objawy AZS?
  - a) do 6. m.ż.
  - b) do 1. r.ż.
  - c) do 2. r.ż.
  - d) powyżej 3. r.ż.
  - e) żadna z powyższych odpowiedzi nie jest prawidłowa
14. Jaki odsetek napadów padaczkowych udaje się zredukować za pomocą odpowiedniej terapii?
  - a) 20%
  - b) 30%
  - c) 40%
  - d) 50%
  - e) 60–70%
15. Ile czasu trwa I faza zatrucia paracetamolem?
  - a) 0–24 godz.
  - b) 24–72 godz.
  - c) 72–96 godz.



- d) 96 godz. 2–4 tyg.  
e) żadna z powyższych odpowiedzi nie jest prawidłowa

16. Który z poniższych czynników powoduje, że niemowlęta i małe dzieci odwadniają się szybciej niż osoby dorosłe?
- większe uwodnienie ustroju
  - większa zawartość wody w płynie pozakomórkowym
  - ograniczona zdolność zagęszczania moczu
  - uzależnienie od opiekunów
  - wszystkie powyższe odpowiedzi są prawidłowe
17. Który z poniższych objawów wskazuje na odwodnienie średnie u dziecka?
- dziecko jest apatyczne lub niespokojne
  - oddech kwasyczny
  - upośledzona sprężystość skóry
  - śluzówki suche śluzówki, skąpe łzawienie, zapadnięte ciemię
  - wszystkie powyższe odpowiedzi są prawidłowe
18. Które z poniższych objawów zalicza się do wskazań do hospitalizacji i nawadniania dożylnego wg ESPGHAN?
- odwodnienie przekraczające 9–10% masy ciała
  - niemożność przeprowadzenia nawadniania doustnego
  - brak poprawy pomimo nawadniania doustnego
  - intensywne wymioty podczas nawadniania doustnego
  - wszystkie powyższe odpowiedzi są prawidłowe
19. Jaki odsetek odwodnień u dzieci stanowią odwodnienia hipotoniczne?
- ok. 2%
  - ok. 5%
  - ok. 8%
  - ok. 10%
  - powyżej 10%
20. Jaki odsetek odwodnień u dzieci stanowią odwodnienia hipertoniczne?
- ok. 5%
  - ok. 10%
  - ok. 15%
  - ok. 20%
  - ok. 25%

#### Instrukcja wypełniania formularza odpowiedzi

Prawidłowy jest tylko jeden wariant odpowiedzi. Niezaznaczenie żadnego wariantu odpowiedzi lub zaznaczenie większej liczby wariantów jest równoznaczne z uzyskaniem 0 punktów. Prawidłowe warianty odpowiedzi proszę zaznaczyć znakiem „X”.

Przykład

|   |   |                                     |   |   |   |
|---|---|-------------------------------------|---|---|---|
| 1 | a | <input checked="" type="checkbox"/> | c | d | e |
|---|---|-------------------------------------|---|---|---|

W przypadku zmiany wybranego już wariantu odpowiedzi, błędnie wybrany wariant odpowiedzi należy zakreślić kołem „O”, a następnie zakreślić ponownie poprawny wariant.

Przykład

|   |   |                                     |   |   |                                     |
|---|---|-------------------------------------|---|---|-------------------------------------|
| 1 | a | <input checked="" type="checkbox"/> | c | d | <input checked="" type="checkbox"/> |
|---|---|-------------------------------------|---|---|-------------------------------------|

#### FORMULARZ ODPOWIEDZI

TEST 37

|    |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
|----|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|
| 1  | a | b | c | d | e | 11 | a | b | c | d | e |
| 2  | a | b | c | d | e | 12 | a | b | c | d | e |
| 3  | a | b | c | d | e | 13 | a | b | c | d | e |
| 4  | a | b | c | d | e | 14 | a | b | c | d | e |
| 5  | a | b | c | d | e | 15 | a | b | c | d | e |
| 6  | a | b | c | d | e | 16 | a | b | c | d | e |
| 7  | a | b | c | d | e | 17 | a | b | c | d | e |
| 8  | a | b | c | d | e | 18 | a | b | c | d | e |
| 9  | a | b | c | d | e | 19 | a | b | c | d | e |
| 10 | a | b | c | d | e | 20 | a | b | c | d | e |

Dane konieczne do rejestracji uczestnika Testowego programu edukacyjnego czasopisma „Forum Pediatrii Praktycznej”

nr klienta (na fakturze przystanej przez Forum Media Polska Sp. z o.o.)

imię i nazwisko

stopień naukowy

adres miejsca pracy

adres korespondencyjny

telefon kontaktowy

e-mail

numer prawa wykonywania zawodu

Oświadczam, że powyższych odpowiedzi udzieliłam(-em) samodzielnie.

(podpis i pieczęć)

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych przez Forum Media Polska Sp. z o.o. z siedzibą w Poznaniu, ul. Polska 13, w celu realizacji mojego zamówienia, a także w celach marketingowych. Wydawnictwo zapewnia klientom prawo do wglądu i zmiany swoich danych osobowych. Wyrażam zgodę na przesłanie informacji handlowej przez Forum Media Polska Sp. z o.o. z siedzibą w Poznaniu, ul. Polska 13, za pomocą środków komunikacji elektronicznej w rozumieniu ustawy o świadczeniu usług drogą elektroniczną.

Wypełniony formularz odpowiedzi prosimy przesać na adres: Forum Media Polska Sp. z o.o., ul. Polska 13, 60-595 Poznań.

# Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych

Zbiór atrakcyjnych dla dzieci i łatwych do przygotowania w domu jadłospisów dostosowanych do wieku i stanu zdrowia dzieci



- Publikacja w oprawie segregatorowej
- Gotowe do wykorzystania jadłospisy
- Dostęp do opisów wielu schorzeń
- Gotowe materiały dla rodziców

## Tematyka:

- Żywienie zdrowego noworodka i niemowlaka
- Żywienie jako profilaktyka chorób cywilizacyjnych
- Zalecenia dietetyczne w chorobach dzieci
- Przykładowe jednodaniowe jadłospisy dla dzieci
- Suplementy
- Normy żywienia – witaminy i składniki mineralne

## Autorzy:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Albrecht  
Dr n. o zdr. Aleksandra Pituch-Zdanowska  
Mgr Agnieszka Bandura  
Mgr Agnieszka Wianecka

Dowiedz się więcej:

[www.dietywpedii.pl](http://www.dietywpedii.pl)



# Pediatria+



Nieograniczona baza filmów, artykułów  
i materiałów przygotowanych przez  
najwybitniejszych specjalistów!

**Dostęp do platformy z każdego miejsca  
i o każdej porze!**

Premiera już wkrótce!

**[www.pediatriaplus.pl](http://www.pediatriaplus.pl)**

