

- PŁATY SKÓRNE W CHIRURGII
ONKOLOGICZNEJ GŁOWY I SZYI

dr hab. med. Joanna Fruba

- CZYNNIKI MIEJSCOWE I OGÓLNE
WPŁYWAJĄCE NA CZYNNOŚĆ
FONACYJNĄ KRTANI

dr med. Anna Domeracka-Kołodziej

prof. dr hab. med. Barbara Maniecka-Aleksandrowicz

- NOWE LEKI PRZECIWHISTAMINOWĘ
W LECZENIU ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA

prof. dr hab. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska



prof. dr med. Jan Miodoński

W N U M E R Z E

TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE	48
dr hab. med. Andrzej Kierzek	
PŁATY SKÓRNE W CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ GŁOWY I SZYI	50
dr hab. med. Joanna Fruba	
CZYNNIKI MIEJSCOWE I OGÓLNE WPŁYWAJĄCE NA CZYNNOŚĆ FONACYJNĄ KRTANI	59
dr med. Anna Domeracka-Kołodziej prof. dr hab. med. Barbara Maniecka-Aleksandrowicz	
NOWE LEKI PRZECIWHISTAMINOWE W LECZENIU ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA	69
prof. dr hab. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska	

Komitet redakcyjny:

redaktor naczelny – prof. dr hab. med. Antoni Krzeski
sekretarz redakcji – dr med. Agnieszka Strzembosz
redaktor – mgr Grażyna Gołąb

Patronat naukowy:

Katedra i Klinika Otolaryngologii Akademii Medycznej
w Warszawie

Rada naukowa:

przewodniczący
– prof. dr hab. med. Grzegorz Janczewski
członkowie:
– dr hab. med. Joanna Fruba
– prof. dr hab. med. Teresa Goździk-Żołnierkiewicz
– dr hab. med. Krzysztof Kochanek
– prof. dr hab. med. Barbara Maniecka-Aleksandrowicz
– dr hab. med. Kazimierz Niemczyk
– prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska
– prof. dr hab. med. Edward Zawisza

Adres korespondencyjny:

Magazyn Otolaryngologiczny
02-218 Warszawa 124, skr. poczt. 60

e-mail: magazynorl@it.pl

Opracowanie graficzne, skład i łamanie:

M-art, Jolanta Merc, tel. 739 88 24

© Wydawca:

prof. dr hab. med. Antoni Krzeski
00-681 Warszawa, ul. Hoża 37 lok. 5, tel. 627-15-50
przy współpracy UCB-Pharma
Wszelkie prawa zastrzeżone. Kopiowanie w części lub w całości
bez uzyskania zezwolenia wydawcy jest zabronione.

Fotografia na okładce – patrz strona 48.

Drodzy Czytelnicy,

Otrzymując Państwo kolejny numer naszego kwartalnika. Ukazuje się on w okresie szczególnym dla zespołu Katedry i Kliniki Otolaryngologii Akademii Medycznej w Warszawie. Mija właśnie 25. rok kierowania tą placówką przez Pana Profesora Grzegorza Janczewskiego. Mam głęboką nadzieję, że wyrażę myśli i wolę nie tylko zespołu Kliniki Otolaryngologii, Komitetu Redakcyjnego „Magazynu Otolaryngologicznego” i jego czytelników, ale również wielu Kolegów otolaryngologów, składając Panu Profesorowi najserdeczniejsze podziękowania za trud minionego ćwierćwiecza. Proszę przyjąć wyrazy naszego głębokiego szacunku i życzenia dalszych sukcesów zawodowych oraz w życiu osobistym.

Gorącym tematem ostatnich miesięcy jest dyskusja o zakresie współpracy firm farmaceutycznych z lekarzami. Jest to temat wdzięczny do publicznego nagłośnienia. Jeżeli tylko jeden głodny otrzymuje od możnego cokolwiek, to dla rzeszy pozostałych głodnych musi to być solą w oku.

Faktem jest, że w cenie każdego produktu zawarte są również koszty jego promocji, niezależnie od tego, czy jest to marchewka, sznurowadło czy tabletki. Firmy farmaceutyczne dysponują pulą środków na promocję, którą mogą wydawać na druk reklam lub ulotek. Mogą również bezpośrednio promować swoje produkty wśród lekarzy. Wiele doniesień prasowych informowało świat pacjentów, jak to lekarze powszechnie jeżdżą na wycieczki po świecie opłacane przez firmy farmaceutyczne, bądź też jakie to gratyfikacje otrzymują lekarze za przepisanie konkretnych leków. Wiele taniej sensacji, a nawet podłości zostało zawarte w tych artykułach. Nie spotkałem natomiast artykułów o tym, co firmy farmaceutyczne zrobiły dobrego dla polskiej medycyny.

Od wielu lat współpracuję z różnymi firmami farmaceutycznymi i nigdy nie czerpałem z tego korzyści materialnych. Mogę natomiast stwierdzić, iż mój rozwój zawodowy był możliwy w pewnym zakresie dzięki współpracy z firmami farmaceutycznymi. Również rozwój dyscypliny, którą się zajmuję, zawdzięcza wiele tej współpracy. Ostatnią i jednocześnie najważniejszą osobą, która na tej współpracy zyskuje, jest nasz pacjent. I dlatego w okresie stawiania zarzutów firmom farmaceutycznym chcę wyraźnie powiedzieć im – **DZIĘKUJĘ**. Czynię tak, albowiem uważam, iż współdziałanie lekarza z firmą farmaceutyczną jest możliwe, a nawet celowe, jeśli współpraca ta realizuje się w obszarze przyzwoitości. Przykładem takiej współpracy jest nasz Magazyn, który otrzymujecie Państwo bezpłatnie. I za to również wypada powiedzieć **DZIĘKUJĘ**, co czynię w imieniu Państwa i Redakcji.

prof. dr hab. med. Antoni Krzeski
Redaktor naczelny

Warszawa, sierpień 2002 r.

TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGİĘ

JAN MİODOŃSKI
(1902–1963)

Szóstego marca minęła setna rocznica urodzin prof. Jana Miodońskiego, który przyszedł na świat w 1902 roku w Tarnobrzegu, jako syn sędziego. Po ukończeniu gimnazjum klasycznego w Wadowicach studiował na Wydziale Lekarskim i równocześnie na Wydziale Filozoficznym Uniwersytetu Jagiellońskiego. Stopień doktora wszechnauk lekarskich otrzymał w 1926 roku, po czym rozpoczął pracę w Klinice Otolaryngologicznej UJ. Pod koniec lat 20. kilka miesięcy spędził w wiedeńskich ośrodkach Markusa Hajeka, Gustava Aleksandra i Heinricha Neumanna. Umiejętności chirurgiczne doskonalił w Krakowskiej Wszechnicy u Maksymiliana Rutkowskiego (1).

W 1934 roku na podstawie pracy pt. „Odczyny galwaniczne systemu przedsionkowego w świetle badań eksperymentalnych i klinicznych” habilitował się, obejmując kierownictwo Kliniki. Już w trzy lata później został profesorem nadzwyczajnym. Oprócz badań naukowych, najważniejszym celem jego poczynań stała się budowa nowego gmachu Kliniki. Aresztowany w 1939 roku z wieloma naukowcami UJ, po ich podstępny zwabieniu na „wykład” w Collegium Novum, przebywał najpierw we wrocławskim więzieniu, a potem trafił do obozu koncentracyjnego w Sachsenhausen (Oranienburg). W grudniu 1940 roku skończył się jego obozowy koszmar. Przez lata okupacji był lekarzem Ubezpieczalni Społecznej w Krakowie. W styczniu 1945 roku ponownie objął kierownictwo Kliniki, przystępując do rozpoczętej przed wojną budowy gmachu. W 1945 roku został wybrany członkiem korespondentem Wydziału Lekarskiego Polskiej Akademii Umiejętności. W rok później został profesorem zwyczajnym. W 1952 roku został członkiem korespondentem, a w 1961 roku – członkiem rzeczywistym Polskiej Akademii Nauk. W latach 1957–1961, jako bezpartyjny, był posłem na Sejm, zajmując bezkompromisowe nieraz stanowi-



sko, przede wszystkim w sprawach nauki. Wiele towarzystw lekarskich polskich i zagranicznych zaliczyło go w poczet swoich członków honorowych (2).

Dorobek naukowy Miodońskiego zawarty jest w 166 publikacjach, obejmując problemy otolaryngologiczne, ogólnolekarskie, przyrodnicze i humanistyczno-społeczne. Na przeszkodzie dokładnej prezentacji jego dokonań naukowych stoi limit objętościowy tego skromnego doniesienia. A szkoda, bo osiągnięcia Miodońskiego, przez większość lekarzy naszej specjalności uważanego za najwybitniejszego w historii polskiej otolaryngologa, są ogromne. Jak piszą Zbigniew Szlenk i Eugeniusz Olszewski we wnikliwym i ciekawym artykule pt. „Testament Jana Miodońskiego”, punktem wyjścia wszelkich jego dokonań była ciekawość, ciekawość przejawiająca się w nieustannym zadawaniu pytań (3).

Jego praca habilitacyjna, w której badał pobudliwość błędników pod wpływem prądu galwanicznego oraz w czasie czterech prób cieplnych, zawierała wnioski pozwalające odróżnić uszkodzenia ośrod-

kowe narządu równowagi od obwodowych. Metoda ta została opisana w 10 lat później przez C. S. Hallpike'a. Wiele prac poświęcił Miodoński odruchom podstawowym. Jako pierwszy opisał oczopląs po fenestracji błędnika, a obserwując jego charakter, wnioskował o stopniu urazu operacyjnego i jego ewentualnym niepomyślnym wpływie na poprawę słuchu. Był więc otoneurologiem wybitnym. W latach 30. jako pierwszy w Polsce wprowadził badania audiometryczne. Posługując się właśnie audiometrem opracował granice jednuszego słyszenia; zastosował ten aparat do wykrywania symulacji głuchoty. Wprowadził nowatorską solenoidową teorię drgań błędnika pod wpływem bodźców słuchowych, twierdząc, że wrzeciono ślimaka przesuwają się wobec pokrywy jak rdzeń solenoidu. Niezwykle prosta próba W/S, różnicująca niedosłuch przewodzeniowy i odbiorczy, a nawet pozwalająca prognozować efekt leczenia operacyjnego w przypadku otosklerozy, także była jego autorstwa (4).

W 1946 roku, po trzymiesięcznym pobycie u Gunnara Holmgrena w Szwecji (szkolił się także m.in. w Londynie), jako pierwszy w Polsce wykonywał fenestracje błędnika w otosklerozie, a potem także mobilizacje, rewalizacje, interpozycje. Prawdopodobnie to on wykonał pierwszą w Polsce myringostapedopeksję. Pod koniec lat 40. opisał nowoczesną technikę postępowania w operacjach: zachowawczej i radykalnej. Wprowadził cięcie śródprzewodowe, stwarzające właściwy dostęp do jamy nadbębnowej. Był pionierem tympanoplastyk, w 1949 roku zaczął od ekranizacji okienka okrągłego, wprowadził kolumelizację (5), od 1955 roku stosował rutynową ossikuloplastykę. Wykonał prawie 1000 operacji w otosklerozie i tyleż tympanoplastyk, wiele operacji wytwórczych ucha środkowego i zewnętrznego. Podał wiele innych zasad operacji poprawiających słuch, stosowanych powszechnie do czasów obecnych, chociaż niewielu otochirurgów zdaje sobie sprawę, że postępuje według jego wzorów (6). Był jednym z twórców kofochirurgii światowej.

Był autorytetem w zagadnieniach raka krtani. Już w latach 30. sformułował zasady postępowania chirurgicznego w przypadku guzów krtani i węzłów chłonnych szyi. W początkach lat 50. wykonywał jednocześnie operacje częściowe (hemilaryngektomie, laryngektomie horyzontalne). Wprowadził niezwykle oszczędną technikę laryngektomii subtotalnej 3/4, będącą połączeniem hemilaryngektomii Soerensena z horyzontalną laryngektomią Alonsa (7).

Operował niezwykle zręcznie, oburęcznie; jego udziałem stawały się najbardziej heroiczne operacje głowy i szyi. Dla chorych czas miał zawsze. Miał go także dla swoich uczniów, traktując ich po koleżeńsku, niezwykle ciepło. Wykładał treściwie, mistrzowsko dyskutował. Profesor Eugeniusz Olszewski na-

zwał go Wielką Osobowością i Wielkim Człowiekiem. Czterech jego wychowanków uzyskało stopnie doktora habilitowanego: Stefan Sokołowski, Jerzy Szpunar, Henryk Gans i Jan Sekuła. Profesor Jan Miodoński zmarł 30 września 1963 roku w Krakowie (8).

Pozostaje w naszej, otolaryngologów, trwałej i wdzięcznej pamięci. Bo jak pisał Antoine de Saint-Exupéry: „Zmarły, jeżeli czci się jego pamięć, staje się cenniejszym i potężniejszym niż człowiek żywy”.

dr hab. med. Andrzej Kierzek

50-334 Wrocław, ul. Rozbrat 5 m. 6

PIŚMIENNICTWO

1. J. Sekuła, E. Olszewski: Historia Kliniki Oto-ryno-laryngologicznej w Krakowie. Otolaryngol. Pol., 1986, TXL, nr 4, s. 305.
2. Ibidem, s. 306-307; Z. Szlenk, E. Olszewski: Testament Jana Miodońskiego. Praca wygłoszona 5 marca 2002 r. w Zakładzie Historii Medycyny w Krakowie, s. 5-19.
3. Z. Szlenk, E. Olszewski: op. cit., s. 1.
4. H. Gans: Wspomnienie o Prof. Dr Janie Miodońskim. Otolaryngol. Pol., 1964, R. XVII, nr 1, s. 1-3; J. Sekuła, E. Olszewski: op. cit., s. 307.
5. O kolumelizacji donosił w 1950 r., a autorzy niemieccy dopiero w dwa lata później. Henryk Gans sądził, że gdyby wtedy Miodoński wyjechał na kongres do Amsterdamu, metoda zyskałaby jego imię. Mimo to zyskał światowy rozgłos, czego dowodem było zaproszenie go w 1963 r. na konferencję okrągłego stołu na ten temat do Chicago; cyt. za: H. Gans: op. cit., s. 3.
6. J. Pietruski: Tympanoplastyki. Operacje poprawiające słuch. Warszawa 1996, s. 15; H. Gans: op. cit., s. 3-4; J. Sekuła, E. Olszewski: op. cit., s. 307.
7. J. Sekuła, E. Olszewski: op. cit., s. 307-308; H. Gans: op. cit., s. 4.
8. J. Sekuła, E. Olszewski: op. cit., s. 308; H. Gans: op. cit., s. 5.

(Fotografia na okładce pochodzi ze zbiorów A. Kierzka)

PŁATY SKÓRNE W CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ GŁOWY I SZYI

dr hab. med. Joanna Fruba*

The surgical treatment of the advanced malignant tumours of the head and neck greatly depends on the progress in the reconstructive surgery. There are two main goals of the reconstructive surgery. The radical removal of the tumour together with the simultaneous covering of the extensive postoperative defect is possible, what in result diminishes mutilation of the patient. The paper presents development of the reconstructive methods with the emphasis on the progress in use of the myocutaneous island flaps and free flaps transferred by microvascular anastomoses. The principle of the surgery technique, and the criteria of choice of the flaps are discussed as well.

(Mag. ORL, 2002, I, 3, 50-57)

PRACA RECENZOWANA

Guzy złośliwe głowy i szyi stanowią ok. 12,2% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce (Kawecki, Towpik 1997). Wśród tych guzów rak krtani występuje niemal w 50% przypadków, nowotwory złośliwe jamy ustnej w 16%, a wargi w 13% przypadków.

Badania Instytutu Onkologii w Warszawie wskazują na znaczny wzrost zagrożenia zwłaszcza nowotworami zależnymi od palenia tytoniu (jama ustna, gardło, krtani), szczególnie w populacji mężczyzn (Załośki, Tyczyński 1995).

I tak w grupie mężczyzn:

- w rejestrze zachorowań na najczęstsze nowotwory złośliwe rak krtani wg standaryzowanego współczynnika (1:100 000) zajmował w 1963 r. IV miejsce, w 1978 r. IV miejsce, w 1994 r. V miejsce

- w rejestrze zgonów na najczęstsze nowotwory złośliwe rak krtani wg standaryzowanego współczynnika (1:100 000) zajmował w 1963 r. IX miejsce, w 1978 r. VII miejsce, w 1994 r. VIII miejsce.

We wstępie do monografii „Practical Approach to Head and Neck Tumors” Gluckman i in. (1996) piszą:

*Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie, kierownik: prof. dr hab. med. Grzegorz Janczewski, ul. Banacha 1 a, 02-097 Warszawa

„Mimo ogromnych postępów w technologii medycznej, postępowanie w nowotworach głowy i szyi pozostaje nadal trudne i złożone jak przed dwudziestu laty”. To stwierdzenie jest szczególnie trafne w odniesieniu do zaawansowanych guzów głowy i szyi. Mimo znacznego postępu w diagnostyce i leczeniu nowotworów, a także mimo wzrostu świadomości zdrowotnej społeczeństwa, obserwuje się późne zgłaszanie się chorych do lekarza. Według Semczuka i in. (1998) dane z czterech ośrodków klinicznych w Polsce wykazały, że stany późne, III i IV stopnia zaawansowania klinicznego raka krtani, występowały u 82,2% obserwowanych chorych.

Znaczne zaawansowanie procesu nowotworowego pogarsza rokowanie i wpływa na wzrost liczby powikłań pooperacyjnych, zwłaszcza u chorych po przebytej radioterapii. Najbardziej uciążliwym powikłaniem dla chorego jest przetoka gardłowo-skórna po laryngektomii całkowitej, która uniemożliwia odżywianie się drogą naturalną i rehabilitację mowy.

Leczenie chirurgiczne zaawansowanych guzów głowy i szyi oraz przetok gardłowo-skórnych, będących powikłaniem po laryngektomiach całkowitych, w znacznym stopniu zależy od rozwoju chirurgii rekonstrukcyjnej. Znajomość metod odtwórczych i odpowiedni ich wybór umożliwia pokrycie ubytków pooperacyjnych jednocześnie z resekcją nowotworu złośliwego.

ZARYS ROZWOJU CHIRURGII REKONSTRUKCYJNEJ

Najstarszą metodą pokrywania ubytków tkanek były uszypułowane płaty skórne z sąsiedztwa. Tego rodzaju płaty stosowano przypuszczalnie 3–4 tys. lat p.n.e. w Indiach, co wiązało się ze zwyczajem odcinania nosów przestępcom i jeńcom wojennym (Hager 1988). Pierwszy opis odtworzenia nosa przy użyciu płata skórnoego z czoła pochodzi z VI wieku p.n.e. i znajduje się w traktacie „Ayue Veda”, hinduskiego autora Susruty (Hager 1988). Według tego opisu w środkowej części czoła układano liść wycięty w kształcie ubytku nosa. Zgodnie z tym wzorem wytwarzano uszypułowany płat skórny z czoła w celu odtworzenia nosa.

Z Indii umiejętność wykonywania operacji rekonstrukcyjnych dotarła do Egiptu, a następnie do starożytnej Grecji i Rzymu. Cornelius Celsus (53 r. p.n.e.–7 r. n.e.) w swoim dziele „De Medicina” pisał o rekonstrukcjach płatami skórnymi nosa, wargi, policzka (Hager 1988). Wysunął również śmiałą hipotezę, iż wszystkie żywe tkanki będzie można przeszczepiać. Dzieło Celsusa zostało po raz pierwszy wydane w 1478 r. we Florencji i przez wiele wieków należało do klasycznych podręczników wiedzy medycznej.

We wczesnym średniowieczu nastąpił regres chirurgii rekonstrukcyjnej. Panujący wówczas papież Innocenty III zakazał wykonywania zabiegów chirurgicznych (Hager 1988, McCarthy 1990). Następne doniesienia o operacjach rekonstrukcyjnych pochodzą z XV i XVI wieku. Wedle źródeł historycznych, Antonio Branca z Katanii wykonał jako pierwszy we Włoszech operację odtwórczą nosa sposobem indyjskim (Hager 1988, McCarthy 1990). Chirurg Gaspare Tagliacozzi w swoim dziele „De Curtorum Chirurgia per Isitionem” wydanym w Wenecji w 1597 r. przedstawił 22 drzeworyty ilustrujące technikę chirurgiczną odtwarzania nosa uszypułowanym płatem skórnym z ramienia (Hager 1988, McCarthy 1990) (rys. 1).



Rys. 1. Odtworzenie nosa płatem z ramienia metodą Tagliacozziego, 1597 r.

Ponowne zainteresowanie chirurgią rekonstrukcyjną wiąże się z opublikowaniem w 1794 r. w „Gentlemen Magazin of Calcuta” w Londynie sławnej ilustracji, przysłanej z Indii przez przyjaciela redaktora magazynu (McCarthy 1990). Ilustracja ta przedstawiała rekonstrukcję nosa płatem skórnym z czoła, wykonaną przez lekarza hinduskiego (rys. 2). W Anglii tego rodzaju operacje rozpowszechnił Carpué, który opublikował swoje wyniki w 1814 r. (Hager 1988, McCarthy 1990). Doniesienia o tych zabiegach przyczyniły się do rozwoju chirurgii rekonstrukcyjnej w Europie i opracowania wielu metod pokrywania ubytków tkanek płatami z sąsiedztwa.

Operacje odtwórcze z zastosowaniem uszypułowanych płatów skórných z sąsiedztwa często kończyły się niepowodzeniem w przypadkach rozległych ubytków tkanek po resekcjach nowotworów.



Rys. 2. Odtworzenie nosa sposobem indyjskim, ilustracja opublikowana w „Gentlemen Magazin of Calcuta”, 1794 r.

Przykładem kalectwa i oszpecenia twarzy chorego po rozległej operacji onkologicznej była karykatura „Endy Gump” (rys. 3), zamieszczona na początku XX wieku w popularnym w Stanach Zjednoczonych komiksie (Steckler i in. 1974). Twórca komiksu wzorował się na wyglądzie chorego, u którego pooperycyjny ubytek po resekcji raka wargi, dna jamy ustnej i żuchwy pokryto płatami skórnymi z sąsiedztwa. Nazwa „Endy Gump” przyjęła się wówczas w termino-

logii medycznej jako określenie typowych zniekształceń twarzy po tego rodzaju zabiegach operacyjnych. Operacje onkologiczne przez wiele lat miały charakter wyłącznie amputacyjny z powodu braku możliwości pokrywania rozległych ubytków tkanek. Najczęściej jednak rezygnowano z leczenia chirurgicznego zaawansowanych nowotworów głowy i szyi, a zastosowana w tych przypadkach radioterapia miała jedynie znaczenie paliatywne.

Od 1916 r. prawie do lat 80. w chirurgii rekonstrukcyjnej powszechnie stosowano płaty rurowate. Fiłatov w 1916 r. po raz pierwszy zastosował płat rurowaty do rekonstrukcji powieki dolnej, a Gillies w 1917 r. – do pokrycia pooperacyjnego ubytku skóry twarzy (McCraw 1980, McCarthy 1990). Płaty rurowate najczęściej wytwarzano na klatce piersiowej lub na brzuchu. Po upływie około 3 tygodni dalsza szypuła płata była przemieszczana w kierunku ubytku. Tego rodzaju zabiegi operacyjne były wieloetapowe, a okres leczenia długi i uciążliwy dla chorego.

Opracowanie uszypułowanego płata skroniowego przez McGregora (1963) i płata naramiennopiersiowego przez Bakamjiana (1965) odegrało dużą rolę w dalszym rozwoju metod odtwórczych. Zastosowanie tego rodzaju płatów przyczyniło się do odkrycia tzw. niezależnych obszarów unaczynienia skóry zaopatrywanych przez bezpośrednio tętnice skórne o znanym przebiegu i nazwie anatomicznej.

Na tej podstawie McGregor i Morgan (1973) zaproponowali **podział uszypułowanych płatów skórnych w zależności od ich unaczynienia na:**

- **płaty o unaczynieniu „przypadkowym”, tzw. zwykłe,**
- **płaty o unaczynieniu „osiowym”.**

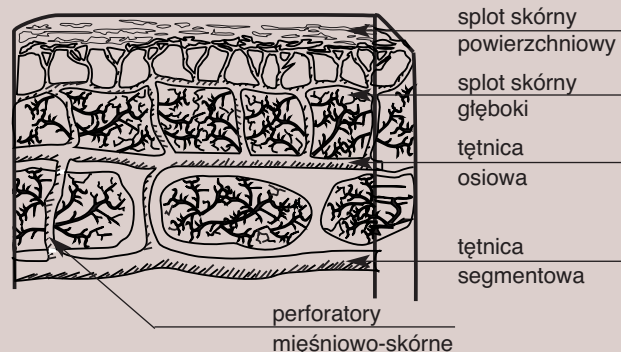
Skóra jest unaczyniona przez splot skórny głęboki, który znajduje się na granicy skóry właściwej i tkanki podskórnej (rys. 4). Splot ten jest zaopatry-



Rys. 3. „Endy Gump” – karykatura chorego po resekcji raka wargi, dna jamy ustnej i żuchwy (wg Stecklera i in. 1974)

wany w krew przez perforatory mięśniowo-skróne odchodzące od tętnic segmentowych, naczynia z powięziowych przegród międzymięśniowych oraz przez bezpośrednie tętnice skórne, które przebiegają równoległe i powierzchownie w stosunku do powięzi (McCraw 1980, McCarthy 1990, Taylor i in. 1990, Shumrick 1993).

Płaty skórne zwykłe (rys. 5a) składają się ze skóry oraz tkanki podskórnej, oddzielonych od podłoża poniżej splotu skórno głębokiego. Muszą mieć określone proporcje i dlatego ich zastosowanie jest ograniczone. Istotne znaczenie dla ich ukrwienia ma gęstość naczyń w splocie skórno głębokim, która jest różna w zależności od okolicy ciała (Goding 1993, Shumrick 1993, Kobus 1996).



Rys. 4. Unaczynienie skóry

Na twarzy, ze względu na dobre ukrwienie, stosunek długości do szerokości płata może wynosić 3:1, a nawet 4:1. W obrębie skóry tułowia, a zwłaszcza kończyn dolnych, skóra jest znacznie gorzej unaczyniona. W tych okolicach stosunek długości do szerokości płata wynosi odpowiednio 2:1 oraz 1:1. W celu wydłużenia tego rodzaju płatów można wykonać zabieg operacyjny zwany odraczaniem. Polega on na odwarstwieniu płata i wszyciu go w podłoże na około 7–10 dni. Bekerecioglu i in. (1998) zbadali na szczurach skuteczność odraczania płatów. Autorzy ci stwierdzili, że płaty odraczane były lepiej ukrwione w porównaniu z płatami grupy kontrolnej oraz zawierały mniejsze stężenie dwualdehydu malonowego, odzwierciedlającego stopień lipoperoksydacji i stężenie wolnych rodników. Odraczanie płata zwiększa jednak liczbę etapów operacyjnych i nie zawsze kończy się powodzeniem.

Płaty skórne osiowe (rys. 5b) zawierają bezpośrednio naczynia skórne, a w związku z tym są znacznie lepiej ukrwione i mają większy zasięg. Płaty tego rodzaju mogą być przemieszczane na ubytek na szy-

pule skórno-tłuszczowej zawierającej naczynia – jako **tzw. półwyspowe płaty osiowe**, a także na samych wypreparowanych naczyniach osiowych – jako **tzw. wyspowe płaty osiowe**.

Poznanie unaczynienia płatów skórnych oraz rozwój w latach 60. i 70. technik mikrochirurgicznych zespalania naczyń umożliwiły zastosowanie **tzw. wolnych płatów skórnych**. Wolne płaty po całkowitym odcięciu szypuły naczyniowej są przenoszone i podłączane do naczyń biorczych w innych okolicach ciała przy zastosowaniu technik mikrochirurgicznych zespalania naczyń. Koncepcja przenoszenia wolnych płatów z zespoleniem naczyniowym wiąże się z pierwszymi operacjami przeszczepiania narządów. W 1908 r. Alexis Carrel po raz pierwszy wykonał przeszczepienie narządów z połączeniem naczyń na zwierzęciu. W 1959 r. Seidenberg (1959) zastosował wolny przeszczep jelita z zespoleniem naczyniowym w celu odtworzenia części szyjnej przełyku. W 1965 r. Krizek i in. (1965) wykonali na zwierzętach przeszczepienie tkanek z zespoleniem naczyń o średnicy około 1 mm. W 1973 r. Harii i Ohmori (1973), O'Brein i in. (1973) oraz Taylor i Daniel (1973) przeszczepili pierwsze wolne płaty z zespoleniem mikronaczyniowym u człowieka. Wymienieni chirurdzy są uważani za pionierów mikrochirurgii. Zastosowanie wol-

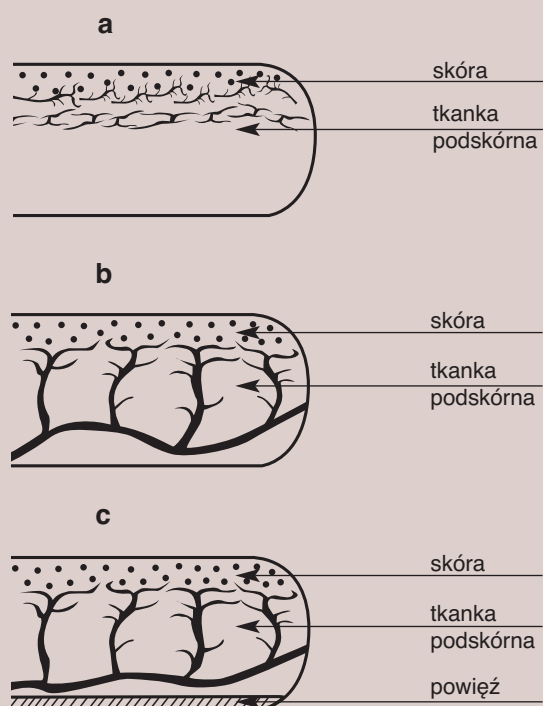
nych płatów z zespoleniem naczyniowym stanowiło istotny postęp w rozwoju chirurgii rekonstrukcyjnej (Yang i in. 1981, Sullivan 1993, Wenig 1993, Stark i Nathanson 1998, Yamamoto i in. 1999).

Dalszym postępowaniem w chirurgii odtwórczej było opracowanie w 1981 r. przez Pontena płatów skórno-powięziowych. **Płaty skórno-powięziowe (rys. 5c)** składają się ze skóry, tkanki podskórnej oraz powięzi. Dodatkowe ukrwienie płatów przez naczynia z powięziowych przegród międzymięśniowych pozwala na zwiększenie ich rozmiarów. Można je stosować jako uszypułowane lub wolne płaty z zespoleniem naczyniowym.

Ze względu na niewielką liczbę okolic ciała, w których można wytwarzać uszypułowane lub wolne płaty skórne osiowe, jak również z powodu ograniczonego ich zastosowania w pokrywaniu rozległych i głębokich ubytków tkanek, w latach 70. zaczęto ponownie zastanawiać się nad wykorzystaniem mięśni w celu zwiększenia ukrwienia płatów skórnych.

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że tkanka mięśniowa od dawna była wykorzystywana w różnych zabiegach chirurgicznych w celu wypełniania głębokich ubytków tkanek po resekcji zmian patologicznych lub do odtwarzania różnych struktur tkanekowych. W Indiach w V wieku p.n.e. stosowano płaty skórne z mięśniem czołowym do rekonstrukcji nosa (Hager 1988, McCarthy 1990). W 1896 r. Tansini zastosował płat mięśniowo-skórny z m. najszerszego grzbietu w celu odtworzenia ubytku tkanek na klatce piersiowej po radykalnej mastektomii. Autor stwierdził, że skóra tylnobocznej okolicy klatki piersiowej jest ukrwiona przez naczynia przechodzące przez m. najszerszy grzbietu, co było pierwszym potwierdzeniem późniejszej koncepcji unaczynienia skóry przez perforatory mięśniowo-skórne.

Zasadnicze znaczenie dla poznania i właściwej oceny wartości płatów mięśniowo-skórnych miały badania anatomiczne dotyczące unaczynienia obszarów skórno-mięśniowych różnych okolic ciała (Manchot 1889, Campbell, Pennefather 1919, Quillen i in. 1978, Taylor i in. 1990). Pierwsze prace na ten temat zostały opublikowane pod koniec XIX i w pierwszej połowie XX wieku. W 1889 r. Manchot (1889) zdefiniował 40 obszarów skórnych unaczynionych przez bezpośrednie tętnice skórne. W związku z licznymi przypadkami zgorzeli gazowej pourazowych ran z okresu wojny, w 1919 r. Campbell i Pennefather (1919) przeprowadzili badania unaczynienia mięśni. Autorzy ci stwierdzili, że znajomość przebiegu naczyń w mięśniach jest podstawą do ich stosowania w chirurgicznym opracowywaniu ran. W 1936 r. Salmon opublikował pracę, w której przedstawił badania dotyczące unaczynienia mięśni i skóry, podkreślając znaczenie naczyń mięśniowo-skórnych w ukrwieniu skóry położonej nad mięśniem.



Rys. 5. Klasyfikacja płatów skórnych w zależności od ich unaczynienia:

- a – płat skórny zwykły
- b – płat skórny osiowy
- c – płat skórno-powięziowy

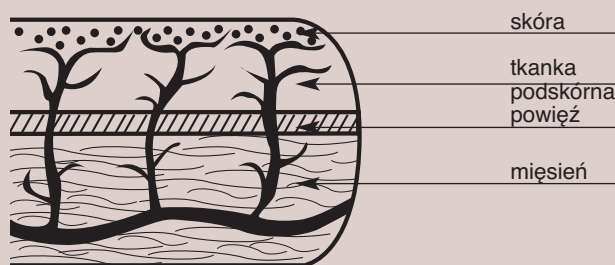
W 1908 r. Jianu zastosował płat z m. mostkowo-obojczykowo-sutkowego w celu „ożywienia” twarzy w przypadku obwodowego porażenia nerwu twarzonego. W 1955 r. Owens (1955) odtworzył płatem mięśniowo-skórnym z m. mostkowo-obojczykowo-sutkowego rozległy ubytek policzka po wycięciu guza. Prace tych autorów, mimo ich opublikowania, nie spotkały się wówczas z większym zainteresowaniem, prawdopodobnie z powodu powszechnego stosowania płatów rurowatych Fiłatova-Gilliesa.

Płaty mięśniowe i mięśniowo-skórne zaczęli ponownie stosować ortopedzi, do pokrywania obnażonych struktur kostnych kończyn dolnych. Orticochea (1972) zastosował płat mięśniowo-skórny z m. smukłego uda w celu pokrycia ubytku tkanek kończyny dolnej. Ger (1976) rozpowszechnił zastosowanie płatów mięśniowych w leczeniu owrzodzeń żyłakowatych i zapaleń kości w obrębie kończyn dolnych. Z powodu braku doświadczenia pierwsze płaty były odraczane i wytwarzane na szerokiej szypule skórno-mięśniowej. W 1972 r. Orticochea (1972), a następnie McCraw i Dibbell (1977) nazwali płat złożony ze skóry i tkanki mięśniowej „**płatem mięśniowo-skórnym**”, która to nazwa powszechnie przyjęła się w terminologii medycznej.

Dibbell (1973) jako pierwszy zastosował **wyspowy płat mięśniowo-skórny** z m. dwugłowego uda z wyspą skórną na obwodzie mięśnia w celu pokrycia ubytku po wycięciu popromiennego owrzodzenia w okolicy krzyżowej. Zastosowanie wyspowego płata umożliwiło jednoetapowe pokrycie ubytku tkanek.

Szczególnie duże zasługi w poznaniu układu naczyniowego płatów mięśniowo-skórnych położyli McCraw i Dibbell (1977). Autorzy ci w 1977 r. na podstawie badań doświadczalnych opracowali tzw. niezależne mięśniowo-skórne obszary unaczynienia dla wielu płatów, między innymi z m. czworobocznego i m. najszerzego grzbietu. Przeprowadzone przez nich badania doświadczalne potwierdziły, że skóra leżąca nad mięśniem jest unaczyniona przez perforatory mięśniowo-skórne i w związku z tym może być przenoszona w postaci wysp skórnych na powierzchni mięśnia z zachowaną jedynie szypułą naczyniową. Wyniki swoich badań potwierdzili na obszernym materiale klinicznym.

Płaty mięśniowo-skórne (rys. 6) składają się z tkanki mięśniowej, podskórnej tkanki tłuszczowej leżącej nad mięśniem oraz skóry. Ukrwienie płatów pochodzi z tętnic segmentowych, perforatorów mięśniowo-skórnych i bezpośrednich tętnic skórnych. Tętnice segmentowe o dużej średnicy przebiegają głęboko w tkance mięśniowej; od nich odchodzą naczynia zwane perforatorami mięśniowo-skórnymi, które przebiegają pionowo i unaczyniają skórę położoną nad mięśniem. Od tętnic segmentowych lub od perforatorów odchodzą bezpośrednie tętnice skórne,



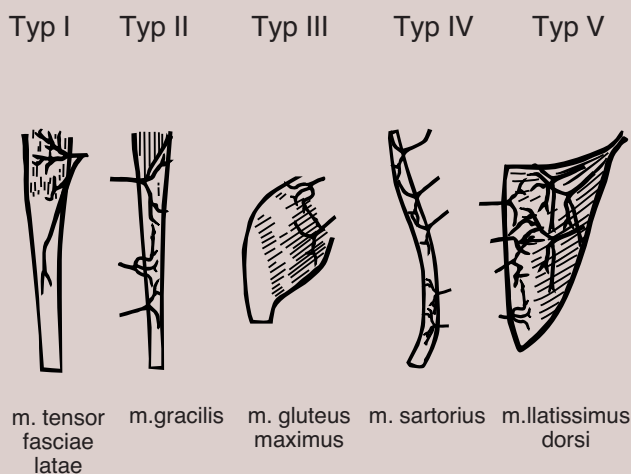
Rys. 6. Płat mięśniowo-skórny

które przebiegają powierzchownie w stosunku do powięzi mięśniowej i biorą udział w ukrwieniu skóry poprzez zespolenia ze spletem skórnym głębokim, położonym na granicy skóry właściwej i tkanki podskórnej. W obrębie tułowia i kończyn bezpośrednie tętnice skórne i perforatory mięśniowo-skórne zaopatrują skórę w dużym stopniu niezależnie od siebie (Taylor i in. 1990, Goding 1993, Shumrick 1993, Fruba 2000).

Znajomość przebiegu naczyń segmentowych w mięśniach jest podstawą wytwarzania płatów mięśniowo-skórnych i ma decydujący wpływ na ich przeżycie (McCarthy 1990, Kamińska i in. 1998, Fruba 2000). W 1981 r. Mathes i Nahai (1981) opracowali klasyfikację unaczynienia mięśni szkieletowych (rys. 7).

Autorzy wyodrębnili 5 typów unaczynienia mięśni.

Typ I – mięśnie posiadające tylko jedną szypułę naczyniową. Do grupy tej zalicza się m. brzuchaty łydki, m. prosty uda, m. napinacz powięzi szerokiej.



Rys. 7. Typy unaczynienia mięśni szkieletowych (wg Mathesa i Nahai 1981)

KRYTERIA WYBORU PŁATA

Typ II – mięśnie posiadające jedną lub większą liczbę dominujących szypuł naczyniowych oraz dodatkowe mniejsze szypuły naczyniowe. Zdaniem autorów, ten typ unaczynienia występuje najczęściej w mięśniach ciała ludzkiego. Do grupy tej zalicza się mm.: skroniowy, mostkowo-obojczykowo-sutkowy, szeroki szyi, czworoboczny, smukły, dwugłowy uda, głowę boczną m. czworogłowego, płaszczkowaty, półścięgnisty, strzałkowy długi i krótki, odwodzień palucha, odwodzień palca małego, zginacz krótki palców.

Typ III – mięśnie posiadające dwie dominujące szypuły, z których każda odchodzi od innej tętnicy regionalnej. Do grupy tej zalicza się mm.: pośladkowy wielki, prosty brzucha, zębaty przedni, półbłoniasty.

Typ IV – mięśnie posiadające mnogie segmentarne szypuły naczyniowe, które wnikają do mięśnia na całej jego długości. Każda z szypuł zaopatruje odpowiednią część mięśnia. Do grupy tej należą mm.: zginacz długi i prostownik długi palców, piszczelowy przedni, krawiecki.

Typ V – mięśnie posiadające jedną dominującą szypułę naczyniową oraz dodatkowe szypuły segmentarne. Do grupy tej należą m. piersiowy większy i m. najszerszy grzbietu.

Opracowana klasyfikacja unaczynienia mięśni ma istotne znaczenie kliniczne z tego względu, że ułatwia odpowiedni wybór i zaplanowanie płata mięśniowo-skórnego w zależności od jego szypuł naczyniowych. Mięśnie typu I, II, III i V zachowują dostateczne ukrwienie po przemieszczeniu ich na dominujących szypułach naczyniowych. Natomiast mięśnie typu IV, posiadające segmentarne szypuły naczyniowe, wymagają do przeżycia zachowania co najmniej kilku szypuł, co znacznie ogranicza ich zakres stosowania. Mięśnie typu III mogą być przemieszczane z jedną tylko szypułą dominującą, z pozostawieniem części mięśnia dla zachowania jego funkcji. Według Mathesa i Nahai (1981), najlepsze warunki do transpozycji płata mięśniowo-skórnego zapewniają mięśnie posiadające jedną szypułę naczyniową (typ I) lub szypułę dominującą (typ V).

Zastosowanie wyspowych płatów mięśniowo-skórnych oraz wolnych płatów z zespoleniem mikronaczyniowym ma istotne znaczenie w chirurgii onkologicznej głowy i szyi ze względu na:

- rozszerzenie wskazań do leczenia chirurgicznego zaawansowanych guzów złośliwych,
- skrócenie okresu leczenia w porównaniu z zastosowaniem konwencjonalnych płatów skórnych (operacje jednoetapowe i jednoczasowe z resekcją guza),
- możliwość szybszego zastosowania radioterapii po operacji,
- przedłużenie czasu przeżycia chorych,
- poprawę jakości życia chorych z zaawansowanymi guzami złośliwymi.

Wyboru płata należy dokonywać indywidualnie, uwzględniając następujące czynniki:

- rodzaj, umiejscowienie i rozległość ubytku tkanek,
- stan miejscowy tkanek (zmiany popromienne, bliznowate),
- ogólny stan zdrowia chorego,
- budowa anatomiczna ciała,
- ultrasonograficzna ocena metodą Duplex Doppler przepływu w naczyniach osiowych płata oraz w naczyniach biorczych w przypadkach zastosowania wolnych płatów z zespoleniem naczyniowym,
- wiek, płeć, zawód.

W leczeniu chirurgicznym zaawansowanych nowotworów złośliwych głowy i szyi do najczęściej stosowanych płatów należą:

1. Uszypułowane płaty osiowe:

- skroniowy,
- naramiennie-piersiowy.

2. Uszypułowane płaty mięśniowo-skórne:

- z m. czołowego
- z m. piersiowego większego,
- z m. najszerszego grzbietu,
- z m. czworobocznego,
- z m. mostkowo-obojczykowo-sutkowego.

3. Wolne płaty:

- proste: skórno-tłuszczowe, skórno-powięziowe, mięśniowe, powięziowe, kostne,
- złożone: skórno-kostne, skórno-mięśniowe, skórno-mięśniowo-kostne.

Niewielkie ubytki tkanek po wycięciu zmian nowotworowych można pokrywać metodami plastyki miejscowej z zastosowaniem płatów skórnych z sąsiedztwa.

Rozległe ubytki tkanek w operacjach zaawansowanych guzów złośliwych głowy i szyi, w zależności od ich umiejscowienia i rozległości, można pokryć uszypułowanymi płatami skórnymi osiowymi, mięśniowo-skórnymi lub wolnymi płatami z zespoleniem mikronaczyniowym. Płaty osiowe skroniowe i płaty czołowe są stosowane do rekonstrukcji nosa, powiek, a także do pokrycia rozległych ubytków okolic policzka oraz oczodołu po jego egzenteracji (McGregor 1963, McCarthy 1990, Kobus 1996). Płat naramiennie-piersiowy po raz pierwszy był zastosowany przez Bakamijana (1965) do odtworzenia ubytku gardła po laryngofaryngektomii całkowitej. Tego rodzaju płaty znajdują zastosowanie również w pokrywaniu ubytków tkanek szyi. Spośród płatów mięśniowo-skórnych najczęściej są stosowane wyspowe płaty z m. piersiowego większego i z m. najszerszego grzbietu,

ze względu na dużą ilość masy tkankowej, pochodzenie z okolic nienapromieniowanych oraz duży zakres łuku rotacji. Znajdują one zastosowanie w pokrywaniu rozległych i głębokich ubytków części dolnej twarzy, tkanek szyi, a także w ubytkach gardła, części szyjnej przełyku i dna jamy ustnej (McCarty 1990, Shumrick 1993, Gluckman i in. 1996, Fruba 2000). Ariyan i Cuono (1980) rozpowszechnili zastosowanie wyspowego płata z m. piersiowego większego do pokrycia rozległych ubytków tkanek w operacjach zaawansowanych nowotworów złośliwych: oczodołu, zatok przynosowych, migdałka podniebiennego, dna jamy ustnej i gardła. Wyspowy płat z m. najszerszego grzbietu po raz pierwszy w chirurgii onkologicznej głowy i szyi zastosowali Quillen, Shearin i Georgiade (1978). Autorzy ci, jednocześnie z reoperacją wznowy raka żuchwy, pokryli tego rodzaju płatem rozległy ubytek pooperacyjny obejmujący: skórę policzka, śliniankę przyuszną wraz z nerwem twarzowym, część żuchwy, okolicę dołu podskroniowego oraz część języka i gardła dolnego. Z powodu wielu zalet wyspowy płat z m. najszerszego grzbietu stał się alternatywną metodą wobec powszechnie stosowanego płata z m. piersiowego większego. Płaty mięśniowo-skórne z m. czworobocznego i z m. mostkowo-obojęczkowo-sutkowego rzadziej są stosowane ze względu na zmienność ich unaczynienia oraz lokalizację na szyi, która jest często objęta polem napromieniania, a także na możliwość przerzutów do węzłów chłonnych szyi (McCarthy 1990, Shumrick 1993, Fruba 2000).

Zastosowanie wolnych płatów z zespoleniem naczyniowym wiąże się z wydłużeniem czasu zabiegu operacyjnego, ze zwiększeniem kosztów zabiegu i jest możliwe w wysokospecjalistycznych ośrodkach posiadających odpowiednie wyposażenie i wykwalifikowaną kadrę chirurgiczną. W zależności od rodzaju, umiejscowienia i rozległości ubytku tkanek, można stosować **wolne płaty proste**: skórno-tłuszczowe, skórno-powięziowe, mięśniowe, powięziowe, kostne, lub **wolne płaty złożone**: skórno-kostne, skórno-mięśniowe, skórno-mięśniowo-kostne. Płaty złożone, zawierające: żebro, II kość śródstopia, kość promieniową, strzałkową, łopatkową i kość z talerza biodrowego, znajdują zastosowanie w rekonstrukcji żuchwy (Shumrick 1993, Sullivan 1993, Kobus 1996). W celu odtworzenia okrężnego ubytku gardła i części szyjnej przełyku po laryngofaryngektomii całkowitej oraz do wypełnienia ubytków w obrębie jamy ustnej stosuje się z dobrymi wynikami wolne płaty z zespoleniem mikronaczyniowym: z przedramienia, boczny z ramienia, łopatkowy, przedłopatkowy, pachwinowy. Zaletami tego rodzaju płatów są: odpowiednia ich wielkość, grubość, elastyczność, długość szypuły naczyniowej oraz znaczna średnica naczyń, ułatwiająca wykonanie mikrozespolenia (O'Brein i in. 1973, Yang i in. 1981, Sullivan 1993, Wenig 1993, Yamamoto

i in. 1995, Gluckman i in. 1996, Stark i Wathason 1998).

Z powodu odmiennego koloru i konsystencji odległych płatów wolnych korzystniejsze jest stosowanie do pokrycia ubytków tkanek w obrębie twarzy płatów z najbliższego sąsiedztwa (McCarthy 1996, Kobus 1996).

Zasady techniki chirurgicznej w rekonstrukcjach płatowych powinny uwzględniać (Shumrick 1993, Sullivan 1993, Kobus 1996, Fruba 2000):

- zaplanowanie płata o odpowiedniej wielkości i kształcie, w zależności od umiejscowienia i rozległości ubytku,
- zachowanie naczyń osiowych płata,
- w płatach wyspowych – założenie szwów na wyspę skórną i mięsień w celu uniknięcia uszkodzenia perforatorów mięśniowo-skórnych, które zapewniają ukrwienie wyspy skórnej,
- unikanie nieodpowiedniego skrętu szypuły naczyniowej oraz zachowanie dostatecznie szerokiego tunelu podskórnego w celu przemieszczenia płata,
- w płatach wolnych – odpowiednią techniką mikrochirurgiczną zespalania naczyń,
- atraumatyczne operowanie,
- unikanie szycia ran pod napięciem,
- dokładną hemostazę,
- drenaż ssący ran w celu uniknięcia martwych przestrzeni,
- przestrzeganie zasad aseptyki. ●

PIŚMIENNICTWO

- Ariyan S., Cuono C. B. (1980) Use the pectoralis major myocutaneous flap for reconstruction of large cervical, facial or cranial defects. *Am. J. Surg.* 140, 503.
- Bakamjian V. Y. (1965) A two-stage method for pharyngoesophageal reconstruction with a primary pectoral skin flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 36, 173.
- Bekerecioglu M. i in. (1965) The effect of the suture-induced delay phenomenon on skin flap survival and lipid peroxidation in rats. *Ann. Plast. Surg.* 40, 606.
- Campbell J, Pennefather C. (1919) An investigation into the blood supply of muscles with special reference to war surgery. *Lancet* 1, 294.
- Carrel A. (1908) The results of the transplantation of blood vessels organs and limbs. *JAMA* 51, 1662.
- Dibbell D. G. (1974) Use of a long island flap to bring sensation to the sacral area in young paraplegics. *Plast. Reconstr. Surg.* 54, 220.
- Fruba J. (2000) Zastosowanie płatów mięśniowo-skórnych w operacjach guzów złośliwych głowy i szyi. Rozprawa habilitacyjna. Wydawnictwa AM, Warszawa.

- Ger R. (2000) The management of chronic ulcers of the dorsum of the foot by muscle transposition and free skin grafting. *Brit. J. Plast. Surg.* 29, 199.
- Gluckman J., Gullane P., Johnson J. (1996) Praktyczne postępowanie w guzach głowy i szyi. Warszawa, PZWL.
- Goding G. S. (1993) Skin flap physiology. W: *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, red. Cummings Ch. W., St. Louis, Mosby Year Book.
- Harri K., Ohmori S. (1973) Use of the gastroepiploic vessels as recipient or donor vessels in the free transfer of composite flaps microvascular anastomoses. *Plast. Reconstr. Surg.* 52, 541.
- Hager K. (1988) *The illustrated history of surgery*. Gothenburg, A B Nordbok.
- Jianu J. (1908) Paralizie faciale după exstirparea unei tumori a parotidei, trata prin operatia Dlui Gomoiu. *Bull. Mem. Soc. Chir (Bucaresti)*.
- Kamińska A., Kowalik S., Narolewski R. (1998) Wieloczynnikowa ocena wgajania się przeszczepionych płatów skórnych. *Czas. Stomat.* 11, 7, 454.
- Kawecki A., Towpik E. (1997) Nowotwory głowy i szyi. W: *Zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów*, red. Kułakowski A., Towpik E., Warszawa, PFESO.
- Kobus K. (1996) Operacje rekonstrukcyjne w obrębie głowy i szyi. W: *Chirurgia głowy i szyi*, red. Kryst L., Warszawa, PZWL.
- Krizek T. J., Tani T., Desprez J. D., Kiehn C. L. (1965) Experimental trasplantation composite grafts by microsurgical vascular anastomoses. *Plast. Reconstr. Surg.* 36, 538.
- Manchot C. (1889) *Die Hautarterien des menschlichen Körpers*, Leipzig, F. C. W. Vogel.
- Mathes S. J., Nahai F. (1981) Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plast. Reconstr. Surg.* 67, 177.
- McCraw J. B., Dibbell D. G. (1977) Experimental definition of independent myocutaneous vascular territories. *Plast. Reconstr. Surg.* 60, 212.
- McCraw J. B., Dibbell D. G., Carraway J. H. (1977) Clinical definition myocutaneous vascular territories. *Plast. Reconstr. Surg.* 60, 341.
- McCraw J. B. (1980) The recent history of myocutaneous flaps. *Clin. Plast. Surg.* 7, 3.
- McCarthy J. (1990) *Plastic Surgery*. Philadelphia, W. B. Saunders Company.
- McGregor I. A. (1963) The temporal flap in intra-oral cancer: its use in repairing the post-excisional defect. *Br. J. Plast. Surg.* 16, 318.
- McGregor I. A., Morgan G. (1973) Axial and random pattern flaps. *Br. J. Plast. Surg.* 26, 202.
- O'Brein B. M., MacLeod A. M. Hayhurst J. W., Morrison W. A. (1973) Successful transfer of a large island flap from the groin to the foot by microvascular anastomoses. *Plast. Reconstr. Surg.* 52, 273.
- Orticochea M. (1972) The musculo-cutaneous flap method. *Brit. J. Plast. Surg.* 25, 106.
- Owens N. (1955) A compound neck pedicle designed for the repair of massive facial defects: formation, development and application. *Plast. Reconstr. Surg.* 15, 369.
- Ponten B. (1981) The fasciocutaneous flaps. Its use in soft tissue defects of the lower leg. *Brit. J. Plast. Surg.* 34, 215.
- Quillen C. G., Shearin J. G., Georgiade N. G. (1978) Use the latissimus dorsi myocutaneous island flap for reconstruction in the head and neck area. *Plast. Reconstr. Surg.* 62, 113.
- Salmon M. (1936) *Les arteres de la peau*. Paris, Masson et Cie.
- Seidenberg B., Rosevak S. S., Hurwitt E. S., Som M. L. (1959) Immediate reconstruction of the cervical esophagus by a revascularised isolated jejunal segment. *Ann. Surg.* 149, 2.
- Semczuk B., Szmeja Z., Janczewski G., Olszewski E., Kruk-Zagajewska A., Horoch A., Tryka E., Osuch-Wójcikiewicz E., Sieradzki A. (1998) Wyniki operacyjnego leczenia chorych na raka krtani w latach 1988-1989 w czterech ośrodkach klinicznych. *Otolaryngol. Pol.* 52, 259.
- Shumrick K. A. (1993) Local skin flaps: anatomy, physiology and general types. W: *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*, red. Bailey B. J., Philadelphia, J. B. Lippincott Company.
- Stark B., Nathanson A. (1998) The free radical forearm flap: a reliable method for reconstruction of the laryngohypopharynx after in-continuity resection. *Acta Otolaryngol.* 118, 3, 419.
- Steckler R. M., Edgerton M. T., Gogel W. (1974) *Endy Gump*. Am. J. Surg. 138, 545.
- Sullivan M. J. (1993) Head and reconstruction by free tissue transfer. W: *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, red. Cummings Ch. W., St Louis, Mosby.
- Tansini I. (1896) Nuovo processo per l'amputazione della mammaella per cancre. *Riforma Med.* 12, 3.
- Taylor G. I., Daniel R. K. (1973) The free flap: composite tissue transfer by vascular anastomoses. *Aus. N. Z. J. Surg.* 1, 43.
- Taylor G. I., Palmer J. H., McManamny D. (1990) The vascular territories of the body (angiosomes) and their clinical applications. W: *Plastic Surgery*, red. McCarthy J. G., Philadelphia, Saunders.
- Wenig B. L. (1993) The lateral arm free flap for head and neck reconstruction. *Otolaryngol. Head Neck Surgery* 109, 1, 116.
- Yamamoto Y. i in. (1999) Radial forearm free flap reconstruction following radiotherapy and total laryngectomy. *J. Reconstr. Microsurg.* 15, 1, 15.
- Yang G., Chen B., Gao Y. (1981) Forearm free skin flap transplantation. *Nat. Med. J. China* 61, 139.
- Zatoński W., Tyczyński J. (1998) Nowotwory złośliwe w Polsce w 1995 roku. Warszawa, Centrum Onkologii.

CZYNNIKI MIEJSCOWE I OGÓLNE WPŁYWAJĄCE NA CZYNNOŚĆ FONACYJNĄ KRTANI

dr med. Anna Domeracka-Kołodziej*
prof. dr hab. med. Barbara Maniecka-Aleksandrowicz*

The aim of this paper was to point out the local and general factors that influence the phonatory organs and lead to voice disorders in teachers who use their voice for occupational reasons.

General illnesses may be associated with alteration of mucosal secretions. Many systemic diseases may impair muscle function. The drying effect of many medicines can result in decreased vocal cord lubrication and irritability leading to frequent throat clearing or coughing. Overwhelming emotion often results in a tremor of the voice. Specific inquiries about general health and energy, endocrine function (especially thyroid and sex hormones), previous surgery of all other body systems, not just the larynx, provide essential information for assessment and treatment of the professional voice users.

(Mag. ORL, 2002, I, 3, 59-67)

PRACA RECENZOWANA

Profesjonalnym użytkownikiem głosu jest osoba, która w sposób regularny i przedłużony posługuje się swoim głosem w czasie wykonywania pracy zawodowej (Yana 1981).

Różne zawody, w zależności od wymagań stawianych narządowi głosu, wg komisji ekspertów Unii Europejskich Foniatorów, można podzielić na następujące grupy (Frèche 1984, Koufman i Isaacson 1991, Pruszczyk 1992):

1. Zawody wymagające specjalnej jakości głosu (śpiewacy solowi, śpiewacy chóralni, aktorzy, spikerzy i lektorzy radiowi i telewizyjni).

2. Zawody stawiające znaczne wymagania narządowi głosu (nauczyciele, przedszkolanki i inne zawody

pedagogiczne, tłumacze symultaniczni, telefonistki, politycy).

3. Zawody wymagające większej niż przeciętna wydolności głosowej oraz zawody wykonywane w hałaśliwym środowisku (prawnicy, sędziowie, lekarze, wojskowi, sprzedawcy, pracownicy zatrudnieni w przemyśle, gdzie potrzebna jest komunikacja ustna o odpowiednim natężeniu głosu, przekraczającym natężenie hałasu).

Nauczyciele są najliczniejszą grupą zawodową, spośród pracujących w zawodach związanych z wysiłkiem głosowym. Są też w Polsce najliczniejszą grupą pacjentów, u których orzekane jest zawodowe tło schorzenia narządu głosu. Dlatego też w niniejszej pracy, wśród czynników mogących mieć wpływ na jakość głosu, szeroko omówione są specyficzne warunki pracy nauczyciela.

CZYNNIKI ETIOLOGICZNE CHOROÓB KRTANI

Czynniki etiologiczne, w tym przypadku zaliczane do czynników ryzyka predysponujących do powstania schorzeń krtani, u ludzi pracujących w zawodach wymagających specjalnej jakości i/lub wytrzymałości głosu można za Gundermannem (Pruszczyk 1992) podzielić na:

1. **Wewnętrzne** – wiek, konstytucja, stan słuchu, jakość narządu głosu (część fonacyjna, oddechowa, artykulacyjna), kinestetyka, usposobienie i zachowanie emocjonalne, zmiany w ośrodkowym, obwodowym i autonomicznym układzie nerwowym, zmiany w układzie endokrynologicznym (szczególnie w zakresie hormonów płciowych).

2. **Zewnętrzne** – staż zawodowy, braki w zawodowych kwalifikacjach, specjalność, warunki pracy, nawyki, schorzenia dróg oddechowych (w tym także alergiczne), poważne schorzenia ogólne, nadwrażliwość błony śluzowej na czynniki mechaniczne i fizyczne, predyspozycje do obrzęków i krwawień śródtkankowych.

*Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie,
kierownik: prof. dr hab. med. Grzegorz Janczewski,
ul. Banacha 1 a, 02-097 Warszawa

Praca dydaktyczna powoduje szczególne obciążenie narządu głosu. Możliwość wykonywania zawodu nauczyciela zależy od jego sprawności głosowej przez wiele godzin dziennie. Generalnie nauczyciele, poza wyjątkami, mają głos nieszkolony. Większość z nich nie zdaje sobie sprawy, jak ważną rolę odgrywa profilaktyka zaburzeń głosu. Niemniej jednak głos, cały czas używany w trakcie wieloletniej pracy dydaktycznej, poddawany jest procesowi samoszkolenia. Jest to sytuacja porównywalna do wydolności sportowca amatora, który utrzymuje dobrą kondycję przez umiejętne wykonywanie codziennych ćwiczeń.

Nauczyciele z długoletnim stażem pracy i w zaawansowanym wieku, na granicy wieku podeszłego, stanowią wyodrębniającą się grupę pacjentów zawodowo pracujących głosem.

Na stan ich krtani i głosu mają wpływ:

- a.) **specyficzne czynniki działające w czasie pracy:**
 - **na nabłonek i na warstwę powierzchniową blaszki właściwej błony śluzowej:** kurz, pył kredowy, zmienne warunki atmosferyczne w czasie treningów sportowych, toksyny wziewne w czasie zajęć z przedmiotów zawodowych, przesuszenie śluzówki w czasie dynamicznego oddychania przez usta, mikrourazy,
 - **na mięśnie:** zmęczenie mięśniowe ostre i przewlekłe, mikrourazy,
- b.) **styl życia:** nawyk głośnego mówienia, podatność na stres, palenie tytoniu czynne i bierne, picie mocnej kawy i herbaty,
- c.) **czynniki konstytucjonalne:** płeć, jakość narządu oddechowego, fonacyjnego i artykulacyjnego, kinestetyka ciała,
- d.) **rozpoczynający się okres starzenia,**
- e.) **procesy chorobowe pozakrtaniowe:** choroby układu krążenia, przewodu pokarmowego i in., zażywanie leków oraz przebyte operacje w znieczuleniu ogólnym.

SPECYFIKA PRACY GŁOSEM NAUCZYCIELI

Środowiskiem pracy dla nauczycieli jest szkoła. Warunki pracy nauczycieli, ze względu na otoczenie pracy, są trudne: małe gabarytowo pomieszczenia do nauki, nadmierna liczebność uczniów w klasie, złe warunki akustyczne pomieszczeń, nieodpowiednia wilgotność i temperatura powietrza (mikroklimat) w klasie szkolnej, wdychanie pyłu kredowego w czasie równoczesnego mówienia i pisania na tablicy, mówienie wśród szkodliwych oparów, np. w czasie lekcji chemii, mówienie z dużym natężeniem w zmiennych warunkach atmosferycznych podczas lekcji gimnastyki lub treningów sportowych, ciągłe przechodzenie z mówienia do śpiewania, bez rozgrzewki głosowej, śpiewanie w niewłaściwym dla siebie zakresie

głosu w czasie prowadzenia lekcji muzyki lub prowadzenia chóru szkolnego, mówienie w pomieszczeniach, w których pracują hałaśliwe maszyny podczas zajęć z przedmiotów zawodowych. Pracując w środowisku o dużym natężeniu hałasu, nauczyciel musi zapewnić taki poziom natężenia mowy, aby być zrozumianym przez wszystkich uczniów.

Hałas przewyższający poziom głośności mowy o więcej niż 6 dB uniemożliwia jej słyszenie. Rozumienie mowy może być zachowane, gdy natężenie głosu znajduje się o 10 dB ponad poziomem szumu w pomieszczeniu. Przeciętna osoba może zwiększyć głośność mowy maksymalnie o 30 dB ponad swój poziom normalny, powoduje to jednak zmniejszenie wyrazistości i zrozumiałości (Indulski 1999). Yana (1981) podaje, że natężenie hałasu w szkole w pobliżu lotniska de Geneve wynosi 74 dB i zwiększa się znacząco przy otwartych oknach. Stosunek sygnału do szumu wywiera znacznie większy wpływ na różnicowanie sygnałów niż bezwzględna wartość natężenia sygnałów. Pogłos zmniejsza zrozumiałość mowy, zniekształca dźwięki i zwiększa hałas (Indulski 1999). Im bardziej hałas jest bliski wysokości głosu nauczyciela, tym mniej ten ostatni jest skuteczny i bardziej musi wytężyć głos. Wtórne zmiany głosu występują po upływie 3–7 lat zatrudnienia w hałasie. Jest to zazwyczaj dysfonia hiperfunkcyjna.

Zmiany patologiczne pojawiają się u 50% mówiących w hałasie powyżej 85 dB i u 90% mówiących w hałasie powyżej 90 dB (Obrębowski i Pruszewicz 1999). Wszystkie te czynniki środowiska pracy mają niekorzystny wpływ na krtani.

W czasie mówienia, przy dynamicznym oddychaniu ustami, błona śluzowa nosa nie spełnia funkcji oczyszczania, nawilżania i ogrzewania powietrza wdychanego i dlatego do dróg oddechowych dostaje się suche powietrze zawierające zanieczyszczenia, które osiadają na błonie śluzowej gardła i krtani, powodując jej wysychanie i podrażnienie. Odpoczynek między lekcjami nie zawsze jest racjonalnie wykorzystywany. Często sprowadza się do głośnej rozmowy w zadymionym pokoju nauczycielskim (w mikrospołeczności nauczycielskiej większość to aktywni palacze) przy mocnej kawie lub herbacie.

Przebywając w środowisku zgromadzenia dzieci i młodzieży nauczyciele są narażeni na częstsze infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych. Niektórzy autorzy (Smith i in. 1998) uważają, że właśnie narażenie na bezpośredni kontakt z dziećmi, które często mają infekcje górnych dróg oddechowych, obok zawodowej aktywności głosowej, powoduje to, że nauczyciele są grupą wysokiego ryzyka rozwoju zaburzeń głosu.

Warunki pracy, w tym tygodniowy obowiązkowy wymiar godzin zajęć dydaktycznych, wychowawczych i opiekuńczych, spędzonych bezpośrednio z uczniami lub wychowankami albo na ich rzecz, na

poszczególnych stanowiskach i w różnych typach szkół, są określone w rozdziale 5 ustawy Karta Nauczyciela z dnia 26 stycznia 1982 r. (Dz. U. 97. 56. 357) oraz w późniejszych poprawkach (Dz. U. 00. 19. 239). Ustawie podlegają nauczyciele, wychowawcy i inni pracownicy pedagogiczni zatrudnieni w publicznych przedszkolach, szkołach, placówkach oraz zakładach kształcenia i doskonalenia nauczycieli, w zakładach poprawczych, schroniskach dla nieletnich oraz rodzinnych ośrodkach diagnostyczno-konsultacyjnych, w publicznych placówkach opiekuńczo-wychowawczych oraz ośrodkach adopcyjno-opiekuńczych. Inni pracownicy resortu oświaty podlegają przepisom w zakresie ustalonym ustawą. Różnicowanie warunków pracy nauczycieli określa rozporządzenie Ministra Edukacji Narodowej z dnia 20 kwietnia 1998 r. w sprawie wykazu trudnych i uciążliwych warunków pracy oraz szczegółowych zasad wypłacania nauczycielom dodatku z tytułu pracy w tych warunkach (Dz. U. 98. 58. 368).

WŁAŚCIWE NAWODNIENIE STRUN GŁOSOWYCH

Jest to jedno z ważniejszych uwarunkowań prawidłowej funkcji wibracyjnej fałdów głosowych. Stosowanie leków wysuszających śluzówkę krtani trzykrotnie zwiększa ryzyko pojawienia się problemów głosowych (Smith i in. 1998, Spiegel i in. 2000). Właściwe nawodnienie fałdów głosowych przez unikanie zachowań i czynników odwadniających zawsze zaleca się pacjentom z problemami głosowymi. Typowe porady to: zwiększenie podaży płynów, parowe inhalacje, powstrzymanie się od palenia tytoniu, spożywania alkoholu, kofeiny, ograniczenie stosowania diuretyków i leków przeciwhistaminowych tylko do wskazań bezwzględnych. Dobroczynny wpływ nawodnienia u pacjentów ze wzmożonym wysiłkiem głosowym, z guzkami głosowymi i z polipami krtani opisywali Verdolini-Marston i in. w 1994 r. (cyt. za Akhtar i in. 1999). Obserwowano, że nawodnienie może wpływać na regresję zmian obrzękowych, łagodzić dysfonię. Działanie wysiłku głosowego może być złagodzone przez leczenie nawadniające (Lawrence 1981, cyt. za Akhtar i in. 1999). Celem leczenia nawadniającego jest zmniejszenie lepkości fałdów głosowych, co z kolei zmniejsza progowe ciśnienie fonacyjne (ang. phonetary threshold pressure), które jest minimalnym ciśnieniem inicjującym i podtrzymującym oscylację fałdów głosowych (Verdolini 1988, cyt. za Akhtar i in. 1999).

PALENIE TYTONIU CZYNNIE I BIERNE

Szkodliwy wpływ palenia tytoniu na śluzówki i jego właściwości kancerogenne nie podlegają dyskusji. Krtąń jest narażona nie tylko na dym tytoniowy,

ale i na bezpośrednie gorące powietrze wdychane głęboko. Palenie powoduje przekrwienie, umiarkowany obrzęk i uogólnione zapalenie śluzówek układu oddechowego. Przewlekłe drażnienie krtani prowadzi do przekrwienia i obrzęku fałdów głosowych, szczególnie na ich wibrującym wolnym brzegu, oraz do zwiększenia masy fałdów.

Bierne palenie jest definiowane jako ekspozycja osób niepalących na wdychanie z otoczenia dymu tytoniowego. Dym papierosowy można podzielić na strumień zasadniczy, filtrowany przez płuca i wdmuchiwany w powietrze przez aktywnych palaczy, i strumień poboczny dymu, krążący w powietrzu, wydobywający się z pozostawionych tłących się niedopałków i fajek. Z powodu niskiej temperatury żarzenia dym z tłących się niedopałków zawiera większą koncentrację amoniaku, benzenu, tlenku węgla, nikotyny i innych karcynogenów niż strumień zasadniczy. Lee i in. (1999) wysunęli hipotezę, że bierne palenie także wpływa negatywnie na głos czy to przez bezpośrednie działanie dymu, czy to przez urazowe działanie na krtąń przewlekłego kaszlu. Wykazali znamienne statystycznie zwiększenie przepływu powietrza w czasie fonacji samogłoski oraz skrócenie czasu fonacji u biernych palaczy w porównaniu z grupą kontrolną, nieekspozowaną. Zauważyli, że z upływem lat ekspozycji przepływ powietrza w czasie fonacji wysokiej maleje. Pozorną sprzeczność tłumaczą tym, że początkowe zmiany na wolnym brzegu fałdów głosowych stanowią przeszkodę w pełnym zamknięciu fonacyjnym głośni i powodują zwiększony przepływ powietrza. To niekompletne zamknięcie fonacyjne głośni powoduje wtórną hiperaddukcję i zmniejszenie przepływu powietrza fonacyjnego. Badacze podkreślają, że niektórzy z przebadanych biernych palaczy mieli większe zmiany w krtani niż można się było spodziewać na podstawie podawanego czasu dziennej ekspozycji i że jest to zależne od wrażliwości osobniczej.

WPŁYW KOFEINY NA FAŁDY GŁOSOWE

Kofeina, a także teina, jest czynnikiem odwadniającym i stąd jej szkodliwe działanie na funkcję głosową. Należy do grupy metyloksantyn, tak jak teofilina i teobromina, które są stosowane z powodu pobudzającego działania na nastrój, znoszenia uczucia zmęczenia, zwiększania stanu gotowości do pracy. Farmakologiczne właściwości kofeiny to: relaksacja mięśni gładkich (prowadzi do rozszerzenia oskrzeli), pobudzenie OUN (wywołanie stanu czuwania, nagłe przejaśnienie umysłu), stymulacja systemu naczyniowo-sercowego (tachykardia i wzrost pojemności wyrzutowej serca), działanie jak diuretyk pętlowy (wywoływanie umiarkowanej diurezy, podobnie jak furosemid). Sympatykomimetyczne właściwości kofeiny w skojarzeniu

z działaniem diuretycznym mogą spowodować zmiany w głosie. Wpływ odwodnienia na krtań to zmniejszenie wytwarzania i zwiększenie lepkości śluzu, który powoduje złą jakość powłoki pokrywającej powierzchnię fałdów głosowych, a czasami jest rozpięty w postaci nitek między fałdami głosowymi (Benninger i in. 1993, cyt. za Akhtar i in. 1999). W efekcie pojawiają się rozmaite dolegliwości: uczucie suchości w nosie, ustach, gardle, częste odchrząkiwanie, nagłe zmiany jakości głosu, konieczność częstszych wdechów, ograniczenie zakresu głosu w wysokich częstotliwościach. Akhtar i in. (1999) oceniali przy użyciu elektrolaryngografu (ELG) zmiany w jakości głosu powstałe po 1 i 2 godzinach od podania 250 mg czystej kofeiny w postaci 5 tabletek preparatu Proplus. Uznali tę metodę za idealną, ponieważ zapis ELG odtwarza model wibracji fałdów głosowych. Oceniali wyjściową falę Lx, zmiany jakości tej fali i częstotliwość podstawową Fx. Stwierdzili, że wibracje fałdów głosowych były zniekształcone, co znajdowało odzwierciedlenie w nieregularności częstotliwości podstawowej.

STANY EMOCJONALNE

Napięcie psychiczne może pojawić się w sytuacji, gdy dochodzi do rozbieżności między wymaganiami środowiska a możliwościami jednostki lub gdy jednostka wchodzi w swoisty proces interakcji wyzwalających poczucie straty, zagrożenia lub wyzwania. Stres jest reakcją automatyczną, tzn. występuje bez udziału woli jednostki, oraz reakcją niespecyficzną, tzn. jej charakter jest taki sam bez względu na rodzaj wywołujących ją czynników. Stres jest mobilizacyjną reakcją organizmu przygotowującą go do poradzenia sobie w danej sytuacji. Wystąpienie stresora powoduje wzrost aktywności organizmu, przygotowujący jednostkę do zwiększonego wysiłku i szybszego reagowania. Znajduje to swoje odzwierciedlenie w układach: endokrynologicznym, nerwowym, krążeniowym i mięśniowym. Stres jest szkodliwy, gdy zmobilizowana energia nie może być spożytkowana w aktywności fizycznej. Fizjologicznie w czasie stresu następuje uwolnienie do krwiobiegu adrenaliny i noradrenaliny, kortyzolu, tyroksyny, endorfin, trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych, ze wszystkimi konsekwencjami ich działania na poszczególne organy ciała. System nerwowy autonomiczny kontroluje sekrecję śluzówkową oraz ma wpływ na inne elementy emisji głosu. Niepokój przejawia się zwykle w drzeniu głosu. Niewiele jest prac dotyczących zmian głosu pod wpływem stresu. Sander i Ripich (1983; cyt. za Koufman i in. 1988) zauważyli, że na złą barwę, osłabienie natężenia głosu i męczliwość głosu ma wpływ świadome obniżanie głosu. Jest to poddyktowane u mężczyzn chęcią wzmocnienia swojego „męskiego” wizerunku i autorytetu, kobiety natomiast

w ten sposób, stając się „uosobieniem czułości”, mogą zdobyć większe zaufanie rozmówcy. Większość osób płaci za to pogorszeniem kontroli nad oddychaniem, napięciem mięśni szyi i żwaczy. Może również wystąpić u nich odynofonia.

Koufman i Blalock (1988) w miejsce pojęcia dysfonii hiperfunkcyjnej przy hipotonii krtaniowej wprowadzili nazwę **krtaniowy zmęczeniowy zespół napięciowy**, określający czynnościowy zespół objawiający się nieprawidłową wysokością głosu i złą kontrolą strumienia powietrza oddechowego. Dyskomfort i ból w regionie szyi jest oznaką napięcia mięśniowego. Napięcie mięśni szyi (głównie nadgnykowych) powoduje uniesienie krtani ku górze. W grupie przebadanych 34 osób autorzy ci stwierdzili, że kobiety podkreślały głównie dysfonię (85%), zmęczenie głosowe (73%), odynofonię (33%). Mężczyźni zgłaszali głównie zmęczenie głosowe (88%), dysfonię (65%), odynofonię (29%).

Zmiany w fonacji pod wpływem długotrwałego stresu objął więc Koufman nazwą **zespół Bogart-Bacall**, który charakteryzuje się następującą triadą objawów:

- 1) napięciem mięśniowym obszaru szyi i stawu żuchwowo-skroniowego,
- 2) brakiem koordynacji oddechowo-fonacyjnej,
- 3) wzmoczoną męczliwością głosu.

ZMĘCZENIE MIĘŚNIOWE

Krtań jest narzędziem pracy nauczyciela i wykonuje przez całe jego życie zawodowe ciężką, wielogodzinną pracę, a mięśnie krtani są narażone na zmęczenie. W literaturze nie znaleźliśmy prac dotyczących pracy mięśniowej i zmęczenia mięśni krtaniowych.

W związku z tym zagadnienia wysiłku i zmęczenia mięśniowego opisujemy na podstawie literatury mówiącej ogólnie o mięśniach szkieletowych (Indulski 1999, Kozłowski i Nazar 1999).

Generalnie wyróżnia się dwa rodzaje wysiłku mięśniowego. **Wysiłek dynamiczny** wykonywany jest dzięki izotonicznym skurczom mięśni, podczas których zmniejsza się ich długość przy niewielkich zmianach napięcia. **Wysiłek statyczny** przebiega przy udziale skurczów izometrycznych, kiedy to zwiększa się napięcie mięśnia, a jego długość nie ulega zmianie. Dla mięśnia czynnikiem ograniczającym poziom wysiłku submaksymalnego i czas jego trwania jest sprawność dostarczania tlenu i substratów energetycznych (głównie wolnych kwasów tłuszczowych). O poziomie tej sprawności decyduje adaptacja układu krążenia.

Zmęczenie mięśniowe jest definiowane jako niezdolność do kontynuowania wysiłku na wymaganym poziomie lub też jako zmniejszenie możliwości generowania siły (ang. loss of force generating capacity) (Kozłowski i Nazar 1999). Konsekwencją tego jest związek

szone odczucie intensywności wysiłku oraz skrócenie czasu utrzymywania skurczu. Integralną częścią obrazu zmęczenia jest również zmniejszenie możliwości rozkurczu mięśni. Po skurczach w warunkach beztlenowych zmniejszenie generowania siły ujawnia się już podczas wysiłków o małej intensywności lub podczas elektrycznej stymulacji prądem o niskiej częstotliwości. Zjawisko to jest określane jako **zmęczenie niskiej częstotliwości** (ang. **low frequency fatigue – LFF**) i wskazuje na zmiany w złączy nerwowo-mięśniowym i samym aparacie kurczliwym. Przyczyną LFF jest zmniejszenie ilości jonów wapnia magazynowanych lub uwalnianych z siateczki sarkoplazmatycznej, co pogarsza możliwość tworzenia aktynomiozyny i zmniejsza w ten sposób siłę mięśnia. Występowaniem LFF tłumaczy się zwiększenie liczby rekrutowanych jednostek motorycznych, co objawia się wzrostem zintegrowanej aktywności elektrycznej mięśnia, występującą podczas długotrwałego wysiłku o stałej mocy. Wykryto również drugą postać zmęczenia mięśniowego, **zmęczenie wysokiej częstotliwości** (ang. **high frequency fatigue – HFF**). Obserwuje się je po oziębieniu mięśni i w niektórych stanach chorobowych (*myasthenia gravis*). W tym stanie upośledzone jest przechodzenie bodźca przez synapsę nerwowo-mięśniową na skutek akumulacji jonów potasu (lub zmniejszenia stężenia jonów sodu) w przestrzeni międzykomórkowej. Objawem tej postaci zmęczenia jest zmniejszenie częstotliwości efektywnej stymulacji, mającej na celu wywołanie maksymalnego skurczu.

Od dawna za przyczynę zmęczenia mięśniowego uważa się akumulację mleczanów. Może to mieć miejsce podczas niedokrwienia, gdy procesy oddychania w mitochondriach są ograniczone brakiem dostarczenia tlenu, a resynteza ATP w komórkach odbywa się w procesie glikolizy. Może to również mieć miejsce, gdy zapotrzebowanie na ATP przekracza wydajność cyklu kwasu cytrynowego, a kwas mlekowy jest wytwarzany, mimo że tlenowy metabolizm osiąga maksymalną szybkość. W obu przypadkach występuje wyczerpanie zapasów fosfokreatyny, zmniejszenie stężenia ATP i zwiększenie stężenia ADP. Jednocześnie dochodzi do zmniejszenia stężenia jonów potasu w komórkach mięśniowych i do jego wzrostu w przestrzeni międzykomórkowej. Podczas wysiłku, w trakcie którego dochodzi do gromadzenia się mleczanów, obserwuje się zwiększenie ilości wody w komórkach mięśniowych, co dodatkowo zmniejsza stężenie jonów potasu w komórkach, upośledzając ich pobudliwość. Zmęczenie mięśniowe występuje jednak także wtedy, gdy wysiłek ma umiarkowaną intensywność, która nie powoduje zwiększenia stężenia mleczanów. W tej sytuacji główną rolę odgrywają przesunięcia jonowe i wyczerpanie zapasów glikogenu. To ostatnie nie ma znaczenia w zmniejszaniu zdolności generowania siły, ale może być czynnikiem wyznaczającym granice możliwości.

Wykorzystywanie pozaglikogenowych źródeł energii do tworzenia ATP powoduje, że proces odbywa się wolniej, przez co możliwości wysiłkowe mięśni maleją. W submaksymalnym dynamicznym wysiłku obserwuje się przede wszystkim zmniejszenie stężenia glikogenu w wolno kurczących się włóknach. Dopiero długotrwały wysiłek wywołuje także zmniejszenie zawartości glikogenu we włóknach szybko się kurczących. Wobec tego różnice w proporcjach pomiędzy typami włókien mięśniowych rzutują na rozwój zmęczenia, które pojawia się wcześniej i osiąga większy poziom w mięśniach realizujących wysiłek, w których większy jest udział włókien szybko się kurczących. Zdolność generowania siły maleje również podczas długotrwałego submaksymalnego skurczu izometrycznego. Podczas wysiłków o małej intensywności przepływ krwi jest wystarczający, a ubytek glikogenu niewielki, lecz mimo to maksymalna siła skurczów maleje. W tym przypadku za rozwój zmęczenia odpowiedzialne są zmiany stężenia potasu w komórce mięśniowej podczas wysiłku. Zmniejszenie możliwości generowania siły podczas wszystkich typów wysiłku jest uzależnione od zmniejszenia możliwości uwalniania jonów wapnia z siateczki sarkoplazmatycznej.

Subiektywnym objawem zmęczenia mięśni jest ich ból i/lub uczucie napięcia i sztywności. Za uczucie napięcia jest odpowiedzialne zwiększenie ilości wody w komórkach mięśniowych i/lub w przestrzeni międzykomórkowej oraz zmniejszenie możliwości rozkurczu. Te czynniki, jak również uszkodzenie mechanizmów regulujących przemieszczanie się jonów wapnia w mięśniu, powodują ból mięśni. Zmęczenie mięśni przejawia się również pogorszeniem koordynacji napięć mięśniowych i koordynacji ruchowej.

KINESTETYKA

Wszelkiego rodzaju nieprawidłowości występujące w kręgosłupie szyjnym wpływają niekorzystnie na stan napięcia mięśni karku i szyi oraz na możliwości przyjęcia dowolnej postawy ciała czy ułożenia głowy. Wysiłek głosowy często znajduje swoją wykładnię w podwyższeniu napięcia mięśni „okołokraniowych”, a także posturalnych. Zmiany sylwetki obserwowane w trakcie wysiłku głosowego to uniesienie twarzy do przodu i ku górze, napięcie mięśni szyi, obniżenie ścian klatki piersiowej i zgięcie kręgosłupa w kierunku grzbietowym. Taką sylwetkę przyjmuje człowiek np. w sytuacji wołania o pomoc. Jest to pozycja przyjmowana na krótki okres. Jeśli stanie się postawą nawykową, to może wywołać w krtani, na poziomie fałdów głosowych, zmiany zwane laryngopatią dysfunkcyjną.

Przy zastosowaniu stabilometrii wykazano (Gri- ni i in. 1998), że osoby z dysfonią przy fonacji przyjmują postawę opisaną powyżej, a odchylają głowę

i kręgosłup pod większym kątem niż osoby z głosem prawidłowym. Tym samym mięśnie posturalne osób z dysfonią wykonują większą pracę w czasie fonacji.

DYSPLAZJE PODNIEBIENIA I KRTANI

Wielu autorów podkreśla, że u większości nauczycieli z dysfonią wykrywa się zmiany patologiczne krtani, w tym zmiany dysplastyczne (Sarfati 1989, Pruszewicz 1992). Obrębowski i in. (1999) stwierdzili występowanie asymetrii struktur krtaniowych u 62% osób z badanej grupy nauczycieli, z czego u 6% widoczne były one tylko na laryngotomogramach, a u 3% widoczne były jedynie w badaniu laryngoskopowym. Asymetrie widoczne zarówno w badaniu tomograficznym, jak i laryngoskopowym stwierdzili u 40,1% nauczycieli badanych w celach orzecznictwowych. Występowanie asymetrii wzrastało wraz z wiekiem i stażem pracy. Warunkiem wydolności głosowej przy istniejącej asymetrii krtani jest czynnościowy mechanizm kompensacyjny oraz prawidłowa emisja głosu. Ocena symetrii jest jednak trudna, gdyż trudno jest odróżnić granice standardowych odchyłeń od anomalii anatomicznej.

RÓŻNICE ZALEŻNE OD PŁCI

Przewagę kobiet wśród osób zgłaszających się do foniatry z powodu dolegliwości krtaniowych lub zaburzeń jakości głosu Yana (1981) tłumaczy następującymi różnicami:

1. Krtani kobieca jest mniejsza.
2. U kobiet występuje mniejsze stężenie kwasu hialuronowego, co warunkuje mniejszą odporność blaszki wewnętrznej błony śluzowej fałdów głosowych na urazy.
3. Kobiety z reguły częściej używają rejestru środkowego, mniej korzystnego.
4. U kobiet, ze względów estetycznych, wyrobiony jest mechanizm oddechowy piersiowy górny, czyli niedostosowanie oddechowe fonacyjne.
5. U kobiet występuje nadmierny odruch audiofonacyjny, tzn. podwyższenie wysokości i intensywności głosu nieproporcjonalne do wzrostu hałasu otoczenia.
6. Niewielka jest różnica między zakresem głosu kobiecego ($g^2 - d^3$) i głosu dziecięcego ($h^2 - e^3$). Wymaga to od kobiety, w przypadku towarzyszącego gwaru szkolnego, większego nasilenia intensywności głosu, aby jej głos był słyszany i rozumiany.
7. Kobiety są bardziej wrażliwe na stres, jakim jest niesubordynacja dzieci lub obojętność uczniów wobec poruszanego tematu.
8. Krtani kobiety jest bardziej podatna na fizjologiczne zmiany hormonalne (dysfonia premenstruacyjna, menstruacyjna, menopauzalna).

9. Generalnie w organizmie kobiety szybciej występują i są silniej zauważalne elementy starzenia się organizmu, w tym aparatu głosowego.

ZMIANY ZACHODZĄCE W NARZĄDZIE GŁOSU W PROCESIE STARZENIA

Przybywanie lat powoduje normalne zmiany w mechanizmie fonacji. Starzenie się głosu rozpoczyna się po 60. roku życia (Pruszewicz 1992). Zmiany starcze obserwuje się w układzie oddechowym, nerwowym, mięśniowym. Z wiekiem wzrasta częstotliwość zapadania na różne choroby, które mogą mieć wpływ na przyspieszenie efektu starzenia (Cudejko i in. 1997). Spada ogólne napięcie mięśni (Kamińska i in. 1998), w tym także siła mięśni brzucha. Płuca tracą elastyczność, zmniejsza się ich pojemność życiowa. Zmniejsza się zakres ruchomości klatki piersiowej (Pruszewicz 1992).

Chrząstki krtaniowe ulegają zwapnieniu, a stawy zwyrodnieniu i sztywnieniu (Obrębowski i in. 2000). Postępująca ossyfikacja szkieletu krtani, zmiany w strukturze śluzówki krtani i „sztywnienie” kolejnych stref – wszystko to może wywoływać zmiany głosu w procesie starzenia (Paulsen i in. 2000). Śluzówka ulega zmianom zanikowym, wydzieliny śluzówki zmieniają charakter (Sataloff 1991). Nabłonek fałdów głosowych z wiekiem ulega pogrubieniu, błona podstawna pogrubieniu i wyprostowaniu, co w sumie powoduje zwiększoną sztywność fałdów głosowych. Z wiekiem zacierają się granice pomiędzy warstwami blaszki właściwej i zmieniają się proporcje grubości na korzyść warstwy głębokiej. Gęstość włókien elastycznych zmniejsza się na korzyść włókien kolagenowych. Z wiekiem zmniejsza się liczba naczyń krwionośnych, a gorsze odżywienie tkanek wpływa na ich atrofię. Krtani traci swoje napięcie mięśniowe, a w pewnym stopniu także masę. Grubość włókien mięśniowych zmniejsza się. Równoległy układ włókien mięśniowych zostaje zaburzony. Przerastają one tkankę łączną z włóknami kolagenowymi, pomiędzy pęczkami mięśniowymi pojawiają się komórki tłuszczowe.

W samych włóknach mięśniowych są widoczne oznaki degeneracji: zmniejszenie grubości włókien mięśniowych, u części przerwanie ciągłości, a także przesunięcia jąder na obrzeża komórkowe (Cudejko i in. 1997). Zmniejsza się ilość zakończeń nerwowych. Kamińska in. (1998) potwierdzili w swoich badaniach, że zmiany w mięśniach szkieletowych związane ze starzeniem się przypominają zmiany spotykane w neurogennych atrofiach mięśniowych. Patologiczne zmiany spotykane w starczych mięśniach mogą więc wynikać z inwolucji motoneuronów, końcowych aksonów i końcowych płytek motorycznych. Pruszewicz (1992), za Morrisonem i Gore-Heckmanem, wyróżnia dwa typy zmian starczych w fałdach głosowych:

1) atrofię fałdów głosowych spostrzeganą przede wszystkim u mężczyzn i prowadzącą do podwyższenia głosu (tzw. dyszkanst starczy),

2) polipowatą degenerację, występującą częściej u kobiet, która powoduje obniżenie głosu aż do zakresu głosu męskiego.

Z wiekiem zmienia się jakość głosu. Warunki hormonalne zmieniają się i efekty starzenia się głosu są bardziej zauważalne u kobiet. Czasami w takich schorzeniach, jak guzy jajników czy nadnerczy, stosowana terapia androgenowa powoduje zmiany głosu (Pruszewicz i in. 1973). Głos staje się twardszy, nieco ochrypliwy, mniej dźwięczny, odbierany raczej jako party. W badaniach akustycznych obserwuje się zmniejszanie się amplitudy sygnału dźwiękowego i skracanie czasu jego trwania (Cudejko i in. 1997), mały zakres zmian częstotliwości tonu krtaniowego będący przyczyną monotonii głosu u osób ze zwyrodnieniem polipowatym fałdów głosowych (dotyczy to zwykle kobiet) oraz niestacjonarność F_0 i występowanie komponenty szumowej jako przyczyny chrypki u osób z atrofią fałdów głosowych (dotyczy to zwykle mężczyzn) (Koszyła i in. 1997).

OGÓLNY STAN ZDROWIA

Nauczyciel, jako osoba narażona na zwiększony wysiłek głosowy, jest jak „atleta głosowy” i jego aktywność wymaga umiarkowanego dobrego ogólnego zdrowia i fizycznej kondycji. Siła i wytrzymałość mięśni oddechowych jest szczególnie ważna.

Jeśli nauczyciel zaczyna mieć „krótki oddech” i zadyszkę przy wejściu na II piętro, z pewnością nie będzie miał siły i wytrzymałości niezbędnej do podparcia oddechowego. Niedostatki te powodują nadużywanie głosu i daremne próby kompensacji tych deficytów.

Choroby ogólne z osłabieniem (np. niedokrwistość) także mogą pogarszać zdolność mięśni głosowych do szybkiego powrotu do normy po wysiłku głosowym oraz mogą powodować zmiany w układzie wydzielniczym błony śluzowej.

ALERGIA DRÓG ODDECHOWYCH

Wbrew pozorom łagodne, ale całoroczne alergie implikują większą niewydolność głosową profesjonalistów z powodu efektów śluzówkowych schorzenia i stosowanych długotrwale leków (Koszyła i in. 1997). Niedrożność nosa i przekrwienie spojówek są objawem uogólnionego podrażnienia śluzówek. Upośledzenie oddychania przez nos pozbawia powietrze wdychane efektu ogrzania, nawilżenia i oczyszczenia. Stany zapalne nosa i zatok przynosowych są przyczyną zmiany barwy głosu i artykulacji. Zaburzenie drożności nosa jest niewątpliwie przyczyną nawracających stanów

zapalnych górnych dróg oddechowych. W badaniach krtani osób z alergicznym nieżytem nosa stwierdzano znaczną częstość występowania obrzęku Reinckego, przewlekły przerostowy nieżyt krtani, polipy krtani (szczególnie u osób pracujących głosem), rzadziej guzki głosowe. Wyszuszające działanie zimnego powietrza lub suchego ciepła doprowadza do upośledzenia sekrecji, zmniejszenia „nasmarowania fałdów”, dając efekt „skrzypiącego” głosu i powodując suchy kaszel, wywołujący wtórne podrażnienie śluzówek krtani przez siłę powietrza. Zmiany zapalne w krtani powodują chrypkę. Astma i przewlekły nieżyt oskrzeli są przyczyną skrócenia czasu fonacji i wzmożonej męczliwości głosu (Simpson i in. 2000).

Od wielu lat w tej grupie schorzeń stosuje się terapię wziewną glikokortykosteroidami.

Do objawów ubocznych tej terapii należą: nawracająca drożdżycza jamy ustnej i gardła, podrażnienia gardła, dysfonia, chrypka i kaszel. Jak za Williamsem podają Sinkiewicz i in. (2000), miejscowe objawy uboczne spowodowane są depozycją inhalowanego leku głównie na śluzówkach górnych dróg oddechowych, gardła i jamy ustnej. W swojej pracy u wszystkich osób przebadanych stwierdzili oni skrócenie czasu fonacji. U 70% badanych wykazali różnego rodzaju niewydolność głosi, którą tłumaczyli rozwojem miopatii posteroidej dotyczącej mięśni wewnętrznych krtani. Miopatia ta może być odwracalna, jeśli jest możliwość przerwania steroidoterapii (Simpson i in. 2000). Maniecka-Aleksandrowicz i in. (1991) obserwowali u osób stosujących steroidy wziewne ścięczenie błony śluzowej krtani, charakterystyczne ciemnoróżowe przekrwienie oraz mniejszą wilgotność. W badaniu stroboskopowym znajdowali typowy obraz dysfonii hipofunkcyjnej, u części osób z wtórną hiperfunkcją na poziomie fałdów przedsionkowych. W badaniu głosu stwierdzali chrypkę, obniżenie głosu, skrócenie czasu fonacji i objawy zmęczenia głosowego. Podkreślali, że funkcję głosową krtani pogarszają zaburzenia dystrybucji powietrza, jakie pojawiają się w przebiegu choroby podstawowej, np. astmy oskrzelowej, lub są to zmiany związane z wiekiem.

REFLUKS PRZEŁYKOWO-KRTANIOWY

Choroba refluksowa jest pierwotną przyczyną lub ważnym kofaktorem etiologicznym prawie 2/3 chorób krtani i zaburzeń głosu. Najbardziej typowe dolegliwości z tym związane to: chrypka poranna, męczliwość głosu, załamywanie się głosu, *foetor ex ore*, gorzki smak w ustach, uczucie ciała obcego w gardle, zaleganie śluzu w gardle, uczucie splotania

wydzieliny po tylnej ścianie gardła, częste odchrząkiwania, kaszel podrażnieniowy (Simpson i in. 2000). W krótkim czasie pojawiają się zmiany patologiczne wtórne: zapalenie gardła, zapalenie tylnej części krtani, obrzęki Reinckego, owrzodzenie kontaktowe, ziarniniaki, zwężenie krtani, napadowy skurcz krtani, nawracające zapalenia krtani, tchawicy, oskrzeli. Istniejący refluks pogłębia przyjmowanie niektórych leków: przeciwcholinergicznym, β -adrenergicznymi, trankwilizatorów, azotanów, metyloksantyn, antykonceptyjnych, opiatów (Sataloff 1991). Badaniem fizykalnym stwierdza się zwykle przekrwione, obrzęknięte śluzówki okolicy chrząstek nalewkowatych, spoidła tylnego oraz okolicy ust przetyku.

CHOROBY AUTOIMMUNIZACYJNE

W reumatoidalnym zapaleniu stawów mogą pojawić się guzki reumatyczne fałdów głosowych (Simpson i in. 2000), ograniczenia ruchomości w stawach pierścienno-nalewkowych (Ferdynus-Chromy 1978, Simpson i in. 2000).

W toczeniu rumieniowatym układowym mogą występować guzki, umiarkowane owrzodzenia, a nawet porażenia fałdów głosowych. Martwicze zapalenie naczyń może doprowadzić do zwężenia dróg oddechowych. W chorobie Sjögrena wybitnie nasilony jest efekt wysuszenia błony śluzowej fałdów głosowych.

ZMIANY W UKŁADZIE ENDOKRYNOLOGICZNYM

Zmiany w narządzie głosowym w przebiegu fizjologicznego klimakterium to opisane powyżej zmiany w procesie starzenia się głosu ludzkiego. Najczęstszą przyczyną dysfonii zależnych od hormonów są zespoły wirylizacyjne. W piśmiennictwie (Pruszewicz 1973, 1992) podkreśla się fakt, że zmiany wirylizacyjne narządu głosu zależą głównie od wrażliwości osobniczej na preparaty hormonalne i od konstytucyjnej hormonalnej labilności osobnika. Zmiany subiektywne głosu to: zmatowienie głosu, obniżenie średniego położenia i zawężenie skali głosu, załamywanie się głosu, wzmożona męczliwość głosu (Obrębowski i in. 1996). W badaniach stroboskopowych Pruszewicz i in. (1973)

opisują niejednakowe i niejednoczesowe drgania fałdów ze zwiększeniem komponenty pionowej.

Zauważa, że polekowe zmiany wirylizacyjne były mylnie rozpoznawane i leczone jako stany zapalne.

Liczną grupą zaburzeń głosu są dysfonie związane ze zmianami hormonalnymi tarczycy.

W nadczynności tarczycy można spodziewać się występowania miopatii mięśni krtani,

objawiającej się chrypką, zawężeniem skali głosu, osłabieniem siły głosu i skróceniem czasu trwania fonacji (Pruszewicz 1992, Naumann 1996). W przebiegu zapaleń tarczycy może wystąpić zapalenie stawów pierścienno-nalewkowych (Sarma i in. 1985), porażenie fałdów głosowych (Ludmerer, Kissane 1986), a w przypadku wola Riedla mogą wystąpić objawy uciskowe, zwężenie tchawicy, rzadziej krtani, czego nie obserwuje się w wolu Hashimoto. W niedoczynności tarczycy wystąpienie charakterystycznych zmian głosu może być jednym z wczesnych objawów schorzenia. Głos jest obniżony, płaski, monotony. Występuje jego szybka męczliwość. Mogą występować zaburzenia precyzji artykulacji i spowolnienie mowy. W niedoczynności tarczycy mogą również wystąpić czynnościowe zaburzenia głosu, przede wszystkim w postaci dysfonii hipofunkcjonalnej (Pruszewicz 1992, Naumann 1996).

WPLYW NIEKTÓRYCH LEKÓW NA JAKOŚĆ GŁOSU

Wyczerpująca ocena jakości głosu musi odróżniać dysfonię spowodowaną farmakoterapią od tej, której przyczyną może być schorzenie, z powodu którego są przyjmowane leki. Prawie wszystkie leki mają potencjalny wpływ na głos. Szczególnie akcentuje się działanie kortykosteroidów i innych preparatów hormonalnych, a także wysuszające działanie na wszystkie śluzówki leków przeciwhistaminowych, diuretyków, leków rozszerzających naczynia krwionośne. Osoby pracujące w zawodach obciążających narząd głosu są bardziej podatne na wpływ leków na jakość głosu. Na natężenie tego działania mają wpływ: płeć, wiek, budowa ciała, typ przemiany materii, indywidualna biologiczna odpowiedź oraz interakcje między lekami (Spiegel i in. 2000).

PRZEBYTE ZABIEGI OPERACYJNE W ZNIECZULENIU OGÓLNYM

Intubacja dotchawicza, nawet krótka, może być przyczyną dysfonii. Między innymi może spowodować mikrourazy (otarcia lub naddarcia) fałdów głosowych z następowym procesem bliznowacenia i upośledzeniem wibracji fałdów. W wyniku intubacji może dojść do zwicnięcia chrząstki nalewkowatej, nawet do porażenia mięśnia pierścienno-nalewkowego tylnego. Do późnych powikłań intubacji należą: ziarniniak fałdu głosowego, unieruchomienie stawu pierścienno-nalewkowego, zrosty oraz zwężenia krtani. Jeśli dysfonia pojawiła się w okresie pooperacyjnym i stwierdza się porażenie fałdu głosowego, należy prześledzić opis operacji z uwzględnieniem opisu ingerencji operatora w okolicy stawu pierścienno-nalewkowego i gałązek krtaniowego nerwu zwrotnego lub nerwu błędnego. ●

ZEBRANIE CZTERECH KOLEJNYCH KUPONÓW
BĘDZIE UPOWAŻNIAC
DO OTRZYMANIA SEGREGATORA
NA KOLEJNE ZESZYTY
MAGAZYNU

PIŚMIENNICTWO

- Akhtar S., Wood G., Rubin J. S., O'Flynn P. E., Ratcliffe P. (1999) Effect of coffee on the vocal folds: a pilot study. *J. Laryngol. Otol.* 113, 4, 341-345.
- Cudejko R., Morens A., Zalesska-Kręcicka M., Woźniak Z., Seigneurin D. (1997) Ilościowa analiza histologicznych preparatów ludzkich fałdów głosowych w procesie starzenia – wstępne doniesienie. *Otolaryngol. Pol.* 51, supl. 24, 157-162.
- Cudejko R., Zalesska-Kręcicka M., Basztura C. (1997) Obiektywna akustyczna analiza głosu przeprowadzona wśród zdrowych mężczyzn w różnym wieku. *Otolaryngol. Pol.* 51, supl. 24, 162-166.
- Ferdynus-Chromy J. (1978) Obraz kliniczny i morfologiczny stawów pierścienno-nalewkowatych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Otolaryngol. Pol.* 32, 1, 71-82.
- Fréche Ch. (red.) (1984) *La voix humaine et ses troubles*, librairie arnette, Paris.
- Grini M. N., Ouaknine M., Giovanni A. (1998) Modifications posturales et segmentaires contemporaines du forçage vocal. *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol.* 119, 253-257.
- Indulski J. A. i in. (1999) (red.) *Higiena pracy*, t. 1. Oficyna Wydawnicza IMP, Łódź.
- Kamińska M., Fidziańska A., Schultze G., Coper H., Ossowska K., Wolfarth S., Hausmanowa-Petrusewicz I. (1998) Ultrastructural changes in the skeletal muscle of senile rats with significant age – dependent motor deficits. *Basic Appl. Myol.* 8, 185-190.
- Kosztyła-Hojna B., Chodynicki S., Łazarczyk B., Tupalska M., Mikiel W. (1997) Ocena czynności głosowej u pacjentów w wieku podeszłym. *Otolaryngol. Pol.* 51, supl. 24, 206-208.
- Kosztyła-Hojna B., Południewska B., Tupalska M., Mikiel W. (1997) Zaburzenia głosu u chorych z alergicznym nieżytem nosa. *Otolaryngol. Pol.* 51, 2, 191-199.
- Koufman J. A., Blalock P. D. (1988) Vocal fatigue and dysfonia in the professional voice user. *Bogart-Bacall syndrome. Laryngoscope* 98, 5, 493-498.
- Koufman J. A., Isaacson G. (1991) The spectrum of vocal dysfunction. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 24, 5, 985-988.
- Kozłowski S., Nazar K. (1999) *Wprowadzenie do fizjologii klinicznej*. PZWL, Warszawa.
- Lee L., Stemple J. C., Geiger D., Goldwasser R. (1999) Effects of environmental tobacco smoke on objective measures of voice production. *Laryngoscope* 109, 1531-1534.
- Ludmerer K. M., Kissane J. M. (1986) Hoarseness, dysphagia and goiter in a young woman. *Am. J. Med.* 80 (1), 7-82
- Naumann H. H. (1996) *Diagnostyka różnicowa w otolaryngologii. Objawy, zespoły i problemy interdyscyplinarne*. PZWL, Warszawa.
- Obrębowski A., Pruszewicz A. (1996) *Zasady profilaktyki zawodowych zaburzeń głosu i kwalifikacji do zawodów głosowych*. *Nowiny Lekarskie* 65, 1, 55-59.
- Obrębowski A., Pruszewicz A. (1999) Foniatryczna interpretacja zasad orzekania o chorobie zawodowej narządu głosu. *Otolaryngol. Pol.* 53, 5, 579-583.
- Obrębowski A., Pruszewicz A., Rzymski A., Wojnowski K. (2000) The degree of laryngeal framework calcification in teachers with long duration of occupational performance. *Laryngo – Rhino – Otol.* 79, s. 224.
- Obrębowski A., Pruszewicz A., Wojnowski W. (1999) Asymetria krtaniowa u nauczycieli ubiegających się o uznanie choroby zawodowej narządu głosu. *Otolaryngol. Pol.* 53, supl. 30, 273-276.
- Paulsen F., Kimpel M., Tillmann B. (2000) Effects of aging on the insertion zones of the human vocal fold. *Oto – Rhino – Laryngol.* 79, supl. 1.
- Pruszewicz A. (red.) (1992) *Foniatria kliniczna*. PZWL, Warszawa.
- Pruszewicz A., Obrębowski A., Kosowicz J. (1973) Zmiany wirylizacyjne w narządzie głosowym jako zagadnienie foniatryczne. *Otolaryngol. Pol.* 27, 1, 131-139.
- Sarfati J. (1989) Réadaptation vocale des enseignants. *Rev. Laryngol.* 110, 4, 393-395.
- Sarma P. S., Igbal M. D. (1985) Hashimoto's thyroiditis associated with Hoffman's syndrome and acute cricoarythenoid arthritis. *J. Assoc. Physicians, India* 33, 6, 434-435.
- Sataloff R. T. (1991) Care of the professional voice. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 24, 5, 1093-1123.
- Simpson C. B., Fleming D. J. (2000) Medical and vocal history in the evaluation of dysphonia. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 33, 4, 719-729.
- Sinkiewicz A., Ludwikowska B., Drela M. (2000) Ocena funkcji krtani po stosowaniu steroidów wziewnych w terapii astmy oskrzelowej. *Otolaryngol. Pol.* 54, 3, 311-313.
- Smith E., Gray S. D., Dove H., Kirchner H. L., Heras H. (1997) Frequency and effects of teachers' voice problems. *Journal of Voice* 11, 1, 81 – 87.
- Smith E., Kirchner H. L., Taylor M., Hoffman H., Lemke J. H. (1998) Voice problems among teachers: differences by gender and teaching characteristics. *Journal of Voice* 12, 3, 328-334.
- Spiegel J. R., Hawkshaw M., Sataloff R. T. (2000) Dysphonia related to medical therapy. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 33, 4, 771-784.
- Yana M. (1981) Les troubles vocaux chez les professionnels de la voix parlée. *Les Cahiers d'ORL* 16, 5, 457-462.

NOWE LEKI PRZECIWHISTAMINOWE W LECZENIU ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA

prof. dr hab. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska*

Leki przeciwhistaminowe, czyli antagoniści receptorów histaminowych typu 1 (rH_1), wprowadzono do leczenia chorób alergicznych, a głównie alergicznego nieżyty nosa (ANN), już pół wieku temu. Ich bardzo duża skuteczność w opanowywaniu objawów ANN wynika z faktu, że wodnisty wyciek z nosa, świąd i kichanie są wywoływane przez histaminę, jeden z najwcześniej poznanych mediatorów reakcji alergicznej. Upośledzona drożność nosa, powodująca uczucie „zatkania” nosa, czyli utrudnionego oddychania przez nos, jest następstwem obrzęku błony śluzowej nosa i jej nacieczenia komórkami zapalnymi. Dominują wśród nich eozynofile, które będąc źródłem leukotrienu C_4 , odpowiadają za poszerzenie naczyń krwionośnych błony śluzowej nosa i kształtowanie się obrzęku.

(Mag. ORL, 2002, I, 3, 69-74)

PRACA SPONSOROWANA

LEKI PRZECIWHISTAMINOWE PIERWSZEJ I DRUGIEJ GENERACJI

Pierwszą, dużą grupę leków przeciwhistaminowych, wśród których wymienia się m.in. chlorfeniraminę, difenhydraminę, klemastynę, dimetinden i ketotifen, określono jako leki „klasyczne” lub pierwszej generacji. Ich zastosowanie, mimo dużej skuteczności klinicznej, zostało jednak znacznie ograniczone, a to z powodu licznych działań niepożądanych. Wśród nich na pierwsze miejsce wysuwa się działanie nasenne. Jest ono bardzo niebezpieczne dla chorych,

ponieważ upośledza ich sprawność intelektualną i fizyczną, może być przyczyną wypadków komunikacyjnych i przy pracy. Stąd leki te określono jako „nasenne” (Grzelewska-Rzymowska 2001).

Na przełomie lat 70. i 80. leki pierwszej generacji zastąpiono nowymi lekami przeciwhistaminowymi. Wśród nich znalazły się terfenadyna, astemizol, azelastyna, cetyryzyna, loratadyna i ebastyna, a ostatnio feksofenadyna, desloratadyna i lewocetyryzyna. Leki te, ze względu na mało lipofilną cząsteczkę, nie przechodzą przez barierę krew – mózg, nie zajmują rH_1 w ośrodkowym układzie nerwowym i dlatego nie wywołują sedacji. Nazwano je „nienasennymi” lub drugiej generacji. Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji charakteryzują się dobrym wchłanianiem z przewodu pokarmowego i dobrą dystrybucją do tkanek, silnym i wybiórczym działaniem wobec obwodowych rH_1 oraz dużym bezpieczeństwem (Leki przeciwhistaminowe, 2002). Ta ostatnia cecha jest równie ważna jak skuteczność kliniczna, ponieważ leki te stosuje się przez wiele miesięcy, a nawet lat.

Liczne obserwacje kliniczne wykazały, że terfenadyna i astemizol mogą wywołać niebezpieczne zaburzenia rytmu serca, wśród których na pierwsze miejsce wysuwa się tzw. balet komór (torsade de pointes) (Grzelewska-Rzymowska 2001). Przyczyną tego niekorzystnego działania na układ sercowo-naczyniowy jest blokowanie kanałów potasowych. Dlatego terfenadynę całkowicie wycofano z rynku farmaceutycznego, a astemizol w większości krajów europejskich. Niejasna pozostaje pozycja ebastyny, która także może blokować kanały potasowe, ale tylko w bardzo dużych stężeniach.

Kilkunastoletnie, powszechne stosowanie cetyryzyny i loratadyny potwierdziło duże bezpieczeństwo tych leków (Leki przeciwhistaminowe, 2002). Szczególnie dobrymi wskaźnikami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi cechuje się cetyryzyna. Lek ten,

*Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc
Instytutu Medycyny Wewnętrznej AM w Łodzi
kierownik: prof. dr hab. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska
91-520 Łódź, ul. Okólna 181

będąc wątrobowym metabolitem innego leku przeciwhistaminowego – hydroksyzyny, nie podlega metabolizacji w wątrobie. Dzięki temu cetyryzyna nie wchodzi w niekorzystne interakcje z innymi lekami, których metabolizm odbywa się w wątrobie przy udziale izoenzymu cytochromu P-450 – CYP3A4, takimi jak antybiotyki makrolidowe, azolowe leki przeciwgrzybicze czy niektóre fluorochinolony (Grzelewska-Rzymowska 2001, 2002). Cetyryzyna wykazuje najmniejszą ze wszystkich leków przeciwhistaminowych objętość dystrybucji pozornej, dzięki czemu nie wnika do komórek np. mięśnia sercowego. Ta właśnie cecha decyduje o dużym bezpieczeństwie stosowania tego preparatu w leczeniu długotrwałym (2002). Jednak jego aktywność przeciwhistaminowa, wynikająca z wpływu na błonowe rH_1 , nie ulega żadnym zakłóceniom, ponieważ do jego działania wystarczy fakt, że znajduje się on w przestrzeni pozakomórkowej.

Mechanizm działania leków przeciwhistaminowych sprowadza się przede wszystkim do konkurencji o rH_1 . Leki te w sposób odwracalny wiążą się z rH_1 i zazwyczaj szybko od niego dysocjują. Spośród nowych leków przeciwhistaminowych najdłuższy czas dysocjacji charakteryzuje desloratadynę. Okres półtrwania jej dysocjacji wynosi ponad 400 minut (Lippert i in. 2001, Ellis i Seidenberg 2001), ponadto wykazuje także duże powinowactwo z rH_1 . Powinowactwo wobec rH_1 określa się ilością badanego leku, która łączy się z 50% receptorów, które są zajmowane przez swoisty ligand, np. przez znakowaną mepiraminę. Powinowactwo niektórych leków przeciwhistaminowych z rH_1 przedstawia się następująco: desloratadyna > chlorfeniramina > hydroksyzyna > mizolastyna > terfenadyna > cetyryzyna > ebastyna > loratadyna > feksofenadyna (Lippert i in. 2001). Powinowactwo feksofenadyny wobec rH_1 jest ok. 200 razy mniejsze niż desloratadyny.

RECEPTOROWE I POZARECEPTOROWE DZIAŁANIE LEKÓW PRZECIWHISTAMINOWYCH

W badaniach z użyciem modelu skórniego wykazano, że cetyryzyna najsilniej ze wszystkich leków przeciwhistaminowych drugiej generacji blokuje odpowiedź typu bąbel/rumień wywołaną doskórnym podaniem histaminy. To działanie jest nie tylko bardzo silne (niemal 100-procentowe blokowanie bąbla), ale także bardzo długie, gdyż trwa do 24 godzin (Grzelewska-Rzymowska 2001). Lek blokuje także pohistaminową reakcję błony śluzowej nosa i skurcz oskrzeli wywołany wziewaniem histaminy. Podobną aktywność w błonie śluzowej nosa i w oskrzelach wykazuje także loratadyna, jednak jej wpływ na bąbel pohistaminowy w skórze jest znacznie mniejszy (Grzelewska-Rzymowska 2001).

W badaniach *in vitro*, a także w badaniach wykonanych u ludzi z użyciem różnych modeli badawczych wykazano, że leki przeciwhistaminowe drugiej generacji charakteryzują się aktywnością przeciwzapalną określaną jako „pozareceptorowa”. Przeciwhistaminową aktywność tych leków określa się jako „receptorową” (Grzelewska-Rzymowska 2001).

NOWE LEKI PRZECIWHISTAMINOWE

W ostatnich latach wprowadzono do leczenia chorób alergicznych trzy nowe leki przeciwhistaminowe. Są to feksofenadyna, desloratadyna i lewocetyryzyna.

FEKSOFENADYNA

Lek ten jest wątrobowym metabolitem terfenadyny, wprowadzonej na rynek farmaceutyczny w roku 1978. Jest to karboksylowa pochodna tego leku, którą uzyskano w 1996 r. Feksofenadyna omija metabolizm wątrobowy, chociaż nieznaczna jej część podlega metabolizacji za pośrednictwem izoenzymu CYP 3A4 cytochromu P-450, ale prawdopodobnie znajdującego się w komórkach błony śluzowej jelit (Markham i in. 1998). Maksymalne stężenie we krwi osiąga po 1–2 godzinach. W zależności od dawki wahało się ono od 140 do 500 ng/ml. Ponad 90% leku jest wydalane w postaci niezmienionej: ze stolcem 80%, z moczem 11%. Przechodzenie feksofenadyny do mleka jest nieznane. Lek należy do kategorii ciąży C. Liczne badania eksperymentalne, a także kliniczne wykazały duże bezpieczeństwo jego stosowania w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego. Podawanie nawet bardzo dużych dawek, wielokrotnie przewyższających zalecane, nie wydłużało odstępu QT, co leży u podstaw niebezpiecznych zaburzeń rytmu serca (Markham i in. 1998). Z badań nad tym zjawiskiem zrodziła się koncepcja, że niekorzystny wpływ niektórych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji na serce (terfenadyna i astemizol) nie jest cechą tej klasy leków, a tylko niektórych z nich. W licznych badaniach klinicznych feksofenadyna okazała się także lekiem niewywołującym sedacji (Markham i in. 1998).

Działanie receptorowe. Feksofenadyna w badaniach z użyciem modelu skórniego blokowała odpowiedź typu bąbel/ rumień. To działanie było silniejsze niż loratadyny, a podobne do działania cetyryzyny (Grant i in. 1999). Lek blokował także poalergenową reakcję błony śluzowej nosa (Terrien i in. 1999) oraz skurcz oskrzeli wywołany wziewaniem histaminy (Grzelewska-Rzymowska i in. 2002).

Działanie pozareceptorowe. Feksofenadyna w badaniach *in vitro* wykazała aktywność przeciwzapalną. Zmniejszała na komórkach nabłonka spojówki podstawową i stymulowaną ekspresję ICAM-1, a także wytwarzanie IL-6 przez stymulowane fibro-

blasty (Paolieri i in. 1998). Ponadto zmniejszała wydzielanie z komórek nabłonka nosa cytokin prozapalnych, takich jak RANTES, IL-8, GM-CSF, rozpuszczalnej postaci ICAM-1, oraz hamowała chemotaksję eozynofiliów (Abdelaziz i in. 1998). Blokowała uwalnianie IL-4 i IL-5 z uczulonych limfocytów. W drzewie oskrzelowym uczulonych myszy zmniejszała liczbę eozynofiliów, a także zmniejszała stężenie IL-4, IL-5 oraz peroksydazy (Gelfand i in. 2002). U chorych na ANN 7-dniowe stosowanie feksofenadyny w dawce 120 mg raz dziennie spowodowało zmniejszenie liczby eozynofiliów oraz stężenia ECP, LT's, albumin i neurokininy A w materiale z płukania nosa (Wobst i in. 2001).

Badania ostatnich lat wykazują, że histamina wywiera działanie immunomodulujące i powoduje uwalnianie IL-6 i β -glukuronidazy z izolowanych makrofagów pęcherzykowych (Triggiani i in. 2001), a feksofenadyna hamuje to działanie histaminy wobec makrofagów. Stąd pojawiła się interesująca hipoteza, że feksofenadyna może zapobiegać przebudowie oskrzeli (ang. *remodeling*). Duże wsparcie dla tego poglądu przyniosły badania, w których udowodniono, że feksofenadyna blokuje skurcz oskrzeli wywołany wzięwaniem histaminy (Grzelewska-Rzymowska i in. 2002). Dowodzi to, że lek dociera do rH₁ znajdujących się w układzie oddechowym, a więc prawdopodobnie także do błon komórkowych makrofagów pęcherzykowych.

DESLORATADYNA

Lek ten jest wątrobowym metabolitem loratadyny. Dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego. Nie podlega istotnemu metabolizmowi w wątrobie. Ponad 87% znakowanego leku jest wydalane z moczem (40,6%) i ze stolcem (46,5%). Farmakokinetyka leku jest linearna, zależna od dawki. Czas półtrwania jego eliminacji jest wyjątkowo długi, wynosi 21–24 godzin. Maksymalne stężenie leku osiąga wartość ok. 1,5 ng/ml. 10-dniowe podawanie desloratadyny w dawce 7,5 mg (dawka stosowana wynosi 5 mg) z ketokonazolem powoduje 1,4-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia leku we krwi, a podawanie z erytromycyną powoduje 1,2-krotne zwiększenie jej stężenia. Nie powoduje to niekorzystnego wpływu na serce i ośrodkowy układ nerwowy. Lek w dawce 5 mg dziennie można stosować u osób z niewydolnością wątroby (Henz 2001).

Działanie pozareceptorowe. Desloratadyna w badaniach *in vitro* wykazywała aktywność przeciwzapalną. Blokowała uwalnianie z ludzkich komórek tucznych i bazofiliów takich cytokin, jak IL-6, IL-8, TNF- α , IL-3 i GM-CSF (Lippert i in. 2001).

Blokowała także wydzielanie z ludzkich monocytów IL-17 i IL-18 (Bachert i in. 2002). Ponadto lek ujawnił działanie immunomodulujące, ponieważ znacząco blokował wydzielanie z leukocytów krwi ob-

wodowej chorych na ANN i astmę oskrzelową takich cytokin prozapalnych, jak IL-4, IL-5 i IL-13, które należą do linii limfocytów Th₂ (Biller i in. 2002). Lek wykazuje także zdolność blokowania chemotaksji i cytotoksyczności ludzkich wielojądrowych komórek krwi (Huger i in. 2002).

LEWOCETYRYZYNA

Badania nad budową chemiczną cetyryzyny ujawniły, że lek ten jest racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów – lewo- i prawoskrętnego, przy czym tylko (R)enancjomer, czyli postać lewoskrętna, wykazuje aktywność receptorową wobec rH₁ (Xyzal monograph. 2001). Lewocetyryzyna charakteryzuje się wyjątkowo dobrymi wskaźnikami farmakokinetycznymi (Xyzal monograph. 2001, Strolin Benedetti i in. 2001). Jej profil farmakologiczny jest linearny, niezależny od dawki, z małymi różnicami u badanych osób. Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i zaledwie po 30–60 minutach osiąga maksymalnie stężenie we krwi rzędu 270 ng/ml po jednorazowej dawce 5 mg i 308 ng/ml po dawce wielokrotnej. Stan dynamicznej równowagi (ang. *steady state*) osiąga już po dwóch dniach. Okres półtrwania eliminacji leku wynosi ok. 8 godzin, z białkami krwi wiąże się w 90–95%, przy czym nie podlega istotnej metabolizacji w wątrobie. Lek nie wchodzi w interakcje z innymi lekami, których metabolizm odbywa się w wątrobie, a to dlatego, że nie stanowi substratu dla izoenzymów cytochromu P-450, a zwłaszcza dla CYP 3A4. Około 86% dawki lewocetyryzyny jest wydalane w postaci niezmienionej, głównie z moczem, mniej ze stolcem, odpowiednio 85,4% i 12,9% ogólnej znakowanej dawki. Z tego powodu u chorych z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek dawka lewocetyryzyny powinna być zmniejszona lub czas pomiędzy kolejnymi dawkami wydłużony. Farmakokinetyka leku u osób starszych, jeśli nie mają oni upośledzonej czynności nerek, jest niezmienną. Objętość dystrybucji opisuje zdolność leku do rozprzestrzeniania się w organizmie. Lewocetyryzynę charakteryzuje wyjątkowo mała objętość dystrybucji pozornej, która wynosi 0,4 l/kg. Nieco większą objętość dystrybucji ma cetyryzyna – 0,5 l/kg.

Działanie receptorowe. Działanie lewocetyryzyny wobec rH₁, podobnie jak większości leków przeciwhistaminowych, ma charakter kompetycyjny, ale jej powinowactwo z tymi receptorami jest 2-krotnie większe niż cetyryzyny i stała powinowactwa (K_i) tych leków wynosi odpowiednio 3,2 i 6,3 nM/l. Również dysocjacja lewocetyryzyny od rH₁ jest wolniejsza niż cetyryzyny. Czas półtrwania dysocjacji wynosi od 115 do 142 minut (wg różnych badań) dla lewocetyryzyny i 95 minut dla cetyryzyny. Lewocetyryzynę charakteryzuje bardzo duża wybiórczość wobec rH₁. Wykazano, że powinowactwo tego leku z receptorami histaminowymi innych klas (H₂ i H₃) oraz receptorami dopaminergicznymi,

α -adrenergicznymi i muskarynowymi jest aż 600 razy mniejsze niż z rH_1 . Ta cecha jest niezwykle ważna, ponieważ decyduje o dużym bezpieczeństwie leku, co udowodniono w licznych badaniach klinicznych (Xyzal monograph. 2001, Strolin Benedetti i in. 2001).

W badaniach porównawczych wykazano, że lek wyjątkowo silnie blokuje bąbel i rumień wywołane podaniem histaminy w punktowych testach skórnych (Grant 2002). Lek działał silniej niż feksofenadyna, mizolastyna, ebastyna i loratadyna. Lewocetyryzyna, feksofenadyna i mizolastyna powodowały poza tym ponad 95-procentowe zahamowania bąbla, a maksymalną reakcję spowodowały już w 4 godziny po podaniu. Tylko lewocetyryzyna tak silnie blokowała reakcję skórną aż przez 12 godzin, a w mniejszym stopniu do 24 godzin, podczas gdy działanie feksofenadyny i mizolastyny zmniejszało się już po upływie 10 godzin. Lewocetyryzyna silniej niż desloratadyna wpływała na bąbel, rumień i świąd wywołane śródskórnym podaniem histaminy.

Prowokacyjny model nosowy polega na podawaniu chorym na ANN kolejnych, zwiększających się dawek histaminy i obserwowaniu hamowania przez leki przeciwhistaminowe reakcji (kataru, świądu, kichania) wywołanych histaminą. Stosując ten model także wykazano silne i długotrwałe działanie lewocetyryzyny (Wang i in. 2001).

Działanie pozareceptorowe. Lewocetyryzyna wykazuje działanie pozareceptorowe, czyli przeciwalergiczne i przeciwzapalne. Wykazano, że w badaniach *in vitro* znacząco hamuje chemotaksję eozynofiliów do eotaksyny (Jazrawi i in. 2001). Ta aktywność może decydować o jej korzystnym działaniu w astmie oskrzelowej, a to dlatego, że eotaksyna odgrywa ważną rolę w patogenezie tej choroby jako czynnik chemotaktyczny i aktywujący eozynofile. Innym potwierdzeniem przeciwzapalnego działania lewocetyryzyny jest hamowanie przez nią przezśródbłonkowej migracji eozynofiliów wywołanej eotaksyną w mikrokrażeniu płucnym i skórnym (Thomson i in. 2001). Lewocetyryzyna blokowała także wytwarzanie samej eotaksyny przez komórki nabłonka oskrzeli stymulowane IL-1, TNF- α i histaminą (Ying, Meng 2002). W badaniach *in vitro* wykazała zdolność modulowania zapalnej odpowiedzi ludzkich neutrofilów, blokując wytwarzanie LTB₄ i IL-8 w obecności wirusa syncytialnego (Arnold i in. 2002). W klasycznym badaniu *in vivo* z użyciem okna skórniego blokowała ekspresję VCAM-1, migrację eozynofiliów oraz zmniejszała stężenie albumin, co dowodzi wpływu na przepuszczalność naczyń (Michel i in. 2001).

Tak więc lewocetyryzyna blokuje wiele ogniw zapalenia alergicznego poprzez hamowanie wytwarzania cytokin i migracji eozynofiliów w nabłonku oskrzeli oraz w naczyniach skóry i płuc.

ZASTOSOWANIE NOWYCH LEKÓW PRZECIWHISTAMINOWYCH W LECZENIU ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA

Preparaty przeciwhistaminowe są lekami pierwszego rzutu w opisywaniu ANN. Tę ich pozycję potwierdzono w opublikowanym w 2001 r. raporcie ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma – Alergiczny Nieżyt Nosa i Jego Wpływ na Astmę Oskrzelową) (Bousquet i in. 2001). Raport ten mocno podkreśla, że ANN ma istotny wpływ na pojawienie się i rozwój astmy oskrzelowej. Wynika to z dobrze udowodnionej koncepcji o wspólnym patomechanizmie tych dwóch chorób.

ANN jest chorobą o bardzo uciążliwych dla chorego objawach, które doprowadzają do upośledzenia jakości życia. Leczenie ANN ma zatem na celu złagodzenie jego objawów, poprawę jakości życia chorych oraz przeciwdziałanie astmie oskrzelowej lub opóźnienie jej pojawienia się.

Pierwsze leki przeciwhistaminowe, takie jak terfenadyna, astemizol, azelastyna, a także cetyryzyna i loratadyna, w licznych badaniach klinicznych ujawniły dużą skuteczność w opisywaniu objawów ANN, a zwłaszcza wodnistego kataru, świądu i kichania, a w mniejszym stopniu wpływały na upośledzoną drożność nosa. Ich skuteczność dotyczy 40–80% chorych na ANN. Leki te, a głównie cetyryzyna i loratadyna, okazały się także skuteczne i bezpieczne w leczeniu ANN u dzieci. Można je stosować u dzieci już od 2. roku życia, a cetyryzynę nawet od 13. miesiąca życia dziecka. Duże bezpieczeństwo stosowania cetyryzyny u małych dzieci potwierdzono w trwających 18 miesięcy, wielośrodkowych badaniach ETAC (Early Treatment Atopic Child) (Wahn 1998).

Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji pozostają skuteczne nawet po wielu miesiącach stosowania.

Nowe leki przeciwhistaminowe także wykazują dobroczynne działanie w leczeniu ANN. Już w kontrolowanych próbach prowokacyjnych udowodniono, że blokują alergiczną reakcję błony śluzowej nosa. W badaniach porównawczych wykazano, że feksofenadyna lepiej niż terfenadyna opisywała wywołane donosową prowokacją alergenem takie objawy, jak wodnisty katar, świąd nosa, kichanie i uczucie zatkania nosa (Day i in. 1997). Po prowokacji objawów w izolowanym pomieszczeniu, feksofenadyna już po 60 minutach powodowała ponad 80-procentowe zmniejszenie się miejscowego ich nasilenia (TSS – Total Symptom Score) (Day i in. 1997). Podobnie działa desloratadyna (Horak i in. 2001). Również lewocetyryzyna powodowała blokowanie objawów alergicznego nieżytu nosa po prowokacji alergenem pyłków roślin i kurzu domowego. To działanie lewocetyryzyny było podobne do działania loratadyny, ale ujawniło się znamienne

wcześniej (Stübner i in. 2002, Horak i in. 2001).

Liczne badania kliniczne potwierdziły dużą skuteczność nowych leków przeciwhistaminowych w leczeniu sezonowego i całorocznego alergicznego nieżyty nosa. Feksofenadyna w dawce 120 mg stosowanej raz dziennie łagodziła objawy sezonowego alergicznego nieżyty nosa lepiej niż loratadyna (Van Cauwenberge i Juniper 2000). Jej dobroczynne działanie utrzymywało się przez 24 godziny. Jej skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono także u dzieci (Wahn i in. 2002). Desloratadyna i lewocetyryzyna także okazały się lekami o dużej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania w opanowywaniu sezonowego i całorocznego alergicznego nieżyty nosa (Plenker i Bachert 2002, Leynadier i in. 2002, Molimard i Demarteau 2002).

Już w kontrolowanych badaniach prowokacyjnych poczyniono obserwacje, że nowe leki przeciwhistaminowe wyraźnie poprawiają drożność nosa (Day i in. 1997, Horak i in. 2001, Stübner i in. 2002, Horak i in. 2001). Podobne wyniki uzyskano w licznych wieloosrodkowych badaniach klinicznych (Ciprandi i in. 2001, Bachert 2001, Potter 2002). Wśród badaczy istnieje pogląd, że u podstaw korzystnego wpływu tych leków na upośledzoną drożność nosa leży ich wyraźna aktywność przeciwzapalna.

W raporcie ARIA podkreślono, że ANN wybitnie upośledza jakość życia chorych. Dotyczy to szczególnie umiarkowanej i ciężkiej postaci ANN. Z badań klinicznych wynika, że nowe leki przeciwhistaminowe bardzo skutecznie poprawiają jakość życia chorych na ANN.

PODSUMOWANIE

W ciągu ostatnich trzech lat do leczenia chorób alergicznych, przede wszystkim alergicznego nieżyty nosa, wprowadzono trzy nowe leki przeciwhistaminowe. Są to feksofenadyna, desloratadyna i lewocetyryzyna. Charakteryzują się one dobrymi wskaźnikami farmakokinetycznymi, a najważniejszą ich cechą jest to, że nie ulegają metabolizmowi w wątrobie, dzięki czemu nie wchodzą w interakcje z innymi lekami. Leki te wykazują silną aktywność przeciwhistaminową (najsilniejszą lewocetyryzyna). Charakteryzuje je także dobrze udokumentowana aktywność przeciwzapalna. Nowe leki przeciwhistaminowe skutecznie opanowują objawy alergicznego nieżyty nosa, przy czym wyraźnie zmniejszają upośledzenie drożności nosa. Są bezpieczne i nie wykazują działania nasennego. ●

PIŚMIENNICTWO

- Abdelaziz M. M. i in. (1998) Effect of fexofenadine on eosinophil-induced changes in epithelial permeability and cytokine release from nasal epithelial cells of patients with seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 101, 410.
- Arnold R. i in. (2002) Levocetirizine modulates inflammatory responses of human neutrophils in the presence of the respiratory syncytial virus. *Allergy*, 57 (supl. 73), 146A.
- Bachert C. (2001) Decongestant efficacy of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy*, 56 (supl. 65), 14.
- Bachert C. i in. (2002) Effects of desloratadine on human monocyte activity in vitro. *Allergy*, 57 (supl. 73), 145A.
- Biller H. i in. (2002) Effects of desloratadine on Th2-cytokine secretion of peripheral blood leukocytes from patients with allergic rhinitis, patients with allergic asthma and healthy controls. *Allergy*, 57 (supl. 73), 146A.
- Bousquet J. i in. (2001) Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA Workshop Report. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108, 147.
- Ciprandi G. i in. (2001) Fexofenadine reduces nasal congestion in perennial allergic rhinitis. *Allergy*, 56 (supl. 65), 1068.
- Day J. H. i in. (1997) Onset of action, efficacy and safety of a single dose of 60 mg and 120 mg fexofenadine HCl for ragweed (RW) allergy, using controlled antigen exposure in an environmental exposure unit (EEU). *Ann. Allergy, Asthma, Immunol.*, 79, 533.
- Ellis J., Seidenberg N. (2001) Desloratadine is a potent antagonist at muscarinic acetylcholine receptors, but fexofenadine is not. *Allergy*, 56 (supl. 68), 202.
- Grant J. A. i in. (1999) A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, terfenadine, and loratadine versus placebo: suppression of histamine-induced wheal and flare response for 24 h in healthy male subjects. *Allergy*, 54, 700.
- Gelfand E. W. i in. (2002) Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of fexofenadine: T-cell – mediated effects. *Allergy*, 57 (supl. 73), 38A.
- Gillard M. i in. (2002) Binding characteristics of cetirizine and levocetirizine to human H₁ histamine receptors, contribution of Lys.191 and Thr.194. *Mol. Pharmacol.*, 61, 391.
- Grant J. A. (2002) A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine and placebo in the suppression of the histamine-induced wheal and flare response. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.*, 88, 190.
- Grzelewska-Rzymowska I. (2001) Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji w chorobach alergicznych. Biblioteka Alergologa. T. 3. Wyd. Biblioteka, Łódź.
- Grzelewska-Rzymowska I. i in. (2002) Wpływ feksofenadyny, wybiórczego antagonisty receptorów histaminowych (H₁) na skurcz oskrzeli wywołany wziewaniem histaminy. *Pol. Merk. Lek.* (w druku).
- Henz B. M. (2001) The pharmacologic profile of desloratadine, a review. *Allergy*, 2001, 56, 7.
- Horak F. i in. (2001) Decongestant activity of desloratadine versus placebo in allergic rhinitis, results from three single-dose, placebo-controlled, allergen chamber trials. *Allergy*, 56 (supl. 68), 79A.
- Horak F. i in. (2001) Effects of levocetirizine and loratadine on symptom relief in house-dust mite allergic patients exposed to allergen in the Vienna challenge chamber. *Allergy*, 56 (supl. 68), 201A.
- Huger M. i in. (2002) Influence of desloratadine on the chemotactic activity of human polymorphonuclear leukocytes. *Allergy*, 57 (supl. 73), 38A.
- Jazrawi E. i in. (2001) Effects of levocetirizine in an in-vitro model of eosinophil chemotaxis induced by eotaxin. *Allergy*, 56 (supl. 68), 138A.

- Leki przeciwhistaminowe. Zastosowanie w praktyce medycznej. Stanowisko Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (2002) Red. P. Górski przy współpracy I. Grzelewskiej-Rzymowskiej i J. Kruszewskiego. Wyd. Sesja, Łódź.
- Leynadier F. i in. (2002) Levocetirizine in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*, 57 (supl. 73), 234A.
- Lippert U. i in. (2001) Binding and antiallergic characteristics of desloratadine. *Allergy*, 56 (supl. 68), 112.
- Markham A. i in. (1998) Fexofenadine. *Drugs*, 1998, 55, 269.
- Michel L. i in. (2001) Pharmacological study of levocetirizine in independent hypersensitivity cutaneous reaction in grass pollen allergic volunteers, demonstration of mediator release and eosinophil recruitment modulation by levocetirizine. *Allergy*, 56 (supl. 68), 150A.
- Molimard M., Demarteau N. (2002) Comfortable days gained with levocetirizine in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy*, 57 (supl. 73), 215A.
- Paolieri F. i in. (1998) Terfenadine and fexofenadine reduce *in vitro* ICAM-1 expression on human continuous cell lines. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 81, 601.
- Plenker A., Bachert C. (2002) Treatment of seasonal allergic rhinitis with desloratadine, results of a large German observational study. *Allergy*, 57 (supl. 73), 47A.
- Potter P. C. (2002) Levocetirizine relief of nasal congestion in perennial allergic rhinitis. *Allergy*, 57 (supl. 73), 235A.
- Strolin Benedetti M i in. (2001) Absorption, distribution, metabolism and excretion of [14C] – levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2001, 57, 571.
- Stübner P. i in. (2002) Effect of levocetirizine versus loratadine on symptom relief in grass-pollen-allergic patients exposed to allergen in the Vienna challenge chamber. *Allergy*, 57 (supl. 73), 236A.
- Terrien M. H. i in. (1999) Comparison of the effects of terfenadine with fexofenadine on nasal provocation tests with allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 103, 1025.
- Thomson L. i in. (2001) Levocetirizine inhibits eotaxin-induced eosinophil transendothelial migration through human dermal or lung microvascular endothelial cells. *Allergy*, 56 (supl. 68), 123A.
- Triggiani M. i in. (2001) Histamine induces exocytosis and IL-6 production from human lung macrophages through interaction with H1 receptors. *J. Immunol.*, 166, 4083.
- Wang De-Yun i in. (2001) Comparison of cetirizine, levocetirizine and dextrocetirizine versus placebo, in histamine-induced nasal response in healthy adult. *Allergy*, 56, 339.
- Wahn U, for the ETAC Study Group (1998) Allergic factors associated with development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, first results of ETAC. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 9, 116.
- Wahn U. i in. (2002) Assessment of safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy*, 57 (supl. 73), 210A.
- Wobst B. i in. (2001) Effects of fexofenadine on clinical symptoms and release of inflammatory mediators in nasal lavage in seasonal rhinitis. *Allergy*, 56 (supl. 68), 69A.
- Van Cauwenberge P., Juniper E. F. (2000) The Star Study Investigating Group. Comparison of the efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride 120 mg, loratadine 10 mg and placebo administered once daily for treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*, 30, 891.
- Xyzal monograph (2001) UCB Pharma.
- Ying S, Meng Q. (2002) The effect of levocetirizine on histamine- and cytokine-induced up-regulation of eotaxin by endothelial cells. *Allergy*, 57 (supl. 73), 145A.

MIĘDZYNARODOWA KONFERENCJA

POSTĘPY W RYNOLOGII

Klinika Otolaryngologii
Akademii Medycznej w Warszawie

Warszawa
12–14 czerwiec 2003 r.



WYKŁADY PROWADZĄ

- Prof. V. J. Lund
- Prof. E. B. Kern
- Prof. G. Rettinger
- Prof. H. Stammberger
- Prof. M. E. Tardy

TEMATYKA

- Chirurgia nosa zewnętrznego
- Choroby alergiczne i infekcyjne
 - Chirurgia endoskopowa zatok przynosowych
- Guzy masywu szczękowo-sitowego
- Choroby ziarninujące nosa i zatok

• TEMATY WOLNE

Zgłoszenia

Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1 a

fax: (+ 48 22) 658 03 13

e-mail: kro@amwaw.edu.pl

http://www.amwaw.edu.pl/~kro/