

GINEKOLOGIA I PERINATOLOGIA PRAKTYCZNA

nr 2 tom 7 2022

CZASOPISMO
EDUKACYJNE
POLSKIEGO
TOWARZYSTWA
GINEKOLOGÓW
I POŁOŻNIKÓW



Wspomnienie o Profesorze Michale Troszyńskim — zasłużonym
polskim położniku i ginekologu — w stulecie urodzin

Bogdan Chazan, Jerzy Leibschang

61

Telemedycyna w położnictwie na przykładzie urządzenia mobilnego
do zdalnego wykonywania badań kardiologicznych (KTG)

Paweł Łukasz Mularski, Anna Kępa, Agnieszka Serówka-Krajnik, Hubert Huras, Jarosław Kalinka

67

Karmienie piersią podczas terapii immunosupresyjnej u matki

Dominika Hołowaty, Bronisława Pietrzak, Paweł Krajewski, Mirosław Wielgoś

75

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników,
Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Polskiego Towarzystwa
Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej,
Polskiego Towarzystwa Wakcynologii oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii
i Patofizjologii Szyjki Macicy w zakresie szczepień profilaktycznych przeciwko
zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego w Polsce

Andrzej Nowakowski, Robert Jach, Leszek Szenborn, Mariusz Bidziński, Teresa Jackowska,
Jan Kotarski, Agnieszka Mastalerz-Migas, Aneta Nitsch-Osuch, Jarosław Pinkas,
Włodzimierz Sawicki, Piotr Sieroszewski, Maciej Stukan, Jacek Wysocki

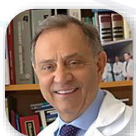
81

Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników zaprasza na
pierwszy w historii w Polsce, organizowany w 100-lecie PTGiP -
Europejski Kongres Położnictwa i Ginekologii:

28 EBCOG Congress & 100 Aniversary PTGiP, 18-20.05.2023 KRAKOW

- Spotkaj osobiście największe sławy polskiej i europejskiej ginekologii, zdobądź najnowszą wiedzę i skorzystaj z ich doświadczenia, którym podzielią się osobiście podczas wykładów symultanicznie tłumaczonych na język polski!
- 100 międzynarodowych wykładowców i 3 dni wielkiej przygody z autorytetami europejskiego położnictwa i ginekologii.
- W programie wiele sesji plenarnych, wykłady cenionych autorytetów międzynarodowych, prezentacje ustne doniesień własnych (wszystkie zakwalifikowane do Kongresu), liczne warsztaty, hands-on-trainings, okazje do zdobycia certyfikowanych umiejętności.

Organizatorzy



Prof. Basil C. Tarlatzis

Congress President and Management
Chair, 28. EBCOG Congress, Krakow,
Poland 2023



Dr. Rudi Campo

Congress Scientific Committee Chair,
28. EBCOG Congress, Krakow,
Poland 2023



Prof. Piotr Sieroszewski

Congress Organizing Committee Chair,
28. EBCOG Congress, Krakow,
Poland 2023



Prof. Sebastian Kwiatkowski

Representative of Poland on the
28. EBCOG Congress, Krakow,
Poland 2023

Wśród gości m.in. profesorowie:

- **Rudi Campo** - międzynarodowy ekspert nowoczesnej histeroskopii
- **Kypros Nicolaides** guru medycyny płodu - założyciel Fetal Medicine Foundation
- **Arnaud Wattiez** - światowy autorytet laparoskopii ginekologicznej, znawca endometriozy
- **Jeanne Conry** - Prezydent FIGO
- **Piotr Sieroszewski** - ekspert diagnostyki prenatalnej i patologii wczesnej ciąży - Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników
- **Rafał Stojko** - ekspert ginekologii operacyjnej, specjalista technik małoinwazyjnych (MIS), Redaktor Ginekologii Polskiej - od 100 lat oficjalnego miesięcznika wydawanego przez PTGiP



Jeżeli jesteś członkiem Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników to mamy dla Ciebie wspaniałą wiadomość:

PTGiP pokryje częściowo fee Twojego udziału w 28 EBCOG Congress w Krakowie!

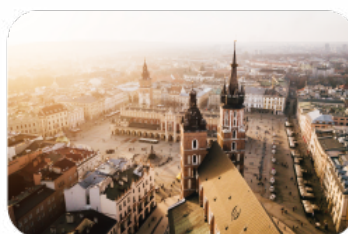


Zapraszamy wszystkich do wzięcia aktywnego udziału w tym wyjątkowym wydarzeniu i nadsyłanie streszczeń

- każdy będzie miał możliwość zaprezentowania swoich badań,
- większość streszczeń będzie ustnie prezentowana przez autorów.

Najciekawsze prace znajdą się w programie sesji głównych, a ich autorzy zaprezentują je osobiście na głównych salach wykładowych!!!

Miejsce



Centrum Kongresowe ICE **Kraków**



Ogólnopolska Konferencja

Rezydentów Położnictwa i Ginekologii

26–27 SIERPNIA 2022 | Kraków



WYKŁADY



2 DNI



WARSZTATY



KRAKÓW



prof. dr hab. n. med.

Piotr Sieroszewski

Szanowni Państwo, Drogie Koleżanki i Koledzy,

serdecznie zapraszam do udziału w „Ogólnopolskiej Konferencji Rezydentów Położnictwa i Ginekologii”, która odbędzie się w dniach 26–27 sierpnia 2022 r. w Krakowie.

Wydarzenie skierowane jest zarówno do lekarzy rezydentów, jak również do specjalistów z dużym doświadczeniem. Zagadnienia poruszane podczas spotkania dotyczą niezwykle ciekawych tematów z dziedziny położnictwa i ginekologii, mających na celu poprawę rezultatów leczenia oraz bezpieczeństwa pacjentów.

Wierzę, że konferencja umożliwi wspólną wymianę wiedzy i doświadczeń niezbędnej przy podejmowaniu właściwych decyzji w codziennej praktyce lekarskiej.

Wyrażam głęboką nadzieję, że zarówno tematyka jak i forma spotkania spełnią Państwa oczekiwania.

Do zobaczenia w Krakowie,

prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski
Prezes PTGiP

PRZEWODNICZĄCY KOMITETU NAUKOWEGO

Punkty certyfikacji:



Konferencja pod patronatem:



Punkty edukacyjne:



EDUKACYJNYCH

Zeskanuj kod QR
i sprawdź program!



www.konferencjarezydenta2022.pl

GINEKOLOGIA I PERINATOLOGIA PRAKTYCZNA

CZASOPISMO
EDUKACYJNE
POLSKIEGO
TOWARZYSTWA
GINEKOLOGÓW
I POŁOŻNIKÓW



REDAKTOR NACZELNY:

prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski (Łódź)

ZASTĘPCA REDAKTORA NACZELNEGO:

prof. dr hab. n. med. Bożena Leszczyńska-Gorzela (Lublin)

RADA NAUKOWA:

prof. dr hab. n. med. Ewa Barcz (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Dorota Bomba-Opoń (Warszawa)

dr hab. n. med. Dariusz Borowski, prof. UM (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Celewicz (Szczecin)

prof. dr hab. n. med. Wojciech Cnota (Katowice)

prof. dr hab. n. med. Hubert Huras (Kraków)

dr hab. n. med. Piotr Kaczmarek, prof. ICZMP (Łódź)

prof. dr hab. n. med. Piotr Laudański (Białystok)

prof. dr hab. n. med. Leszek Pawelczyk (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Marek Pietryga (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Michał Radwan (Łódź)

prof. dr hab. n. med. Wojciech Rokita (Kielce)

prof. dr hab. n. med. Violetta Skrzypulec-Plinta (Katowice)

prof. dr hab. n. med. Robert Spaczyński (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Małgorzata Świątkowska-Freund (Gdańsk)

prof. dr hab. n. med. Jacek Wilczyński (Łódź)

prof. dr hab. n. med. Mariusz Zimmer (Wrocław)

REDAKTOR PROWADZĄCY:

Karolina Klimek (Gdańsk)

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

GINEKOLOGIA I PERINATOLOGIA PRAKTYCZNA (ISSN 2451-0122, e-ISSN: 2451-1943) jest czasopismem wydawanym przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Grupa Via Medica

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel.: 58 320 94 94, faks: 58 320 94 60

www.viamedica.pl

Adres Redakcji:

Redakcja czasopisma „Ginekologia i Perinatologia Praktyczna”

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

Prenumerata (4 numery):

Cena prenumeraty *on-line* 75 zł, dla instytucji 150 zł – tel.: 58 320 94 94, e-mail: prenumerata@viamedica.pl

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/ginekologia_perinatologia_prakt

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k. Fortis Bank Polska SA Oddz. Gdańsk. Nr konta: 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica, tel. 58 320 94 94, e-mail: dsk@viamedica.pl

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

Nota prawna: www.journals.viamedica.pl/ginekologia_perinatologia_prakt/about/legalNote

Czasopismo objęte rejestracją w Google Scholar Polska, Polskiej Bibliotece Lekarskiej, Ulrich's Periodicals Directory.

Czasopismo znajduje się w wykazie czasopism oraz recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych opublikowanych przez Ministerstwo Edukacji i Nauki w dniu 1 grudnia 2021 roku i posiada 40 punktów.

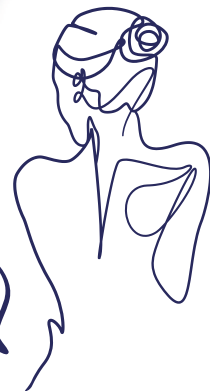
Zasady edycji i informacje dla autorów zamieszczono na stronie internetowej:
www.journals.viamedica.pl/ginekologia_perinatologia_prakt



**28th EBCOG
CONGRESS**
KRAKOW · 18th–20th MAY · 2023



Women's Health in Europe
facing up to the challenges



Dear Colleagues and Friends,

The European family of obstetricians and gynaecologists (EBCOG) together with the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians will join for an unforgettable meeting in Krakow, Poland.

The most respected European scientists have agreed without hesitation to come to Krakow for their keynote lecture. This congress will offer you insight in novel techniques, debates on equal opportunities, accreditation of centers, staff training, Women's Rights and influence of Climate changes on our well being, prenatal diagnostics, gynecological oncology, obstetrics and much more.

Join us in beautiful Krakow the old royal capital of Poland.

Prof. Basil C. Tarlatzis

Dr. Rudi Campo

Prof. Piotr Sieroszewski

Prof. Sebastian Kwiatkowski

For the first time in Poland! European Congress

Climate change and health issues

Sexual and Reproductive Health

Obesity, lifestyle, and women's health

Impact of war on maternal health

Modern gynaecological surgery

Vaginal breech delivery

Keynote Speakers:

Jeanne Conry

Kypros Nicolaides

Rudi Campo

Diogo Ayres-de-Campos

Arnaud Wattiez



ICE Krakow Congress Centre



More information on our website
www.ebcog2023.com

GINEKOLOGIA I PERINATOLOGIA PRAKTYCZNA

CZASOPISMO
EDUKACYJNE
POLSKIEGO
TOWARZYSTWA
GINEKOLOGÓW
I POŁOŻNIKÓW



2022, tom 7, nr 2

Spis treści

LIST DO REDAKCJI

Wspomnienie o Profesorze Michale Troszyńskim — zasłużonym polskim położniku i ginekologu — w stulecie urodzin

In memory of Professor Michał Troszyński, a distinguished Polish obstetrician and gynecologist, on the 100th anniversary of his birth
Bogdan Chazan, Jerzy Leibschan

61

PRACA ORYGINALNA

Telemedycyna w położnictwie na przykładzie urządzenia mobilnego do zdalnego wykonywania badań kardiokograficznych (KTG)

Telemedicine in obstetrics demonstrated with an example of a mobile device for remote cardiotocography (CTG)
Paweł Łukasz Mularski, Anna Kępa, Agnieszka Serówka-Krajnik, Hubert Huras, Jarosław Kalinka

67

PRACA POGLĄDOWA

Karmienie piersią podczas terapii immunosupresyjnej u matki

Breastfeeding during maternal immunosuppressive therapy
Dominika Hołowaty, Bronisława Pietrzak, Paweł Krajewski, Mirosław Wielgoś

75

REKOMENDACJE

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Wakcynologii oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy w zakresie szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego w Polsce

Recommendations of the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians, Polish Paediatric Society, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Vaccinology, Polish Society of Oncological Gynaecology and Polish Society of Colposcopy and Pathophysiology of the Uterine Cervix on prophylactic vaccinations against infections with human papillomaviruses in Poland
Andrzej Nowakowski, Robert Jach, Leszek Szenborn, Mariusz Bidziński, Teresa Jackowska, Jan Kotarski, Agnieszka Mastalerz-Migas, Aneta Nitsch-Osuch, Jarosław Pinkas, Włodzimierz Sawicki, Piotr Sieroszewski, Maciej Stukan, Jacek Wysocki

81

Algorytm postępowania w przypadkach łożyska przodującego i/lub łożyska z nieprawidłową implantacją (PAS). Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników — 2022, cz. I i II

Placenta praevia and placenta accrete spectrum (PAS). Guideline of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians — 2022, part I and II

Mariusz Zimmer, Piotr Sieroszewski, Mirosław Wielgoś, Krzysztof Czajkowski, Mariola Ropacka-Lesiak, Hubert Huras, Jarosław Kalinka, Tomasz Paszkowski, Przemysław Oszukowski, Wojciech Cnota, Sebastian Kwiatkowski, Tomasz Fuchs, Michał Pomorski, Anna Rosner-Tenerowicz, Aleksandra Zimmer-Stelmach

92

Schemat postępowania w skriningu podstawowym raka szyjki macicy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) — czerwiec 2022 roku

Cervical cancer screening guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians — June 2021

Mariusz Bidziński, Mariusz Zimmer, Krzysztof Czajkowski, Mirosław Wielgoś, Rafał Stojko, Hubert Wolski, Robert Jach, Kazimierz Pityński, Tomasz Paszkowski, Paweł Knapp, Piotr Sieroszewski

96

STANOWISKO EKSPERTÓW

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników w zakresie stosowania produktu leczniczego Xonvea® do leczenia nudności i wymiotów u kobiet w ciąży

Xonvea® as a medicine used in treatment pregnant women with nusea and vomiting — the Polish Society of Gyneacologist and Obstetritians Experts Opinion

Piotr Sieroszewski, Hubert Huras, Mirosław Wielgoś, Sebastian Kwiatkowski,

Mariusz Zimmer, Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz

Szanowni Państwo!

Zapraszam do lektury kolejnego zeszytu Ginekologii i Perinatologii Praktycznej.

Niniejszy numer rozpoczynamy wspomnieniem o prof. Michale Troszyńskim, zasłużonym dla rozwoju położnictwa i ginekologii w Polsce, długoletnim nestorze środowiska, którego niestrudzona praca, kultura osobista i skromność na zawsze pozostanie w naszej pamięci. Profesor Troszyński powinien być wzorem dla wszystkich lekarzy, nie tylko z naszej specjalizacji.

Następnie prezentujemy pracę oryginalną pokazującą możliwość zastosowania telemedycyny w położnictwie. W artykule przestudiowano zastosowanie mobilnego urządzenia do wykonywania KTG, uzyskując obiecujące wyniki.

Kontynuujemy pracę poglądową, omawiającą możliwość karmienia piersią podczas terapii immunosupresyjnej matki. Szczegółowe rozpatrzenie każdego przypadku umożliwi wielu kobietom niezaburzoną laktację z korzyścią dla jej dziecka.

Następna pozycja to kolejne, bardzo ważne rekomendacje szczepień przeciwko zakażeniom wirusami HPV, zredagowane przez ekspertów kilku Towarzystw zajmujących się merytorycznie tym ważnym tematem w profilaktyce raka szyjki macicy. Mamy nadzieję, że zaprezentowane rekomendacje przyspieszą ich wprowadzenie do Narodowego Programu Szczepień. Jesteśmy jedynym krajem w Europie, który nie posiada takiego programu, a wprowadzenie go radykalnie zmniejszyłoby konsekwencje zdrowotne zakażenia HPV z rakiem szyjki macicy, sromu i odbytu włącznie. Żywimy nadzieję, że zaprezentowane w artykule rekomendacje staną się skutecznym narzędziem lobbingu u decydentów ochrony zdrowia w naszym kraju.

Kolejna pozycja to algorytm postępowania w przypadku nieprawidłowo zaimplantowanego łożyska – przodującego i wrośniętego. Chyba nie trzeba nikomu uświadamiać tego, jak ważny to problem w obliczu prawie 50-procentowego odsetka cięć cesarskich. Łožysko wrastające w bliźnię po cięciu cesarskim gwałtownie zmieniło na niekorzyść statystykę tych powikłań ciąży.

Algorytm ma stanowić próbę uporządkowania postępowania w tej ciężkiej patologii ciąży, tak aby kobiety ciężarne z powyższym rozpoznaniem planowo trafiały do ośrodków referencyjnych przygotowanych do opieki i rozwiązania ciąży wysokiego ryzyka. Może to poprawić szanse kobiety z łożyskiem wrastającym na redukcję powikłań okołoporodowych, a jak wiemy, krwotok towarzyszący oddzielaniu się łożyska wrastającego może być śmiertelny.

Następnym punktem zeszytu jest schemat postępowania w badaniach przesiewowych raka szyjki macicy, który uaktualnia dotychczasowe zalecenia obowiązujące w powyższym skriningu. Jest on skonstruowany przejrzysto, tak aby mógł znaleźć zastosowanie zarówno w leczeniu ambulatoryjnym, jak i szpitalnym. Powinien zostać umieszczony w widocznym miejscu gabinetu diagnostycznego/zabiegowego, aby lekarz prowadzący skrining podstawowy w prosty sposób mógł dobrać postępowanie do każdej sytuacji klinicznej.

Ostatnim akordem aktualnego zeszytu jest stanowisko ekspertów PTGiP o nowo wprowadzonym w Polsce, a dobrze znanym na świecie, preparacie do leczenia nudności i wymiotów w czasie ciąży. Jest to jedyny lek posiadający to schorzenie ciąży w ChPL, a jego skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone dziesiątkami lat stosowania w USA i Kanadzie, gdzie uznawany jest za lek pierwszego rzutu.

Na koniec kilka słów o niedawno zakończonym kongresie FMF, pierwszym po pandemii COVID, który tradycyjnie zgromadził tłum lekarzy z całego świata. Nasz kraj był reprezentowany przez liczną grupę kolegów, a intensywne obrady toczyły się przy nieustannie wypełnionej, olbrzymiej Sali Kongresowej. Nie było rewolucyjnych nowości, ale kilka sesji wartych było przyjazdu na kongres. Z mojej perspektywy na wyróżnienie zasługują sesje dotyczące preeklampsji, diagnostyki prenatalnej połączonej z genetyką oraz świetnej sesji o neurosonografii, której główną zaletą były doskonale ustrukturyzo-

wane prezentacje. Obecni na konferencji zapewne się ze mną zgodzą, a nieobecni niech żalują. Jakkolwiek wszyscy mogą nadrobić nieobecność na Europejskim Kongresie w Położnictwie i Ginekologii EBCOG 2023, który odbędzie się w Krakowie 18–20 maja 2023 roku.

Wydarzenie wiekopomne, pierwsze takiego formatu w Polsce, którego organizatorem jest nasze Towarzystwo. Gościć będziemy światowe sławy naszej dziedziny, jak twórcę nowoczesnej medycyny płodu prof. Kyprosa Nicolaidesa, autorytety ginekologii, prof. Rudi Campo lidera współczesnej histeroskopii, prof., Arnaud Wattiez światowego eksperta laparoskopii ginekologicznej, znawcę endometriozy czy prof. Jeanne Conry prezydent FIGO i wielu, wielu innych.

Zaplanowanych jest wiele sesji plenarnych, liczne warsztaty, prezentacje opisów przypadków własnych, które w większości będą ustnymi doniesieniami prezentowanymi przez autorów w trakcie Kongresu.

Zapraszam Państwa serdecznie. Pragnę dodać, że członkom PTGiP Towarzystwo pokryje część kosztu FEE kongresowego — jest to jednocześnie kongres organizowany na 100-lecie naszego Towarzystwa!

Proszę spojrzeć na stronę www.ebcog2023.com — tam są dostępne wszystkie informacje dotyczące rejestracji, abstraktów (liczymy, że Polacy pokażą się w Europie!) oraz terminów.

Do zobaczenia wkrótce!

prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski

Redaktor Naczelny

Wspomnienie o Profesorze Michale Troszyńskim – zasłużonym polskim położniku i ginekologu – w stulecie urodzin

In memory of Professor Michał Troszyński, a distinguished Polish obstetrician and gynecologist, on the 100th anniversary of his birth

Bogdan Chazan¹, Jerzy Leibschang²

¹MaterCare International (Canada) Incorporated, Kanada

²Szpital Specjalistyczny im. Świętej Rodziny, Warszawa

Dnia 15 listopada 2021 roku

Profesor Michał Troszyński urodził się ponad sto lat temu – 3 września 1921 roku. Zmarł 13 lipca 2017 roku. Był znaczącą postacią w historii polskiego położnictwa i ginekologii. Potrafił, kontynuując dzieło swojego poprzednika Profesora Ireneusza Roszkowskiego, gruntownie przekształcić sposób funkcjonowania w Polsce tej dziedziny medycyny. To, co teraz wydaje się zupełnie oczywiste i konieczne, zostało wprowadzone do praktyki dzięki jego wiedzy, umiejętnościom organizacyjnym i ciężkiej pracy.

Był prekursorem perinatologii łączącej zagadnienia położnictwa i neonatologii, opracował i wprowadził w Polsce trzystopniowy system opieki perinatalnej, opartej na ocenie stopnia ryzyka powikłań ciąży i porodu. Wzorowany początkowo na doświadczeniach kanadyjskich system polegał na podziale istniejących szpitali ginekologiczno-położniczych na trzy poziomy referencyjne według posiadanej bazy klinicznej, wyposażenia, wiedzy i doświadczenia personelu medycznego. Zasada umieszczania matek podczas ciąży i porodu w szpitalu na odpowiednim poziomie referencyjnym dostosowanym do stopnia ryzyka z naciskiem na transport dzieci *in utero* pozwoliła odpowiednio wykorzystywać sprzęt i kadry, znacząco poprawić jakość opieki położniczo-ginekologicznej, zmniejszyć częstość niepowodzeń położniczych. System trzystopniowej opieki funkcjonuje już od ponad czterdziestu lat, jest ciągle udoskonalany, ale jego istota pozostała niezmieniona.

Uzupełnieniem tego systemu jest wprowadzony przez profesora Michała Troszyńskiego jako konsultanta krajowego obowiązek rzetelnych analiz wszystkich zgonów

matek, to znaczy zgonów związanych z ciążą, porodem i porodem oraz zgonów okołoporodowych płodów i noworodków. Pan Profesor analizował dane spływające z całego kraju i każdego roku opracowywał zbiorcze informacje bardzo przydatne dla oceny jakości opieki położniczej.

Dużą część swojego zawodowego życia spędziliśmy blisko niego, ponad 40 lat. Praca pod jego kierunkiem, rozmowy z nim o medycynie i o życiu były dla nas i są nadal źródłem inspiracji i energii. Jego wewnętrzne ciepło, dobroć serca, precyzyjna pamięć i życzliwość, przywiązywanie ogromnej wagi do spraw publicznych, do problemów etycznych związanych z naszą specjalnością medyczną sprawiły, że rozmowy te były bardzo interesujące i dla nas ważne.

Miejscem urodzin Pana Profesora była miejscowość Czekanówek, nieduży majątek nad rzeką Wel koło Lidzbarka, obecnie w powiecie brodnickim. Ojciec Pana Profesora, Franciszek, najmłodszy z sześciu synów, specjalizował się w ogrodnictwie szkółkarskim i hodowli drzew owocowych. W 1924 roku rodzina przeniosiła się do miejscowości Montowo na Kujawach. Stamtąd prawdopodobnie Pan Profesor wyniósł miłość do natury, przyrody, polskiego krajobrazu, do ziemi. Kiedy jeździliśmy razem pociągami po Polsce, w drodze na sympozja czy naukowe konferencje, Pan Profesor przyglądał się z uwagą mijanym krajobrazom, inicjował rozmowy na temat mijanych miejscowości, ich wyglądu i historii. Nie pozwalał nic złego powiedzieć o pogodzie, bo według niego każda była dobra i piękna.

Maturę uzyskał w sławnym męskim Gimnazjum i Liceum im. Ks. Jana Długosza we Włocławku. Studia medyczne ukończył w Akademii Lekarskiej w Gdańsku w 1952 roku. Jednym z adiunktów w Klinice Położnictwa

w tej uczelni, budzącym respekt studentów, był doktor, potem docent Ireneusz Roszkowski. Przyjechał on do Gdańska z profesorem Henrykiem Gromadzkim i jego bratankiem Wojciechem Gromadzkim. Profesor Roszkowski budził w studencie, a potem doktorze Troszyńskim, jak sam mówił, podziw i szacunek. Już na czwartym roku studiów docent Roszkowski po rozmowie na sali porodowej w czasie internatu (tygodniowego bloku zajęć praktycznych i teoretycznych) zaproponował studentowi Michałowi Troszyńskiemu zatrudnienie w klinice położnictwa i ginekologii i znalazł dla niego pół etatu na stanowisku laboranta. Tam rozpoczęło się zawodowe życie późniejszego profesora i naszego Mistrza.

Z docentem Ireneuszem Roszkowskim dr Michał Troszyński pojechał do Poznania. Razem pracowali cztery lata w klinice przy ulicy Polnej. Kliniką kierowali profesorowie Zwoliński i Michałkiewicz. Razem z dr. Troszyńskim pracowali tam między innymi dr Zbigniew Słomko, dr Tadeusz Pisarski, dr Romuald Biczysko. Doktor Troszyński zamieszkał z żoną Wiesławą na terenie kliniki. W tym ogromnym szpitalu na jednym dyżurze rodziło się kilkadziesiąt dzieci. Wiele z nich niestety umierało. Tam docent Roszkowski wprowadził w 1953 roku przyczynową analizę zgonów okołoporodowych podczas tak zwanych urazowych zebrań lekarzy. Był w tym czasie konsultantem krajowym w dziedzinie położnictwa i ginekologii. Wtedy już prawdopodobnie dała się u późniejszego profesora Troszyńskiego poznać troska o to, by jak najmniej cięż i porodów kończyło się niepowodzeniem, zgonem dziecka czy zgonem matki.

Po czterech latach pracy w Poznaniu, w 1956 roku doc. Ireneusz Roszkowski otrzymał z Ministerstwa Zdrowia skierowanie do pracy w Klinice Położnictwa i Ginekologii w Warszawie przy ul. Karowej. Zaproponował dr. Michałowi Troszyńskiemu, by z nim pojechał. Tak rozpoczął się następny etap życia i pracy Pana Profesora, który trwał 19 lat. Doktor Troszyński był zastępcą, „prawą ręką” prof. Roszkowskiego, miał dużo obowiązków organizacyjnych, nie tylko w Klinice, także w Warszawie i w całym kraju. Wprowadzono systematyczne ogólnopolskie analizy niepowodzeń położniczych. Ośrodek przy ul. Karowej prowadził nowatorską, wielokierunkową działalność kliniczną, naukową i dydaktyczną. Rozwinięto badania w kierunku cukrzycy (dr Janczewska), nadciśnienia i chorób nerek (dr Kuczyńska-Sicińska), biochemii (dr Wójcicka), chorób tarczycy (dr Pisarek Miedzińska), ginekologii operacyjnej (dr Kretowicz, dr Bar-Bratkowska, dr Łyżwa-Prawecka), histopatologii (dr Szamborski), embriologii (dr Jaszcak, dr Bentyń, dr Mystkowska). Doktor, potem docent Michał Troszyński zainteresował się wówczas między innymi patologią łożyska i sznura pępowinowego, ginekologią operacyjną, metodami analizy statystycznej danych klinicznych. Zorganizował Międzywydziałową Pracownię Statystyki

i Dokumentacji Medycznej Warszawskiej Akademii Medycznej. Był w tym czasie aktywnym członkiem Towarzystwa Cybernetycznego. Wyprzedził współczesnych w rozumieniu znaczenia matematycznej analizy danych w epidemiologii i medycynie klinicznej. Odbił czteromiesięczny kurs Światowej Organizacji Zdrowia w Brukseli na temat epidemiologii klinicznej, statystyki i demografii. Wyjeżdżał do Stanów Zjednoczonych, a po powrocie współpracował z naukowcami amerykańskim w badaniach nad czynnikami okołoporodowymi prowadzącymi do opóźnionego rozwoju umysłowego i tak zwanego *minimal brain syndrome*.

Razem z profesorem Roszkowskim organizował szkolenie specjalizacyjne lekarzy, obaj przywiązywali bowiem ogromne znaczenie do teoretycznego praktycznego szkolenia położnych, we współpracy z warszawską Szkołą Położnych. Sprzeciwiał się ustawie o dopuszczalności przerywania ciąży, którą wprowadzono w 1956 roku. Już wtedy ujawniał niezależność myślenia, niepodatność na wszelką polityczną indoktrynację. Utrudniało to jego awans zawodowy. Stopień doktora nauk medycznych profesor Troszyński uzyskał w 1964 roku, habilitował się w 1971 roku. Stanowisko docenta otrzymał dopiero 4 lata po habilitacji. Trzeba powiedzieć, że niechętnie, z pewnym zażenowaniem mówił później o tych sprawach. Pytany o tamte czasy z wielkodusznością „ale i z pewnym zawstydzeniem, lecz zgodnie z faktami, wspominał tych, którzy energicznie tępil wśród kolegów wszelkie odstępstwa od „jedynie słusznej linii” i, jak tylko mogli, utrudniali mu pracę, hamowali zawodowy awans.

W 1975 roku docent Michał Troszyński przeszedł do Instytutu Matki i Dziecka, gdzie objął stanowisko kierownika Kliniki Perinatologii i zastępcy Dyrektora Instytutu ds. Medycyny Rozrodczości. Dyrektorem Instytutu była Pani Profesor Krystyna Bożkowska. Klinikę zorganizował na bazie pawilonu X Szpitala Wolskiego. Później nazwa Kliniki została zmieniona na Klinikę Położnictwa i Ginekologii. W 1981 roku otrzymał tytuł profesora. Razem z Nim na Kasprzaka przeszli z kliniki przy ul. Karowej dr Robert Adamowicz i dr Andrzej Raczyński oraz grupa położnych. Dołączył do nich wkrótce dr Jerzy Leibschan, który został zastępcą docenta Troszyńskiego. Oddziałem Ginekologii zlokalizowanym w pawilonie VIII Szpitala Wolskiego kierował przeniesiony ze szpitala przy ul. Madalińskiego doc. Jerzy Nowkuński. W jego zespole byli między innymi dr Jerzy Proniewski, dr Edmund Ratusiński, dr Władysław Bardowski. Warto wspomnieć, że Szpital przy ul. Madalińskiego był kilka lat przedtem bazą kliniczną Instytutu Matki i Dziecka, kiedy kierował nim prof. Jan Lesiński.

Cztery lata później zaczął pracować z Profesorem Troszyńskim dr Bogdan Chazan. Pierwsze dni i miesiące nie były łatwe. Pan Profesor z pewną nieufnością podchodził na początku do tych asystentów, którzy nie byli przez niego

wychowywani i kształtowani od początku. Dokładnie analizował ich przeszłość zawodową, umiejętności i wiedzę.

Profesor Michał Troszyński zorganizował w Instytucie Matki i Dziecka nowoczesny perinatologiczny ośrodek kliniczny. Wprowadził w Klinice nowoczesne metody diagnostyki i terapii położniczej, skuteczne metody nadzoru nad stanem płodu. Był to czas, kiedy wprowadzono kardiokardiografię i ultrasonografię. Doktor Jerzy Leibschang utworzył pracownię perinatologiczną zajmującą się analizą wykonywanych zapisów kardiokardiograficznych w monitorowaniu zmian stanu płodu w czasie ciąży i porodu. Na pierwszym, prymitywnym jak na obecne standardy aparacie USG z przesuwaną po brzuchu ciężarnej głowicą, którym posługiwał się zwykle doc. Kławe, próbowaliśmy oceniać wielkość dziecka i jego położenie w macicy. Nie zawsze to się udawało. Warunki w Klinice były trudne, porodów było bardzo dużo, pierwszą dobę po porodzie położnice spędzały zwykle z dzieckiem na korytarzu. Klinika szybko zdobyła w Warszawie dobrą renomę, zmniejszyły się współczynniki umieralności okołoporodowej. Używane były w tym czasie dość często kleszcze położnicze, do porodu przy pomocy VE stosowano przyrząd produkcji radzieckiej z metalowymi przyssawkami i ręcznie, z dość dużym wysiłkiem uruchamianą pompką wytwarzającą podciśnienie. Cięcia cesarskie były wykonywane w znieczuleniu ogólnym, czasem w miejscowym. Doktor Ratusiński wprowadził znieczulenie przewodowe porodu drogami natury. Prowadzone też były porody w hipnozie.

Profesor był wymagającym i oszczędnym w pochwałach szefem. Czasem dobitnie dawał wyraz swojemu niezadowoleniu, ale z reguły zaraz potem pocieszał strapionego kolegę lub płaczącą koleżankę. Uważał zawsze, że w pracy nie ma miejsca na działania niekompetentne, a za główne zasady współpracy w zespole uznawał dyscyplinę i koleżeństwo. Pobyt w Klinice codziennie zaczynał od obchodu na sali porodowej i od pogawędki z dyżurnymi położnymi, robił to prawie do końca swojego życia.

Profesor Troszyński przywiązywał zawsze duże znaczenie do skutecznej, dobrze zorganizowanej opieki przedporodowej. Stworzył dobrze funkcjonujące ambulatorium przyklinikalne wraz z ordynatorskim punktem konsultacyjnym. Zawsze mówił, że nieszczęścia, które czasem zdarzają się na sali porodowej mają swój początek wcześniej, podczas ciąży. Każdy niepomyślnie przebiegający poród omawialiśmy na odprawie. Regularnie odbywały się naukowe posiedzenia kliniczne i posiedzenie „urazowe”, gdzie analizowaliśmy, według przyjętego schematu, niepowodzenia położnicze. Zapraszaliśmy na nie lekarzy ginekologów pracujących w pobliskich poradniach dla kobiet, którzy nie odmawiali przyjęcia do Kliniki i przedstawiali przebieg ciąży u omawianej kobiety. Lekarze pracujący w Klinice zastępowali ich w poradniach, jeżeli była taka konieczność. Dzięki temu stworzony został w warszawskiej dzielnicy Wola jednolity,

zintegrowany system opieki okołoporodowej formalnie nadzorowany początkowo przez dr Leibschanga.

Wiadomo było, co dzieje się w terenie, lekarze z poradni byli związani z Kliniką. Teraz związek pomiędzy ambulatoryjną i szpitalną opieką podczas ciąży rozpadł się całkowicie ze szkodą dla jakości opieki przedporodowej.

Na oddział noworodków pani Profesor Krystyna Bożkowska skierowała swoją młodą asystentkę, ale już doktora medycyny Ewę Helwich. Została ona potem kierownikiem Kliniki Neonatologii, a obecnie jest konsultantem krajowym w dziedzinie neonatologii. Profesor Troszyński przywiązywał dużą wagę do dobrej współpracy z neonatologami, patomorfologami, genetykami. Razem z nimi analizowaliśmy postępowanie diagnostyczno-lecznicze.

Dużą wagę przypisywał prof. Troszyński do badań histopatologicznych i biochemicznych łożyska. W podziemiach Kliniki utworzona zastała przy pomocy dr Michała Józwicka z Białegostoku pracownia, którą kierowała mgr Grażyna Pieniążek. W niektórych przypadkach wykonywaliśmy pelwimetrię rentgenowską i było to naprawdę przydatne badanie. Profesor Troszyński wprowadził też badanie równowagi kwasowo-zasadowej krwi pępowinowej oraz krwi włośniczkowej płodu. Aparat był dość trudny w obsłudze, ale pani Zenobia Król dawała sobie z nim radę.

Pan Profesor był nieustannie dostępny przez telefon, prosił lekarza dyżurnego o informacje o godzinie 20.00, nalegał na natychmiastowe zawiadamianie o trudnych przypadkach niezależnie od pory dnia i nocy, często przyjeżdżał z Falenicy, jeżeli coś się działo. Priorytetem było bezpieczeństwo pacjentek i ich dzieci. Zachęcał, by dzwonić do niego bezpośrednio, jeżeli pojawi się problem. Lekarz nadzorujący miał swoje łóżko w jego gabinecie. Dwaj inni lekarze mieli do dyspozycji jeden wspólny pokój. Położna z sali porodowej otrzymywała instrukcję, że do 2.30 ma budzić w razie potrzeby lekarza od wejścia po stronie prawej, a później lekarza po stronie lewej. Prawdę mówiąc, ze względu na ogromne obciążenie pracą całe noce lekarze spędzali zwykle, pracując na sali porodowej lub w izbie przyjęć. Liczba porodów w tym czasie była ogromna, rocznie rodziło się w Klinice ponad 3500 dzieci.

Pan Profesor przywiązywał duże znaczenie do roli położnych w Klinice, dbał o ich zawodowy rozwój, często z nimi rozmawiał, prosił o rady, wspierał, namawiał do dalszego kształcenia się.

Jak już wspomnieliśmy, po kilku latach pracy Prof. Troszyńskiego zmniejszył się znacznie wskaźnik umieralności okołoporodowej w Klinice. Nie przypominamy sobie przypadku zgonu matki. Zostaliśmy nauczeni, by wcześniej reagować w przypadkach zagrożenia, zawczasu przygotowywać krew, nie spóźniać się z uzupełnianiem jej utraty. Pan Profesor inicjował i prowadził badania naukowe, pomagał młodym lekarzom w wyjazdach za granicę, pomagał dzięki swoim kontaktom w znalezieniu

odpowiedniego ośrodka. Pamiętamy pierwszy wyjazd do Amsterdamu na Sympozjum dotyczące nadciśnienia tętniczego podczas ciąży. Pan Profesor znalazł dla nas, młodych wówczas asystentów (obecnych profesorów Jerzego Leibschanga, Andrzeja Skręta, Janusza Marcickiewicza i Bogdana Chazana) lokum w mieszkaniu asystenta holenderskiego profesora. Podczas powrotnej podróży wpadliśmy w burzę nad Warszawą, nasz samolot podejrzewano o poważną awarię podwozia. Pas lądowiska został pokryty pianą. Oczekiwały na nas na lotnisku karetki pogotowia i samochody straży pożarnej. Wszystko dobrze się skończyło, a podwozie samolotu zostało wysunięte.

Pan Profesor opublikował ponad 200 prac naukowych, był opiekunem prac habilitacyjnych, promotorem wielu prac doktorskich. Spod „jego ręki” wyszli profesorowie Jerzy Leibschang, Tomasz Niemiec, Włodzimierz Sawicki, Krzysztof Cendrowski, Janusz Marcickiewicz, Bogdan Chazan. Umiał zachęcać do pracy, także naukowej, przede wszystkim własnym przykładem. Gromadził wokół siebie młodych ludzi, którzy z chęcią pomagali mu w analizach naukowych i publikowali wspólne prace. Interesowały go prywatne sprawy asystentów, pamiętał imiona ich dzieci, wspomagał w kłopotach.

Był to czas, kiedy pojawił się problem AIDS. Pamiętam pierwszy poród kobiety zakażonej, odbyty drogą cięcia cesarskiego na terenie Szpitala Zakaźnego w Warszawie. Emocje były ogromne. Zakażenie spowodowane ukłuciem igłą podczas operacji uważano za równoznaczne z poważnym zagrożeniem dla życia. Operował Pan Profesor, asystował Bogdan Chazan. Do obrażeń u operatorów nie doszło. Ale położna oddziałowa zdecydowała, by spalić używany przy tym porodzie detektor tętna płodu.

Profesor Troszyński przywiązywał dużą wagę do prawidłowego prowadzenia dokumentacji, do dokładnego, wielokrotnego zbierania wywiadu, do rozmowy z pacjentką. Mówił, że „raz zebrany wywiad to żaden wywiad”.

W latach 1979–1991 był konsultantem krajowym w dziedzinie położnictwa i ginekologii, inaczej mówiąc przewodniczącym Krajowego Zespołu Specjalistycznego w dziedzinie położnictwa i ginekologii. W latach 1991–1993 był zastępcą przewodniczącego. Po obserwacjach systemu działającego wówczas w Kanadzie postanowił wdrożyć w kraju system referencyjny – trzystopniowy system opieki okołoporodowej. Była to pionierska, ale także efektywna i potrzebna praca. System działa do tej pory w całym kraju i trudno byłoby wyobrazić sobie teraz inny sposób organizacji opieki nad matką i dzieckiem. Znalazł potem naśladowców w innych dziedzinach medycyny. Trzeba pamiętać, że był to czas, kiedy toczono dyskusje, czy ciążę o zwiększonym prawdopodobieństwie powikłań nazywać ciążą wysokiego ryzyka czy specjalnej troski.

Profesor Troszyński domagał się od konsultantów wojewódzkich systematycznej, dokładnej analizy każde-

go zgonu matek, opracował także system przyczynowej analizy zgonów płodów i noworodków i wprowadził go w życie. Pierwszy wprowadził dokument nazwany Kartą Analizy Perinatalnej, służący do gromadzenia, a potem analizy danych. Opracowywał coroczne analizy jakości opieki położniczej dla całego kraju. Oceniał w ten sposób jakość opieki położniczej w poszczególnych regionach, ale unikał formułowania publicznie krytycznych ocen, nie lubił piętnowania jednych ośrodków czy województw albo przesadnego chwalenia innych za dobre wyniki. Nie chciał demobilizować, wołał zachęcać. Nauczył całe pokolenie lekarzy, pracowników wojewódzkich ośrodków matki i dziecka jak korzystać ze zgromadzonych przez niego danych, przede wszystkim dla własnych potrzeb, a dopiero później dla potrzeb ogólnokrajowych analiz. Dużo czasu poświęcił na szkolenia lekarzy, ordynatorów, kierowników klinik.

Jego zasługi dla systemu opieki nad matką i dzieckiem w Polsce są ogromne. Wszyscy teraz wiedzą, o co chodzi z systemem referencyjnym, jaki cel ma koncentracja kadr medycznych, aparatury w ośrodkach trzeciego poziomu, o co chodzi w transporcie *in utero*. W latach dziewięćdziesiątych XX wieku pomysł ten rozwinęto, dofinansowano, wtłoczono w ramy organizacyjne Programu Poprawy Opieki Perinatalnej. Kolejno kwalifikowano do Programu regiony kraju, zawierano porozumienia pomiędzy szpitalami, utworzono wzory dokumentacji, zadbano o promocję zdrowia. Program ten prowadzili profesorowie z Poznania, Grzegorz Bręborowicz i Janusz Gadzinowski.

Profesor interesował się zagadnieniami demografii, był członkiem Komitetu Nauk Demograficznych PAN, razem z profesorem Roszkowskim uczestniczył w pracach Komitetu Rozwoju Człowieka PAN. Był aktywnym członkiem Rządowej Rady Ludnościowej. W latach 1983–1990 był przewodniczącym Sekcji Demografii Medycznej Komitetu Nauk Demograficznych Państwowej Akademii Nauk. Po nim przejął tę funkcję profesor Bogdan Chazan. Współpracował w kwestiach demografii rodziny z profesorem Wierchosławskim z Akademii Ekonomicznej w Poznaniu, a przede wszystkim z naukowcami ze Szkoły Głównej Handlowej w Warszawie, prof. Jerzym Holzerem, prof. Ewą Frątczak, dr Anną Kowalską oraz z panią Lucyną Nowak z Głównego Urzędu Statystycznego. W Instytucie Matki i Dziecka współpracował z profesorem Zbigniewem Brzezińskim, a potem z dr Katarzyną Szamotulską w prowadzeniu badań w zakresie epidemiologii zjawisk dotyczących perinatalnego okresu życia. Żywo interesował się zagadnieniami wychowania seksualnego młodzieży, przygotowania do życia w rodzinie, promocji metod naturalnego planowania rodziny. Był redaktorem podręcznika z tego zakresu, w latach 1993–2002 przewodniczył Krajowemu Zespołowi Promocji Naturalnego Planowania Rodziny, współpracował ze śp. profesorem Jerzym Fijałkowskim, prof. Dorota

Kornas-Bielą z Katolickiego Uniwersytetu Lubelskiego. Bronił życia ludzkiego od momentu poczęcia, rodziny, pojmował położnictwo jako medycynę macierzyństwa.

Przez pewien czas Pan Profesor był przewodniczącym Rady Naukowej Instytutu Położnictwa i Ginekologii Akademii Medycznej w Łodzi. Brał czynny udział w przygotowaniu kształtu architektonicznego i programu działania Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

Był do końca swoich dni członkiem Rady Naukowej Instytutu im. Jana Pawła II w Katolickim Uniwersytecie Lubelskim, brał udział w sympozjach naukowych organizowanych na tej uczelni. Współpracował z Instytutem Rodziny w Łomiankach. Zachęcił nas do uczestniczenia razem z nim w sympozjach organizacji ginekologów „MaterCare International”. Współpraca profesora Bogdana Chazana z tą organizacją trwa do tej pory.

Od 1952 roku był członkiem Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego od roku 2000 był jego członkiem honorowym.

Po przejściu na emeryturę kierownikiem Kliniki Położnictwa i Ginekologii Instytutu Matki i Dziecka został docent Bogdan Chazan. Ale Pan Profesor nadal wiele lat aktywnie uczestniczył w naukowej i klinicznej pracy Kliniki oraz Instytutu Matki i Dziecka. Od 1998 roku kierował Pracownią Analiz Zdrowia Prokreacyjnego tego Instytutu. Corocznie przygotowywał i publikował biuletyny zawierające szczegółowe informacje na temat umieralności okołoporodowej płodów i noworodków oraz zgonów matek w poszczególnych regionach Polski. Pozwalało to podejmować czynności ukierunkowane na uniknięcie tych niepowodzeń i poprawiać jakość opieki perinatalnej. Na końcowym etapie swojego pracowitego zawodowego i naukowego życia zajmował się programem, którego celem było zmniejszenie częstości cięć cesarskich.

Wszyscy lekarze – wychowankowie Pana Profesora bardzo dużo mu zawdzięczają. Idąc za jego przykładem starają się zwracać uwagę na ochronę zdrowego rodzicielstwa, zmniejszanie częstości zgonów matek i umieralności okołoporodowej dzieci. Naśladując Pana Profesora, zwracają uwagę na podmiotowość matek i dzieci, unikanie niepotrzebnych procedur medycznych, nadanie urodzinom dziecka rangi wydarzenia rodzinnego a nie tylko medycznego.

Całe pokolenia polskich ginekologów uczyły się i uczą się nadal położnictwa z kolejnych wydań podręcznika *Ćwiczenia położnicze*. Profesor Troszyński jest autorem ponad 200 prac ogłoszonych w czasopiśmie krajowych i około 60 w czasopiśmie zagranicznych.

Profesor Troszyński był wszechstronnie wykształconym erudyta, miał świetną pamięć, znał języki łaciński i grecki, do każdej sytuacji potrafił dobrać odpowiednią mądrą i dowcipną sentencję. Był zadziornym, ale rzeczowym polemistą. Lubił towarzystwo innych, a inni lubili jego kompanię. Miał ogromne poczucie humoru, jednocześnie był człowiekiem niezwykle skromnym,

nie lubił pyszałków, wszelkiego „zadęcia” czy celebry. Nie chciał, nie lubił i nie umiał tworzyć wokół siebie, jak byśmy teraz powiedzieli, „publicity”, ostentacyjnie niemal stronił od wszelkich koterii. Dystans do siebie to cecha, która go charakteryzowała do ostatnich dni życia i budziła szacunek innych. Miał wiele charakterystycznych powiedzeń, na przykład podczas operacji prosił, by instrumentariuszka podała „sznurek”, a nie nić. Jedną z ulubionych jego sentencji było zaczerpnięte z Asnyka „Trzeba z żywymi naprzód iść”. Dodawał nam odwagi, mówił, że „rzeczy niemożliwe załatwiamy od ręki, na cuda musimy jeszcze poczekać”. Był człowiekiem czynu, a nie gadaniny. Mówił, że jeżeli jest coś do zrobienia, trzeba się za to brać. Okazało się, że ma zdolności aktorskie, grał rolę lekarza odradzającego kobiecie aborcję w filmie „Róg Brzeskiej i Capri”.

Był zawsze wierny swoim zasadom, bez względu na konsekwencje. Otwarcie o nich mówił i twardo bronił. Oportunizm i kunktatorstwo były mu obce. Ale nie zacie trzewiał się w dyskusji, szanował oponenta, nawet jeśli nie podzielał jego opinii. Miał wielu przyjaciół w kręgach profesorskich chociaż z zasady nie przyłączał się go grup „wzajemnej adoracji”. Cenił własną niezależność. Tworzył u swoich asystentów poczucie obowiązku. Mówił, że nie można się uchylać od napisania czegoś lub zabrania głosu, jeżeli jest taka potrzeba i zna się problem. Trzeba dać z siebie tyle, ile się potrafi, dla wspólnego dobra.

Pan Profesor unikał starannie oceniania kogokolwiek, nie wierzył, że są zli ludzie. Jego zdaniem czasem ludzie się mylą, podejmują złe decyzje, bo nie wiedzą, nie czują, nie rozumieją. Mówił, że trzeba uczyć, dawać przykład, ale nie antagonizować, nie przekreślać. W jednym z wywiadów powiedział, że trzeba mówić o ważnych sprawach, a niekoniecznie o konkretnym człowieku. Człowiek jest po drodze. Może dlatego nie lubił mówić o sobie, jako wychowany w etosie pracy, pewnej skromności i surowości.

Dawał nam przykład, jak rozmawiać z pacjentką. Kiedy prowadził obchód w szpitalu, nie mówił do niej, jak to często robimy, z dystansu, oglądając jednocześnie wiszącą na łóżku kartę gorączkową. Pana Profesora najbardziej interesował chory, cierpiący człowiek, a nie w tym momencie jego dokumenty. Podchodził do pacjentki, często brał ją za rękę, obejmował głowę i cicho rozmawiał. Pacjentki były zawsze na pierwszym miejscu. Bardzo dbał o kształtowanie w zespole właściwego stosunku do nich. Tępił wszelkie uprzywilejowanie jednych kosztem innych. Liczył się człowiek, nie jego pozycja czy jakieś specjalne prawa. Nie tolerował traktowania pacjentek „z góry”, najwięcej serca okazywał pochodzącym z zaniedbanych środowisk. Kiedy siedł na salę do konkretnej pacjentki, pamiętał o tym, by przedtem porozmawiać kolejno ze wszystkimi leżącymi na sali i tego nas uczył.

Dla nas, swoich uczniów i wychowanków, był ogromnym autorytetem, nauczycielem, wychowawcą i przyjacielem.

lem. Miał też swoją ksywę. Zachęcenі poczuciem humoru Pana Profesora domorośli kliniczni poeci tworzyli słowa na jego temat do popularnej wówczas piosenki z serialu o rycerzu Michale Wołodajewskim, którą potem nuciliśmy na dyżurach. Rzeczywiście obaj „mali rycerze” byli do siebie podobni. Obaj wielcy duchem.

Nie przywiązywał dużej wagi do spraw finansowych, nikt z nas, asystentów nie śmiałyby poruszać z nim tematu miesięcznego uposażenia. Miał skromniejszy samochód niż większość asystentów. Długo jeździł czerwonym Zaporżcem. Nie zabiegał o prywatną praktykę, chciał zawsze być dostępnym dla wszystkich pacjentek.

Już wspomnieliśmy, że był bardzo wrażliwy na piękno krajobrazu, miał w swoich genach miłość do polskiej ziemi, drzew, pól. Denerwował się, gdy ktoś narzekał na pogodę. Dla niego każda była dobra. Nie przypominamy sobie, by kiedykolwiek spędzał urlop za granicą, lubił jeździć w polskie góry i nad morze. Zresztą urlopy traktował jak konieczność, zdecydowanie nie lubił opuszczać kliniki na dłużej.

Miał sporą gromadkę dzieci, wnuków i prawnuków. Z dumą i miłością o nich opowiadał.

Był prawdziwym patriotą, sprawy polskie zawsze bardzo go obchodziły.

Kiedy zaczęliśmy pracować w Szpitalu Św. Rodziny w Warszawie przyjeżdżał często do nas, interesował się wynikami naszej pracy klinicznej, postępem prac

modernizacyjnych i budowlanych. Pomagał, doradzał, krytykował, kiedy uznał to za uzasadnione. Uczestniczył w szpitalnych uroczystościach. Wszyscy tam Pana Profesora znali, lubili i szanowali.

Profesor zmarł 13 lipca 2017 roku. Był do końca tytanem pracy, codziennie zaczynał dzień wczesnym rankiem obchodem na sali porodowej. Został zabrany do szpitala bezpośrednio z gabinetu, w którym pracował. Ostatnio nie dojeżdżał już do pracy z Falenicy codziennie, nocował w swoim gabinecie w budynku Kliniki przy ul. Kasprzaka, weekendy spędzał w domu.

Rok przed śmiercią został odznaczony przez Prezydenta Rzeczypospolitej Krzyżem Komandorskim z Gwiazdą Orderu Odrodzenia Polski. Przedtem Pan Profesor otrzymał Krzyż Komandorski, Oficerski i Kawalerski Orderu Odrodzenia Polski oraz Złoty Krzyż Zasługi. Pochowany został na cmentarzu w Aleksandrówku, w warszawskiej dzielnicy Falenica.

Bardzo dużo sami zawdzięczamy Panu Profesorowi. Zachęcał zawsze do czytania, do refleksji, dyskusji o współczesnych sprawach. Jak prawdziwy przyjaciel wspomagał w trudnych chwilach, udzielał rad, czasem pocieszał, dodawał odwagi.

Dużo zawdzięczają mu polskie rodziny, kobiety, zwłaszcza matki. Zmiany, jakich ogromnym wysiłkiem dokonał w perinatologii, pomogły wielu z nich doczekać zdrowych dzieci.

Telemedycyna w położnictwie na przykładzie urządzenia mobilnego do zdalnego wykonywania badań kardiotokograficznych (KTG)

Telemedicine in obstetrics demonstrated with an example of a mobile device for remote cardiotocography (CTG)

Paweł Łukasz Mularski¹, Anna Kępa¹, Agnieszka Serówka-Krajnik²,
Hubert Huras², Jarosław Kalinka¹

¹I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²II Oddział Kliniczny Położnictwa i Perinatologii, Szpital Uniwersytecki, Uniwersytet Jagielloński,
Collegium Medicum w Krakowie

Streszczenie

Wstęp. Urządzenia do samodzielnego, zdalnego wykonywania badań kardiotokograficznych (KTG) w warunkach domowych coraz silniej ugruntowują swoją pozycję we współczesnym położnictwie. Ich niewielkie rozmiary, prosty interfejs aplikacji oraz duża dokładność zapisów sprawiają, że kobiety i lekarze coraz częściej decydują się korzystać z nich w trakcie ciąży, a w szczególności gdy istnieje podwyższone ryzyko położnicze.

Materiał i metody. W pracy przedstawiono doświadczenia własne oparte na materiale 94 kobiet, u których wykonano zapis kardiotokograficzny, wykorzystując Telemedyczny system KTG Sigmafon Carebits w Klinice Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (60 pacjentek) oraz Klinice Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum w Krakowie (34 pacjentki). Dodatkowo dokonano oceny wybranych parametrów technicznych używanego aparatu KTG. Ponadto każda z ciężarnych, po wykonanym badaniu kardiotokograficznym, wypełniła standaryzowany kwestionariusz ankiety, przedstawiając swoją opinię na temat urządzenia.

Wyniki. Podsumowując, zapisy KTG wykonane telemedycznym aparatem KTG System Sigmafon nie wykazały istotnych różnic pod względem jakości i rzetelności w porównaniu zapisami KTG wykonanymi przy użyciu najlepszych dostępnych w klinice stacjonarnych aparatów KTG. Urządzenie wykorzystane w badaniu dostarczyło zapisy o bardzo wysokim standardzie. Średnia utrata sygnału FHR z 94 badań wyniosła 5,58%. Telemedyczny aparat KTG został bardzo dobrze przyjęty przez ciężarne, a sama technika wykonania badania nie sprawiała większych trudności.

Wnioski. Po opracowaniu odpowiedniej strategii, telemonitoring w ciążach podwyższonego ryzyka, może przyczynić się do ograniczenia zbędnych hospitalizacji, a co za tym idzie niepotrzebnych kosztów jak i również stresów dla ciężarnych, wynikających z pobytu na oddziale położniczym.

Słowa kluczowe: KTG; kardiotokografia; telemedycyna; monitoring płodu

Gin. Perinat. Prakt. 2022; 7, 2: 67–74

WSTĘP

Telemedycyna polega na świadczeniu usług medycznych i opieki na odległość [1]. W dobie pandemii COVID-19, według sondażu przeprowadzonego w lipcu 2021 roku przez Centrum Badawczo-Rozwojowe Biostat[®], co trzeci Polak uważał, że kontakt z lekarzem był w ostatnim czasie trudniejszy niż na początku pandemii [2].

W związku z ograniczonym dostępem pacjenta do bezpośredniego kontaktu z lekarzem, warto skupić się na rozwijaniu i wprowadzaniu metod zdalnego monitorowania pacjenta. W ostatnim czasie, w położnictwie, istnieje możliwość monitorowania płodu w warunkach domowych między innymi z wykorzystaniem telemedycznego aparatu do kardiokografii (KTG). Na polskim rynku funkcjonują firmy świadczących tego typu usługi, na przykład telemedyczny system KTG Sigmafon Carebits (wyposażony w cyfrowe sondy oraz algorytm preanalizy) [3] czy też System Pregnabit[®] firmy NESTMEDIC S.A. [4].

Pacjentki będące w ciąży wykonują samodzielnie zapisy KTG w warunkach domowych, które są następnie wysyłane i analizowane przez pracowników ośrodków telemedycznych (usługa dostępna komercyjnie przez 24 godziny, 7 dni w tygodniu). Warto nadmienić, że system Carebits jako jedyny jest zintegrowany z automatycznym komputerowym Systemem Monitoringu Położniczego będącym odpowiednikiem klinicznych systemów analizy zapisów KTG.

Niniejszy artykuł zawiera wyniki z badania telemedycznego aparatu KTG (System KTG Sigmafon Carebits) przeprowadzonego w Klinice Perinatologii UM w Łodzi (60 pacjentek) oraz w Klinice Położnictwa i Perinatologii UJCM w Krakowie (34 pacjentki).

Celem prowadzonego badania była ocena technicznego i medycznego aspektu wyżej wspomnianego urządzenia. Dodatkowo, wykorzystując przygotowane standaryzowane kwestionariusze ankiet, badanie miało na celu odpowiedzieć na pytanie, jakie jest nastawienie pacjentek w ciąży do tego typu urządzeń oraz czy mają one szansę zaistnieć na szerszą skalę i poprawić jakość opieki nad płodem.

MATERIAŁ I METODY

W badaniu wykorzystano standaryzowany kwestionariusz ankiety. Część kwestionariusza dotycząca danych medycznych pacjentki, biorącej udział w badaniu oraz uwag technicznych została uzupełniana przez pracowników Kliniki Perinatologii UM w Łodzi (60 pacjentek) oraz Kliniki Położnictwa i Perinatologii UJCM w Krakowie (34 pacjentki). Druga część kwestionariusza była uzupełniana przez pacjentki przed, w trakcie i po badaniu. Ciężarne miały możliwość adnotacji własnych spostrzeżeń dotyczących zarówno samego urządzenia, jak i przebiegu samego zapisu KTG. Pytania zawarte w ankiecie były w większości



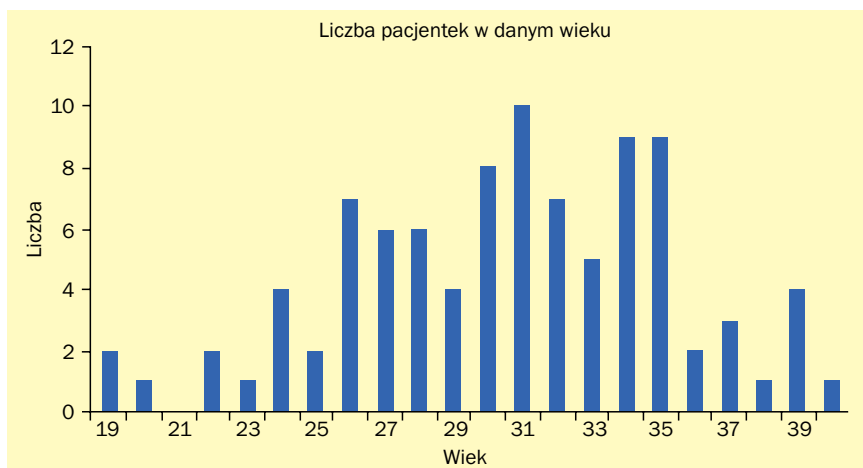
Rycina 1. Telemedyczny aparat kardiokograficzny – KTG (System Sigmafon Carebits) [4]

pytaniami otwartymi. Podczas zbierania danych nie odnotowano żadnych zdarzeń mogących mieć wpływ na wyniki standaryzowanych kwestionariuszy ankiet (załącznik 1).

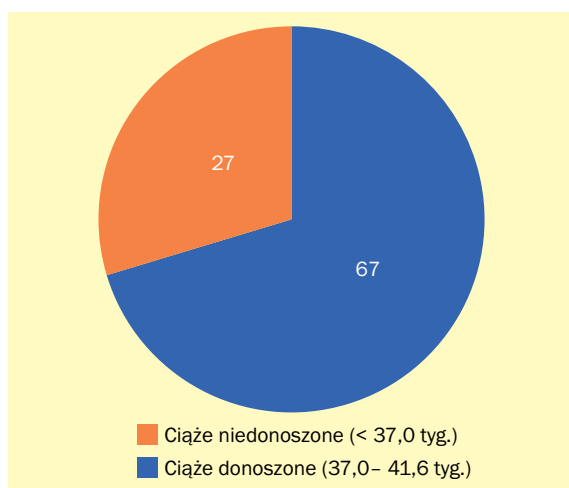
Do prowadzenia zapisów kardiokograficznych został użyty telemedyczny aparat KTG (System KTG Sigmafon Carebits) (ryc. 1).

Rejestracja i pobranie niezbędnej aplikacji do połączenia urządzenia ze smartfonem pacjentki, w celu przeprowadzenia zapisu KTG, odbywała się pod okiem pracownika kliniki i była to prosta i szybka czynność. Aby wyeliminować ryzyko popełnienia błędu technicznego, podczas łączenia urządzenia oraz w trakcie samego wykonywania badania przez cały czas wraz z ciężarną był obecny lekarz/położna. Niezwłocznie po wykonanym zapisie, wspólnie z pacjentką, położna/lekarz dokonywała/dokonywał analizy zapisu KTG. U pacjentek z wątpliwymi zapisami wdrażano dalsze, adekwatne do sytuacji postępowanie. Na przykład zapisy ze znaczną utratą sygnału były kwalifikowane do niezwłocznego, powtórnego wykonania, z wykorzystaniem aparatów KTG dostępnych na stanie oddziału.

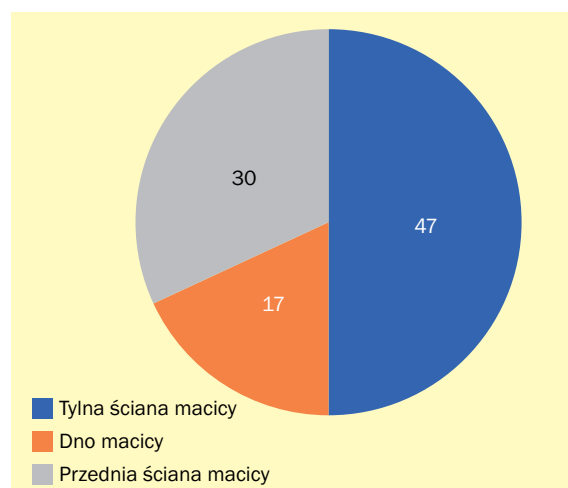
W przypadku komercyjnego użytkowania telemedycznego aparatu KTG System Sigmafon, w warunkach domowych, po zakończonym badaniu zapis trafia do aplikacji mobilnej, a następnie do Komputerowego Systemu Nadzoru Położniczego (KSNP). Następnie algorytm dokonuje analizy badania i przedstawia w aplikacji jego cyfrową oraz graficzną interpretację. Kolejny etap to weryfikacja wyniku przez wykwalifikowaną kadrę medyczną Centrum Monitoringu Położniczego (położne), która autoryzuje wynik, ustala ewentualne zalecenia i maksymalnie w ciągu 30 min przesyła informację zwrotną do pacjentki. W przypadku jakichkolwiek nieprawidłowości w zapisie, pracownik CMP natychmiast kontaktuje się z pacjentką. Ze szczegółami dotyczącymi budowy oraz technologii działania urządzenia można zapoznać się na stronie producenta (<https://med-systems.pl/>).



Rycina 2. Zestawienie pacjentek w zależności od wieku



Rycina 3. Liczba pacjentek w zależności od wieku ciążowego



Rycina 4. Umiejscowienie łożyska

WYNIKI

W badaniu wzięły udział 94 ciężarne w wieku 20–40 lat, pomiędzy 26 a 41 tygodniem trwania ciąży. W grupie badawczej nie znalazła się żadna kobieta w ciąży wielopłodowej.

Średni wiek ciężarnej wyniósł 30 lat i 6 miesięcy (ryc. 2).

W badanej grupie: 67 pacjentek były w ciąży w terminie (37–41,6 tc.), a 27 w ciąży przed 37 tygodniem trwania ciąży (< 37,0 tc.) (ryc. 2).

Średni wiek ciążowy wyniósł 37 tygodni i 2 dni.

W badanej grupie u 47 pacjentek występowało łożysko umiejscowione na ścianie tylnej, u 30 na ścianie przedniej (w tym 2 łożyska nisko schodzące), u 17 w dnie macicy (ryc. 4).

Pod względem nieprawidłowości w ilości wód płodowych u 5 spośród 94 ciężarnych rozpoznano małowodzie, u 1 pacjentki wielowodzie.

W badanej grupie ciężarnych w 7 przypadkach występowało położenie podłużne miednicowe płodu, w 1 położenie poprzeczne płodu, a w pozostałych 86 – położenie podłużne główkowe.

Pod względem zaburzeń wzrastania płodu – w 11 przypadkach występowała hipotrofia płodu, w pozostałych 83 przypadkach nie odnotowano odchyłeń pod względem szacunkowej masy płodu.

W dwóch przypadkach u płodów występowały izolowane nieprawidłowości w badaniach ultrasonograficznych: izolowane poszerzenie pętli jelita do 10 mm, a w drugim – ognisko hipoechogeniczne w sercu.

W kolejnych dwóch stwierdzono zespoły genetyczne: Trisomię 21, Trisomię 18.

Tabela 1. Najczęstsze choroby współtowarzyszące w badanej grupie

	Liczba pacjentek
Cukrzyca ciążowa	16
Niedoczynność tarczycy	19
Cholestaza ciążowa	3
Nadciśnienie tętnicze w ciąży	2
Astma	1
Fenyloketonuria	1
Celiakia	1
Nadciśnienie tętnicze w ciąży + Cukrzyca ciążowa	2
Nadciśnienie tętnicze w ciąży + Niedoczynność tarczycy	2
Nadciśnienie tętnicze w ciąży + Cukrzyca ciążowa	
+ Niedoczynność tarczycy w ciąży	1

U jednego z płodów występowała złożona wada serca (niedomykalność zastawki trójdzielnej, ubytek w przegrodzie międzykomorowej, nieprawidłowy spływ żył płucnych).

Najczęstsze choroby współtowarzyszące w grupie pacjentek uczestniczących w badaniu zestawiono w tabeli 1.

Zalety, uwagi, opinie lekarzy/położnych prowadzących badania

Przeprowadzone badanie, w warunkach klinicznych, z wykorzystaniem mobilnego urządzenia do wykonywania zapisów KTG, pozwoliło ocenić jakość aparatu KTG, poznać opinie lekarzy/położnych uczestniczących w badaniu oraz nastawienie pacjentek do telemedycyny. Należy wspomnieć, że na duże uznanie w opinii lekarzy/położnych, zasługuje jakość głowicy FHR [*fetal heart ratio* (cardio)]. Podczas wykonywania zapisów KTG u pacjentek z otyłością nie stwierdzono istotnych różnic w stracie sygnału FHR w porównaniu z zapisami wykonanymi z wykorzystaniem aparatów KTG dostępnych w klinikach (np. Philips Avalon FM30). Testowany aparat KTG podczas zapisów kardiokograficznych u pacjentek z otyłością wykazywał podobną stratę sygnału jak u pacjentek z prawidłową masą ciała. Ponadto podczas wykonania badań u ciężarnych z łóżyskiem umiejscowionym na ścianie przedniej, w opinii osób prowadzących badanie, urządzenie bez trudu rejestrowało FHR płodu, nie gubiąc sygnału podczas zapisu KTG.

Przytaczając główne uwagi lekarzy/położnych wykonujących zapisy dostrzeżono ważny aspekt wymagający poprawy – w trakcie badań urządzenie nie rejestrowało automatycznie ruchów płodu. Istniała jedynie możliwość

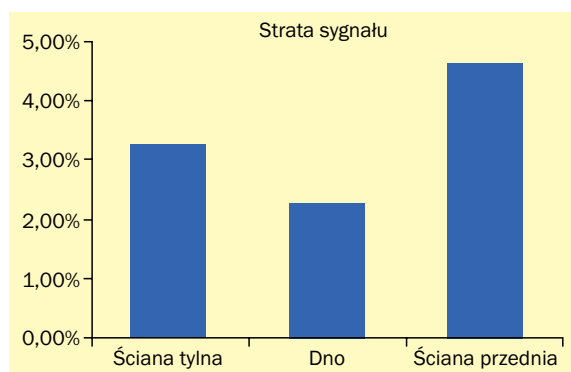
rejestracji manualnej przez ciężarną z poziomu aplikacji Carebits trakcie prowadzenia zapisu KTG. W przypadku 12 z 94 pacjentek aplikacja nie umieściła w końcowym raporcie z zapisu KTG wszystkich sygnalizowanych przez ciężarną ruchów płodu. Kolejna uwaga dotyczyła samej aplikacji Carebits, która nie pozwala na podgląd całości zapisu w trakcie jego wykonywania, a jedynie na podgląd w zakresie około 5 minut prowadzonego zapisu KTG (na telefonach z ekranem o niższej rozdzielczości zakres podglądu jest jeszcze krótszy). Po kontakcie z producentem urządzenia KTG uzyskano informację zwrotną, że podczas prowadzonego badania widoczny jest cały zapis/podgląd, ale ze względu na relatywnie małe ekrany smartfonów diagram należy przesuwac wolno, natomiast na tabletach widoczny jest cały diagram oraz analiza. W każdym przypadku zarówno pacjentka, jak i personel medyczny mają też możliwość podglądu zapisu w formacie PDF. Funkcja AFM (*auto fetal movement monitoring*) – automatyczna rejestracja ruchów płodu może zostać uruchomiona przez producenta w każdej chwili w zależności od oczekiwań kadry medycznej.

Należy wspomnieć, że w trakcie prowadzonego badania nie była dostępna funkcja podglądu „na żywo” zapisu w urządzeniu lekarza zlecającego badanie. Po kontakcie z pracownikiem działu technicznego uzyskano informację zwrotną, że istnieje możliwość aktywacji wspomnianej funkcji, która wydaje się, że byłaby bardzo przydatna. Producent oświadczył, że wersja online jest dostępna w każdej chwili i może zostać uruchomiona natychmiast, jednak system jest zasadniczo zaprojektowany w wersji telemedycznej dla pacjentek wykonujących badania w domu, a nie w wersji telemetrycznej dla zastosowań wewnątrzszpitalnych. Wynika to z faktu niejasnego podziału odpowiedzialności za analizę i reakcję na różne objawy, ostrzeżenia, zagrożenia itd.

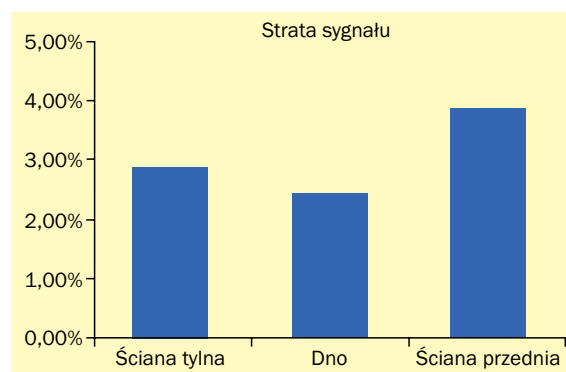
Opinie pacjentek

Na podstawie wystandaryzowanych kwestionariuszy ankiet, uzupełnionych przez pacjentki biorące udział w badaniu, stwierdzono, że:

- prawie wszystkie pacjentki ($n = 92$) wskazały, że jedną z wielu zalet testowanego urządzenia jest jego podręczny charakter. Ograniczenie do minimum połączeń kablowych (jedynie połączenie głowicy TOCO z urządzeniem) ułatwia sprawne wykonanie badania;
- wszystkie pacjentki ($n = 94$) zwróciły uwagę na łatwość obsługi urządzenia – po krótkim omówieniu techniki badania każda z ciężarnych potrafiła samodzielnie prawidłowo wykonać zapis KTG;
- testowane urządzenie spotkało się ze szczególnie pozytywnym odbiorem wśród pacjentek z obciążonym wywiadem położniczym (po utracie co najmniej 2 ciąż w wywiadzie – $n = 7$). Zwróciły uwagę na komfort psychiczny wynikający z możliwości wykonania zapisu



Rycina 5. Średnia utrata sygnału FHR z zależności od umiejscowienia łożyska w macicy uwzględniająca wyniki z 94 przeprowadzonych badań



Rycina 6. Średnia utrata sygnału FHR z zależności od umiejscowienia łożyska w macicy (bez uwzględnienia 10 badań podczas których miały miejsce znaczne ruchy płodów)

KTG w warunkach domowych o każdej porze dnia (w przypadku komercyjnego korzystania z usługi), w momencie wystąpienia jakiegokolwiek niepokoju związanego z ciążą (np. słabsze odczuwanie ruchów płodu);

- ponad połowa ankietowanych ($n = 50$) uznała, że dźwięk imitujący bicie serca płodu w aplikacji Carebits jest nieprzyjemny, wzbudza niepokój matki (trzeszczący, brak ciągłości).

Producent oświadczył, że sygnał bicia serca jest sygnałem rzeczywistym, a nie imitowanym, czyli generowanym „sztucznie” na podstawie pulsu serca płodu jak w większości aparatów KTG. W każdej chwili można to zmienić – do rozważenia pozostaje, która wersja jest lepsza;

- 8 pacjentek uznało, że urządzenie powinno występować w dwóch wersjach kolorystycznych (różowa dla płci żeńskiej, niebieska dla męskiej).

Wyniki analizy komputerowej zapisów KTG

Średnia utrata sygnału FHR z 94 badań wyniosła 5,58% i w tym zawierała także wartości, na przykład z tętnicy brzusznej, czyli niebędące danymi z serca płodu (algorytmy preanalizy i separacji ze źródeł sygnału dopplerowskiego).

W przypadku 10 spośród 94 analiz KTG straty sygnału FHR były znaczne (23,3%, 29,7%, 11,1%, 17%, 17,1%, 31,5%, 23,5%, 26,4%, 27,2%, 53,9%). Przyczynę należy upatrywać w zgłaszanych przez pacjentki nasilonych ruchach płodów.

Średnia utrata sygnału FHR bez uwzględnienia 10 badań ze znacznymi ruchami płodów wyniosła 3,04%.

Na rycinach 5 i 6 oraz w tabelach 2 i 3 przedstawiono analizy średniej utraty sygnału FHR w zależności od umiejscowienia łożyska w jamie macicy oraz w zależności od wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) pacjentki.

Tabela 2. Średnia utrata sygnału FHR (*fetal heart ratio*) w zależności od wskaźnika masy ciała (BMI) pacjentki uwzględniająca wyniki ze wszystkich 94 przeprowadzonych badań

	BMI	Średnia utrata sygnału FHR
Niedowaga	< 18,5	brak pacjentek
Prawidłowa	$\geq 18,5 - 25 <$	5,20%
Nadwaga	$\geq 25 - 30 <$	5,45%
Otyłość I stopnia	$\geq 30 - 35 <$	7,08%
Otyłość II stopnia	$\geq 35 - 40 <$	2,03%
Otyłość III stopnia	$\geq 40,0$	1,20%

Tabela 3. Średnia utrata sygnału FHR (*fetal heart ratio*) w zależności od wskaźnika masy ciała (BMI) pacjentki (bez uwzględnienia 10 badań, podczas których miały miejsce znaczne ruchy płodów)

	BMI	Średnia utrata sygnału FHR
Niedowaga	< 18,5	Brak pacjentek
Prawidłowa	$\geq 18,5 - 25 <$	3,01%
Nadwaga	$\geq 25 - 30 <$	2,69%
Otyłość I stopnia	$\geq 30 - 35 <$	3,18%
Otyłość II stopnia	$\geq 35 - 40 <$	2,03%
Otyłość III stopnia	$\geq 40,0$	1,20%

DYSKUSJA

W ostatnim czasie obserwuje się znaczny rozwój telemedycyny pod postacią świadczonej usługi zdalnego monitorowania dobrostanu płodu. Działające 24 godziny na dobę, siedem dni w tygodniu centra monitoringu

pozwalają ciężarnej wykonać zapis KTG samodzielnie, w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek niepokojących objawów w ciąży. Po jego odczytaniu, automatycznej komputerowej analizie Systemem Nadzoru Położniczego i przeanalizowaniu przez wykwalifikowanego pracownika, pacjentka uzyskuje natychmiastową informację zwrotną z zaleceniami dalszego postępowania.

W piśmiennictwie światowym można odnaleźć przykłady przeprowadzonych badań, w których podjęto próby oceny przydatności, rzetelności i bezpieczeństwa zdalnego monitorowania dobrostanu płodu.

Już od 2000 roku wykorzystywano we Włoszech pierwszy system telekardiotokografii o nazwie TOCOMAT, znajdujący się w Szpitalu Uniwersyteckim „Federico II” w Neapolu. Umożliwiał on zdalną komputerową analizę zapisów KTG przesyłanych z ośrodków peryferyjnych, wyposażonych w urządzenia, które nie posiadały funkcji cyfrowej oceny badania.

W 2006 roku Andrea Di Lieto i wsp. [5] na łamach czasopisma „Journal of Telemedicine and Telecare” opisał doświadczenia z czteroletnich badań prowadzonych w 9 ośrodkach we Włoszech i Węgrzech. Wykonano ponad 4000 zapisów KTG, które wraz z danymi pacjentki zostały przesłane do centrum celem analizy komputerowej. Uzyskane wyniki były następnie odsyłane. Wprowadzony system umożliwił jednostkom peryferyjnym komputerową ocenę zapisów KTG. Umożliwił monitoring KTG z analizą w ciążach podwyższonego ryzyka (np. ze współistniejącym nadciśnieniem, cukrzycą, ograniczonym wzrastaniem płodu) bez konieczności hospitalizacji w ośrodku wysoce specjalistycznym, zlokalizowanym daleko od miejsca zamieszkania.

W 2017 Salvatore Tagliaferri i wsp. [6] opublikował w czasopiśmie „Telemedicine and e-Health” analizę z 17 lat działalności klinicznej sieci TOCOMAT we Włoszech. Liczba jednostek klinicznych zaangażowanych w badanie stopniowo uległa zmniejszeniu, natomiast liczba wykonywanych zdalnych analiz zwiększyła się na przestrzeni lat. Sam system uległ znacznej modernizacji. Dopracowano algorytm służący do selekcji kobiet w ciąży, wymagających wykonywania większej liczby zapisów z analizą komputerową. Doświadczenia potwierdzają, że telemedycyna może umożliwić równy dostęp do specjalistycznych konsultacji położniczych w oparciu o aktualny zapis KTG z analizą, bez względu na lokalizację pacjentki w ciąży. Dodatkowo, jak wykazano już w pierwszych wynikach badania, zdalna ocena przypadku przyczynia się do ograniczenia niepotrzebnych hospitalizacji w ośrodkach III poziomu opieki położniczej a co za tym idzie racjonalizacji kosztów opieki nad matką i płodem.

Nasze doświadczenia z mobilnym urządzeniem KTG, na obecnym etapie badań (oparte na 94 pacjentkach), dotyczą oceny technicznego aspektu urządzenia, jakości zapisów w warunkach klinicznych, opinii pacjentek i ich

zainteresowania urządzeniem w przypadku aktualnej lub kolejnej ciąży. Testowany system umożliwił wykonanie badań o wysokiej jakości klinicznej, porównywalnej do zapisów z aparatów KTG stosowanych na co dzień w klinikach. Daje nam to podstawy do zaplanowania dalszych badań, prowadzonych w warunkach domowych w sposób bezpieczny u ciężarnych, wymagających częstszego prowadzenia zapisów KTG. W literaturze możemy odszukać doniesienia naukowe o tego typu badaniach.

W 2019 roku Josephus F.M. van den Heuvel i wsp. [7] rozpoczęli prowadzone częściowo w warunkach domowych, częściowo w warunkach szpitalnych, badanie z wykorzystaniem telemedycznego rejestratora KTG. Ma ono na celu przedstawić stopień bezpieczeństwa, satysfakcję oraz koszty sprawowania opieki nad pacjentkami w szpitalu w porównaniu z ciężarnymi przebywającymi w warunkach domowych. Pacjentki mają być zdalnie monitorowane z wykorzystaniem samodzielnie wykonywanych zapisów KTG, które po zdalnej analizie są omawiane w trakcie konsultacji telefonicznej. Ocenie mają podlegać pacjentki w ciążach po 26 tygodniu zagrożonych ze względu na stan przedrzucawkowy, hipotrofię płodu, przedwczesne pęknięcie błon płodowych w ciąży niedonoszonej (PPROM, *preterm premature rupture of membranes*) bez czynności skurczowej, słabsze ruchy płodu lub obumarcie wewnątrzmaciczne w poprzedniej ciąży.

Wyniki badań, po przeanalizowaniu, mają zostać niezwłocznie opublikowane.

W 2020 roku ukazało się artykuł, w którym van den Heuvel i wsp. [8] przedstawili wyniki badania przeprowadzonego w Holandii wśród 22 kobiet [8]. Pomimo małej grupy badawczej ($n = 11$) oraz kontrolnej ($n = 11$) wyciągnięto wstępne wnioski. W porównaniu z hospitalizacją w ciąży wysokiego ryzyka zdalny monitoring w domu pozwala kobietom czuć się bezpiecznie, a jednocześnie dzięki niemu mogą przebywać w komfortowym i prywatnym otoczeniu. Dalsze badania będą miały na celu ocenę stopnia bezpieczeństwa i opłacalności tej nowatorskiej strategii jaką jest niewątpliwie telemonitoring pacjentek z grup podwyższonego ryzyka.

W najbliższym czasie również i prezentowane w niniejszej pracy badania osiągną kolejny etap – monitoring dobrostanu płodu w warunkach domowych. Wyselekcjonowane ciężarne, po otrzymaniu urządzenia, będą mogły samodzielnie prowadzić zapisy KTG. Wyniki zostaną przedstawione niezwłocznie po zakończeniu przeprowadzonego badania.

WNIOSKI

Rozwój cyfryzacji, a tym samym możliwości zdalnego monitorowania dobrostanu płodu wydaje się naturalnie postępującym procesem wynikającym z pojawiających się

coraz to nowszych, bardziej zaawansowanych technologii. Korzystając w warunkach klinicznych z Telemedycznego aparatu KTG System Sigmafon firmy med. System Spółka z o.o., można stwierdzić, że pomimo swoich niewielkich rozmiarów, pod względem jakości i rzetelności badań, nie odstaje od stacjonarnych aparatów KTG wiodących producentów dostępnych w Klinice (np. Philips Avalon FM30). Wykazane w badaniu uwagi wymagają korekty. Jednocześnie należy uznać, że urządzenie spełnia kryteria analizatora KTG.

Urządzenie zostało bardzo dobrze odebrane przez pacjentki uczestniczące w badaniu. Ciężarne podeszły do badania z dużym zainteresowaniem. Większość z badanych stwierdziła, że w przypadku kolejnej ciąży, weźmie pod uwagę skorzystanie z usługi samodzielnego wykonywania badań KTG w warunkach domowych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Introduction. Devices for independent, unaided performance of remote cardiotocography (CTG) at home settings are becoming increasingly established in modern obstetrics. Their small size, simple application interface and high accuracy of records mean that women and doctors are increasingly choosing to use them during pregnancy, specifically when there is an increased obstetric risk.

Material and methods. The paper presents original experience based on the material of 94 women who underwent cardiotocographic recording using the Sigmafon Carebits telemedicine CTG system at the Department of Perinatology, Medical University of Lodz (60 patients), and the Department of Gynaecology and Obstetrics, Jagiellonian University Medical College in Krakow (34 patients). In addition, selected technical parameters of the CTG device used were assessed. Furthermore, each pregnant woman completed a standardised questionnaire after the cardiotocography examination, giving her opinion on the device.

Results. In conclusion, the CTG recordings made with the telemedicine Sigmafon CTG System device showed no significant difference in terms of quality and reliability, compared to CTG recordings made with the best stationary CTG device available in the clinic. The device used in the study provided records of a very high standard. The mean FHR signal loss from 94 studies was 5.58%. The telemedicine CTG device was very well received by the pregnant women, and the technique of performing the examination itself did not cause any major difficulties.

Conclusions. Once a suitable strategy has been developed, telemonitoring in high-risk pregnancies can contribute to reducing unnecessary hospital admissions and therefore unnecessary costs, as well as the stress for the pregnant women resulting from their stay in the department of obstetrics.

Key words: CTG; cardiotocography; telemedicine; fetal monitoring

Gin. Perinat. Prakt. 2022; 7, 2: 67–74

Piśmiennictwo

1. <https://pl.wikipedia.org/wiki/Telemedycyna>. (20.12.2021).
2. Oficjalna strona Centrum Badawczo Rozwojowe Biostat Sp. z o.o. www.biostat.com.pl/kontakt_z_lekarzem_trudniejszy_niz_na_poczatku_pandemii.php (20.12.2021).
3. Oficjalna strona firmy telemedycznej Nestmedic S.A. . www.pregnabit.com (20.12.2021).
4. Oficjalna strona firmy Med. System Sp. z o.o. . www.med-systems.pl/ (20.12.2021).
5. Di Lieto A, De Falco M, Campanile M, et al. Four years' experience with antepartum cardiotocography using telemedicine. J Telemed Telecare. 2006; 12(5): 228–233, doi: [10.1258/135763306777889118](https://doi.org/10.1258/135763306777889118), indexed in Pubmed: [16848934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16848934/).
6. Lieto ADi, Falco MDe, Campanile M, et al. Regional and International Prenatal Telemedicine Network for Computerized Antepartum Cardiotocography. Telemedicine and e-Health. 2008; 14(1): 49–54, doi: [10.1089/tmj.2007.0021](https://doi.org/10.1089/tmj.2007.0021).
7. van den Heuvel JFM, Ganzevoort W, De Haan-Jebbink JM, et al. HOspital care versus TELemonitoring in high-risk pregnancy (HOTEL): study protocol for a multicentre non-inferiority randomised controlled trial. BMJ Open. 2019; 9(10): e031700, doi: [10.1136/bmjopen-2019-031700](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031700), indexed in Pubmed: [31662396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662396/).
8. Heuvel Jv, Ganzevoort W, Haan-Jebbink JDe, et al. HOspital care versus TELemonitoring in high-risk pregnancy (HOTEL): study protocol for a multicentre non-inferiority randomised controlled trial. BMJ Open. 2019; 9(10): e031700, doi: [10.1136/bmjopen-2019-031700](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031700).

Załącznik 1. Kwestionariusz ankiety

Wiek
Wzrost
Masa
BMI
Która ciąża/który poród/
Liczba tygodni ciąży
Liczba płodów
Umieszczenie łożyska (ściana przednia/tylna; łożysko przodujące/łożysko w dnie)
Ilość wód płodowych (małowodzie/prawidłowa/wielowodzie)
Położenie płodu (podłużne główkowe/miednicowe; poprzeczne; skośne)
Zaburzenia wzrastania płodu (mała masa płodu/prawidłowa/zbyt duża)
Czy występują rozpoznane wady płodu, jeśli tak to jakie
Obciążenia internistyczne:
Choroby układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze)
Choroby metaboliczne (np. cukrzyca)
Zaburzenia układu krwionośnego (np. niedokrwistość, małopłytkowość)
Choroby tarczycy
Przyjmowane leki
Używkki (papierosy/alkohol/środki odurzające)
Uwagi pacjentki odnośnie badania, urządzenia:
.....
.....
Uwagi osoby wykonującej badanie odnośnie badania, urządzenia
.....

Karmienie piersią podczas terapii immunosupresyjnej u matki

Breastfeeding during maternal immunosuppressive therapy

Dominika Hołowaty¹ , Bronisława Pietrzak² , Paweł Krajewski¹ , Mirosław Wielgoś² 

¹Oddział Neonatologii, Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Karmienie piersią wiąże się z wieloma krótko- i długofalowymi korzyściami zarówno dla dziecka, jak i matki. W związku z obawami dotyczącymi wpływu terapii immunosupresyjnej stosowanej u matki na dziecko karmione naturalnie, przez lata zalecano kobietom hamowanie laktacji. Obecnie coraz więcej matek przyjmujących leki immunosupresyjne decyduje się jednak na karmienie piersią, dlatego wiedza na temat oddziaływania leczenia na dziecko stale się poszerza. Aby maksymalnie zwiększyć bezpieczeństwo niemowlęcia otrzymującego pokarm matki poddanej farmakoterapii, przyjmowany lek powinien charakteryzować się najkorzystniejszym profilem farmakokinetycznym, zapewniającym minimalne przenikanie do pokarmu. Dostępne dane wskazują na możliwość rekomendowania karmienia naturalnego podczas gdy matka w ramach leczenia immunosupresyjnego stosuje prednizon, takrolimus, cyklosporynę A lub azatioprynę. Konieczna jest jednak wnikliwa analiza poszczególnych przypadków. Ostateczną decyzję o rozpoczęciu karmienia piersią powinna podjąć właściwie poinformowana matka.

Słowa kluczowe: karmienie piersią; terapia immunosupresyjna; bezpieczeństwo stosowania leków podczas laktacji

Gin. Perinat. Prakt. 2022; 7, 2: 75–80

WSTĘP

Karmienie piersią wiąże się z wieloma krótko- i długofalowymi korzyściami zarówno dla dziecka, jak i matki. Międzynarodowe towarzystwa naukowe zgodnie rekomendują wyłączenie karmienia piersią przez pierwszych 6 miesięcy życia dziecka oraz wprowadzanie pokarmów uzupełniających w osłonie mleka matki. Karmienie naturalne powinno być kontynuowane tak długo, jak będzie to pożądane przez matkę i dziecko [1, 2]. Sytuacje, w których karmienie piersią jest przeciwwskazane, są nieliczne, a jedną z nich od wielu lat była terapia immunosupresyjna matki. Wiadomo, że liczba kobiet, które przyjmują przewlekłe leki immunosupresyjne, stale się zwiększa, wielokrotnie są to kobiety młode. To oczywiście,

że kobiety te mają naturalną potrzebę macierzyństwa, co znajduje odzwierciedlenie w stale zwiększającej się liczbie ciężarnych, z prowadzonym leczeniem immunosupresyjnym. Leczenie tego rodzaju stosowane jest przede wszystkim u osób po przeszczepieniu narządów miękkich oraz szpiku. Ma ono również zastosowanie w reumatologii (m.in. w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, toczenia rumieniowatego układowego), gastroenterologii (nieswoiste choroby zapalne jelit), dermatologii (atopowe zapalenie skóry), czy okulistyce (zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie rogówki). Wiadomo, że ciąża u takich pacjentek jest obarczona podwyższonym ryzykiem i niejednokrotnie przedwcześnie zakończona. W grupie pacjentek po przeszczepieniu nerki odsetek ciąż zakończonych przed 36 tygodniem

jej trwania przekracza 60. Nie ulega wątpliwości, że karmienie mlekiem matki ma szczególnie korzystne znaczenie dla wcześniaka [1]. Jeszcze przed porodem przyszła matka zadaje sprawującym nad nią opiekę specjalistom pytania, czy karmienie piersią w jej przypadku będzie dla dziecka bezpieczne. Charakterystyka immunosupresyjnych produktów leczniczych, w sekcji dotyczącej wpływu na płodność, ciążę i laktację, zawiera zapisy o tym, iż kobiety otrzymujące lek nie powinny karmić piersią, gdyż nie można wykluczyć szkodliwego wpływu preparatu na noworodka. W związku z obawami dotyczącymi oddziaływania terapii immunosupresyjnej na dziecko, przez lata odradzano kobietom karmienie naturalne. Obecnie coraz więcej matek stosujących leki immunosupresyjne decyduje się jednak na karmienie piersią, dlatego wiedza na temat wpływu leczenia na dziecko stale się poszerza. Według raportów *Transplant Pregnancy Registry International*, liczba kobiet poddanych terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu narządu decydujących się na karmienie piersią stale rośnie. Do 2018 roku zarejestrowano 519 niemowląt karmionych naturalnie przez matki stosujące leki immunosupresyjne po zabiegu transplantacji [3].

FARMAKOKINETYKA LEKÓW W LAKTACJI

W zależności od właściwości farmakokinetycznych, leki mogą charakteryzować się różnym stopniem przenikania do pokarmu kobiecego. Aby maksymalnie zwiększyć bezpieczeństwo dziecka karmionego piersią podczas farmakoterapii matki, powinna ona otrzymywać lek w najmniejszej skutecznej dawce, działający miejscowo, o małej biodostępności oraz osiągający niskie stężenie maksymalne w surowicy. Przyjęcie dawki preparatu powinno nastąpić zaraz po karmieniu, optymalnie przed najdłuższą przerwą dobową. Małe stężenie w pokarmie osiągnie lek będący słabym kwasem, charakteryzujący się krótkim okresem półtrwania ($T_{1/2}$), dużą masą cząsteczkową, silnym wiązaniem z białkami, małą objętością dystrybucji oraz dobrym rozpuszczaniem w wodzie. Stosunek stężenia osiąganego przez stosowany preparat w pokarmie kobiecym do stężenia w surowicy matki (M/P ratio, *milk/plasma ratio*) nie powinien przekraczać 1,0. Za bezpieczną względną dawkę dla niemowlęcia (RID, *relative infant dose*) – wyrażaną w procentach, wyliczaną jako dawka otrzymana przez dziecko (w przeliczeniu na masę ciała), w stosunku do dawki przyjmowanej przez matkę (w przeliczeniu na masę ciała), bądź też w stosunku do dawki stosowanej w pediatrii – uznaje się wartość $< 10\%$ [4–6].

ŹRÓDŁA WIEDZY O BEZPIECZEŃSTWIE LEKÓW W LAKTACJI

Od 1983 roku Amerykańska Akademia Pediatrii publikowała doniesienia na temat bezpieczeństwa

stosowania leków w okresie laktacji. W związku z dużą dynamiką ukazywania się nowych doniesień, obecnie Akademia zaleca korzystanie z internetowej bazy leków – LactMed (<http://toxnet.nlm.nih.gov>) – będącej częścią National Library of Medicine's Toxicology Data Network (TOXNET). Przy każdej substancji zawartej w lekospisie zamieszczone są obszernie opisy oparte na aktualnych danych naukowych, zawierające informacje m.in. o stężeniu osiąganym przez lek w surowicy i mleku matki, stężeniu w krwi dziecka, szacowanej względnej dawce dla niemowlęcia oraz możliwych działaniach niepożądanych występujących u dziecka. W charakterystyce zawarta jest również propozycja użycia alternatywnego środka z tej samej grupy preparatów [7, 8].

Źródłem informacji na temat bezpieczeństwa stosowanych leków podczas laktacji jest także E-lactancia (<https://e-lactancia.org>), strona internetowa utworzona w ramach projektu hiszpańskiego stowarzyszenia APILAM (*Association for the Promotion of and Scientific and Cultural Research into Breastfeeding*) dostępna w dwóch wersjach językowych (angielskiej i hiszpańskiej). Zawarto w niej podział leków na 4 kategorie bezpieczeństwa w laktacji (leki o bardzo małym ryzyku, leki małego ryzyka, leki wysokiego ryzyka oraz leki bardzo wysokiego ryzyka), przypisując im proste w przekazie kolory (od zielonego – leki bezpieczne, po kolor czerwony – leki przeciwwskazane w laktacji) [9].

Kolejnym źródłem wiedzy o bezpieczeństwie leków w okresie laktacji jest regularnie aktualizowany podręcznik T.W. Hale'a *Hale's Medications & Mothers' Milk 2021*, dostępny również w formie aplikacji mobilnej. Autor książki jest twórcą kategorii ryzyka laktacyjnego leków (LRC, *lactation risk category*) od L1 do L5 (tab. 1) [10].

PRZEGLĄD NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH U KOBIET W CIĄŻY

Prednizon

Prednizon to glikokortykosteroid, lek należący do kategorii L2 według Hale'a. Charakteryzuje się krótkim czasem półtrwania oraz małym stopniem przenikania do pokarmu. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 1–2 godzinach od przyjęcia. Względna dawka dla niemowlęcia szacowana jest na 1,8–5,3%. Podczas obserwacji grupy dzieci karmionych mlekiem matki otrzymującej prednizon, nie odnotowano efektów ubocznych. Dobowa dawka nieprzekraczająca 40 mg, nie stanowi przeciwwskazania do karmienia piersią. Długotrwałe narażenie na duże dawki leku (> 40 mg/24 h), może potencjalnie skutkować zaburzeniami wzrastania i rozwoju dziecka [8–11].

Takrolimus

Takrolimus to lek z grupy inhibitorów kalcyneuryny. Posiada długi okres półtrwania i małą biodostępność

Tabela 1. Kategorie ryzyka laktacyjnego leków według T.W. Hale'a [10]

Kategoria	Opis kategorii
L1 – najbezpieczniejsze	Do tej grupy należą leki, które stosowano u wielu kobiet karmiących piersią, nie obserwując negatywnego efektu u karmionych dzieci. Leki z tej grupy oceniono w badaniach, nie wykazując ryzyka dla dziecka ani odległych szkodliwych działań. Należą do niej także produkty lecznicze niedostępne drogą doustną dla dziecka
L2 – bezpieczne	Do tej grupy należą leki, które stosowano u ograniczonej liczby matek, nie wykazując działań niepożądanych u karmionych dzieci. Zaliczono do niej także preparaty związane z małym prawdopodobieństwem szkodliwego działania
L3 – prawdopodobnie bezpieczne	Nie ma badań z grupą kontrolną obejmujących kobiety karmiące piersią, jednak u dzieci karmionych naturalnie mogą wystąpić niepożądane działania leku. Dotyczy to także leków, w odniesieniu do których badania wykazały tylko minimalny niezagrażający efekt niepożądany. Leki z tej grupy powinno się stosować tylko wtedy, gdy korzystny efekt przewyższa ryzyko u karmionego dziecka. Do tej grupy kwalifikowane są wszystkie nowe leki, których nie oceniono w odpowiednich badaniach – niezależnie od tego czy są bezpieczne dla karmionego dziecka
L4 – prawdopodobnie szkodliwe	Udowodniono, że leki z tej grupy mają szkodliwy wpływ na karmione dziecko, albo wytwarzanie mleka, jednak korzyści z ich zastosowania u matek karmiących mogą być akceptowalne, mimo ryzyka dla dziecka (np. jeżeli zastosowanie leku jest niezbędne dla ratowania życia albo z powodu zagrażającej poważnej choroby, jeżeli nie można zastosować innego, bezpieczniejszego preparatu lub jest on nieskuteczny)
L5 – szkodliwe	W badaniach obejmujących matki karmiące piersią potwierdzono istotne ryzyko dla dziecka, opierając się na doświadczeniach u ludzi. Grupę tę stanowią także leki z grupy dużego ryzyka szkodliwości dla dziecka. Ryzyko zastosowania leku z tej grupy u kobiety karmiącej piersią stanowiło przewyższa każdą możliwą korzyść z karmienia. Leki z tej grupy są przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią

po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 1,6 godzinie, w pokarmie kobiecym zaś po 8 godzinach od przyjęcia. Znajduje się w kategorii L3 według Hale'a. U większości obserwowanych dzieci karmionych piersią stężenie leku było niewykrywalne w surowicy. W pojedynczych przypadkach wykryto bardzo małe stężenie substancji, porównywalne z noworodkami narażonymi na takrolimus w życiu płodowym, po urodzeniu jednak karmionymi mlekiem modyfikowanym – najwyższe stężenie odnotowano w pierwszej dobie życia, następnie stopniowo obniżało się. W obserwacji niemowląt karmionych mlekiem matki otrzymującej takrolimus, nie odnotowano efektów ubocznych. U jednego dziecka wystąpiła przejściowa nadpłytkowość [8–11]. W badaniu Kociszewskiej-Najman i wsp. [12] oceniano stężenie takrolimusu i jego metabolitów w siewie 14 matek po transplantacji narządu, pobranej odpowiednio przed oraz 2, 4, 6 i 8 godzin po doustnym przyjęciu dawki leku. Najwyższe stężenie takrolimusu (3,2 mcg/L) oraz 13-O-desmetylotakrolimusu (0,56 mcg/L) odnotowano po 8 godzinach, zaś 15-O-desmetylotakrolimusu po 6 godzinach od przyjęcia leku. Żaden noworodek nie był karmiony piersią, jednak obliczona średnia dobową dawką potencjalnie przyjmowaną z mlekiem matki wynosiła: 151,4 ng/kg dla takrolimusu, 23,80 ng/kg 13-O-desmetylotakrolimusu oraz 13,25 ng/kg dla 15-O-desmetylotakrolimusu.

Cyklosporyna A

Cyklosporyna A to lek z grupy inhibitorów kalcyneuryny, klasyfikowana w kategorii L3 wg Hale'a. U większości dzieci karmionych piersią stężenie leku w surowicy było małe lub niewykrywalne. W jednym doniesieniu poinformowano, że u dziecka lek osiągnął w surowicy stężenie terapeutyczne. U większości obserwowanych dzieci karmionych mlekiem matek otrzymujących cyklosporynę A, nie odnotowano efektów ubocznych. Stwierdzono jeden przypadek łagodnej nadpłytkowości oraz nieprawidłowego stosunku albuminy do globuliny w badaniach laboratoryjnych [8–11]. Badanie Kociszewskiej-Najman i wsp. [13] wykonane było z udziałem siedmiu matek po transplantacji narządu przyjmujących cyklosporynę A, które nie karmiły swoich dzieci piersią. Pięciokrotnie oznaczono stężenie leku w siewie – próbki pobrano przed oraz w okresie do 8 godzin od przyjęcia dawki leku. Średnie stężenie cyklosporyny A w siewie wynosiło 22,4 mcg/L, średnią dawkę potencjalnie przyjmowaną przez dziecko oszacowano na 1,05 mcg/kg/dobę (dawka 1000 razy mniejsza od typowej dawki podtrzymującej), bazując w obliczeniach na objętości mleka modyfikowanego podawanej noworodkom.

Azatiopryna

Azatiopryna to heterocykliczna pochodna 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym i cytotoksycznym.

Tabela 2. Charakterystyka najczęściej stosowanych leków immunosupresyjnych u kobiet w ciąży [8–10]

Lek	Właściwości farmakokinetyczne	Kategoria ryzyka laktacyjnego wg T.W. Hale'a	Kategoria bezpieczeństwa w laktacji wg E-lactancia	Działania niepożądane u dziecka
Prednizon	T _{1/2} = 2–3 h T _{max} surowica = 1–2 h T _{max} mleko = 1 h M/P = 0,25 RID = 1,8–5,3% Stężenie w surowicy dziecka – brak danych	L2	Bardzo małe ryzyko (kolor zielony)	Brak efektów ubocznych (169)
Takrolimus	T _{1/2} = 34,2 h T _{max} surowica = 1,6 h T _{max} mleko = 8 h M/P = 0,54 RID = 0,1–0,53% Stężenie w surowicy dziecka – niewykrywalne (15), bardzo małe (5)	L3	Bardzo małe ryzyko (kolor zielony)	Brak efektów ubocznych (125), przejściowa nadpłytkowość (1)
Cyklosporyna A	T _{1/2} = 6–27 h T _{max} surowica = 3,5 h T _{max} mleko – brak danych M/P = 0,28–0,4 RID = 0,05–3% Stężenie w surowicy dziecka – małe lub niewykrywalne (17), terapeutyczne (1)	L3	Bardzo małe ryzyko (kolor zielony)	Brak efektów ubocznych (55), łagodna nadpłytkowość i nieprawidłowy stosunek albumina: globulina (1)
Azatiopryna	T _{1/2} = 2 h T _{max} surowica = 1–2 h T _{max} mleko – brak danych M/P – brak danych RID = 0,07–0,3% Stężenie w surowicy dziecka – niewykrywalne (16), niskie stężenie jednego z metabolitów (1)	L3	Bardzo małe ryzyko (kolor zielony)	Brak efektów ubocznych (117), leukopenia (1), graniczna liczba neutrofili (1), łagodna bezobjawowa neutropenia (1)
Mykofenolan mofetylu	T _{1/2} = 17,9 h T _{max} surowica = 1 h T _{max} mleko – brak danych M/P – brak danych RID = 19–56% Stężenie w surowicy dziecka – brak danych	L5	Małe ryzyko (kolor żółty)	Brak efektów ubocznych (9)
Sirolimus	T _{1/2} = 57–63 h T _{max} surowica = 1–3 h T _{max} mleko – brak danych M/P – brak danych RID – brak danych Stężenie w surowicy dziecka – brak danych	L4	Wysokie ryzyko (kolor pomarańczowy)	Brak efektów ubocznych (1)
Ewerolimus	T _{1/2} = 30 h T _{max} surowica = 1–2 h T _{max} mleko – 4 h M/P – brak danych RID – brak danych Stężenie w surowicy dziecka – brak danych	L5	Wysokie ryzyko (kolor pomarańczowy)	Brak danych

T_{1/2} – okres półtrwania leku, T_{max} surowica – czas od przyjęcia leku do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy, T_{max} mleko – czas od przyjęcia leku do osiągnięcia maksymalnego stężenia w mleku, M/P (milk/plasma ratio) – stosunek stężenia osiąganego przez lek w mleku do stężenia w surowicy matki, RID (relative infant dose) – względna dawka dla niemowlęcia; w nawiasach podano liczbę pacjentów z obserwowanym zjawiskiem

Klasyfikowana jest w kategorii L3 według Hale'a. Charakteryzuje się krótkim czasem półtrwania, maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 1–2 godzinach. U większości dzieci karmionych piersią stężenie leku w surowicy było niewykrywalne. U jednego niemowlęcia wykryto niskie stężenie jednego z metabolitów leku. Odnotowano po jednym przypadku leukopenii, granicznej liczby neutrofilii oraz łagodnej bezobjawowej neutropenii w grupie dzieci narażonych na lek przyjmowany z mlekiem matki, jednak większość nie prezentowała efektów ubocznych [8–11].

Mykofenolan mofetylu

Kwas mykofenolowy wybiórczo i odwracalnie hamuje dehydrogenazę monofosforanu inozyny, biorącą udział w syntezie nukleozydów guanozynowych, niezbędnych do budowy DNA. Posiada kategorię L5 według Hale'a. Jest to lek o długim czasie półtrwania, osiągający maksymalne stężenie w surowicy w ciągu godziny od przyjęcia. Względna dawka dla niemowlęcia jest wysoka (RID wynosi 9–56%). W obserwacji 9 dzieci karmionych mlekiem matki otrzymującej mykofenolan mofetylu, nie odnotowano efektów ubocznych. W związku z małą liczbą doniesień o stosowaniu leku przez matki karmiące, preferowana jest zamiana na preparat immunosupresyjny o wyższej kategorii bezpieczeństwa w laktacji, zwłaszcza w przypadku żywienia noworodków oraz wcześniaków [8–11].

Sirolimus

Sirolimus blokuje aktywację limfocytów poprzez hamowanie kinazy serynowo-treoninowej mTOR. Przypisano mu kategorię L4 w klasyfikacji Hale'a. Jest to lek o bardzo długim czasie półtrwania, osiągający maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 1–3 godzin od przyjęcia. Obserwowano jedynie jedno dziecko karmione piersią podczas terapii matki i nie stwierdzono występowania efektów ubocznych. Zważywszy na brak doniesień o stosowaniu sirolimusu przez matki karmiące, zalecana jest zamiana na lek immunosupresyjny o wyższej kategorii bezpieczeństwa w laktacji [8–11].

Ewerolimus

Ewerolimus będący pochodną rapamycyny, zaburza czynność kinazy serynowo-treoninowej mTOR. Lek ten

ma długi czas półtrwania i posiada kategorię L5 według Hale'a. Niska biodostępność leku po podaniu doustnym, może okazać się protekcyjna dla niemowląt karmionych mlekiem matki. Jednakże, w związku z brakiem doniesień o stosowaniu ewerolimusu przez matki karmiące, preferowana jest zamiana na lek immunosupresyjny o wyższej kategorii bezpieczeństwa w laktacji [8–11]. W pracy Kociszewskiej-Najman i wsp. [14] opisano przypadek ciężarnej po dwukrotnym przeszczepieniu nerki, przyjmującej m.in. ewerolimus w ramach terapii immunosupresyjnej. Zbadano próbki siary pobrane w drugiej dobie po porodzie. Maksymalne stężenie leku wynosiło 66 ng/L w 4 godzinie od przyjęcia preparatu, stanowiąc 0,38% dawki przyjętej przez matkę, co może świadczyć o niskiej lub nawet braku szkodliwości leku dla dziecka.

WNIOSKI

Wiedza na temat karmienia piersią podczas terapii immunosupresyjnej matki wciąż pozostaje ograniczona. Jednakże, wielokrotnie w związku z małą dawką leku przechodzącą do pokarmu kobiecego, udowodnione korzyści wynikające z karmienia naturalnego wydają się przewyższać teoretyczne ryzyko ekspozycji na leki immunosupresyjne przyjmowane przez karmiącą matkę. Dostępne dane wskazują na możliwość rekomendowania karmienia piersią, podczas gdy matka otrzymuje prednizon, takrolimus, cyklosporynę A lub azatioprynę. W przypadku stosowania mykofenolanu mofetylu, sirolimusu lub ewerolimus, preferowana byłaby zamiana na preparat z korzystniejszej kategorii bezpieczeństwa w laktacji, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodków oraz wcześniaków. Jeśli nie jest to możliwe, karmienie naturalne powinno być odradzane. Konieczna jest indywidualna i wnikliwa analiza każdego przypadku, rozważenie stosunku korzyści do ryzyka oraz przekazanie opiekunom informacji o aktualnym stanie wiedzy na temat stosowanego leku. Ostateczną decyzję o rozpoczęciu karmienia piersią powinna podjąć poinformowana matka.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Short- and long-term medical advantages of breastfeeding for an infant and its mother are well-documented. For many years inhibition of lactation was recommended to mother after organ transplantation, due to the unknown effects of immunosuppressive therapy on breastfed infant. Currently, there is an increasing number of organ recipients who decide to nurse their infants. Hence, the knowledge about effects of immunosuppressive treatment on the child is constantly expanding. A drug with appropriate pharmacokinetic features should always be chosen to maximize medication safety during lactation. According to current data, breastfeeding should be recommended during immunosuppressive treatment with prednisone, tacrolimus, cyclosporine or azathioprine. Each case should always be carefully analyzed. Eventually, a properly informed mother makes final decision about nursing a newborn.

Key words: breastfeeding; immunosuppressive therapy; medication safety in breastfeeding

Gin. Perinat. Prakt. 2022; 7, 2: 75–80

Piśmiennictwo

1. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012; 129(3): e827–e841, doi: [10.1542/peds.2011-3552](https://doi.org/10.1542/peds.2011-3552), indexed in Pubmed: [22371471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22371471/).
2. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(1): 119–132, doi: [10.1097/MPG.0000000000001454](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001454), indexed in Pubmed: [28027215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28027215/).
3. Transplant Pregnancy Registry International – Gift of Life Institute. <https://www.transplantpregnancyregistry.org/> (17.02.2022).
4. Hale TW. Farmakoterapia a karmienie piersią: farmakokinetika, czynniki ryzyka i wpływ na wytwarzanie mleka. *Pediatr Dypl*. 2005; 9: 65–75.
5. Hale TW. Pharmacology and toxicology. In: Walker M. ed. Core curriculum for lactation consultant practice. Jones&Bartlett Publishers, Sudbury, Massachusetts 2002: 356–381.
6. Nehring-Gugulska M. Farmakokinetika leków w laktacji. In: Nehring-Gugulska M, Żukowska-Rubik M, Pietkiewicz A. ed. Karmienie piersią w teorii i praktyce. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017: 133–136.
7. Sachs HC. Committee On Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics*. 2013; 132(3): e796–e809, doi: [10.1542/peds.2013-1985](https://doi.org/10.1542/peds.2013-1985), indexed in Pubmed: [23979084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23979084/).
8. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/> (17.02.2022).
9. APILAM (Association for promotion of and cultural and scientific research into breastfeeding). e-lactancia [Internet]. 2002. <https://e-lactancia.org/> (07.04.2022).
10. Hale TW. Hale's Medications & Mothers' Milk 2021: A Manual of Lactational Pharmacology 19th Edition. Springer Publishing Company, New York 2020.
11. Medycyna Praktyczna. eMPendium. <https://www.mp.pl/empendium/> (17.02.2022).
12. Kociszewska-Najman B, Mazanowska N, Pietrzak B, et al. Low Transfer of Tacrolimus and Its Metabolites into Colostrum of Graft Recipient Mothers. *Nutrients*. 2018; 10(3), doi: [10.3390/nu10030267](https://doi.org/10.3390/nu10030267), indexed in Pubmed: [29495430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29495430/).
13. Kociszewska-Najman B, Mazanowska N, Borek-Dzięcioł B, et al. Low Content of Cyclosporine A and Its Metabolites in the Colostrum of Post-Transplant Mothers. *Nutrients*. 2020; 12(9), doi: [10.3390/nu12092713](https://doi.org/10.3390/nu12092713), indexed in Pubmed: [32899873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32899873/).
14. Kociszewska-Najman B, Szpotańska-Sikorska M, Mazanowska N, et al. Transfer of Everolimus into Colostrum of a Kidney Transplant Mother. *Ann Transplant*. 2017; 22: 755–758, doi: [10.12659/aot.907944](https://doi.org/10.12659/aot.907944), indexed in Pubmed: [29255138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29255138/).

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Wakcynologii oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy w zakresie szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego w Polsce

Recommendations of the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians, Polish Paediatric Society, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Vaccinology, Polish Society of Oncological Gynaecology and Polish Society of Colposcopy and Cervical Pathophysiology on prophylactic vaccinations against infections with human papillomaviruses in Poland

Andrzej Nowakowski^{1, 2a}, Robert Jach^{3a}, Leszek Szenborn^{4a}, Mariusz Bidziński^{5, 6b}, Teresa Jackowska^{7b}, Jan Kotarski^{8b}, Agnieszka Mastalerz-Migas^{9b}, Aneta Nitsch-Osuch^{10b}, Jarosław Pinkas^{11b}, Włodzimierz Sawicki^{12b}, Piotr Sieroszewski^{13b}, Maciej Stukan^{14, 15b}, Jacek Wysocki^{16b}

¹Poradnia Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, Centralny Ośrodek Koordynujący Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, Zakład Profilaktyki Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

²Oddział Położniczo-Ginekologiczny, Mazowiecki Szpital Wojewódzki w Siedlcach, Siedlce

³Klinika Ginekologii Endokrynologicznej, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków; Prezes Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Przewodniczący Sekcji Patologii Szyjki Macicy, Kolposkopii i Cytologii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej oraz Przewodniczący Sekcji ds. profilaktyki i leczenia raka szyjki macicy PTGO

⁴Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, Wrocław; Polskie Towarzystwo Wakcynologiczne

⁵Klinika Ginekologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa; Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej

⁶Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Technologiczno-Humanistyczny im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu

⁷Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa; Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii, Polskie Towarzystwo Pediatryczne

⁸Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin; Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej

⁹Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław; Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny rodzinnej

¹⁰Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny; Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej

Adres do korespondencji: Andrzej Nowakowski, Zakład Profilaktyki Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, ul. Roengena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: andrzej.nowakowski@pib-nio.pl

*komitet redakcyjny; ^aautorzy w kolejności alfabetycznej

¹¹Szkoła Zdrowia Publicznego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa;
Konsultant Krajowy w dziedzinie zdrowia publicznego

¹²Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobiety i Ginekologii Onkologicznej, Wydział Lekarski Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego; Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej

¹³Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników

¹⁴Oddział Ginekologii Onkologicznej, Szpitale Pomorskie sp. z o.o., Gdynia; Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Kolposkopii
i Patofizjologii Szyjki Macicy

¹⁵Zakład Propedeutyki Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

¹⁶Oddział Obserwacyjno-Zakaźny Specjalistycznego Zespołu Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu, Katedra
i Zakład Profilaktyki Zdrowotnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Poznań; Polskie Towarzystwo Wakcynologiczne

Streszczenie

Rocznie na świecie kilkaset milionów ludzi ulega zakażeniom genitalnymi genotypami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). Przenoszone głównie drogą płciową infekcje przebiegają najczęściej bezobjawowo, ale mogą prowadzić do rozwoju raka szyjki macicy, sromu, pochwy, odbytu, prącia, niektórych nowotworów głowy i szyi oraz brodawek narządów płciowych (kłykciny kończystych). Udział HPV w etiologii chorób wynosi od prawie 100% w przypadku raka szyjki macicy do kilku/kilkunastu procent w przypadku innych nowotworów i schorzeń. Brak jest skutecznych leków przeciwko HPV (p-HPV), ale szczepionki profilaktyczne są dostępne bezpłatnie w programach immunizacji wielu krajów na świecie. W Polsce szczepienia p-HPV były dotychczas realizowane odpłatnie lub w bezpłatnych, lokalnych samorządowych programach profilaktyki, ale objęcie populacji nie przekracza 10%. Od listopada 2021 roku jedna ze szczepionek jest dostępna z 50-procentową refundacją, trwają prace nad refundacją kolejnych, a Narodowa Strategia Onkologiczna zakłada wdrożenie programu immunizacji p-HPV i objęcie 60% populacji nastolatków szczepieniami do 2028 roku. Rejestrację posiadają trzy szczepionki profilaktyczne p-HPV. Wszystkie są bezpieczne, a ich skuteczność w profilaktyce chorób wywołanych przez genotypy szczepionkowe sięga prawie 100% pod warunkiem uzyskania pełnej odporności poszczepiennej przed kontaktem z wirusem. Priorytetową kohortę docelową dla szczepień p-HPV w Polsce stanowią dziewczęta w wieku 11–13 lat. Należy dążyć do wdrożenia rutynowych, bezpłatnych szczepień p-HPV do Programu Szczepień Ochronnych (PSO) dla wszystkich nastolatków. Osoby po 13. roku życia mogą także odnieść korzyść ze szczepień p-HPV i powinny być szczepione zgodnie z charakterystyką produktów. Oprócz bezpłatnej dostępności w ramach PSO, elementem kluczowym dla sukcesu wdrożenia szczepień p-HPV w Polsce będzie edukacja personelu medycznego oraz rodziców szczepionych nastolatków.

Słowa kluczowe: wirus brodawczaka ludzkiego; szczepionka profilaktyczna; rak szyjki macicy

Gin. Perinat. Prakt. 2022; 7, 2: 81–91

Zakażenia wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papillomavirus*) należą do najczęstszych infekcji narządów płciowych u ludzi, w większości przebiegają bezobjawowo i ulegają samoistnej regresji. Jednak u kilku do kilkunastu procent zakażonych dochodzi do rozwoju zmian chorobowych w różnych lokalizacjach anatomicznych. **Ocenia się, iż HPV odpowiada za rozwój prawie 100% stanów przedrakowych i raków szyjki macicy, około 64–100% stanów przedrakowych i nowotworów pochwy, 90% nowotworów odbytu, 30% nowotworów prącia, 15–30% nowotworów sromu [1–4].** Wirus brodawczaka ludzkiego wywołuje także część zachorowań na nowotwory głowy i szyi (jama ustna — ok. 3,7%; nosogardziel — ok. 11%; nasada języka, migdałek — ok. 19,9%; nieokreślona część gardła — ok. 25%) [2–3]. Jest

czynnikiem etiologicznym kłykciny kończystych (brodawek płciowych) oraz nawracającej brodawczakowości krtani. Dotychczas sklasyfikowano około 200 genotypów HPV, spośród których aktualnie 14 (oznaczonych jako: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) uznaje się za genotypy wysokiego ryzyka rozwoju zmian nowotworowych. Tak zwane genotypy niskiego ryzyka 6 i 11 są odpowiedzialne za rozwój większości kłykciny kończystych oraz nawracającej brodawczakowości krtani. Częstość zakażeń, nosicielstwa i dystrybucja genotypów HPV jest zróżnicowana i zależy od lokalizacji anatomicznej zakażenia, płci, wieku oraz rejonu geograficznego i populacji. Około 70% nowotworów szyjki macicy na świecie wywołują HPV 16 i 18 [5], a genotyp 16 dominuje we wszystkich HPV-zależnych nowotworach [1]. **W polskim materiale**

oceniono, że genotypy 16 i 18 odpowiadają za rozwój około 83% HPV-DNA pozytywnych nowotworów szyjki macicy a około 85% zaawansowanych stanów przedrakowych szyjki macicy jest etiologicznie związanych z zakażeniami HPV 16, 33, 31, 52, 45 i 58 [6]. Ocenia się, że na świecie 690 000 zachorowań na nowotwory w 2020 roku [7], a w Polsce około 3000 w 2015 roku [2] było związanych z zakażeniami HPV. Pośród chorób etiologicznie związanych z HPV, zdecydowanie największym problemem dla zdrowia publicznego w Polsce jest rak szyjki macicy ze względu na najwyższą zachorowalność wśród HPV-zależnych nowotworów oraz zagrożenie dla życia i zdrowia kobiet w młodym wieku. W Polsce nie ma oficjalnych rejestrów, ale ekstrapolując dane światowe [8] zachorowalność na kłykciny kończyste oraz nawracającą brodawczakowatość krtani, można oszacować odpowiednio na kilkadziesiąt tysięcy i kilkaset przypadków rocznie.

SZCZEPIONKI PROFILAKTYCZNE PRZECIWKO HPV

Obecnie w większości krajów świata oraz w Polsce zarejestrowane są trzy szczepionki. W skład wszystkich wchodzi cząsteczki wirusopodobne (VLPs, *virus-like particles*) zbudowane z oczyszczonego białka głównego kapsydu wirusowego L1, produkowanego drogą rekombinacji DNA oraz adiuwanty. Szczepionki nie zawierają żywych wirusów ani ich materiału DNA. **Szczepionki nie mogą wywołać zakażenia, a niezakaźne cząstki wirusopodobne zawarte w szczepionkach nie mają zdolności do replikacji.** Mechanizm działania szczepionek p-HPV polega na indukowaniu humoralnej odpowiedzi immunologicznej i obecności przeciwciał neutralizujących oraz ich aktywności w miejscu infekcji. Stężenia przeciwciał uzyskiwane po szczepieniu obniżają się wraz z odstępem czasu po szczepieniu, a następnie utrzymują się na stabilnym poziomie przez wiele lat, wielokrotnie przewyższając te notowane po naturalnej infekcji [9]. Szczepionki profilaktyczne p-HPV nie mają właściwości leczniczych, nie zmieniają przebiegu toczącego się zakażenia ani przebiegu klinicznego zmian chorobowych wywołanych przez wirusa. Dlatego dla uzyskania odporności poszczególnych osób oraz maksymalnego efektu populacyjnego powinny być podane osobom przed kontaktem z wirusem, czyli przed inicjacją seksualną. Z metaanalizy danych obejmujących 60 milionów zaszczepionych osób w okresie 8 lat obserwacji, największą skuteczność w zakresie prewencji stanów przednowotworowych dużego stopnia szyjki macicy oraz brodawek płciowych wykazano w grupie dziewczynek zaszczepionych do 19. roku życia (mniejszą, ale także istotną u kobiet do 29. r.ż.) [10]. Krótką charakterystykę zarejestrowanych szczepionek przedstawiono w tabeli 1.

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo szczepień jest kluczowym aspektem dla zapewnienia odpowiedniego bilansu korzyści do potencjalnych zagrożeń płynących z zastosowania tej formy profilaktyki w populacjach młodych, zdrowych osób. **Wszystkie trzy szczepionki p-HPV były poddane odpowiednim badaniom przedrejestracyjnym, przeszły pozytywną ocenę agencji rejestracyjnych w zakresie ich bezpieczeństwa i są przedmiotem stałego nadzoru porejestracyjnego** (szczepionki dwuwalentna – HPV2 i czterowalentna – HPV4 od ponad 15 lat, a dziewięciowalentna – HPV9 od 9 lat). Niepożądane odczyny poszczepienne (NOP) obserwowane w badaniach klinicznych po wszystkich trzech szczepionkach miały podobny profil i częstość występowania. W przypadku HPV4 najczęstszymi miejscowymi objawami poszczepiennymi były: ból (84%), rumień (< 25%) i obrzęk (25%) w miejscu podania, przy czym ból występował częściej niż po podaniu placebo (roztwór soli fizjologicznej – 49%; placebo zawierające aluminium – 75%). Objawy te występowały częściej po zastosowaniu HPV2 i HPV9 [8]. Przemijające stany podgorączkowe/gorączka są jedynym ogólnoustrojowym działaniem niepożądanym występującym częściej (> 10%) u szczepionych p-HPV niż u szczepionych placebo [8]. Do częstych, ale szybko ustępujących NOP po szczepieniach p-HPV należą bóle i zawroty głowy (>10%), bóle mięśniowo-stawowe, bóle brzucha, nudności i wymioty (częstość występowania 1–10%). Szczepieniom p-HPV, podobnie jak w przypadku innych szczepionek podawanych młodzieży, towarzyszyły także omdlenia, które są klasyfikowane jako psychogenna reakcja na wkłucie igły. Anafilaksja po szczepieniach p-HPV występuje z podobną częstością jak po podaniu innych szczepionek. Dane na temat bezpieczeństwa szczepień p-HPV zgromadzono u osób od 9. roku życia i są one nadal zbierane i analizowane, wzorem innych szczepionek profilaktycznych [11].

W doniesieniach porejestracyjnych sugerowano związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy szczepieniami p-HPV a wystąpieniem między innymi zespołu Guillaina-Barrégo, zespołu złożonego bólu regionalnego (CRPS, *complex regional pain syndrome*), zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej (POTS, *postural orthostatic tachycardia syndrome*), przedwczesnej niewydolności jajników (POI, *premature ovarian insufficiency*) czy chorób autoimmunologicznych. Z powodu tych doniesień i związanych z nimi medialnych kontrowersji, szczepionki p-HPV należą do najwnikliwiej przebadanych i ciągle monitorowanych pod względem bezpieczeństwa. Dotychczas żadne z podejrzeń nie znalazło potwierdzenia w analizach przeprowadzonych w dużych populacjach zaszczepionych [12–14]. Pozostają jednak przedmiotem dalszych obserwacji i debat [15–17]. W analizie bezpieczeństwa HPV4 obejmującej dane łącznie z badań klinicznych oraz z baz danych, w 9-letnim okresie poreje-

Tabela 1. Charakterystyka zarejestrowanych szczepionek profilaktycznych przeciwko HPV (w kolejności rejestracji w Europie)

Nazwa handlowa	Gardasil (uprzednio Silgard)	Cervarix	Gardasil 9
Rejestracja w Europie Skład 1 dawki (0,5 ml)	2006 20 µg białka L1 HPV 6, 40 µg białka L1 HPV 11, 40 µg białka L1 HPV 16, 20 µg białka L1 HPV 18, adsorbowane na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforano- siarczanie glinu (0,225 mg Al)	2007 20 µg białka L1 HPV 16 20 µg białka L1 HPV 18 z adiuwantem AS04	2015 30 µg białka L1 HPV 6, 40 µg białka L1 HPV 11, 60 µg białka L1 HPV 16, 40 µg białka L1 HPV 18, 20 µg białka L1 HPV 31, 20 µg białka L1 HPV 33, 20 µg białka L1 HPV 45, 20 µg białka L1 HPV 52, 20 µg białka L1 HPV 58, adsorbo- wane na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforanosiarczenie glinu (0,5 mg Al)
Wskazania do stosowania	Zapobieganie wystąpieniu: zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych)	Profilaktyka zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu	Czynne uodparnianie przeciwko zmianom przednowotworowym oraz rakowi szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu, brodawkom narządów płciowych (kłykcinom kończystym)
Dawkowanie	Osoby w wieku od 9 do 13 lat włącznie: Gardasil może zostać podany zgodnie z 2-dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 6 miesiącu). Jeżeli druga dawka jest podana wcześniej niż po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki, należy zawsze podać trzecią dawkę. Gardasil może być podany również w innym schemacie – 3-dawkowym (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu). Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku. Osoby w wieku 14 lat i starsze: Gardasil należy podawać zgodnie z 3-dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu). Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku	Dorośli i młodzież od 15 lat: 3 dawki (po 0,5 ml) w 0., 1. i 6. miesiącu; jeśli konieczna jest elastyczność schematu szczepienia, druga dawka może zostać podana w okresie 1 do 2,5 miesiąca po podaniu pierwszej dawki, a trzecia dawka w okresie od 5 do 12 miesięcy po podaniu pierwszej dawki. Dzieci i młodzież w wieku 9 do 14 lat: 2 dawki (po 0,5 ml) – druga dawka podawana w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej dawki. Jeżeli druga dawka szczepionki zostanie podana przed upływem 5. miesiąca od pierwszej dawki, konieczne jest podanie trzeciej dawki szczepionki. Konieczność podania dawki przypominającej nie została ustalona	Pacjenci w wieku od 9 do 14 lat włącznie w chwili podania pierwszej dawki: Schemat 2-dawkowy (0, 6–12 miesięcy). Drugą dawkę należy podać pomiędzy 5. a 13. miesiącem po pierwszej dawce. Jeżeli druga dawka szczepionki zostanie podana wcześniej niż 5 miesięcy po pierwszej dawce, zawsze należy podać trzecią dawkę. Schemat 3-dawkowy (0, 2, 6 miesięcy). Drugą dawkę należy podać co najmniej miesiąc po pierwszej dawce, a trzecią dawkę należy podać co najmniej 3 miesiące po drugiej dawce. Wszystkie 3 dawki powinny być podane w ciągu 1 roku. Pacjenci w wieku 15 lat i starsi w chwili podania pierwszej dawki: Schemat 3-dawkowy (0, 2, 6 miesięcy). Drugą dawkę należy podać co najmniej miesiąc po pierwszej dawce, a trzecią dawkę należy podać co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie 3 dawki powinny być podane w ciągu 1 roku. Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Zaleca się, aby pacjenci, którzy otrzymali pierwszą dawkę szczepionki Gardasil 9, ukończyli cykl szczepień, stosując szczepionkę Gardasil 9. Nie określono, czy istnieje potrzeba podania dawki przypominającej
Sposób podania	Domięśniowo	Domięśniowo	Domięśniowo
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Osoby, u których po podaniu dawki szczepionki Gardasil wystąpiły objawy wskazujące na nadwrażliwość, nie powinny otrzymać kolejnych dawek szczepionki Gardasil	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Osoby, u których po wcześniejszym podaniu szczepionki Gardasil 9 lub Gardasil/Silgard wystąpiła nadwrażliwość, nie powinny otrzymać szczepionki Gardasil 9

stracyjnym, tylko omdlenia i miejscowe odczyny skórne miały związek ze szczepieniami [18]. W porównaniu do HPV4, po HPV9 notowano częstsze miejscowe NOP, ale częstość poważnych NOP była taka sama [19]. Szczepienie p-HPV nie jest zalecane u ciężarnych, niemniej jednak nie stwierdzono różnic w częstości występowania powikłań w ciąży u kobiet zaszczepionych i nieszczepionych p-HPV w okresie ciąży [20, 21].

Immunogenność

Immunogenność szczepionek p-HPV była oceniana w wielu badaniach klinicznych. Pomostowe badania poziomów przeciwciał stanowiły podstawę rejestracji szczepień u nastolatków (u których nie można było przeprowadzić badań w zakresie skuteczności) oraz 2-dawkowego schematu szczepień (miana przeciwciał nie niższe niż po zastosowaniu schematu 3-dawkowego) u młodych osób [9]. **Odsetki osób z serokonwersją po przyjęciu pełnego cyklu szczepień znacznie przekraczają 90%, a osiągane miana przeciwciał poszczepiennych wielokrotnie przewyższają stężenia obserwowane po naturalnej infekcji [9].** Najwyższe miana notuje się 4 tygodnie po ostatniej dawce, następnie stężenia przeciwciał osiągają plateau znacząco przekraczające poziomy po zakażeniu naturalnym [22]. Długość ochrony poszczepiennej jest prognozowana na kilkadziesiąt lat [23]. Nie ustalono dotychczas minimalnego poziomu przeciwciał zabezpieczającego przed zakażeniem ani konieczności i czasu podania dawki przypominającej.

Skuteczność

Skuteczność szczepionek oceniana w badaniach klinicznych zależała od wielu czynników, takich jak między innymi: aktualne lub przebyte zakażenie HPV, wiek i płeć osoby szczepionej, punkt końcowy (rodzaj, zaawansowanie, lokalizacja anatomiczna zmiany wywołanej zakażeniem HPV), czas obserwacji po szczepieniu [23–26]. **Najwyższą, sięgającą nawet 100%, skuteczność obserwowano w zakresie profilaktyki zaawansowanych stanów przedrakowych wywołanych szczepionkowymi genotypami HPV u osób bez wykładników aktualnego i uprzedniego zakażenia [23, 27, 28].** W przypadku HPV4 w połączonej analizie trzech badań klinicznych II/III fazy skuteczność w stosunku do śródnabłonkowych zmian dużego stopnia szyjki macicy (CIN2+), pochwy/sromu (VaIN/VIN 2+) wywołanych przez typy szczepionkowe 6, 11, 16, 18 oszacowano odpowiednio na 98,2% [95% CI (*confidence interval*): 93,3–99,8] oraz 100% (95% CI: 82,6–100) u kobiet HPV-DNA i seronegatywnych pod względem typów szczepionkowych [23]. W kohorcie kobiet bez wykładników uprzedniego/aktualnego zakażenia, skuteczność HPV2 w zapobieganiu HPV-16/18-zależnym zmianom CIN3+ i CIN2+ wyniosła odpowiednio 100% (95% CI: 85,5–100) [24] i 89,8% (95% CI:

39,5–99,5) [25]. **Skuteczność HPV2 w zapobieganiu CIN3+ wywołanych przez wszystkie genotypy HPV (także nie zawarte w szczepionce) wyniosła 93,2% (95% CI: 78,9–98,7) [24] u kobiet uprzednio niezakażonych.** Wysoką skuteczność HPV9 w zapobieganiu stanom chorobowym wywołanym przez HPV 31, 33, 45, 52, 58 wykazano w badaniach porównawczych z HPV4 [19]. Skuteczność HPV4 w zapobieganiu HPV-6/11/16/18-zależnym zmianom zewnętrznym narządów płciowych u młodych mężczyzn bez uprzednich wykładników zakażenia oceniono na 90,4% (95% CI: 69,2–98,1) [26], natomiast skuteczność w zapobieganiu zaawansowanym zmianom przedrakowym odbytu wyniosła 74,9% (95% CI: 8,8–95,4). Skuteczność HPV2 w zapobieganiu zakażeniom HPV 16/18, HPV 31/45, HPV 31/33/45 w obrębie jamy ustno-gardłowej osiągnęła odpowiednio 82,4% (95% CI: 47,3–94,1), 75,3% (95% CI: 12,7–93,0) oraz 69,9% (95% CI: 29,6–87,1) [29].

Efekty populacyjne

Wysoka skuteczność szczepień p-HPV w badaniach klinicznych w zakresie redukcji częstości zakażeń HPV i ich manifestacji klinicznych ma wpływ na redukcję częstości zakażeń i chorób związanych z HPV, co obliczono nie tylko w modelach [30], ale wykazano już w metaanalizach badań populacyjnych [10]. **Opublikowane ostatnio dane angielskie wskazują na zmniejszenie ryzyka zachorowania na inwazyjnego raka szyjki macicy i CIN3 odpowiednio o 87% (95% CI: 72–94) i 97% (95% CI: 96–98) u dziewcząt zaszczepionych w wieku 12–13 lat [31].** Prawie 90-procentową redukcję zachorowalności na raka szyjki macicy odnotowano ostatnio także wśród szwedzkich dziewcząt zaszczepionych przed 17. rokiem życia [32]. W Danii, po wdrożeniu populacyjnych, bezpłatnych szczepień p-HPV, odnotowano istotny spadek zachorowalności na raka szyjki macicy, szczególnie w populacji, która otrzymała szczepienia przed 16. rokiem życia [33]. Skuteczność HPV4 w zapobieganiu kłykcinom kończystym na poziomie populacyjnym oceniono na 74% (95% CI: 68–79) w regionie Walencji [34]. Osiem lat po wprowadzeniu populacyjnych szczepień p-HPV w Australii stwierdzono zmniejszenie częstości występowania porodów przedwczesnych (3,2%; 95% CI: 1,1–5,3) oraz urodzeń noworodków z niską masą urodzeniową (9,8%; 95% CI: 8,2–11,4), co może być związane ze zmniejszeniem częstości zabiegów resekcyjnych z na szyjce macicy u młodych kobiet [35]. Po wdrożeniu populacyjnych, bezpłatnych szczepień p-HPV przed 16. rokiem życia, odnotowano odpowiednio 85% i 78% zmniejszenie ryzyka zachorowania na śródnabłonkową neoplazję dużego stopnia pochwy i sromu w analizie obejmującej ponad 500 000 kobiet [36]. Wykazanie skuteczności szczepionek p-HPV w redukcji zachorowalności na rzadziej występujące HPV-zależne nowotwory: głowy

i szyi, sromu i pochwy oraz inne zmiany chorobowe, jak nawracająca brodawczakowatość krtani będzie wymagała dłuższych obserwacji i dużych kohort badanych osób. Dotychczas wykazano prawie 90-procentową redukcję zakażeń HPV 16/18/6/11 w zakresie jamy ustnej u szczepionych względem nieszczepionych młodych Amerykanów [37].

SZCZEPIENIA PRZECIWKO HPV W SZCZEGÓLNYCH KOHORTACH I SYTUACJACH KLINICZNYCH

Niedobory odporności, między innymi w przebiegu zakażeń HIV i stosowania leków immunosupresyjnych są najsilniejszym znanym czynnikiem ryzyka nabycia, utrzymywania się i progresji zakażeń HPV do zmian chorobowych (stanów przedrakowych, nowotworów, zmian brodawkowatych) [38–40]. Wydaje się więc, iż osoby immunoniekompetentne mogą odnieść korzyści ze szczepień przeciwko HPV chociaż brakuje wyników dużych, prospektywnych badań w tym zakresie.

Chociaż szczepionki profilaktyczne nie mają efektu terapeutycznego to pojawiło się jednak szereg dowodów świadczących o niższym odsetku nawrotów zmian przedrakowych szyjki macicy u kobiet szczepionych p-HPV niż u nieszczepionych [41–43]. Z obserwacji części autorów niniejszego stanowiska wynika, iż Polki diagnozowane i leczone z powodu stanów przedrakowych szyjki macicy są grupą chętnie poddającą się szczepieniom p-HPV. Kobiety te bardzo często pytają prowadzących leczenie ginekologów także o możliwość szczepienia swoich dzieci. Częściowa refundacja daje dodatkową możliwość wykorzystania potencjału szczepień w tej grupie pacjentek.

ZALECENIA INNYCH ORGANIZACJI I TOWARZYSTW

Dzięki bardzo korzystnym danym z badań klinicznych odnośnie do immunogenności, skuteczności i bezpieczeństwa szczepień p-HPV oraz rejestracji pierwszej szczepionki w 2006 roku, począwszy od 2007 roku szczepienia p-HPV uzyskiwały rekomendacje opiniotwórczych towarzystw i organizacji oraz zaczęły być wdrażane do programów immunizacji w szeregu krajów na świecie. Polska dotychczas nie znalazła się w gronie niemal 90% krajów o wysokim dochodzie według klasyfikacji Banku Światowego, które wdrożyły szczepienia przeciwko HPV do krajowych PSO [44]. **Ogłoszona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, World Health Organization) w 2020 roku Globalna Strategia na Rzecz Przyspieszenia Eliminacji Raka Szyjki Macicy jako Problemu Zdrowia Publicznego, wśród trzech kluczowych celów zakłada pełne zaszczepienie 90% populacji dziewcząt do 15. roku życia do 2030 roku [42].** Kluczowe zapisy

wcześniejszego stanowiska WHO z 2017 roku brzmią następująco: 1) szczepienia p-HPV powinny być wdrożone do krajowych programów immunizacji, 2) priorytetem jest profilaktyka raka szyjki macicy, 3) szczepienia p-HPV powinny być realizowane u dziewcząt przed inicjacją seksualną, 4) szczepienia powinny być realizowane jako element skoordynowanej strategii obejmującej między innymi edukację w zakresie zagrożeń zakażeniami HPV, szkolenia personelu medycznego oraz informację dla kobiet w zakresie badań przesiewowych, 5) priorytetową kohortą dla szczepień są dziewczęta pomiędzy 9. a 14. rokiem życia, 6) szczepienie drugorzędowych grup docelowych (dziewcząt > 15. r.ż. oraz chłopców) zaleca się, tylko jeśli jest wykonalne, efektywne kosztowo i nie powoduje ograniczeń środków finansowych na szczepienia kohorty priorytetowej oraz programy badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy [8]. Stanowisko Europejskiego Centrum Prewencji i Kontroli Chorób z 2020 roku poświęcone jest głównie szczepieniu osób z HIV, chłopców oraz wprowadzeniu HPV9 [45]. Wśród kluczowych wniosków wskazuje między innymi na: 1) skuteczność HPV9 w profilaktyce zakażeń i zmian związanych z HPV 31, 33, 45, 52 i 58 (wysoka jakość danych) oraz HPV 6, 11, 16, 18 (dane pośrednie, umiarkowana jakość) 2) brak bezpośrednich danych w zakresie skuteczności HPV2 u mężczyzn (dowody na jej wysoką immunogenność), 3) wysoką zależność efektywności kosztowej od priorytetów i lokalnej sytuacji w danym kraju (jeśli priorytetem jest profilaktyka raka szyjki macicy najbardziej efektywną kosztową strategią jest maksymalne objęcie szczepieniami dziewcząt; szczepienie chłopców może poprawiać efektywność kosztową przy niskim objęciu kohort dziewczynek; powszechne szczepienia dziewcząt i chłopców zaleca się jeśli celem jest profilaktyka różnych konsekwencji zakażeń HPV). Amerykański Komitet Doradczy ds. Immunizacji: 1) zaleca rutynowe szczepienie 11–12-letnich osób oraz szczepienia uzupełniające osób niezaszczepionych do 26. roku życia, 2) wskazuje na minimalne korzyści dla zdrowia publicznego płynące ze szczepienia osób pomiędzy 26. a 45. rokiem życia i zaleca podejmowanie łączonych (lekarz-pacjent) decyzji w tym zakresie, gdyż w indywidualnych sytuacjach osoby te mogą odnieść korzyści ze szczepienia [46]. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030 w Polsce zakłada rozpoczęcie procesu szczepień dziewcząt i chłopców odpowiednio w 2021 i 2026 roku oraz zaszczepienie minimum 60% nastolatków do roku 2028 i przewiduje także konieczność przeprowadzenia kampanii informacyjnej na temat korzyści płynących ze szczepień p-HPV [47]. Szczepionki p-HPV posiadają rekomendacje Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [48, 49] i według stanowiska ekspertów z 2020 roku powinny stanowić integralny element kompleksowej profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce [50].

POLSKIE REKOMENDACJE W ZAKRESIE SZCZEPIEŃ PRZECIWKO HPV

Dotychczasowe stanowiska polskich towarzystw naukowych w sprawie szczepień p-HPV mają już ponad 10 lat. Podkreślono w nich, iż szczepienia profilaktyczne powinny być praktyką komplementarną do prowadzonego regularnie skriningu cytologicznego [51]. Wskazano także na ważną rolę pediatrów i lekarzy rodzinnych w edukacji i profilaktyce pierwotnej raka szyjki macicy w Polsce [52].

SAMORZĄDOWE PROGRAMY SZCZEPIEŃ PRZECIWKO HPV W POLSCE I DOŚWIADCZENIA Z NICH PŁYNĄCE

Szczepienia p-HPV w latach 2010–2017 były najczęściej realizowanymi programami samorządowymi pozytywnie zaopiniowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (aktualnie Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji). Jednak ogólny stopień zaszczepienia docelowej populacji dziewcząt był bardzo niski i w latach 2015–2017 wynosił zaledwie 1–1,5%. Najwięcej szczepień w tym okresie przeprowadzono w województwach dolnośląskim, pomorskim, śląskim, wielkopolskim i mazowieckim (63% spośród wszystkich w Polsce). W 2017 roku szczepienia p-HPV refundowały 223 samorządy, w tym 9 także dla chłopców. **W ciągu 10 lat działalności programów samorządowych zaszczepiono około 180 tysięcy dziewczynek.** Wyszczepialność zależała od regionu Polski – wyższa na zachodzie niż na wschodzie kraju – średnio około 55% uprawnionych [53]. W 12 edycjach wrocławskiego programu szczepień p-HPV, w latach 2010–2021, zaszczepiono średnio 75,2% trzynastoletnich uczennic/uczniów ($n = 16\,301$). Szczepienia uczennic były wykonywane w poradniach rejonowych. Realizacji programu corocznie towarzyszyły kompleksowe działania edukacyjne skierowane do rodziców, uczniów obojga płci, nauczycieli, lekarzy oraz pielęgniarek z punktów szczepień. W spotkaniach edukacyjnych wzięło udział 28 632 rodziców (średnio 60%) oraz 33 949 uczniów (średnio 70%). W pierwszych 5 latach średni odsetek zaszczepionych wynosił 83% [54]. W okresie szczytowego nasilenia medialnej propagandy antyszczepionkowej i emisji filmu „Vaxxed” przypadającym na edycje programu w 2016/17 i 2017/18 odsetek zaszczepionych spadł do krytycznego poziomu 62%. Przeprowadzono badania wśród rodziców, uczniów i pielęgniarek szczepiących. Wykazano, że pielęgniarki, uczestniczące w programie nie były wystarczająco świadome swojej roli w budowaniu akceptacji szczepień ochronnych. Wśród determinant wątpliwości dotyczących szczepienia przeciwko HPV wśród wrocławian wykazano przede wszystkim strach przed działaniami niepożąda-

nymi szczepień oraz brak zaufania wobec skuteczności szczepienia. W odróżnieniu od wyników badań nad wątpliwościami dotyczącymi szczepienia HPV z innych krajów, badani wrocławianie nie zgłaszali obawy związanej z rzekomym promowaniem promiskuityzmu na skutek szczepienia [55]. Wprowadzono zmiany w programach edukacyjnych, które poszerzono o elementy treningu z zakresu umiejętności komunikacji z pacjentem i zintensyfikowano monitorowanie zjawiska wątpliwości dotyczących szczepienia p-HPV. Zmiany te zaowocowały ponownym wzrostem wyszczepialności do satysfakcjonującego poziomu 70% [56]. Podobne wnioski płyną z programów szczepień w Europie i USA. **Największe odsetki zaszczepionych w docelowej populacji osiągnięto poprzez szczepienia organizowane w szkołach w ramach zorganizowanych programów [57], w połączeniu ze spójnymi rekomendacjami lekarskimi i prowadzeniem publicznej edukacji [58, 59].**

ZALECENIA DLA POLSKI

1. Szczepienia profilaktyczne p-HPV powinny stanowić integralną część kompleksowej profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce. Umożliwiają one także zmniejszenie zachorowalności na inne stany chorobowe związane etiologicznie z zakażeniami HPV
2. Priorytetową grupę docelową dla szczepień p-HPV stanowią dziewczęta w wieku 11–13 lat.
3. W następnej kolejności szczepieniami powinny zostać objęte dziewczęta powyżej 13. roku życia oraz chłopcy w wieku 11–13 lat.
4. Należy dążyć do jak najszybszego docelowego objęcia bezpłatnymi szczepieniami p-HPV nastolatków w wieku 11–13 lat w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO).
5. Populacyjne szczepienia przeciwko HPV powinny być realizowane docelowo w ramach obowiązujących, sprawdzonych, rozwiązań organizacyjnych w PSO w celu jak najszerzego objęcia docelowych kohort.
6. Kwalifikacja do szczepienia p-HPV nie różni się od innych szczepień. Zgodnie z ogólnymi zaleceniami jedynym trwałym, bezwzględnym przeciwwskazaniem do dalszego wykonywania szczepień ochronnych w tym p-HPV jest reakcja anafilaktyczna, która wystąpiła po poprzedniej dawce szczepionki lub podaniu jakiegokolwiek jej składnika. Łagodne lub umiarkowane odczyny po podaniu poprzedniej dawki szczepionki, takie jak ból, zaczerwienienie czy obrzęk w miejscu podania, niewielka lub umiarkowana gorączka po poprzedniej dawce szczepionki, nie stanowią przeciwwskazań do szczepienia. Nie ma potrzeby wykonywać testu ciężarowego. Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie ma wpływu na odpowiedź immunologiczną. Do przeciw-

- wskazań czasowych/względnych należą: ostra choroba o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu, niezależnie od tego czy przebiega z gorączką czy bez, na przykład angina paciorkowcowa, grypa, ostre zapalenie oskrzeli czy ostra biegunka. Ponadto przeciwwskazaniem czasowym względny jest zaostrzenie przewlekłego procesu chorobowego. W tych przypadkach szczepienie odracza się do czasu ustąpienia ostrych objawów chorobowych, a w chorobach przewlekłych do uzyskania remisji i ustabilizowania się stanu pacjenta.
7. Szczepionki p-HPV można podawać jednocześnie lub w dowolnych odstępach czasu z innymi szczepionkami, ale w inne miejsce – na przykład przeciwległe ramię, albo z minimalnym odstępem 2,5 cm od miejsca podania pierwszej szczepionki. Zbadano i wykazano bezpieczeństwo jednoczesowego podawania szczepionek p-HPV ze szczepionkami przeciwko krztuścowi, błonicy, tężcowi, inaktywowaną szczepionką przeciwko polio, szczepionkami przeciwko zapaleniom wątroby typu A i B, meningokokom, COVID-19. Ze względu na podawanie szczepionki p-HPV nastolatkom, często w ramach akcji szczepień całych grup młodzieży, może pojawić się NOP pod postacią omdlenia, które w tym przypadku jest wywołane przez ból lub niepokój. Osoby, które zemdląły, mogą upaść i zranić się, jeśli nie będą siedzieć lub leżeć w momencie utraty przytomności. Wykazano, że podawanie pacjentom napoju, przekąski, zapewnienie o bezpieczeństwie procedury oraz szczepienie w pozycji leżącej lub siedzącej zapobiega omdleniom związanym z zabiegiem szczepienia. Ponadto pacjenci powinni być obserwowani przez 30 minut po szczepieniu. Jeżeli pacjent zemdleje po szczepieniu, powinien być obserwowany przez personel medyczny do czasu odzyskania przytomności (zwykle w ciągu kilku minut), aby było możliwe określenie ewentualnego dalszego postępowania medycznego.
 8. W celu osiągnięcia optymalnych efektów populacyjnych w przypadku konieczności wyboru jednego produktu do realizacji szczepień w ramach PSO, wybór szczepionki powinien być dokonany na podstawie niezależnej analizy farmakoekonomicznej uwzględniającej między innymi dane z badań klinicznych w zakresie skuteczności wobec kluczowych punktów końcowych, cenę szczepionki osiągniętą w przetargu/konkursie oraz dystrybucję genotypów HPV w zmianach chorobowych w Polsce.
 9. Osoby starsze niż planowane do objęcia bezpłatnymi szczepieniami w ramach PSO mogą także odnieść korzyści ze szczepień przeciwko HPV i powinny być szczepione zgodnie z zapisami charakterystyki produktów leczniczych dla wszystkich trzech zarejestrowanych szczepionek.
 10. Szczepienia p-HPV należy zalecać kobietom diagnozowanym i leczonym z powodu stanów przedrakowych szyjki macicy, gdyż mogą one odnieść korzyści w postaci niższego ryzyka nawrotu zmian chorobowych.
 11. Niezmiernie istotnym elementem realizacji szczepień p-HPV są działania edukacyjne w populacjach docelowych dla szczepień oraz ich opiekunów, dla personelu medycznego oraz całego społeczeństwa, które powinny być prowadzone zarówno centralnie (kampanie medialne etc.), regionalnie/lokalnie (konferencje naukowo-szkoleniowe, działalność edukacyjno-informacyjna producentów etc.) oraz indywidualnie (w poradniach i gabinetach) w celu maksymalnego przekazu rzetelnych informacji dotyczących korzyści płynących ze szczepień p-HPV.
- Najczęściej zadawane pytania i odpowiedzi w zakresie szczepień przeciwko HPV zostaną opublikowane na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej.

Konflikt interesów

AN – udział w radzie doradczej, wykłady, przygotowanie raportu naukowego (GSK); RJ – grant (GSK), opinia na temat szczepionki Cervarix dla Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; LS – wykłady i udział w badaniach klinicznych (GSK, MSD); MB – brak konfliktu interesów; TJ – brak konfliktu interesów; JK – brak konfliktu interesów; AMM – udział w radzie doradczej (MSD); ANO – udział w radzie doradczej, wykłady (GSK, MSD); JP – brak konfliktu interesów; WS – brak konfliktu interesów; PS – brak konfliktu interesów; MS – wykłady (MSD); JW – udział w badaniach klinicznych szczepionek HPV, udział w radzie doradczej (GSK, Pfizer, MSD)

Finansowanie

Powstanie niniejszych rekomendacji nie było finansowane z żadnych zewnętrznych źródeł, a autorzy nie otrzymali wynagrodzenia za ich przygotowanie.

Oświadczenie autorów

Ze względu na interdyscyplinarność poruszanej problematyki oraz w celu dotarcia do jak największej rzeszy odbiorców tekst niniejszych rekomendacji zgłoszono jednocześnie do druku w następujących czasopismach: „Ginekologia Polska”, „Ginekologia i Perinatologia Praktyczna”, „Lekarz POZ”, „Family Medicine & Primary Care Review”, „Onkologia po Dyplomie”, „Pediatria Polska”, „Przegląd Pediatryczny”.

Abstract

Several hundred million people are infected with genital genotypes of the human papillomavirus (HPV) annually in the world. The infections transmitted mainly through sexual routes are usually asymptomatic, but can lead to the development of cervical, vulvar, vaginal, anal, penile cancers, some head and neck cancers and genital warts (condylomas). The fraction HPV-related cancers ranges from nearly 100% in the case of cervical cancer to several/over a dozen percent in the case of other cancers and diseases. There are no effective drugs against HPV, but prophylactic HPV vaccines are available free of charge in immunization programmes in many countries around the world. In Poland, HPV vaccinations have so far been executed out on the pocket or in free-of-charge, local-governmental prevention programmes, but the vaccination coverage of the target population does not exceed 10%. From November 2021, one of the vaccines is available with a 50% reimbursement, work is underway to reimburse the next ones, and the National Oncology Strategy assumes the implementation of the HPV immunization programmes and vaccination of 60% of the teen population by 2028. Three prophylactic HPV vaccines are registered. All of them are safe and their effectiveness in the prevention of diseases caused by vaccine genotypes reaches almost 100%, provided that full post-vaccination immunity is obtained before the contact with the virus. Girls aged 11–13 are the priority target cohort for HPV vaccination in Poland. The implementation of routine, free-of-charge HPV immunization in the Preventive Immunization Programme (PIP) for all adolescents should be pursued. Persons over the age of 13 may also benefit from HPV vaccination and should be vaccinated according to product specifications. In addition to free access under the PIP, the key element for the success of the implementation of HPV vaccinations in Poland will be the education of medical personnel and parents of adolescents to be vaccinated.

Key words: human papillomavirus; prophylactic vaccination; cervical cancer

Gin. Perinat. Prakt. 2022; 7, 2: 81–91

Piśmiennictwo

1. <https://hpvcentre.net/>. (20.10.2021).
2. <https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/przegladowe/186457,-co-wiadomo-o-populacyjnych-efektach-szczepien-przeciwko-hpv>. (20.10.2021).
3. de Martel C, Plummer M, Vignat J, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017; 141(4): 664–670, doi: [10.1002/ijc.30716](https://doi.org/10.1002/ijc.30716), indexed in Pubmed: [28369882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369882/).
4. Robenek M, Olejek A, Witek L, Augusciak-Duma A, Drozdowska B, Gabriel I. Presence of human papilloma virus in Caucasian women living in the central Europe diagnosed with vulvar intraepithelial neoplasia. *Ginek Pol*. 2020;91(4):181-184. doi: [10.5603/GP.a2020.0035](https://doi.org/10.5603/GP.a2020.0035).
5. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010; 11(11): 1048–1056, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70230-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70230-8), indexed in Pubmed: [20952254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20952254/).
6. Nowakowski A, de Souza SC, Jach R, et al. HPV-type distribution and reproducibility of histological diagnosis in cervical neoplasia in Poland. *Pathol Oncol Res*. 2015; 21(3): 703–711, doi: [10.1007/s12253-014-9877-4](https://doi.org/10.1007/s12253-014-9877-4), indexed in Pubmed: [25547828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25547828/).
7. https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-pie?mode=2&-sex=0&population=who&continent=0&country=0&population_group=0&cancer=0&key=attr_cases&lock_scale=0&pie_mode=1&nb_results=5. (20.10.2021).
8. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record*. 2017; 92(19): 241–268.
9. Stanley M. HPV vaccines: alternative dosage schedules. *Expert Rev Vaccines*. 2019; 18(12): 1309–1316, doi: [10.1080/14760584.2019.1704261](https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1704261), indexed in Pubmed: [31847625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31847625/).
10. Drolet M, Bénard É, Pérez N, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2019; 394(10197): 497–509, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3).
11. Gidengil C, Goetz MB, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021; 39(28): 3696–3716, doi: [10.1016/j.vaccine.2021.03.079](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.079), indexed in Pubmed: [34049735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34049735/).
12. Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barre syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*. 2017; 35(13): 1729–1732, doi: [10.1016/j.vaccine.2017.01.076](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.076), indexed in Pubmed: [28245941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28245941/).
13. Hviid A, Thorsen NM, Valentiner-Branth P, et al. Association between quadrivalent human papillomavirus vaccination and selected syndromes with autonomic dysfunction in Danish females: population based, self-controlled, case series analysis. *BMJ*. 2020; 370: m2930, doi: [10.1136/bmj.m2930](https://doi.org/10.1136/bmj.m2930), indexed in Pubmed: [32878745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32878745/).
14. Barboi A, Gibbons CH, Axelrod F, et al. American Autonomic Society, American Autonomic Society. Human papillomavirus (HPV) vaccine and autonomic disorders: a position statement from the American Autonomic Society. *Clin Auton Res*. 2020; 30(1): 13–18, doi: [10.1007/s10286-019-00608-w](https://doi.org/10.1007/s10286-019-00608-w), indexed in Pubmed: [31475305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475305/).

15. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. EMA's mishandling of an investigation into suspected serious neurological harms of HPV vaccines. *BMJ Evid Based Med.* 2022; 27(1): 7–10, doi: [10.1136/bmjebm-2020-111470](https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111470), indexed in Pubmed: [33514652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33514652/).
16. Tatang C, Arredondo Bisonó T, Bergamasco A, et al. Human Papillomavirus Vaccination and Premature Ovarian Failure: A Disproportionality Analysis Using the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Drugs Real World Outcomes.* 2022; 9(1): 79–90, doi: [10.1007/s40801-021-00271-6](https://doi.org/10.1007/s40801-021-00271-6), indexed in Pubmed: [34510402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34510402/).
17. Bonaldo G, Vaccheri A, D'Annibali O, et al. Safety profile of human papilloma virus vaccines: an analysis of the US Vaccine Adverse Event Reporting System from 2007 to 2017. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85(3): 634–643, doi: [10.1111/bcp.13841](https://doi.org/10.1111/bcp.13841), indexed in Pubmed: [30569481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30569481/).
18. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34(9): 983–991, doi: [10.1097/INF.0000000000000793](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000793), indexed in Pubmed: [26107345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26107345/).
19. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med.* 2015; 372(8): 711–723, doi: [10.1056/NEJMoa1405044](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405044), indexed in Pubmed: [25693011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25693011/).
20. Goss MA, Lievano F, Buchanan KM, et al. Final report on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine.* 2015; 33(29): 3422–3428, doi: [10.1016/j.vaccine.2015.04.014](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.04.014), indexed in Pubmed: [25869893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25869893/).
21. Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, et al. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 2017; 376(13): 1223–1233, doi: [10.1056/NEJMoa1612296](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612296), indexed in Pubmed: [28355499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28355499/).
22. Schwarz TF, Huang LM, Lin TY, et al. Long-term immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in 10- to 14-year-old girls: open 6-year follow-up of an initial observer-blinded, randomized trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(12): 1255–1261, doi: [10.1097/INF.0000000000000460](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000460), indexed in Pubmed: [24978856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24978856/).
23. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009; 2(10): 868–878, doi: [10.1158/1940-6207.CAPR-09-0031](https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-09-0031), indexed in Pubmed: [19789295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19789295/).
24. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler C, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *The Lancet Oncology.* 2012; 13(1): 89–99, doi: [10.1016/s1470-2045\(11\)70286-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70286-8).
25. Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, et al. CVT Group. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine.* 2014; 32(39): 5087–5097, doi: [10.1016/j.vaccine.2014.06.038](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.06.038), indexed in Pubmed: [25018097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25018097/).
26. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011; 364(5): 401–411, doi: [10.1056/NEJMoa0909537](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909537), indexed in Pubmed: [21288094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21288094/).
27. Olsson SE, Restrepo JA, Reina JC, et al. Long-term immunogenicity, effectiveness, and safety of nine-valent human papillomavirus vaccine in girls and boys 9 to 15 years of age: Interim analysis after 8 years of follow-up. *Papillomavirus Res.* 2020; 10: 100203, doi: [10.1016/j.pvr.2020.100203](https://doi.org/10.1016/j.pvr.2020.100203), indexed in Pubmed: [32659510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32659510/).
28. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine.* 2020; 23: 100401, doi: [10.1016/j.eclinm.2020.100401](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100401), indexed in Pubmed: [32637895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32637895/).
29. Lehtinen M, Apter D, Eriksson T, et al. Effectiveness of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in reducing oropharyngeal HPV infections in young females-Results from a community-randomized trial. *Int J Cancer.* 2020; 147(1): 170–174, doi: [10.1002/ijc.32791](https://doi.org/10.1002/ijc.32791), indexed in Pubmed: [31736068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736068/).
30. Brisson M, Bénard É, Drolet M, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health.* 2016; 1(1): e8–ee17, doi: [10.1016/S2468-2667\(16\)30001-9](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30001-9), indexed in Pubmed: [29253379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29253379/).
31. Falcão M, Castañón A, Ndlela B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet.* 2021; 398(10316): 2084–2092, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)02178-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02178-4), indexed in Pubmed: [34741816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34741816/).
32. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1340–1348. doi:[10.1056/NEJMoa1917338](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917338).
33. Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, et al. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113(10): 1329–1335, doi: [10.1093/jnci/djab080](https://doi.org/10.1093/jnci/djab080), indexed in Pubmed: [33876216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33876216/).
34. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Díez-Domingo J, et al. Human papillomavirus vaccines effectiveness to prevent genital warts: A population-based study using health system integrated databases, 2009–2017. *Vaccine.* 2022; 40(2): 316–324, doi: [10.1016/j.vaccine.2021.11.062](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.062), indexed in Pubmed: [34865874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34865874/).
35. Yuill S, Egger S, Smith M, et al. Has Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Prevented Adverse Pregnancy Outcomes? Population-Level Analysis After 8 Years of a National HPV Vaccination Program in Australia. *J Infect Dis.* 2020; 222(3): 499–508, doi: [10.1093/infdis/jiaa106](https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa106), indexed in Pubmed: [32386228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32386228/).
36. Dehlendorff C, Baandrup L, Kjaer SK. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Vulvovaginal High-Grade Precancerous Lesions and Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113(7): 869–874, doi: [10.1093/jnci/djaa209](https://doi.org/10.1093/jnci/djaa209), indexed in Pubmed: [33377930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33377930/).
37. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *J Clin Oncol.* 2018; 36(3): 262–267, doi: [10.1200/JCO.2017.75.0141](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.0141), indexed in Pubmed: [29182497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29182497/).
38. Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, et al. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine.* 2012; 30 Suppl 5: F168–F174, doi: [10.1016/j.vaccine.2012.06.045](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.045), indexed in Pubmed: [23199960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23199960/).
39. Tanweer MS, Aljurf M, Savani BN, et al. Lower Genital Tract Precancer and Cancer in Hematopoietic Cell Transplant Survivors and the Role of HPV: A Systematic Review and Future Perspectives. *Clin Hematol Int.* 2019; 1(3): 142–153, doi: [10.2991/chi.d.190519.001](https://doi.org/10.2991/chi.d.190519.001), indexed in Pubmed: [34595424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34595424/).

40. Wielgos AA, Pietrzak B. Human papilloma virus-related premalignant and malignant lesions of the cervix and anogenital tract in immunocompromised women. *Ginekol Pol.* 2020;91(1):32-37. doi: [10.5603/GP.2020.0008](https://doi.org/10.5603/GP.2020.0008). PMID: [32039466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32039466/).
41. Gómez de la Rosa AG, Quesada López-Fe A, Vilar Chesa M, et al. Efficacy of Human Papillomavirus Vaccination 4 Years After Conization for High-Grade Cervical Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2021; 25(4): 287–290, doi: [10.1097/LGT.0000000000000625](https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000625), indexed in Pubmed: [34456270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34456270/).
42. Di Donato V, Caruso G, Petrillo M, et al. Adjuvant HPV Vaccination to Prevent Recurrent Cervical Dysplasia after Surgical Treatment: A Meta-Analysis. *Vaccines (Basel).* 2021; 9(5), doi: [10.3390/vaccines9050410](https://doi.org/10.3390/vaccines9050410), indexed in Pubmed: [33919003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33919003/).
43. Sand FL, Frederiksen K, Kjaer SK, et al. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int J Cancer.* 2020; 147(3): 641–647, doi: [10.1002/ijc.32752](https://doi.org/10.1002/ijc.32752), indexed in Pubmed: [31648368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31648368/).
44. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva, 2020.
45. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction. Stockholm, 2020.
46. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019; 68(32): 698–702, doi: [10.15585/mmwr.mm6832a3](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3), indexed in Pubmed: [31415491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31415491/).
47. Uchwała nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. w sprawie przyjęcia programu wieloletniego pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020-2030, Dz.U. 2019 poz. ; 969.
48. Rekomendacja nr 128/2021 z dnia 25 listopada 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Gardasil, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] we wskazaniu: zapobieganie wystąpienia u osób w wieku od 9 lat: zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV); brodawek narządów płciowych (kłykciny kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.
49. Rekomendacja nr 54/2021 z dnia 18 maja 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Cervarix, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u osób od ukończenia 9. roku życia.
50. Nowakowski A, Arbyn M, Turkot MH, et al. A roadmap for a comprehensive control of cervical cancer in Poland: integration of available solutions into current practice in primary and secondary prevention. *Eur J Cancer Prev.* 2020; 29(2): 157–164, doi: [10.1097/CEJ.0000000000000528](https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000528), indexed in Pubmed: [31517672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31517672/).
51. Bidziński M, Debski R, Kedzia W, et al. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego na temat profilaktyki raka gruczołowego szyjki macicy. *Ginekol Pol.* 2008; 79(10): 710–714.
52. Chybicka A, Jackowska T, Dobrzańska A, et al. Zalecenia grupy ekspertów dotyczące pierwotnej profilaktyki rakaszyjki macicy u dziewcząt i młodych kobiet. *Pediatr Pol* 2010; 85 (4): 360–370.
53. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Profilaktyka zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w ramach programów polityki zdrowotnej Warszawa. Raport w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów polityki zdrowotnej – materiały dla Rady Przejrzystości AOTMiT. Warszawa, 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT/19.10.29_raport_zalec_tech_n_art_48aa_profilaktyka_hpv.pdf (20.10.2021).
54. Wydział Zdrowia i Spraw Społecznych Urzędu Miejskiego Wrocławia. Wrocławski program profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego. <https://hvp.um.wroc.pl/?p=561> (20.10.2021).
55. Ludwikowska KM, Szenborn L, Krzyżanowska I, et al. Potrzeba, bezpieczeństwo oraz realizacja szczepień przeciwko HPV - perspektywa wrocławska. *Klin Pediatr.* 2018; 26(1): 26–30.
56. Ludwikowska KM, Biela M, Szenborn L. HPV vaccine acceptance and hesitancy - lessons learned during 8years of regional HPV prophylaxis program in Wrocław, Poland. *Eur J Cancer Prev.* 2020; 29(4): 346–349, doi: [10.1097/CEJ.0000000000000556](https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000556), indexed in Pubmed: [31770346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770346/).
57. Nguyen-Huu NH, Thilly N, Derrough T, et al. HPV Policy working group. Human papillomavirus vaccination coverage, policies, and practical implementation across Europe. *Vaccine.* 2020; 38(6): 1315–1331, doi: [10.1016/j.vaccine.2019.11.081](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.081), indexed in Pubmed: [31836255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836255/).
58. Brown B, Gabra MI, Pellman H. Reasons for acceptance or refusal of Human Papillomavirus Vaccine in a California pediatric practice. *Papillomavirus Res.* 2017; 3: 42–45, doi: [10.1016/j.pvr.2017.01.002](https://doi.org/10.1016/j.pvr.2017.01.002), indexed in Pubmed: [28720455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28720455/).
59. Facciola A, Visalli G, Orlando A, et al. Vaccine hesitancy: An overview on parents' opinions about vaccination and possible reasons of vaccine refusal. *J Public Health Res.* 2019; 8(1): 1436, doi: [10.4081/jphr.2019.1436](https://doi.org/10.4081/jphr.2019.1436), indexed in Pubmed: [30997357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30997357/).

Algorytm postępowania w przypadkach łożyska przodującego i/lub łożyska z nieprawidłową implantacją (PAS). Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników – 2022, cz. I i II

Placenta praevia and placenta accrete spectrum (PAS).
Guideline of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians – 2022,
part I and II

Mariusz Zimmer¹, Piotr Sieroszewski², Mirosław Wielgoś³, Krzysztof Czajkowski⁴,
Mariola Ropacka-Lesiak⁵, Hubert Huras⁶, Jarosław Kalinka², Tomasz Paszkowski⁷,
Przemysław Oszukowski⁸, Wojciech Cnota⁹, Sebastian Kwiatkowski¹⁰, Tomasz Fuchs¹,
Michał Pomorski¹, Anna Rosner-Tenerowicz¹, Aleksandra Zimmer-Stelmach¹

¹II Katedra i Klinika Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

²I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu w Łodzi

³I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁵Klinika Perinatologii i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

⁶Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

⁷III Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁸Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁹Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa, Wydziału Nauk o Zdrowiu w Katowicach,
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

¹⁰Klinika Położnictwa i Ginekologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Mając na uwadze coraz większą liczbę przypadków patologii ciąży z nieprawidłową lokalizacją i/lub implantacją łożyska, co wiąże się z ekstremalnie trudną sytuacją położniczą, grono ekspertów PTGiP w osobach:

prof. dr hab. n. med. Mariusz Zimmer
prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski
prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski
prof. dr hab. n. med. Mariola Ropacka-Lesiak
prof. dr hab. n. med. Hubert Huras
prof. dr hab. n. med. Jarosław Kalinka
prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski
prof. dr hab. n. med. Przemysław Oszukowski
dr hab. n. med. Wojciech Cnota
dr hab. n. med. Sebastian Kwiatkowski

dr hab. n. med. Tomasz Fuchs
dr hab. n. med. Michał Pomorski
dr n. med. Anna Rosner-Tenerowicz
dr n. med. Aleksandra Zimmer-Stelmach,
opracowało schemat zalecanego postępowania w przypadku podejrzenia/diagnozy patologii łożyska pod postacią łożyska przodującego oraz z nieprawidłową implantacją – spektrum łożyska wrastającego (PAS, *placenta accreta spectrum*).

Niniejszy algorytm, powstały na podstawie doświadczenia klinicznego ekspertów oraz dostępnej literatury, NIE STANOWI sam w sobie rekomendacji, a jedynie próbę usystematyzowania i ujednolicenia postępowania diagnostycznego, tak by, przy podejrzeniu, a następnie potwierdzeniu ww. patologii łożyska, możliwe było zaplanowanie bezpiecznego rozwiązania ciąży w ośrodkach

Adres do korespondencji: Mariusz Zimmer, II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu,
e-mail: mzimmer@op.pl

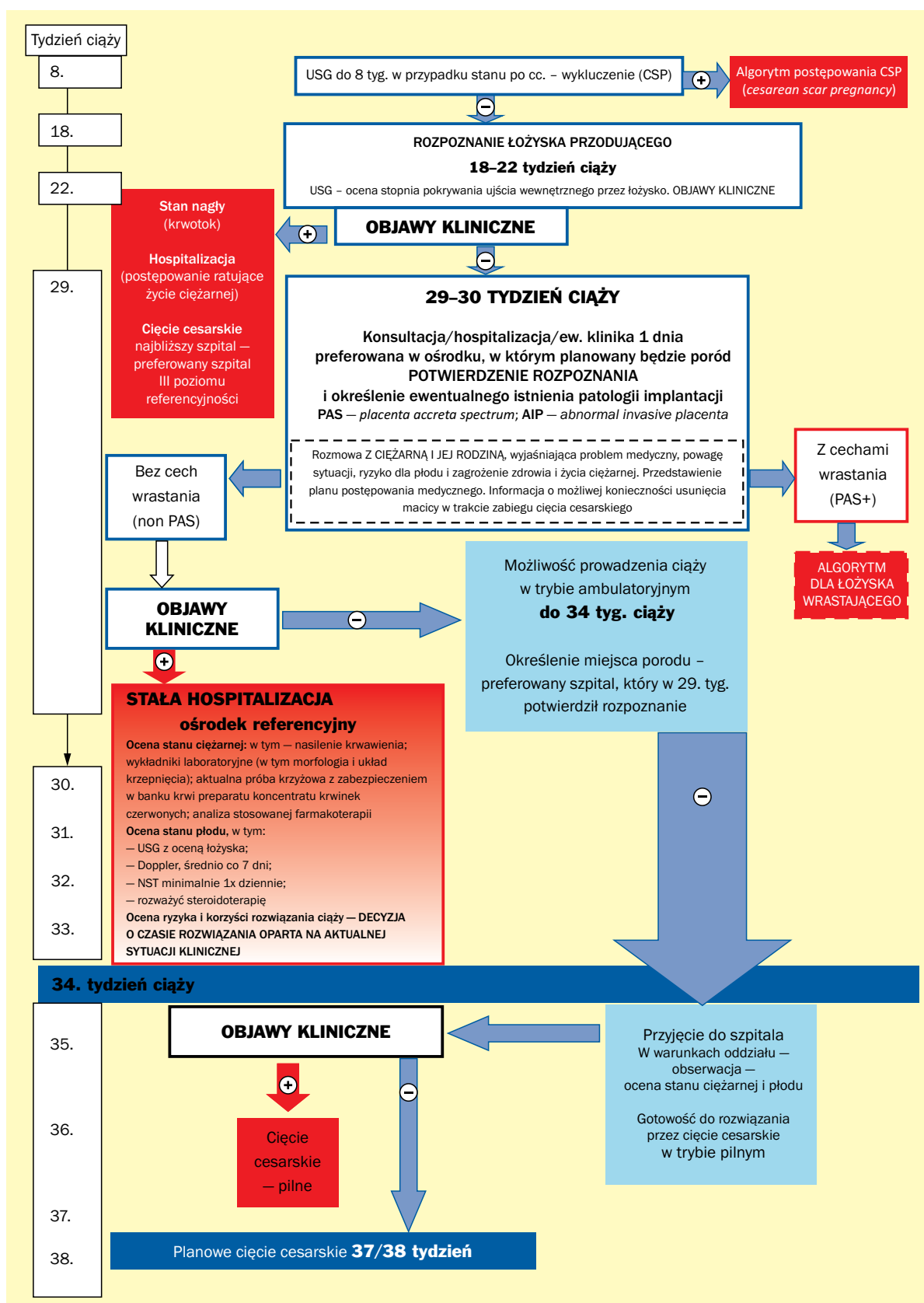
do tego przygotowanych, co ma na celu zarówno zwiększenie bezpieczeństwa pacjentki, płodu, jak i lekarzy położników-ginekologów, szczególnie tych pracujących w ośrodkach I i II st. referencyjności (ryc. 1 i 2).

Podkreślamy, że powyższe algorytmy są jedynie propozycją postępowania, schematem, który od lat sprawdza się w niektórych polskich ośrodkach klinicznych, co w ocenie ekspertów przekłada się na poprawę bezpieczeństwa okołoporodowego pacjentek, noworodków i lekarzy.

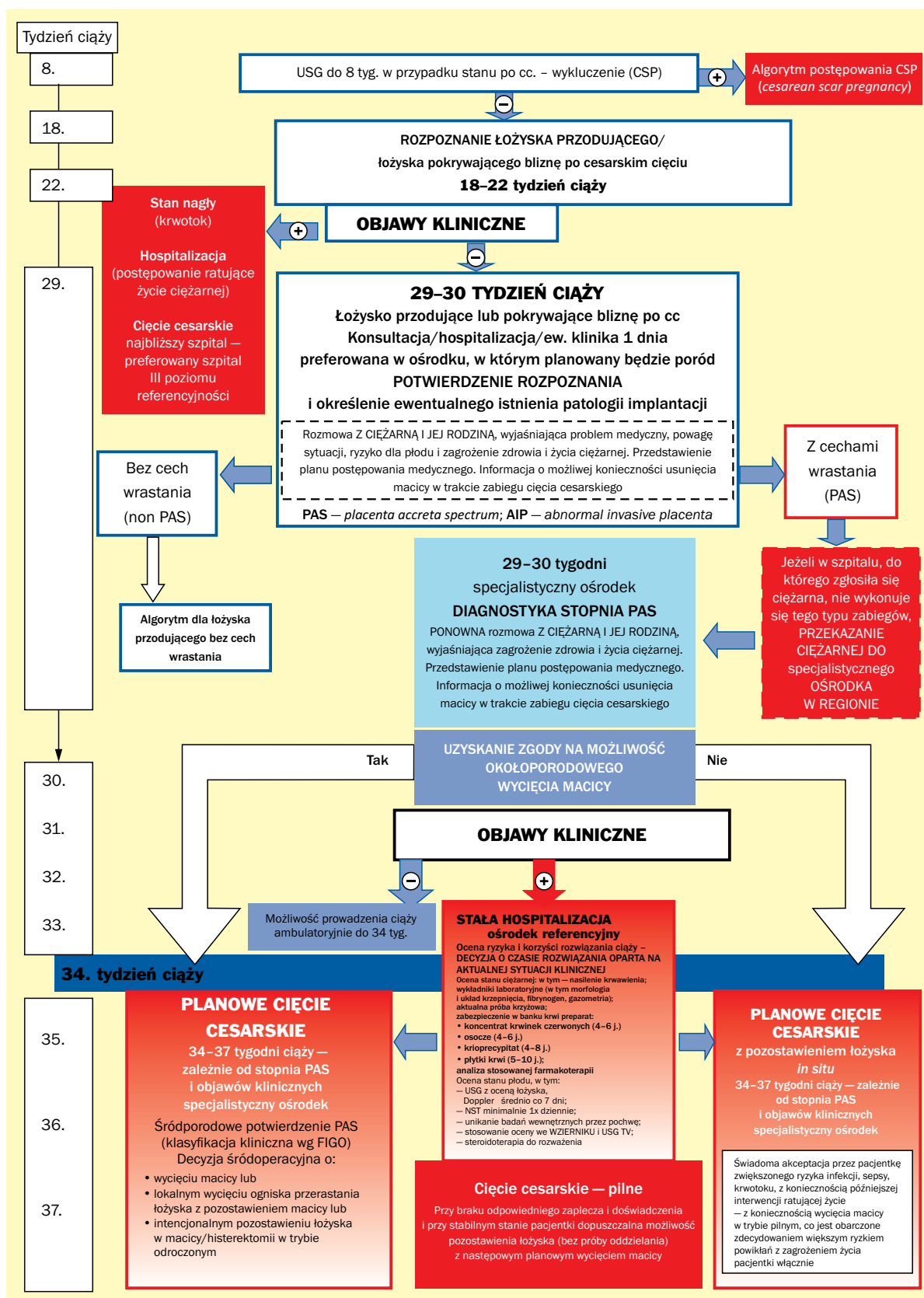
Powyższe algorytmy nadają kierunek postępowania i wszelkie modyfikacje, wynikające z indywidualnego i nietypowego przebiegu ciąży, są możliwe i zalecane do stosowania, zgodnie z aktualną sytuacją kliniczną i możliwościami diagnostycznymi i operacyjnymi ośrodka prowadzącego.

Prace nad polskimi Rekomendacjami dotyczącymi diagnostyki i leczenia łożyska przodującego oraz spektrum łożyska wrastającego już zostały rozpoczęte i mamy nadzieję, ugruntują tok myślenia zaproponowany w niniejszych algorytmach.

W imieniu ekspertów PTGiP prof. dr hab. n. med.
Mariusz Zimmer



Rycina 1. Algorytm postępowania w przypadku łożyska przodującego



Rycina 2. Algorytm postępowania w przypadku łożyska wrastającego

Schemat postępowania w skriningu podstawowym raka szyjki macicy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) – czerwiec 2022 roku

Cervical cancer screening guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians – June 2021

Mariusz Bidziński¹, Mariusz Zimmer², Krzysztof Czajkowski³, Mirosław Wielgoś⁴,
Robert Jach⁵, Rafał Stojko⁶, Hubert Wolski⁷, Kazimierz Pityński⁸,
Tomasz Paszkowski⁹, Paweł Knapp¹⁰, Michał Jeleń¹¹, Piotr Sieroszewski¹²

¹Klinika Ginekologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii – Państwowego Instytutu Badawczego

²II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

³II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁵Klinika Ginekologii Endokrynologicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁶Katedra i Oddział Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

⁷Instytut Medyczny, Państwowa Uczelnia Zawodowa w Nowym Targu, Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁸Katedra Ginekologii i Położnictwa Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
i Klinika Ginekologii i Onkologii CMUJ w Krakowie

⁹III Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

¹⁰Uniwersyteckie Centrum Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

¹¹Zakład Immunopatologii i Biologii Molekularnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

¹²I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Szanowne Koleżanki i Koledzy,
mamy przyjemność przedstawić aktualny algorytm postępowania w zakresie profilaktyki raka szyjki macicy powstały dzięki zaangażowaniu grona ekspertów.

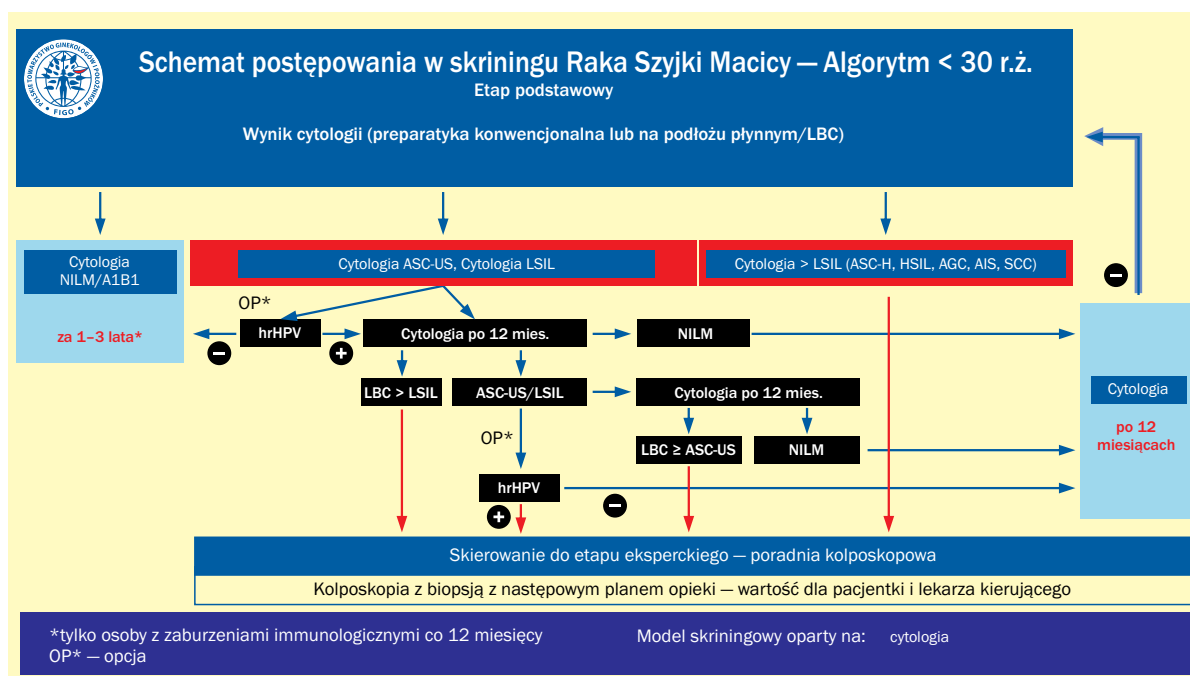
Prezentowany algorytm jest aktualizacją „Schematu postępowania w skriningu raka szyjki macicy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) – grudzień 2021”.

Nowoczesne narzędzia i techniki diagnostyczne, które pojawiły się w ciągu ostatnich kilku lat wymusiły aktualizację procedur w tym obszarze. Przystępując do pracy, zespół ekspertów podzielił zadania realizacyjne na dwa etapy.

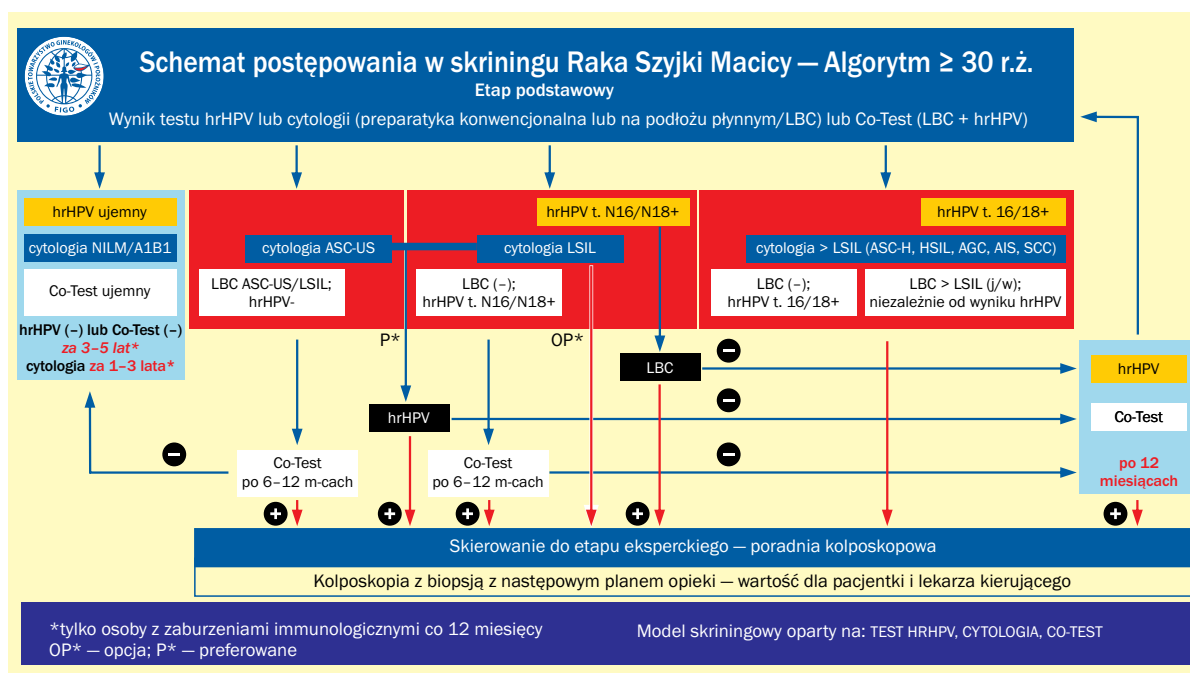
Etap podstawowy jest przeznaczony dla ginekologów zaangażowanych w badania przesiewowe mające na

celu poszukiwanie kobiet z grupy podwyższonego ryzyka. Na tym poziomie powinno się wykonywać powszechny skrining i dokonywać podziału kobiet na następujące grupy: zdrowe, z niskim lub wysokim ryzykiem występowania patologii szyjki macicy. Grupa wysokiego ryzyka wymaga przekierowania osoby do etapu eksperckiego, na którym to poziomie będą wykonywane dalsze, specjalistyczne badania i sformułowany plan nadzoru nad taką kobietą. Tak realizowany model opieki będzie gwarantował bezpieczeństwo zarówno dla kobiety, jak i lekarza kierującego.

Algorytmy zgodnie z zaleceniami międzynarodowych grup ekspertów zajmujących się profilaktyką w zakresie patologii szyjki macicy zostały podzielone na dwa przedziały wiekowe (ryc. 1 i 2). Kobietom przed 30. rokiem



Rycina 1. Skrining poniżej 30. r.ż. (opcja bez dolnego limitu wieku)



Rycina 2. Skrining od 30. r.ż. (opcja od 25) do minimum 59. r.ż. (opcja bez górnego limitu wieku)

życia zaleca się wykonywanie badań cytologicznych, natomiast po przekroczeniu tej granicy wieku zaleca się wykonywanie testów w kierunku wykrycia typów wysokiego ryzyka wirusa HPV (human papillomavirus).

Dokładne przestudiowanie przedstawionych zaleceń z pewnością pomoże Państwu w wyborze odpowiedniego modelu postępowania u kobiet zgłaszających się na badania profilaktyczne. Pozwoli również na integrację ośrodków etapu podstawowego i eksperckiego.

prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński
prof. dr hab. n. med. Mariusz Zimmer
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski
prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś
prof. dr hab. n. med. Robert Jach
prof. dr hab. n. med. Rafał Stojko
dr hab. n. med. Hubert Wolski
dr hab. n. med. Kazimierz Pityński
dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski
dr hab. n. med. Paweł Knapp
prof. dr hab. n. med. Michał Jeleń
prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników w zakresie stosowania produktu leczniczego Xonvea® do leczenia nudności i wymiotów u kobiet w ciąży

Xonvea® as a medicine used in treatment pregnant women
with nausea and vomiting – the Polish Society of Gynecologists
and Obstetricians Experts Opinion

Piotr Sieroszewski¹, Hubert Huras², Mirosław Wielgoś³, Sebastian Kwiatkowski⁴,
Mariusz Zimmer⁵, Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz⁶

¹I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

³I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

⁴Klinika Położnictwa i Ginekologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

⁵II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁶Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników w składzie:

prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski

prof. dr hab. n. med. Hubert Huras

prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś

dr hab. n. med. Sebastian Kwiatkowski

prof. dr hab. n. med. Mariusz Zimmer

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz

na posiedzeniu w dniu 17 grudnia 2021 roku dokonał analizy piśmiennictwa, specjalistycznej wiedzy, doświadczeń własnych oraz dokumentacji produktu leczniczego Xonvea®. Stanowisko przedstawia aktualny na dzień przeprowadzenia analizy stan wiedzy na ww. temat. Zespół Ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych, istotnych doniesień naukowych.

NUDNOŚCI I WYMIOTY U KOBIET W CIĄŻY

Obecnie dostępne dane wskazują, że poranne nudności (NVP, *nausea and vomiting of pregnancy*) wnikają ciążę w 50–80%, a wymioty i odruchy wymiotne występują u około 50% kobiet ciężarnych [1].

Dolegliwości te mogą zatem w znaczący sposób obniżać jakość życia kobiety [2, 3], jednak nie wszystkie

ciężarne mają świadomość konieczności zgłaszania powyższych objawów podczas rutynowych wizyt ginekologicznych, traktując je jako typowy objaw ciąży [4].

U części kobiet nudności i wymioty mają charakter stałych, utrzymujących się na podobnym poziomie dolegliwości, mogą mieć również charakter postępujący, co negatywnie wpływa na jakość życia ciężarnych. W przypadku łagodnych nudności i wymiotów ciążowych

Adres do korespondencji: Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz, Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, e-mail: asm@data.pl

pomocna może być zmiana stylu życia, diety oraz stosowanie łagodnych środków alternatywnych, łagodzących niedogodności, do których należą preparaty zawierające imbir, rumianek, akupunktura lub masaże [5].

Korzystne działanie w zmniejszaniu objawów nudności stopnia łagodnego zaobserwowano, stosując preparaty imbiru. Stosowanie preparatów imbiru przez 1 tydzień u ciężarnych z małym nasileniem objawów obniża częstość nudności i wymiotów w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [6].

Wyniki niektórych badań klinicznych z randomizacją lub bez wykazały, że imbir łagodził w pewnym stopniu nudności, jednak nie wszystkie wykazały, że zmniejsza częstość i nasilenie wymiotów [7, 8].

W cięższych przypadkach niepowściągliwych wymiotów ciężarnych (HG, hyperemesis gravidarum) dostępne są stosunkowo bezpieczne i skuteczne metody leczenia, a zgłaszane przez kobietę nasilenie objawów odgrywa kluczową rolę w podejmowaniu decyzji, czy, kiedy i jak rozpocząć leczenie, w tym również hospitalizację ciężarnej [9].

Istotne jest odróżnienie nudności i wymiotów w ciąży od nudności i wymiotów, u których podłoża leżą inne przyczyny. Dla lepszego obrazowania i klasyfikacji, na podstawie pomiarów jakości życia i oceny nasilenia objawów w pierwszym trymestrze, został opracowany wskaźnik nasilenia nudności i wymiotów ciąży, znany jako unikalna kwantyfikacja wymiotów i nudności (PUQE, *Pregnancy-Unique Quantification of Emesis*) [10] (tab. 1 [11]).

Typowe objawy związane z NVP pojawiają się u dotkniętych nimi ciężarnych zazwyczaj przed 9 tygodniem ciąży. W razie pojawienia się tego typu objawów po raz pierwszy dopiero po 9 tygodniu ciąży, należy dokładnie rozważyć inne możliwe przyczyny (tab. 2) [11].

PREPARATY ŁĄCZĄCE DOKSYLAMINĘ I WITAMINĘ B6 (PIRYDOKSYNA) A NUDNOŚCI I WYMIOTY W GRUPIE CIĘŻARNYCH

Pirydoksyna jest formą witaminy B6, która łatwo wchłania się z jelita cienkiego, a następnie jest metabolizowana w wątrobie. Główny metabolit pirydoksyny jest kofaktorem wielu enzymów włączonych w metabolizm białek, węglowodanów, kwasów nukleinowych, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, neurotransmiterów i porfiryn. To szerokie spektrum działania pirydoksyny może się również wiązać z działaniem przeciwwymiotnym, ale dokładny mechanizm jej działania w zmniejszeniu nudności i wymiotów pozostaje niejasny. Pirydoksyna wykazuje dużą efektywność szczególnie w redukcji nasilenia nudności [12].

Doksylamina, lek antyhistaminowy (antagonista receptorów H1), wykazuje działanie uspokajające, na-

Tabela 1. Ankieta oceniająca wskaźnik PUQE [11]

Zakreśl odpowiedź, która najlepiej pasuje do Twojej sytuacji od początku ciąży
1. Jak długo średnio w ciągu dnia odczuwasz nudności? a) wcale (1) b) 1 godzina lub mniej (2) c) 2–3 godziny (3) d) 4–6 godzin (4) e) więcej niż 6 godzin (5)
2. Ile razy średnio w ciągu dnia wymiotujesz? a) 7 lub więcej razy (5) b) 5–6 razy (4) c) 3–4 razy (3) d) 1–2 razy (2) e) nie wymiotowałam (1)
3. Ile razy przeciętnie w ciągu dnia masz odruchy wymiotne, pozbawione treści pokarmowej? a) brak (1) b) 1–2 razy (2) c) 3–4 razy (3) d) 5–6 razy (4) e) 7 lub więcej (5)
Całkowity wynik (suma odpowiedzi 1, 2 i 3): 1. Łagodny NVP – 6 lub mniej 2. Umiarkowany NVP – 7–12 3. Ciężki NVP – 13 lub więcej

NVP – nausea and vomiting of pregnancy

senne, łagodzi objawy siennego nieżytu nosa, pokrzywki i innych reakcji alergicznych. Lek stosowany w dużych dawkach wykazuje również działanie przeciwocholinergiczne. Doksylamina jest dobrze wchłaniana w przewodzie pokarmowym.

Doksylamina i pirydoksyna niezależnie wykazują aktywności łagodzące nudności oraz aktywność przeciwwymiotną. W wielu badaniach wykazano korzystny wpływ połączenia doksylaminy i pirydoksyny w zmniejszeniu nudności i wymiotów o umiarkowanym nasileniu u kobiet ciężarnych [13, 14]. W latach 1958–1983 w Stanach Zjednoczonych dostępny był lek stanowiący połączenie pirydoksyny (10 mg) i doksylaminy (10 mg), szeroko przepisywany ciężarnym z NVP (około 25–30% wszystkich ciężarnych). Analiza hospitalizacji ciężarnych w tym okresie sugeruje, że stosowanie tych preparatów w leczeniu spektrum NVP ciążyowych skutkowało znacznie mniejszą liczbą przyjęć do szpitala z powodu ciężkich wymiotów [15].

SKUTECZNOŚĆ ORAZ BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA POŁĄCZENIA PIRYDOKSYNY I DOKSYLAMINY U CIĘŻARNYCH

Skuteczność kliniczna stosowania u ciężarnych z NVP kombinacji pirydoksyna/doksylamina wykazana została w dobrze udokumentowanych badaniach.

Tabela 2. Choroby mogące być przyczyną nudności i wymiotów u kobiet w ciąży (poza NPV) [11]**Problemy żołądkowo-jelitowe**

Zapalenie żołądka i jelit

Achalazja gastropareza

Choroba dróg żółciowych

Zapalenie wątroby

Niedrożność jelit

Choroba wrzodowa

Zapalenie trzustki

Zapalenie wyrostka robaczkowego

Choroby układu moczowo-płciowego

Odmiedniczkowe zapalenie nerek

Mocznica

Skręt jajnika

Kamienie nerkowe

Warunki metaboliczne

Cukrzycowa kwasica ketonowa

Porfiria

Choroba Addisona

Nadczynność tarczycy

Nadczynność przytarczyc

Zaburzenia neurologiczne

Guz rzekomy mózgu

Zmiany przedsionkowe

Migrenowe bóle głowy

Guzy ośrodkowego układu nerwowego

Limfocytowe zapalenie przysadki

Warunki psychologiczne**Stany związane z ciążą**

Ostre stłuszczenie wątroby w ciąży

Stan przedrzucawkowy

W wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu z randomizacją z 2016 roku analizowano grupę 131 ciężarnych w 7–14 tygodniu ciąży z NVP (wynik PUQE ≥ 6), leczonych połączeniem pirydoksyny (10 mg) oraz doksylaminy (10 mg) w dawce 2–4 tabletek przez 14 dni. Stosowanie kombinacji doksylaminy/pirydoksyny wykazywało lepszy efekt w łagodzeniu objawów NVP w porównaniu z placebo. W analizie wykazano zmniejszenie nasilenia NVP, jak również poprawę samopoczucia ciężarnych już po kilku dniach stosowania leczenia w stosunku do grupy placebo. Znaczna większość kobiet przyjmujących kombinację doksylaminy i pirydoksyny zgłosiła także chęć kontynuacji leczenia [14, 16]. W innym badaniu kontrolnym z randomizacją analizowano przypadki kobiet z nadmiernymi wymiotami i ciężką postacią NVP we wcześniejszej ciąży. Jedna grupa prewencyjnie rozpoczęła przyjmowanie kombinacji pirydoksyny/doksylaminy po uzyskaniu pozytywnego testu ciążowego, natomiast druga grupa przyjmowała kombinację leków dopiero w momencie pojawienia się pierwszych objawów NVP. Odnotowano 2,5-krotnie mniej przypadków średnio-ciężkich przypadków NVP u kobiet

z grupy pierwszej w porównaniu z grupą kontrolną (15,4 vs. 39,13%, $p = 0,05$) [17].

W niektórych badaniach sugeruje się również skuteczność kombinacji pirydoksyny/doksylaminy w leczeniu nie tylko NVP stopnia łagodnego i umiarkowanego, ale również stopnia ciężkiego [18]. W badaniach kanadyjskich obserwowano zmniejszenie częstości hospitalizacji ciężarnych z powodu ciężkich wymiotów po zastosowaniu kombinacji pirydoksyny [19, 20].

Podobne wyniki pokazano w badaniach pochodzących z Kanady, gdzie po 30 latach stosowania połączenia pirydoksyny/doksylaminy zasugerowano podawanie więcej niż 4 tabl./dobę, co wydaje się konieczne do osiągnięcia efektów terapeutycznych u kobiet z ciężkimi objawami NVP oraz kobiet z nadwagą lub otyłością. Co istotne, w prospektywnym badaniu obserwacyjnym nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad rozwojowych płodu związanych z ekspozycją na wyższe niż standardowe dawkowanie 4 tabl./dobę. Wykazano ponadto korzyści ze stosowania połączenia doksylaminy/pirydoksyny profilaktycznie w przypadku ciężkich porannych nudności u kobiet, u których występowała ciężka postać NVP podczas poprzednich ciąż [21].

W dostępnych badaniach wykazano bezpieczeństwo dla płodu przy stosowaniu doksylaminy i pirydoksyny u ciężarnych z NVP. W kilku analizach nie obserwowano różnic statystycznie istotnych w częstości występowania wad wrodzonych płodu, włączając wady serca, kończyn, rozszczep podniebienia oraz defekty układu moczowo-płciowego [22, 23].

Nie obserwowano wpływu stosowania kombinacji pirydoksyny/doksylaminy na rozwój układu nerwowego u dzieci [24, 25]. W dużym badaniu w populacji 312 dzieci w wieku 8 lat wskazano, że ciężarne z HG wykazują znacznie zwiększone ryzyko urodzenia dziecka z opóźnieniem neurorozwojowym. Warto więc zwrócić uwagę na korzyść włączenia leczenia kombinacją pirydoksyny/doksylaminy już przy umiarkowanym nasileniu wymiotów, żeby nie dopuścić do rozwoju postaci bardzo nasilonych [26].

W badaniach wskazuje się również na dobrą tolerancję takiego połączenia leków oraz brak powiązania ze znacznym nasileniem skutków niepożądanych u ciężarnych. W badaniu Koren i wsp. [27] (131 ciężarnych z NVP, 7–14 tc., wynik PUQE ≥ 6 , 2–4 tabl. przez 14 dni, grupa przyjmująca placebo 125 ciężarnych) nie wykazano związku ze zwiększonym wystąpieniem działań niepożądanych u ciężarnych, włączając depresję, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane u ciężarnych to senność i zmęczenie, wystąpiły one u 28% kobiet, które przyjmowały kombinację pirydoksyny/doksylaminy [27]. W badaniach u ciężarnych

odnotowano działania niepożądane o małym nasileniu, jak senność, bóle i zawroty głowy, suchota w ustach [28].

Połączenie witaminy B6 (pirydoksyna) z lekami z grupy doksylamin, o opóźnionym uwalnianiu, zostało zatwierdzone do leczenia nudności i wymiotów ciężarnych przez amerykańską organizację *Food and Drug Administration* (FDA) w 2013 roku [29].

Po przeprowadzeniu badań klinicznych fazy III w 2016 roku (5 stanów USA, 261 kobiety w 7–14 tc. z rozpoznaniem NVP) zatwierdzono również wersję leku o przedłużonym uwalnianiu.

Ponowne wprowadzenie połączenia tych dwóch substancji do stosowania od pierwszego trymestru ciąży i skojarzenie jej z kategorią A według FDA podkreśla jej korzystny profil bezpieczeństwa i wzmacnia zalecenie stosowania ich jako leczenia pierwszego rzutu w farmakologicznym leczeniu NVP.

Na podstawie publikacji *The American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) leczenie nudności i wymiotów ciążowych samą witaminą B6 (pirydoksyna) lub skojarzeniem witaminą B6 (pirydoksyna) z doksylaminą jest bezpieczne i skuteczne i powinno być traktowane jako farmakoterapia pierwszego rzutu [11].

Produkt leczniczy Xonvea® zawierający:

- 10 mg wodorobursztynianu doksylaminy,
- 10 mg chlorowodoru pirydoksyny

jest przeznaczony do objawowego leczenia kobiet z NVP, które nie reagują na niefarmakologiczne metody leczenia.

Produkt dostępny wyłącznie na receptę.

Zarejestrowane opakowania zawierają 10, 20, 30, 40, 50, 60 tabletek dojelitowych o opóźnionym uwalnianiu.

Maksymalna zalecana dawka dobową to cztery tabletki, w dawkach podzielonych, zgodnie ze wskazaniami producenta (dwie przed snem, jedna rano i jedna po południu). Biorąc pod uwagę obserwacje kliniczne, zalecana przez Ekspertów dawka początkowa to dwie tabletki przed snem i jedna tabletką rano. W przypadku braku skuteczności zalecane uzupełnianie w godzinach popołudniowych o kolejną tabletkę. Sugerowany minimalny czas stosowania 5–7 dni.

W zależności od sytuacji klinicznej dawka preparatu powinna być dostosowana indywidualnie — zwłaszcza u pacjentek otyłych.

Produkt leczniczy Xonvea® jest przeznaczony do stosowania ciągłego i nie należy go traktować jako środka możliwy do stosowania doraźnego [30].

Analizowany produkt leczniczy Xonvea® zawiera składniki o udowodnionym działaniu (wodorobursztynian doksylaminy w połączeniu z chlorowodoru pirydoksyny), mające poparte badaniami znaczenie w zapobieganiu występowania nudności i wymiotów u ciężarnych u których obserwuje się zmniejszoną reakcję na nie-

farmakologiczne metody leczenia. Pozostałe składniki zawarte w preparacie są dopuszczone do stosowania w okresie ciąży.

Z uwagi na możliwe interakcje z innymi substancjami i innymi produktami leczniczymi produkt leczniczy Xonvea® powinien być stosowany wyłącznie pod kontrolą lekarza oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Dawki nie powinny być przekraczane, a sposób dawkowania ściśle przestrzegany. Produkt leczniczy Xonvea® może mieć duży wpływ na poprawę jakości życia pacjentek dotkniętych objawami nudności i wymiotów w grupie ciężarnych i może być stosowany jako preparat pierwszego rzutu. Z uwagi jednak na możliwe interakcje z innymi substancjami oraz opisywane działania na ośrodkowy układ nerwowy (senność), należy brać to pod uwagę, wykonując codzienne czynności.

Nudności i wymioty, o ile nie występują z dużym nasileniem uniemożliwiającym normalne funkcjonowanie, nie wymagają interwencji i wdrożenia leczenia farmakologicznego. Natomiast w przypadku ekstremalnie ciężkich objawów, tak zwanych niepowściągliwych wymiotów ciężarnych, wymagana jest hospitalizacja, podczas której stosuje się uzupełnienie płynów wyrównujących zaburzenia elektrolitowe, jak również wdraża się leczenie farmakologiczne niwelujące powyższe objawy.

Można zatem wyodrębnić grupę pacjentek niewymagających interwencji lekarskiej i grupę pacjentek wymagających hospitalizacji.

Według opinii Ekspertów istnieje jednocześnie duża grupa ciężarnych, u których można zastosować leki poprawiające jakość życia, niwelujące nudności i wymioty i ułatwiające codzienne funkcjonowanie. Należy do nich produkt leczniczy Xonvea® o potwierdzonych wyżej zalecanych, bezpieczny do stosowania w czasie ciąży.

Piśmiennictwo

1. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD007575. DOI: [10.1002/14651858.CD007575.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007575.pub4). (Systematic Review).
2. Attard CL, Kohli MA, Coleman S, et al. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(5 Suppl Understanding): S220–S227, doi: [10.1067/mob.2002.122605](https://doi.org/10.1067/mob.2002.122605), indexed in Pubmed: [12011890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12011890/).
3. Piwko C, Koren G, Babashov V, et al. Economic burden of nausea and vomiting of pregnancy in the USA. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013; 20: e149–160.
4. O'Brien B, Naber S. Nausea and vomiting during pregnancy: effects on the quality of women's lives. *Birth*. 1992; 19(3): 138–143, doi: [10.1111/j.1523-536x.1992.tb00671.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-536x.1992.tb00671.x), indexed in Pubmed: [1388440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1388440/).
5. Davis M. Nausea and vomiting of pregnancy: an evidencebased review. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2004; 18(4): 312–328, doi: [10.1097/00005237-200410000-00002](https://doi.org/10.1097/00005237-200410000-00002), indexed in Pubmed: [15646303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15646303/).

6. Ozgoli G, Goli M, Simbar M. Effects of ginger capsules on pregnancy, nausea, and vomiting. *J Altern Complement Med.* 2009; 15(3): 243–246, doi: [10.1089/acm.2008.0406](https://doi.org/10.1089/acm.2008.0406), indexed in Pubmed: [19250006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19250006/).
7. Viljoen E, Visser J, Koen N, et al. A systematic review and metaanalysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J.* 2014; 13: 20, doi: [10.1186/1475-2891-13-20](https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-20), indexed in Pubmed: [24642205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24642205/).
8. O'Donnell A, McParlin C, Robson SC, et al. Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review. *JAMA.* 2016; 316(13): 1392–1401, doi: [10.1001/jama.2016.14337](https://doi.org/10.1001/jama.2016.14337), indexed in Pubmed: [27701665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27701665/).
9. Brent R. Medical, social, and legal implications of treating nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186(5 Suppl Understanding): S262–S266, doi: [10.1067/mob.2002.122603](https://doi.org/10.1067/mob.2002.122603), indexed in Pubmed: [12011898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12011898/).
10. Koren G, Piwko C, Ahn E, et al. Validation studies of the Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) scores. *J Obstet Gynaecol.* 2005; 25(3): 241–244, doi: [10.1080/01443610500060651](https://doi.org/10.1080/01443610500060651), indexed in Pubmed: [16147725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16147725/).
11. ACOG PRACTICE BULLETIN. Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists Number 189, January 2018 (Replaces Practice Bulletin 153, September 2015) Committee on Obstetric Practice – This Practice Bulletin was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins–Obstetrics in collaboration with Susan M. Ramin, MD.
12. Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173(3 Pt 1): 881–884, doi: [10.1016/0002-9378\(95\)90359-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90359-3), indexed in Pubmed: [7573262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7573262/).
13. Persaud N, Meaney C, El-Emam K, et al. Doxylamine-pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy randomized placebo controlled trial: Prespecified analyses and reanalysis. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0189978, doi: [10.1371/journal.pone.0189978](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189978), indexed in Pubmed: [29342163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29342163/).
14. Koren G, Clark S, Hankins GDV, et al. Demonstration of early efficacy results of the delayed-release combination of doxylaminepyridoxine for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1): 371, doi: [10.1186/s12884-016-1172-9](https://doi.org/10.1186/s12884-016-1172-9), indexed in Pubmed: [27881103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881103/).
15. Neutel CI, Johansen HL. Measuring drug effectiveness by default: the case of Bendectin. *Can J Public Health.* 1995; 86: 66–70.
16. 1Koren G, Clark S, Hankins GDV, et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203(6): 571.e1–571.e7, doi: [10.1016/j.ajog.2010.07.030](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.07.030), indexed in Pubmed: [20843504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20843504/).
17. Maltepe C, Koren G. Preemptive treatment of nausea and vomiting of pregnancy: results of a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol Int.* 2013; 2013: 809787, doi: [10.1155/2013/809787](https://doi.org/10.1155/2013/809787), indexed in Pubmed: [23476657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23476657/).
18. Kutcher JS, Engle A, Firth J, et al. Bendectin and birth defects. II: Ecological analyses. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003; 67(2): 88–97, doi: [10.1002/bdra.10034](https://doi.org/10.1002/bdra.10034), indexed in Pubmed: [12769504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12769504/).
19. Bishai R, Mazzotta P, Atanackovic G, et al. Critical appraisal of drug therapy for nausea and vomiting of pregnancy: II. Efficacy and safety of diclectin (doxylamine-B6). *Can J Clin Pharmacol.* 2000; 7(3): 138–143, indexed in Pubmed: [11044759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11044759/).
20. Neutel I, Johansen HL. Variation in rates hospitalization for excessive vomiting in pregnancy by Bendectin/Diclectin use in Canada. Nausea and vomiting of pregnancy. State of the art. Toronto: The Motherisk Program. 2000, 54-59.
21. Atanackovic G, Navioz Y, Moretti ME, et al. The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41(8): 842–845, doi: [10.1177/00912700122010735](https://doi.org/10.1177/00912700122010735), indexed in Pubmed: [11504271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11504271/).
22. McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, et al. Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology.* 1994; 50(1): 27–37, doi: [10.1002/tera.1420500105](https://doi.org/10.1002/tera.1420500105), indexed in Pubmed: [7974252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7974252/).
23. Atanackovic G, Navioz Y, Moretti ME, et al. The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41(8): 842–845, doi: [10.1177/00912700122010735](https://doi.org/10.1177/00912700122010735), indexed in Pubmed: [11504271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11504271/).
24. Nulman I, Rovet J, Barrera M, et al. Long-term neurodevelopment of children exposed to maternal nausea and vomiting of pregnancy and diclectin. *J Pediatr.* 2009; 155(1): 45–50, doi: [10.1016/j.jpeds.2009.02.005](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.005), indexed in Pubmed: [19394042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394042/).
25. Madjunkova S, Maltepe C, Koren G. The delayed-release combination of doxylamine and pyridoxine (Diclegis®/Diclectin®) for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Paediatr Drugs.* 2014; 16(3): 199–211, doi: [10.1007/s40272-014-0065-5](https://doi.org/10.1007/s40272-014-0065-5), indexed in Pubmed: [24574047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24574047/).
26. Fejzo MS, Magtira A, Schoenberg FP, et al. Neurodevelopmental delay in children exposed in utero to hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 189: 79–84, doi: [10.1016/j.ejogrb.2015.03.028](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.03.028), indexed in Pubmed: [25898368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25898368/).
27. Koren G, Clark S, Hankins GDV, et al. Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15: 59, doi: [10.1186/s12884-015-0488-1](https://doi.org/10.1186/s12884-015-0488-1), indexed in Pubmed: [25884778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25884778/).
28. Nuangchamnong N, Niebyl J. Doxylamine succinate-pyridoxine hydrochloride (Diclegis) for the management of nausea and vomiting in pregnancy: an overview. *Int J Womens Health.* 2014; 6: 401–409, doi: [10.2147/IJWH.S46653](https://doi.org/10.2147/IJWH.S46653), indexed in Pubmed: [24748822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24748822/).
29. Slaughter SR, Hearn-Stokes R, van der Vlugt T, et al. FDA approval of doxylamine-pyridoxine therapy for use in pregnancy. *N Engl J Med.* 2014; 370(12): 1081–1083, doi: [10.1056/NEJMp1316042](https://doi.org/10.1056/NEJMp1316042), indexed in Pubmed: [24645939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24645939/).
30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xonvea®.

Pytania testowe

Poniżej zamieszczono pytania testowe umożliwiające sprawdzenie wiedzy na temat zagadnień omawianych w niniejszym numerze „Ginekologii i Perinatologii Praktycznej”.

Pytanie 1.

Telemedyczny system KTG *Sigmafon Crebits* umożliwia wykonywanie zapisów KTG:

- A. Samodzielnie, w warunkach domowych
- B. Tylko przez wykwalifikowany personel medyczny w warunkach szpitalnych
- C. Tylko w gabinecie ginekologicznym podczas wizyty lekarskiej
- D. W warunkach szpitalnych, tylko u ciężarnych z ciążą zagrożoną

Pytanie 2.

Analiza zapisu KTG wykonanego przy użyciu telemedycznego systemu KTG *Sigmafon Crebits*:

- A. Jest dokonywana przez pracowników Centrum Monitoringu Położniczego w ciągu 30 min od zakończenia zapisu
- B. Jest dokonywana przez pracowników Centrum Monitoringu Położniczego w ciągu 60 min od zakończenia zapisu
- C. Jest dokonywana przez lekarza prowadzącego dopiero podczas wizyty kontrolnej pacjentki
- D. Jest dokonywana przez pracowników lokalnego ośrodka NFZ

Pytanie 3.

Z telemedycznego systemu KTG *Sigmafon Crebits* można korzystać:

- A. Tylko w miejscu zamieszkania
- B. W dowolnym miejscu na świecie, pod warunkiem stałego dostępu do Internetu
- C. Tylko w szpitalu położniczym
- D. Tylko na terenie Polski

Pytanie 4.

W którym z krajów prowadzono badanie z wykorzystaniem systemu do kardiologii o nazwie **TOCOMAT?**

- A. Francja
- B. Włochy
- C. Niemcy
- D. Hiszpania

Pytanie 5.

Małe stężenie w pokarmie kobiecym osiągnie lek, który charakteryzuje się:

- A. Małą masą cząsteczkową i silnym wiązaniem z białkami
- B. Dużą masą cząsteczkową i silnym wiązaniem z białkami
- C. Małą masą cząsteczkową i słabym wiązaniem z białkami
- D. Dużą masą cząsteczkową i słabym wiązaniem z białkami

Pytanie 6.

Dostępne dane naukowe wskazują na możliwość rekomendowania karmienia piersią, podczas gdy matka w ramach leczenia immunosupresyjnego przyjmuje:

- A. Azatioprynę
- B. Takrolimus
- C. Cyklosporynę A
- D. Wszystkie powyższe

Pytanie 7.

Prednizon posiada następującą kategorię ryzyka laktacyjnego wg Hale'a:

- A. L1
- B. L2
- C. L3
- D. L4

Pytanie 8.

Który z poniższych opisów dotyczy kategorii L3 klasyfikacji leków wg Hale'a:

- A. Do tej grupy należą leki, które stosowano u wielu kobiet karmiących piersią, nie obserwując negatywnego efektu u karmionych dzieci
- B. Leki z tej grupy powinno się stosować tylko wtedy, gdy korzystny efekt przewyższa ryzyko u karmionego dziecka
- C. Leki z tej grupy są przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią
- D. Ryzyko zastosowania leku z tej grupy u kobiety karmiącej piersią stanowczo przewyższa każdą możliwą korzyść z karmienia

Prawidłowe odpowiedzi: 1A, 2A, 3B, 4B, 5B, 6D, 7B, 8B



Leczenie dzieci z wrodzoną łamliwością kości (*osteogenesis imperfecta*)

Rektor Uniwersytetu Medycznego w Łodzi powołał Interdyscyplinarny
Zespół Specjalistów Uniwersytetu Medycznego

w ramach opieki nad kobietami ciężarnymi wysokiego ryzyka wystąpienia wad układu kostnego u płodu, w tym m. in. wrodzonej łamliwości kości powołano w Łodzi Interdyscyplinarny Zespół Specjalistów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

W ramach opieki ciężarna i jej rodzina może skorzystać z następujących świadczeń:

1. Konsultacja genetyczna dla ciężarnej w Poradni Genetyki Klinicznej CSK UM w Łodzi, Genetyczna diagnostyka prenatalna w kierunku wrodzonej łamliwości kości lub innych wad układu kostnego w zależności od wskazań. Poradnictwo i diagnostyka genetyczna u ciężarnej i jej partnera (*dr Hanna Moczulska*)
2. Prenatalna konsultacja z pediatrą zajmującym się leczeniem wrodzonej łamliwości kości u dzieci – Poradnia Chorób Metabolicznych CSK UM w Łodzi (*prof. Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz*)
3. Poród w ośrodku referencyjnym – I Katedra Ginekologii i Położnictwa UM w Łodzi (*prof. Piotr Sieroszewski*)
4. Opieka nad noworodkiem w Klinice Pediatrii, Patologii Noworodka i Chorób Metabolicznych Kości UM w Łodzi (*prof. Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz*)

Termin pierwszej konsultacji można wyznaczyć pod numerem telefonu: +48 42 272 53 53
Ciężarna powinna otrzymać skierowanie do poradni genetycznej.

„Wrodzona łamliwość kości (*osteogenesis imperfecta*, OI) jest rzadkim, genetycznie uwarunkowanym schorzeniem tkanki łącznej o różnorodnych objawach klinicznych (dziedziczenie heterozygotyczne) [1–3]. Dla wszystkich postaci OI wspólne jest zaburzenie budowy kolagenu typu I, będącego głównym białkiem strukturalnym wchodzącym w skład macierzy kostnej, ścian naczyń krwionośnych, skóry i ścięgien [4].

Możliwość leczenia w przypadku diagnozy wrodzonej łamliwości kości jest bardzo ważna dla kobiety ciężarnej, jej lekarza położnika, lekarza neonatologa, jak i lekarza pediatry. Rozwój wiedzy medycznej, postęp w farmakoterapii, technikach operacyjnych i rehabilitacyjnych zmienił oblicze tej ciężkiej choroby. Coraz więcej kobiet z diagnozą OI osiąga pomyślne wyniki w ciąży, a wiek życia dzieci obarczonych tą chorobą znacznie się wydłuża.

Nową metodą leczenia wrodzonej łamliwości kości typu III jest stosowanie pamidronianu w cyklach trzydniowych. U dzieci leczonych w ten sposób zaobserwowano zmniejszenie liczby złamań. Podanie pamidronianu zwalnia

procesy przebudowy kości, szczególnie resorpcję. Objawowe stosowanie bisfosfonianów w leczeniu OI u dzieci łagodzi przebieg choroby (zmniejsza dolegliwości bólowe i liczbę nowych złamań) oraz zwiększa aktywność ruchową dzieci i ich samodzielność [5].

Wrodzona łamliwość kości była jednym z pierwszych schorzeń układu kostnego rozpoznawanych za pomocą ultrasonografii prenatalnej [6]. Większość przypadków OI zdiagnozowanych w okresie prenatalnym (po 20 tygodniu ciąży) występuje u pacjentek z brakiem OI w wywiadzie. Obecnie wiele rodzin już w ciąży otrzymuje informację o chorobie i kierowana jest do ośrodków referencyjnych. W Uniwersytecie Medycznym w Łodzi leczeniem dzieci z diagnozą OI zajmują się specjaliści z Kliniki Pediatrii, Patologii Noworodka i Chorób Metabolicznych Kości (Uniwersyteckie Centrum Pediatrii im. Marii Konopnickiej w Łodzi). Doświadczenie w leczeniu OI pokazuje, że współpraca lekarza położnika–diagnosty z lekarzem pediatrą przyspiesza rozpoczęcie leczenia, zmniejsza stres rodziców, a także ryzyko powikłań u noworodka i poprawia rokowanie w późniejszych etapach życia.

Pismienictwo

1. Marini JC, Gerber NL. Osteogenesis imperfecta. Rehabilitation and prospects for gene therapy. *J Am Med Associat.* 1997;277:9.
2. Van Dijk FS, Pals G, van Rijn RR, Nikkels PGJ, Cobben JM. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Europ J Med Genet.* 2010;53:1–5.
3. Rauch F, Lalic L, Roughley P, Glorieux FH. Relationship between genotype and skeletal phenotype in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2010;25:1367–1374.
4. Roughley PJ, Rauch F, Glorieux RH. Osteogenesis imperfecta — clinical and molecular diversity. *Eur Cell Mater.* 2003;5:41–47.
5. Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz, Wanda Siemiątkowska-Stengert, Danuta Chlebna-Sokół. *Post. N. Med* 2016, 31 (10):734–737
6. Shapiro JE, Phillips III JA, Byers PH, Sanders R, Holbrook KA, Levin LS, et al. Prenatal diagnosis of lethal perinatal osteogenesis imperfecta (OI type II). *J Pediatr* 1982;100:127–33.

IV FORUM GINEKOLOGII I PERINATOLOGII PRAKTYCZNEJ

STANDARDY POSTĘPOWANIA W POŁOŻNICTWIE I GINEKOLOGII

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski



ŁÓDŹ, 23–24 września 2022 roku



Zapraszamy serdecznie na naszego Facebooka!
www.facebook.com/FGiPP

Szczegóły oraz rejestracja na stronie internetowej:

 www.forumginekologii.viamedica.pl

Kontakt w sprawie uczestnictwa:

 forumginekologii@viamedica.pl

 tel.: (58) 320 94 94

PATRONAT



ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



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



**Od 30 lat aktywnie uczestniczymy
w rozwoju nauki i edukacji medycznej**



wydajemy ponad 1200
publikacji oraz broszur



wydajemy
ponad 40 czasopism



organizujemy ponad
180 konferencji rocznie



udostępniamy ponad
8000 godzin filmów edukacyjnych



prowadzimy ponad
40 serwisów internetowych

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

www.viamedica.pl

Znajdź nas na

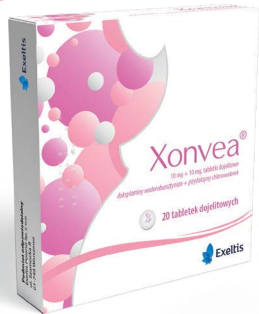


Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna Xonvea, 10 mg + 10 mg, tabletki dojelitowe. Tabletki dojelitowe (tabletki). Białe, okrągłe tabletki powlekane z różowym wizerunkiem kobiety w ciąży po jednej stronie. **Skład jakościowy i ilościowy** Każda tabletki dojelitowa zawiera 10 mg doksyliny wodorobursztynianu i 10 mg pirydoksyny chlorowodoru. Substancja pomocnicza o znanym działaniu. Każda tabletki zawiera 0,008 mg czerwieni Allura AC lak glinowy [E129]. **Wskazania do stosowania** Produkt leczniczy Xonvea jest wskazany do objawowego leczenia nudności i wymiotów u kobiet w ciąży (ang. *nausea and vomiting of pregnancy*, NVP), które nie reagują na niefarmakologiczne metody leczenia. Ograniczenia dotyczące stosowania: nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania doksyliny i pirydoksyny w przypadku niepowściągliwych wymiotów ciężarnych (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). **Dawkowanie i sposób podawania** Dawkowanie Zalecana dawka początkowa to dwie tabletki przed snem (Dzień 1.). Jeśli następne dni nie dawa odpowiednio łagodzą objawy, pacjentka może kontynuować przyjmowanie dwóch tabletek przed snem. Jeśli jednak objawy utrzymują się do południa dnia 2., pacjentka powinna przyjąć zwykłą stosowaną dawkę dwóch tabletek przed snem (Dzień 2.). a w dniu 3. przyjąć trzy tabletki (jedną tabletkę rano i dwie tabletki przed snem). Jeśli te trzy tabletki nie zapewniają odpowiedniej kontroli objawów w dniu 3., pacjentka może przyjmować cztery tabletki, poczynając od dnia 4. (jedna tabletki rano, jedna tabletki po południu i dwie tabletki przed snem). Produkt leczniczy Xonvea należy przyjmować regularnie każdego dnia, a nie w razie potrzeby. W miarę postępu ciąży należy ponownie ocenić konieczność dalszego stosowania produktu leczniczego Xonvea. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Xonvea, aby zapobiec nagłemu nawrotowi nudności i wymiotów związanych z ciążą. Zaburzenia czynności wątroby Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby. Zaleca się jednak ostrożność, ze względu na możliwe zmniejszenie metabolizmu. Może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Zaburzenia czynności nerek Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się jednak ostrożność, ze względu na możliwą kumulację metabolitów. Może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). **Dzieci i młodzież** Produktu leczniczego Xonvea nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych klinicznych. Sposób podawania Podanie doustne. Produkt leczniczy Xonvea należy zażywać na czczo, popijając tabletki szklanką wody. Tabletki dojelitowe należy połknąć w całości, nie należy ich kruszyć, dzielić ani żuć. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Jednoczesne stosowanie z inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO). Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami izoenzymów CYP450, Porfiria. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Ten produkt leczniczy może powodować senność ze względu na antycholinergiczne właściwości doksyliny wodorobursztynianu, leku przeciwhistaminowego (patrz punkt Działania niepożądane). Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u kobiet przyjmujących jednocześnie substancje działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym alkohol. Ten produkt leczniczy ma właściwości antycholinergiczne i dlatego należy go stosować ostrożnie u pacjentek ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, jaskrą z wąskim kątem przesączania, chorobą wrzodową powodującą zwężenie przewodu pokarmowego, niedrożnością odźwiernikowo-dwunastniczą i niedrożnością ujścia pęcherza moczowego, ponieważ choroby te mogą ulec nasileniu w wyniku działania antycholinergicznego tego produktu leczniczego. Ten produkt leczniczy należy również stosować ostrożnie u pacjentek z astmą lub innymi zaburzeniami oddychania, takimi jak przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozędmę płuc. Wykazano, że leki przeciwhistaminowe zmniejszają objętość wydzieliny oskrzelowej i zwiększają jej lepkość, utrudniając tym samym odkrztuszanie. Może to prowadzić do zwężenia dróg oddechowych i nasilenia tych chorób. W związku z tym, należy zachować ostrożność u tych pacjentek. Ten produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Brak dostępnych danych. Jednakże, w przypadku zaburzeń czynności wątroby, metabolizm doksyliny i pirydoksyny może być, teoretycznie, zmniejszony. W przypadku zaburzeń czynności nerek może, teoretycznie, dojść również do kumulacji metabolitów. Ten produkt leczniczy zawiera pirydoksynę chlorowodorek, analog witaminy B6, dlatego należy dodatkowo ocenić stężenia witaminy B6, pochodzącej z żywienia i suplementów diety. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania doksyliny i pirydoksyny w przypadku niepowściągliwych wymiotów ciężarnych. Pacjentki z tej choroby powinny być leczone przez specjalistę. Zaleca się wczesne rozpoczęcie leczenia porannych nudności, typowo związanych z ciążą, aby zapobiec ich progresji do niepowściągliwych wymiotów ciężarnych. Należy zachować ostrożność u pacjentek z niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych, ponieważ nie badano tego połączenia u tych pacjentek (patrz punkt Wskazania do stosowania). Reakcje nadwrażliwości na światło: nie odnotowano ich w przypadku stosowania doksyliny, jednak podczas stosowania niektórych leków przeciwhistaminowych obserwowano zwiększoną wrażliwość skóry na światło słoneczne z fotodermatozą; dlatego podczas leczenia należy unikać opalania się. Leki ototosyczne: uspokajające leki przeciwhistaminowe z grupy etanolamin, takie jak doksymina, mogą maskować objawy ostrzegawcze uszkodzeń spowodowanych przez leki ototosyczne, takie, jak antybiotyki aminoglikozydowe, karboplatyna, cisplatyna, chlorochina i erytromycyna. Należy zachować ostrożność u pacjentek z padaczką, ponieważ leki przeciwhistaminowe, powodowały czasem paradoksalne reakcje nadpobudliwości, nawet w dawkach terapeutycznych. Leki przeciwhistaminowe mogą nasilać objawy odwodnienia i udaru ciepłego, ze względu na zmniejszone pocenie się, spowodowane ich działaniem antycholinergicznym. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentek z zespołem wydłużonego odstępu QT, ponieważ niektóre leki przeciwhistaminowe mogą wydłużać odstę QT, chociaż nie obserwowano tego działania w przypadku stosowania doksyliny w dawkach terapeutycznych. Hipokaliemia lub inne zaburzenia elektrolitowe. Ryzyko nadużywania i uzależnienia od doksyminy jest niewielkie. Należy uważnie monitorować występowanie objawów sugerujących nadużywanie lub uzależnienie, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do nadużywania leków w wywiadzie. **Wpływ na alergiczne testy skórne** Leki przeciwhistaminowe mogą hamować skórną reakcję histaminową na wyciągi alergenowe, dlatego należy je odstawić na kilka dni przed wykonaniem testów skórnych. Istnieją doniesienia o fałszywie dodatnich wynikach badań przesiewowych na obecność metadonu, opiatów i fosforanu fencyklidyny (PCP) w moczu podczas stosowania doksyliny wodorobursztynianu i pirydoksyny chlorowodoru. Ten produkt leczniczy zawiera czerwieni Allura AC lak glinowy [E 129], który może powodować reakcje alergiczne. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane** a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Informacje o działaniach niepożądanych pochodzą z badań klinicznych i ogólnosiłkowych doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania tego skojarzenia produktów leczniczych (doksyliny wodorobursztynian i pirydoksyny chlorowodoru) jest duże. W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym trwającym 15 dni uczestniczyło 261 kobiet w ciąży z nudnościami i wymiotami, z których 128 otrzymało placebo, a 133 – doksylinę wodorobursztynian i pirydoksynę chlorowodoru. Średni wiek ciąży przy włączeniu do badania wynosił 9,3 tygodnia, a zakres wieku ciąży wynosił od 7 do 14 tygodni. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem była podobna w grupach otrzymujących placebo i leczenie aktywne. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (≥5% i częstość była większa niż w grupie placebo) była senność. b. Zestawienie działań niepożądanych Lista działań niepożądanych obejmuje dane z badań klinicznych i (lub) doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu tego produktu leczniczego oraz innych, podobnych produktów leczniczych, zawierających te same substancje czynne. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układowej i narządów MedDRA oraz częstości występowania, według następującej konwencji: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/10 000); bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania po wprowadzeniu do obrotu nie może być określona, ponieważ pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych. W związku z tym, częstość występowania tych działań niepożądanych określa się jako „nieznana”. **Klasyfikacja układowej i narządów** / - Działanie niepożądane: Częstość: *Zaburzenia krwi i układu chłonnego* / - niedokrwistość hemolityczna: Rzadko; *Zaburzenia układu immunologicznego* / - nadwrażliwość: Nieznana; *Zaburzenia psychiczne* / - stan paniki: Niezbyt często, - pobudzenie: Rzadko, - lęk, dezorientacja, bezsenność, drażliwość, koszmary senne: Nieznana; *Zaburzenia układu nerwowego* / - senność: Bardzo często, - zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego: Często, - drżenie, drgawki: Rzadko, - ból głowy, migrena, parestezie, nadpobudliwość psychoruchowa: Nieznana; *Zaburzenia oka* / - podwójne widzenie, jaskra: Niezbyt często, - niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia: Nieznana; *Zaburzenia ucha i błędnika* / - szumy uszne: Niezbyt często, - zawroty głowy pochodzenia błędnikowego: Nieznana; *Zaburzenia serca* / - kołatanie serca, tachykardia: Nieznana; *Zaburzenia naczyniowe* / - niedociśnienie ortostacyjne: Niezbyt często; *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* / - zwiększona ilość wydzieliny w oskrzelach: Często, - duszność: Nieznana; *Zaburzenia żołądka i jelit* / - suchość w jamie ustnej: Często, - nudności, wymioty: Niezbyt często, - wzdęcie brzucha, ból brzucha, zaparcia, biegunka: Nieznana; *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* / - nadwrażliwość na światło: Niezbyt często, - nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, wysypka plamisto-grudkowa: Nieznana; *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* / - dysuria, zatrzymanie moczu: Nieznana; *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* / - zmęczenie: Często, - astenia, obrzęk obwodowy: Niezbyt często, - dyskomfort w klatce piersiowej, zwiększona lepkość wydzieliny oskrzelowej, świszczący oddech, uczucie zatkania nosa, pocenie się, dreszcze, przedwczesne miesiączkowanie, psychoza toksyczna, ból głowy, omdlenia i parestezie. U kilku pacjentów otrzymujących niektóre leki przeciwhistaminowe rzadko zgłaszano agranulocytozę, niedokrwistość hemolityczną, leukopenię, trombocytopenię i pancytopenię. U pacjentów stosujących leki przeciwhistaminowe występował również zwiększony apetyt i (lub) zwiększenie masy ciała. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.uzdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu** Exeltis Poland Sp. z o.o., ul. Szamocka 8, 01-748 Warszawa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji**: 26827. **Kategoria dopuszczenia**: Rp. – lek wydawany na receptę.

* NVP – ang. *nausea and vomiting of pregnancy* – nudności i wymioty w ciąży

1. Madjunkova, S., Maltepe, C., Koren, G.: The Delayed Release Combination of Doxylamine and Pyridoxine (Diclegis®/Diclectine®) of the Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy, *Pediatr Drugs* 2014, 16: 199–211, DOI 10.1007/s40272-014-0065-5
2. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea and Vomiting of Pregnancy, *Obstet Gynecol.* VOL.131, NO.1,JANUARY 2018:e15–e30
3. Association of Professors of Gynecology and Obstetrics Continuing Series on Women's Health Education. Nausea and vomiting of pregnancy, 2018
4. Campbell K i wsp., SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy, *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(12):1127–1137; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2016.08.009>

2022/03/44/GIN



Leczenie nudności i wymiotów w ciąży od początku



**NOWOŚĆ
W POLSCE**

Xonvea®

10 mg + 10 mg, tabletki dojelitowe
doksylaminy wodorobursztynian + pirydoksyny chlorowodorek

- **Jedyny lek na receptę** zarejestrowany do leczenia **nudności i wymiotów w ciąży (NVP*)** od początku ciąży
- Połączenie doksylaminy i pirydoksyny zastosowano u ponad **33 milionów ciężarnych kobiet** na świecie¹
- Lek zatwierdzony przez **amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA)**, **do stosowania w ciąży** z najwyższą kategorią bezpieczeństwa stosowania w ciąży - A
- **Lek** pierwszego rzutu do **stosowania w ciąży** w rekomendacjach:
 - **amerykańskich ACOG²**
 - **amerykańskich APOG³**
 - **kanadyjskich SOGC⁴**
- **Rekomendowany przez Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników**

FDA

ACOG
The American College of
Obstetricians and Gynecologists



THE SOCIETY OF
OBSTETRICIANS AND
GYNAECOLOGISTS
OF CANADA



Leczenie nudności i wymiotów w ciąży
od początku