

The cobas logo features the word "cobas" in a bold, black, sans-serif font. The letter "o" is replaced by a green circle with a white horizontal line through its center.

Life needs answers

A hiker in a red jacket and brown cargo pants is climbing a rocky mountain peak. The hiker is using two black trekking poles. The background shows a clear blue sky and distant mountain ranges. The image is framed by a large white semi-circle at the top and a green semi-circle on the right side.

Nr
35

ISSN 1644-8448
nakład: 1000 egz.

LabForum

Roche Diagnostics rozszerza
ofertę biologii molekularnej

The Roche logo consists of the word "Roche" in a blue, sans-serif font, enclosed within a blue hexagonal border.

Roche



Roche Diagnostics rozszerza ofertę biologii molekularnej



Szanowni Państwo,

W połowie lutego firma Roche Diagnostics zakończyła proces włączania do swojej organizacji firmy Ventana Medical Systems.

Jest to amerykańska firma wiodąca na rynku zautomatyzowanych systemów diagnostyki nowotworowej i chorób zakaźnych dla laboratoriów patologii. Immunohistochemiczne systemy Ventany są w stanie sprostać wysokim wymaganiom pracowni immunologicznych i biologii molekularnej. Analizatory i odczynniki tej firmy służą do badań histologii klinicznej, cytologii i opracowania nowych leków na całym świecie. Pozwalają na konsolidację badań prowadzonych w tym zakresie.

Połączenie firm oznacza nową fazę rozwoju Roche Diagnostics. Jak mówi CEO Dywizji Diagnostyki Roche Juergen Schwiezer „Zysaliśmy dostęp do szybko wzrastającego rynku diagnostyki histopatologicznej. I nie tylko stanowi to wspaniałe uzupełnienie naszego portfolio, ale także wzmacnia możliwości kompleksowych rozwiązań oferowanych przez naszą firmę, jak również strategię spersonalizowanej opieki zdrowotnej Grupy Roche”.

W bieżącym numerze LabForum polecam lekturze artykuł o lokalizacji gruczołów przytarczycznych, publikację wyników badania dotyczącego diagnostyki nawracającej zakrzepicy żył głębokich, a także artykuł o najnowszych osiągnięciach w dostosowywaniu sposobów leczenia do pacjenta.

Znajdą w nim Państwo również wcześniej sygnalizowane prezentacje nowych produktów Accutrend Plus i Accu-Chek Go.

Życzę miłej lektury,

Spis treści:

Roche Diagnostics rozszerza ofertę biologii molekularnej	2
Znaczenie śródoperacyjnego oznaczania stężenia PTH w chirurgii gruczołów przytarczycznych	3-5
Accutrend Plus	5
Farmakogenetyka – test AmpliChip CYP450	6-9
Ujemny wynik oznaczenia dimeru D w wykluczaniu nawracającej zakrzepicy żył głębokich	9-16
Z cukrzycą można normalnie żyć	16

Nasz adres:

Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.
ul. Wybrzeże Gdyńskie 6B
01-531 Warszawa

centrala: tel. 0-22/481 55 55, 56
faks 0-22/481 55 99
Call Center: tel. 0-22/481 54 54

serwis: tel. 0-22/481 54 55, 56
faks 0-22/481 55 95
obsługa klienta: tel. 0-22/481 54 00-05
faks 0-22/481 55 96

e-mail: polska.diagnostics@roche.com
dia.callcenter@roche.com
internet: www.rochediagnostics.pl

Andrzej Banaszkiewicz
wraz z zespołem RDP

Znaczenie śródoperacyjnego oznaczania stężenia PTH w chirurgii gruczołów przytarczycznych

Andrzej Lewiński¹, Włodzimierz Koptas², Arkadiusz Zygmunt¹

¹Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, ²Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

W ostatnich latach obserwuje się stały wzrost zachorowalności na pierwotną nadczynność przytarczyc (P-HPT). Zachorowalność na tę chorobę w ogólnej populacji wyraża się aktualnie liczbą 42 przypadków na 100 000 osób na rok, choć należy zaznaczyć, że wśród kobiet powyżej 60 roku życia częstość ta jest wyższa i wynosi około 190 przypadków na 100 000 osób na rok⁽¹⁾. Metodą z wyboru w terapii pierwotnej nadczynności przytarczyc jest leczenie chirurgicznie^(2,3,4).

Wybór techniki operacyjnej uzależniony jest od przyczyny nadczynności (przerost lub rozrost przytarczyc, pojedynczy gruczolak, mnogie gruczolaki, rak) oraz od możliwości przedoperacyjnego określenia położenia zmienionych gruczołów (5). Przez wiele lat standardowym postępowaniem była obustronna eksploracja szyi z poszukiwaniem powiększonych gruczołów przytarczycznych. Główną przyczyną niepowodzenia leczenia chirurgicznego P-HPT – pod postacią przetrwałej nadczynności przytarczyc – była i jest duża zmienność zarówno liczby, jak i lokalizacji gruczołów przytarczycznych. Przez wiele lat powszechnie uważano, że powodzenie leczenia chirurgicznego jest uzależnione głównie od doświadczenia operatora. W chwili obecnej chirurgia wspomagana jest przez wiele technik laboratoryjnych i obrazowych, usprawniających przed- i śródoperacyjną lokalizację nieprawidłowych przytarczyc, między innymi przez śródoperacyjne oznaczanie cząsteczki 1–84 parathormonu (1–84 PTH).

Wprowadzenie nowych metod lokalizacji przytarczyc oraz duże doświadczenie chirurgów pracujących w ośrodkach zajmujących się tą dziedziną, pozwala na coraz szersze wprowadzanie techniki, zwa-

nej minimalnie inwazyjną paratyreoidektomią⁽⁶⁾. Najczęściej wykonuje się minimalnie inwazyjną paratyreoidektomię metodą wideoskopową lub „otwartą”, wykonując małe cięcie bezpośrednio nad powiększoną przytarczycą^(7,8,9).

W chwili obecnej w ośrodkach chirurgicznych posiadających duże doświadczenie w leczeniu P-HPT i dysponujących nowoczesnymi metodami diagnostycznymi skuteczność leczenia zabiegowego sięga 90–95%^(3,4).

Przedoperacyjna lokalizacja przytarczyc

Istnieje obecnie cały wachlarz badań do przedoperacyjnej lokalizacji przytarczyc.

Najpowszechniejszym z nich jest badanie ultrasonograficzne (USG), którego skuteczność jest ograniczana poprzez niewielkie wymiary gruczołów przytarczycznych i – często – nietypowe ich położenie. W obrazowej diagnostyce lokalizacyjnej wykorzystuje się rzadziej tomografię komputerową (TK) oraz magnetyczny rezonans jądrowy (MR)⁽¹⁰⁾.

Kolejnym badaniem jest scyntygrafia z użyciem metajodobenzylguanidyny znakowanej technetem (Tc-MIBI). Badanie to znalazło zastosowanie zarówno w diagnostyce przed- jak i śródoperacyjnej. Skuteczność tego badania uzależniona jest bezpośrednio od wielkości i aktywności metabolicznej zmienionych przytarczyc⁽¹⁰⁾.

Niektórzy autorzy proponują zastosowanie cewnikowania naczyń żylnych szyi z oznaczaniem PTH (*parathyroid venous sampling* – PVS), co zwiększa czułość wykonanych wcześniej obrazowych badań diagnostycznych⁽¹¹⁾.

Żadna z opisanych metod nie została jednak dotychczas uznana za „złoty standard” diagnostyczny.

Śródoperacyjna lokalizacja przytarczyc

Określenie umiejscowienia zmienionych chorobowo przytarczyc podczas zabiegu operacyjnego możliwe jest przy zastosowaniu sondy scyntylicyjnej, po uprzednim podaniu Tc-MIBI lub po podaniu kwasu 5-aminolewulinowego przed operacją, który – metabolizowany do porfiryn i poddany naświetlaniu – umożliwia uwidocznienie narządów w czasie operacji, ulegających zabarwieniu na kolor niebieski^(12,13).

Kolejną techniką pozwalającą na ocenę skuteczności postępowania chirurgicznego jest oznaczanie stężenia 1–84 PTH szybką metodą chemiluminescencyjną^(14,15,16). Należy podkreślić, że śródoperacyjne oznaczanie 1–84 PTH, w przeciwieństwie do pozostałych wspomnianych metod, pozwala na ocenę skuteczności metabolicznej przeprowadzanego leczenia chirurgicznego już w trakcie jego trwania.

Śródoperacyjne oznaczanie 1–84 PTH

W tej metodzie wykorzystuje się fakt krótkiego okresu połowicznego rozpadu cząsteczki 1–84 PTH, który wynosi około 5 minut. Pozwala to na szybką ocenę zmniejszania się ilości aktywnego utkania gruczołów przytarczycznych^(14,15,16).

Krew żylną z naczynia obwodowego do oznaczenia 1–84 PTH pobiera się od chorego w kilku punktach czasowych, w zależności od przyjętego w danym ośrodku kryterium skuteczności:

- przed wykonaniem cięcia chirurgicznego,
- przed rozpoczęciem preparowania tkanek,
- tuż przed wycięciem wypreparowanej zmiany,
- 5, 10 i 20 lub 30 minut po wycięciu fragmentu tkankowego mogącego być gruczołem przytarczycowym,

- kolejne oznaczenia powtarza się po wycięciu kolejnych fragmentów tkankowych – jeśli nie doszło do obniżenia stężenia 1–84 PTH w poprzednich oznaczeniach potwierdzających wystarczający zakres resekcji⁽¹⁷⁾.

Najczęściej spotykane w literaturze oceny skuteczności leczenia chirurgicznego P-HPT przedstawiają się następująco:

- kryterium „Miami”: spadek najwyższego, wcześniej oznaczonego stężenia 1–84 PTH w 10 minucie po wycięciu zmiany o ponad 50%,
- kryterium nr 1: spadek stężenia 1–84 PTH w 10 minucie w stosunku do stężenia przed rozpoczęciem operacji o ponad 50%,
- kryterium nr 2: spadek stężenia 1–84 PTH w 10 minucie w stosunku do stężenia zanotowanego przed operacją o ponad 50% oraz ostatnie oznaczone stężenie śródoperacyjne w granicach wartości referencyjnych,
- kryterium nr 3: spadek stężenia 1–84 PTH w 10 minucie w stosunku do stężenia zanotowanego przed operacją o ponad 50% oraz ostatnie oznaczone stężenie śródoperacyjne niższe od wartości sprzed operacji,
- kryterium nr 4: spadek stężenia 1–84 PTH w 5 minucie w stosunku do najwyższego śródoperacyjnego stężenia o ponad 50%,
- kryterium nr 5: spadek stężenia 1–84 PTH w 10 minucie o ponad 50% w stosunku do stężenia sprzed wycięcia zmiany.

Na podstawie retrospektywnej analizy 352 operowanych chorych, stwierdzono, że kryterium nr 2 charakteryzuje się 88% czułością, 22% swoistością, pozytywną wartością prognostyczną na poziomie 97% oraz negatywną wartością prognostyczną na poziomie 6%. Stwierdzono ponadto, że powyższe kryterium dobrze koreluje z kryteriami nr 1 i 3. Zwrócono uwagę, że u 14% chorych, u których śródoperacyjnie spełnione zostało kryterium nr 2, lecz nie zostało spełnione kryterium nr 1, rozwinęła się hiperkalcemia w trakcie 6 miesięcy po operacji.

W końcowym podsumowaniu, autorzy powyższego doniesienia za najlepsze kryterium świadczące o powodzeniu le-

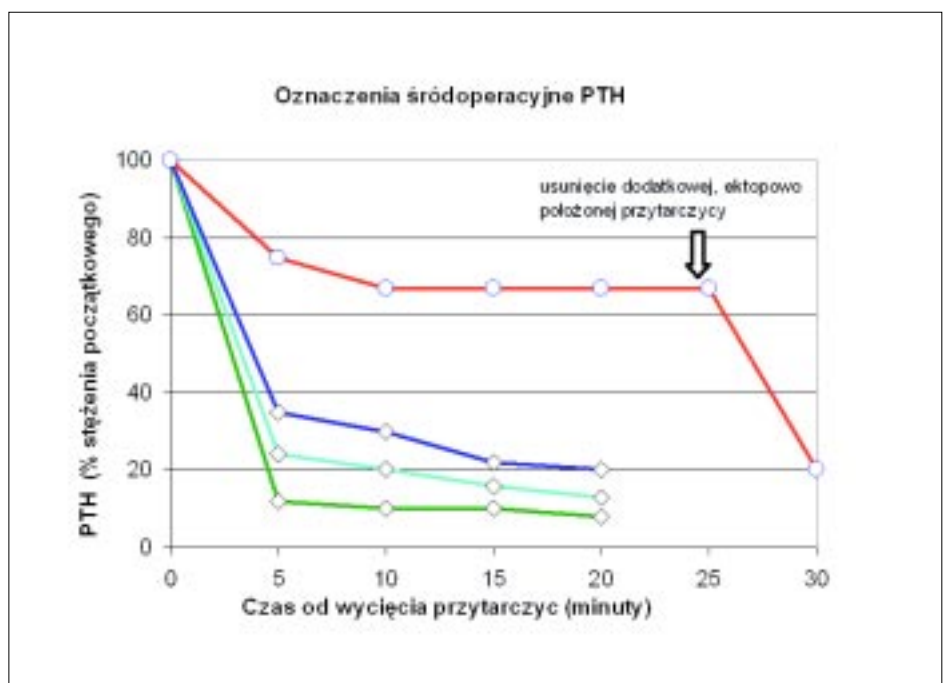
czenia chirurgicznego uznali kryterium nr 2, zaznaczając jednak, że w celu przewidywania pooperacyjnej normokalcemii większą wartość ma kryterium nr 1⁽¹⁷⁾.

Skuteczność zabiegu chirurgicznego przedstawiono schematycznie na Ryc. 1. Wykresy a, b i c przedstawiają wartości stężeń PTH oznaczanych śródoperacyjnie podczas zabiegu o pierwotnie wystarczającym zakresie resekcji. Wykres d przedstawia wartości stężeń PTH podczas zabiegu o pierwotnie niewystarczającym zakresie resekcji. Dopiero rozszerzenie zakresu operacji spowodowało spadek wartości PTH (w tym przypadku usunięto dodatkową, ekotopowo położoną przytarczycę)⁽¹⁸⁾.

Vignali i wsp. (2002) z Uniwersytetu w Pizie opublikowali wyniki 206 paratyroidektomii ze śródoperacyjnym monitorowaniem stężenia PTH⁽¹⁴⁾. Podkreślają oni przydatność zestawu do szybkiego oznaczania tego hormonu metodą chemiluminescencji, przy czym uznają, że warunkiem zakończenia zabiegu jest zmniejszenie stężenia PTH o ponad 50% w stosunku do wartości wyjściowych. Podobne wnioski przedstawili Chou i wsp. z Tajwanu (2002), którzy przekonują o wartości badania w 30-tej minucie od wycięcia przytarczyc⁽¹⁵⁾.

Według zaleceń amerykańskiej National Academy of Clinical Biochemistry (2002), zaleca się śródoperacyjne oznaczenie PTH u pacjentów operowanych z powodu P-HPT przed wykonaniem cięcia chirurgicznego, przed rozpoczęciem preparowania tkanek, przed wycięciem wypreparowanego, podejrzanego o nadczynność gruczołu przytarczycznego oraz w 5 i 10 minucie po wycięciu tkanki mogącej odpowiadać zmienionej chorobowo przytarczycy. Potwierdzeniem skuteczności zabiegu jest spadek wartości PTH w 5 i 10 minucie po wycięciu przytarczycy o 50% w stosunku do najwyższej wartości wyjściowej. Dodatkowe oznaczenia nie są konieczne⁽¹⁹⁾.

Kolejna – całkiem odrębna – korzyść z śródoperacyjnego oznaczania 1–84 PTH wynika z faktu, że pozwala ono na trafne rozróżnienie między chorobą jedno- i wielogruzołową^(16,17). P-HPT w przebiegu zespołów wielogruzołowych charakteryzuje się większą częstością nawrotów, związanych z powstawaniem (w różnym stopniu) zmian patologicznych w gruczołach przytarczycznych⁽²⁰⁾. Śródoperacyjne oznaczanie 1–84 PTH pozwala na dokładną eliminację nadczynnego utkanka przytarczyc^(21,22).



Ryc. 1. Stężenia PTH oznaczane śródoperacyjnie (zmodyfikowane¹⁸⁾.

Z praktycznego punktu widzenia, należy podkreślić wysoką przydatność śródoperacyjnego oznaczania stężenia 1–84 PTH u chorych operowanych z powodu przetrwałej lub nawrotowej nadczynności przytarczyc. Zmienione warunki anatomiczne oraz w takich sytuacjach zwykle nietypowe położenie przytarczyc zazwyczaj nie pozwala na ich dokładną lokalizację przedoperacyjną i zde-

cydowanie utrudnia odnalezienie zmienionych gruczołów podczas eksploracji szyi⁽¹⁰⁾.

W podsumowaniu należy podkreślić, że opisywana metoda przewyższa inne, a to ze względu na możliwość oceny metabolicznego wyrównania operowanego chorego. Tylko oznaczenie 1–84 PTH pozwala ocenić ilość wyciętego tkanki przytarczyc i – tym samym – przewidzieć

szanse na uzyskanie normokalcemii po operacji. Śródoperacyjne oznaczanie 1–84 PTH należy więc traktować nie tylko jako metodę lokalizacji zmienionych przytarczyc, lecz także jako metodę limitującą zakres resekcji, szczególnie w przypadkach zmian wielogruzołowych.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Accutrend Plus



Jeden przenośny aparat – cztery parametry

Accutrend Plus to nowy aparat, który wykonuje ilościowe oznaczenia stężenia **glukozy, cholesterolu, triglicerydów i kwasu mlekowego** bezpośrednio z krwi włosniczki. Do oznaczeń każdego z tych parametrów używa się specjalnie zaprojektowanych w tym celu pasków firmy Roche.

Accutrend Plus – to szybka i prosta ocena czynników ryzyka chorób układu krążenia

Cholesterol całkowity, triglicerydy i glukoza we krwi: najważniejsze parametry umożliwiające diagnostykę i monitorowanie chorób układu krążenia.

Kwas mlekowy jest kluczowym parametrem oceny stopnia zmęczenia po wysiłku fizycznym, rehabilitacji i opieki w przypadkach krytycznych.

Aparat Accutrend Plus zaprojektowano tak, aby można było go używać poza laboratorium – np. w gabinecie lekarskim czy w szpitalu. Może on też służyć do samodzielnego wykonywania pomiarów w domu lub przy uprawianiu sportu. Oznaczenia wykonywane są z krwi włosniczki, a wyniki podawane od razu.

Zasada działania

Accutrend Plus dokonuje pomiaru intensywności zabarwienia powłoki reakcyjnej paska testowego przy użyciu fotometru odbiciowego i przelicza stężenie parametru w próbce przy zastosowaniu specyficznego dla serii algorytmu. Wynik wyświetlany jest w mg/dl lub mmol/l (dla kwasu mlekowego wyłącznie w mmol/l) i zapisywany w pamięci aparatu automatycznie wraz z datą, godziną i dodatkowymi informacjami. Aparat przechowuje do 100 wyników dla każdego parametru.

Dane techniczne

Zakresy pomiarowe	Glukoza we krwi: 20–600 mg/dl (1,1–33,3 mmol/l)
	Cholesterol: 150–300 mg/dl (3,88–7,76 mmol/l)
	Triglicerydy: 70–600 mg/dl (0,80–6,86 mmol/l)
	Kwas mlekowy: 0,8–21,7 mmol/l (krew pełna), 0,7–26 mmol/l (osocze)

Najważniejsze korzyści

- Prosty w użyciu: Wygodne oznaczenia cholesterolu, triglicerydów, glukozy we krwi i kwasu mlekowego z krwi włosniczki przy użyciu pasków testowych Roche Diagnostics. Paski testowe można przechowywać w temperaturze pokojowej.
- Wyniki otrzymywane w krótkim czasie:
cholesterol – 180 sekund
triglicerydy – 174 sekund
glukoza – 12 sekund
kwas mlekowy – 60 sekund
- Wbudowane zabezpieczenia: paski kodujące umożliwiające identyfikację serii i rozpoznawanie parametrów.
- Pomocne użytkownikowi przechowywanie wyników umożliwiające zarządzanie wynikami i monitorowanie ich. Można przechowywać do 100 wyników wraz z datą, godziną i dodatkowymi informacjami dla każdego parametru.
- Dokładne wyniki: Wysoka precyzja i dokładność w całym zakresie pomiarowym dla wszystkich parametrów.

Leczenie dostosowane do pacjenta

Farmakogenetyka – test AmpliChip CYP450

Nie jesteśmy tacy sami – zarówno zewnętrznie jak i wewnętrznie. Lekarze i klinicyści wiedzą, że niektórzy pacjenci nie wykazują odpowiedzi na lek, stosowany z powodzeniem u innych z tą samą jednostką chorobową.

Przełomowe odkrycia dotyczące zrozumienia działania organizmu człowieka i patomechanizmów różnych schorzeń na poziomie genetycznym, pozwoliły lekarzom na lepsze leczenie w skali osobniczej. Farmakogenetyka, lub inaczej badanie jak zestaw genów pacjenta może wpłynąć na jego odpowiedź na dany lek, pozwala lekarzowi na lepsze przewidywanie odpowiedzi pacjenta na konkretne terapie.

Roche Diagnostics uważa, że technologia mikromacierzy DNA, pomoże przybliżyć dzień, w którym lekarz będzie mógł zlecić wykonanie odpowiednich badań, wynikiem których będzie spełnienie nadziei stwarzanych dotychczas przez genomikę: lepsze przewidywanie kto może odnieść większą korzyść z konkretnej terapii i dlaczego.

Zrozumienie cech genomów poszczególnych pacjentów, stwarza możliwość poprawienia skuteczności działania leków. Wiadomo na przykład, że dziesięć procent ogólnej populacji, posiada tylko pojedynczą działającą kopię jednego z kluczowych białek katalitycznych (odmiana CYP2C9) o podstawowym znaczeniu dla metabolizowania wielu przepisywanych leków. W przybliżeniu jeden na 250 ludzi posiada dwie nie działające kopie tego genu. W przypadku szeroko stosowanych w kardiologii doustnych leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny (acenokumarol, warfaryna), u takiego pacjenta, przy zastosowaniu dawki standardowej istnieje podwyższone prawdopodobieństwo wystąpienia najbardziej niebezpiecznego efektu ubocznego leków, czyli krwawienia. Gdy lekarz świadomy jest możliwości metabolicznych pacjenta – jeszcze przed zaleceniem terapii, może zastosować bezpieczniejszą dawkę leku lub zastosować zupełnie inny lek.

W badaniu opublikowanym przez American Journal of Medicine, częstość występowania szkodliwego działania leków – Adverse Drug Reactions (ADRs), oceniono na 2,2 miliona przypadków u pacjentów hospitalizowanych, przy czym aż 100 000 zakończyło się zgonem pacjenta.¹ W tym samym, trwającym 40 lat badaniu nie stwierdzono znaczącej zmiany w częstości występowania ADRs pomimo postępu w medycynie. Testy oparte na badaniu genów stwarzają potencjalną możliwość zmniejszenia występowania szkodliwych efektów ubocznych leków, umożliwiając bardziej racjonalny wybór leku i dobór jego dawki.

Identyfikacja pacjentów lepiej nadających się do zastosowania danej terapii ma również poważne znaczenie dla prób klinicznych nowych sposobów leczenia i terapiętyków. To z kolei powinno zbliżyć nas do modelu leczenia dostosowanego do indywidualnego pacjenta, przy równoczesnym osiągnięciu większej skuteczności.

Rodzina genów CYP450 a metabolizm leków

Cytochrom P450 kodowany jest przez rodzinę genów obecną w prawie wszystkich żywych organizmach na Ziemi. Uważa się, że geny te, odgrywające podstawową rolę w przemianach metabolicznych istnieją już od ponad 3,5 miliarda lat.

U człowieka, enzymy kodowane przez geny CYP450 znaleźć można przede wszystkim w wątrobie, gdzie metabolizują leki, toksyny oraz inne obce substancje, które przedostają się do organizmu. Działając w mechanizmie określanym jako „metabolizm oksydacyjny”, enzymy P450 zwiększają rozpuszczalność w wodzie obcych związków chemicznych, co ułatwia ich wydalanie. W przypadku leków, proces ten zmniejsza stężenie związków terapeutycznych zwiększając ich klirens, chociaż w niektórych przypadkach jest etapem metabolicznym wymagany do przekształcenia nieaktywnego pro-leku w jego aktywny metabolit.

Czynniki genetyczne i niegenetyczne, które wpływają na metabolizm

Spośród wielu członków nadrodziny cytochromów P450, kilka enzymów należących do rodzin CYP2 i CYP3 uważanych jest za posiadające szczególne znaczenie dla metabolizmu leków. Każdy z nich posiada inne cechy, które determinują czy badanie ich zmienności może nieść ze sobą korzyści kliniczne w zakresie ułatwienia wyboru terapii lub dawkowania leku. Na przykład, enzym CYP3A4 obecny jest w wątrobie w znacznie większej obfitości niż inne cytochromy i bierze udział w przemianie większej liczby leków niż inne. Z drugiej strony, na aktywność enzymu CYP3A4 dominujący wpływ mają czynniki środowiskowe takie jak dieta i aktualnie stosowane środki farmakologiczne niż dziedziczona zmienność. W przeciwieństwie do tego dziedziczona zmienność ma znaczny wpływ na aktywność enzymu CYP2D6, co łącznie ze stosowanymi lekami może zmienić aktywność enzymu, a w konsekwencji zwiększyć lub zmniejszyć skuteczność terapii lub wywołać niepożądane skutki uboczne.

Różnice w aktywności enzymów CYP450, niezależnie od ich przyczyny (zmienność genetyczna, czynniki środowiskowe – dieta, równoczesne terapie, płeć, wiek, stan zdrowia, stężenia hormonów, schorzenia wątroby, obecność stanów zapalnych, stan odżywienia, ciąża i inne) mogą wpływać na biodostępność leku w organizmie. Tak więc, różnice w aktywności enzymów CYP450 mogą wpłynąć na to, czy stosowany lek osiągnie we krwi poziom terapeutyczny, oraz jak sprawnie usuwany będzie z organizmu. W efekcie, pacjenci wykazywać mogą bardzo duże różnice w odpowiedzi na leki, szczególnie kiedy leczenie przebiega z udziałem wielu leków równocześnie.

Geny CYP2D6 i CYP2C19

W efekcie szeroko zakrojonych programów badawczych wiemy już, że dziedzic-

czona zmienność genów CYP2D6 i CYP2C19 może odgrywać kluczową rolę w determinowaniu predyspozycji danego pacjenta w zakresie metabolizowania często przepisywanych leków. To z kolei wiąże się ze zmiennością odpowiedzi pacjenta. Znajomość tej zmienności może znaleźć praktyczne zastosowanie do indywidualizacji terapii poprzez wybór lepiej nadających się leków i właściwy dobór dawek. Powinno to poprawić efekty leczenia zmniejszając efekty uboczne i zwiększając skuteczność leku. Z innych zastosowań wymienić można dobór pacjentów podczas prób klinicznych, pod kątem ich potencjalnych możliwości metabolicznych dla osiągnięcia skuteczniejszego i bezpieczniejszego dawkowania leku, a także określenia znaczenia zmienności genetycznej CYP450 w programach rozwojowych dla nowych leków.

Leki metabolizowane przez CYP2D6 i CYP2C19

Enzym kodowany przez gen CYP2D6 odgrywa główną rolę w metabolizmie leków stosowanych w leczeniu ostrych przypadków depresji, schizofrenii, zaburzeń dwubiegunowych, chorób układu sercowo-naczyniowego leczonych beta-blokerami, zespołu nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) oraz innych. Enzym kodowany przez gen CYP2C19 metabolizuje wiele leków przeciwpadaczkowych, inhibitorów pompy protonowej, benzodwazepiny i środki przeciwmalaryczne. Zarówno enzym CYP2D6 jak i CYP2C19 biorą udział w metabolizmie niektórych trójcyklicznych leków stosowanych w terapii antydepresyjnej.

Pacjenci leczeni środkami, które są wolno metabolizowane przez enzymy CYP2D6 i CYP2C19 wykazują zwiększone ryzyko pojawienia się efektów toksycznych przy standardowym reżymie dawkowania, podczas gdy „ultra-szybcy metabolizerzy” mogą przy tych samych dawkach nie osiągnąć stężeń terapeutycznych we krwi. Inaczej wygląda sytuacja w przypadku leków, u których za działanie terapeutyczne odpowiadają głównie ich aktywne metabolity. W tym przypadku, „wolny metabolizer” nie osiągnie stężenia terapeutycznego leku we krwi.

		CYP2C19	
Inhibitory pompy protonowej		Antykonwulsanty	Inne
Omeprazol Lansoprazol Pantoprazol		Diazepam Fenytoina Fenobarbital	Amitriptylina Klomipramina Cyklofosfamid Progesteron
		CYP2D6	
Beta blokery	Antydepresanty	Środki przeciwpsychotyczne	Inne
Carvedilol Metoprolol Propafenon Timolol	Amitriptylina Klomipramina Desipramina Imipramina Paroksetyna	Haloperidol Risperidon Tioridazin	Kodeina Dekstromethorfan Flekainid Mexiletin Ondansetron Tamoksyfen Tramadol Wenlafaksyna

Częstości występowania wariantów polimorficznych CYP2C19 i CYP2D6 zależą od warunków geograficznych i etnicznych

Warianty genetyczne CYP2C19 i CYP2D6 (zjawisko polimorfizmu) wykazują zmienny rozkład w populacjach ludzkich w zależności od ich pochodzenia i położenia geograficznego, przy czym niektóre typy polimorfizmów i allele bywają unikalne tylko dla pewnych grup etnicznych. W przybliżeniu 7% przedstawicieli rasy kaukaskiej należy do słabych metabolizerów, podczas gdy tylko około 1–2% Azjatów i 2–4% Afrykanów wykazuje przynależność do tej kategorii^{1,2}. Mimo tego znaczne rozpowszechnienie kilku innych alleli o obniżonej aktywności jak CYP2D6*10 u Azjatów (50% przypadków), lub CYP2D6*17 i CYP2D6*29 (po około 30% dla każdego allelu) w pewnych populacjach Afrykanów, prowadzi do wyższego udziału procentowego metabolizerów pośrednich, z niską aktywnością enzymu.

Chociaż fenotypy o charakterze krajowym takie jak słaby i ultraszybki mają największą szansę wpłynięcia na szybkość metabolizmu u danego pacjenta, to jak wykazano również metabolizerzy pośredni mogą wykazywać odmienne nasilenie metabolizmu w odniesieniu do pewnych leków³. Z drugiej strony wiadomo, że około 29% Etiopczyków, 10% mieszkańców Europy Południowej i 1–2% mieszkańców Europy Północnej, dziedziczy zdupliko-

wane geny CYP2D6, co w wielu przypadkach prowadzi do fenotypu metabolizera ultra-szybkiego¹.

Przeważającą większość słabych metabolizerów CYP2C19 przypisać można obecności dwóch często spotykanych alleli CYP2C19*2 i CYP2C19*3. Każdy z nich na charakter polimorfizmu pojedynczych nukleotydów (single nucleotide polymorphism – SNP) i powoduje brak aktywności enzymu. Efektem pierwszego jest wprowadzenie błędu w różnicowym składaniu genu (*splicing*), a drugiego – pojawienie się kodonu STOP. Oba allele są często spotykane wśród Azjatów, gdzie około 13–23% wykazuje fenotyp słabego metabolizera². Fenotyp ten w odniesieniu do CYP2C19 występuje też u około 3–5% populacji Kaukaskiej i Afro-Amerykańskiej.

Test AmpliChip CYP450

Test AmpliChip CYP450 jest pierwszym, opartym na mikromacierzach testem farmakogenomicznym. Znalazły w nim zastosowanie dwie technologie mające obecnie charakter „złotego standardu” – PCR firmy Roche i technologia mikromacierzowa Affymetrix, zapewniając szeroką możliwość określania zmienności w zakresie genów CYP2D6 i CYP2C19 oraz przewidywanie na podstawie genotypowania parametrów fenotypowych związanych z nimi aktywności enzymatycznych, gdyż zmienność występująca w tych genach może być przyczyną zmiennej aktywności kodowanych enzymów.

Dla testu AmpliChip CYP450, przewidywane fenotypy są następujące:
CYP2C19

- słaby metabolizer (brak aktywności enzymu)
- ekstensywny metabolizer („normalna” aktywność enzymu)

CYP2D6

- słaby metabolizer (brak aktywności enzymu)
- pośredni metabolizer (obniżona aktywność enzymu)
- ekstensywny metabolizer („normalna” aktywność enzymu)
- ultraszybki metabolizer (wyższa od „normalnej” aktywność enzymu)

Wynik badania określa się jako „fenotyp predykcyjny”, ponieważ także inne czynniki dziedziczne i środowiskowe mogą wpływać na to jak będące w spektrum działania CYP2D6 i CYP2C19 leki metabolizowane są przez organizm.

Dla zapewnienia wysokiego stopnia dokładności przewidywanego fenotypu pacjenta, test AmpliChip CYP450 wyposażony został w unikalną możliwość wykrywania nie tylko obecności duplikacji genu CYP2D6, ale także jest w stanie określić który wariant (*allele*) genu został zduplikowany. Powyższa cecha jest istotna dla prawidłowego wykrycia metabolizera typu ultraszybkiego i uniknięcia potencjalnie błędnej klasyfikacji badanego pacjenta.

Określenie fenotypu dokonywane jest zgodnie z diagramem, ukazującym określone warianty genetyczne w różnych

kombinacjach i wynikający z tego przewidywany genotyp dla każdego analizowanego genu:

1. Kombinacja aktywności enzymów kodowanych przez dwa allele CYP2C19 określa całkowitą aktywność metaboliczną badanego osobnika. W przypadku CYP2C19, mamy dwa fenotypy: słaby metabolizer (*poor metabolizer*) – P i ekstensywny metabolizer – E.

2. Określenie przewidywanego fenotypu CYP2D6 opiera się na dziedziczonych genotypach. Kombinacja aktywności enzymów kodowanych przez dwa allele CYP2D6 określa wypadkową aktywność metaboliczną dla danego osobnika. W przypadku genu CYP2D6 przewidywać można cztery potencjalne fenotypy, (E – ekstensywny, I – pośredni, P – słaby, U – ultraszybki, N – nieznany) natomiast na fenotyp rzeczywisty wpływ mają także różne czynniki dziedziczne i środowiskowe.

- Ekstensywny metabolizer (*extensive metabolizer* – EM) – posiada co najmniej jeden, ale nie więcej niż dwa normalnie funkcjonalne allele.
- Pośredni metabolizer (*intermediate metabolizer* – IM) – posiada jeden allel o obniżonej aktywności i jeden allel o aktywności zerowej.
- Słaby metabolizer (*poor metabolizer* – PM) – posiada dwa allele zmutowane, w wyniku czego dochodzi do całkowitej utraty aktywności enzymu.
- Ultraszybki metabolizer (*ultrafast metabolizer* – UM) – posiada zwykle zwię-

lokrotnioną liczbę kopii (3–13) działających alleli, czego wynikiem jest nadmierna aktywność enzymatyczna.

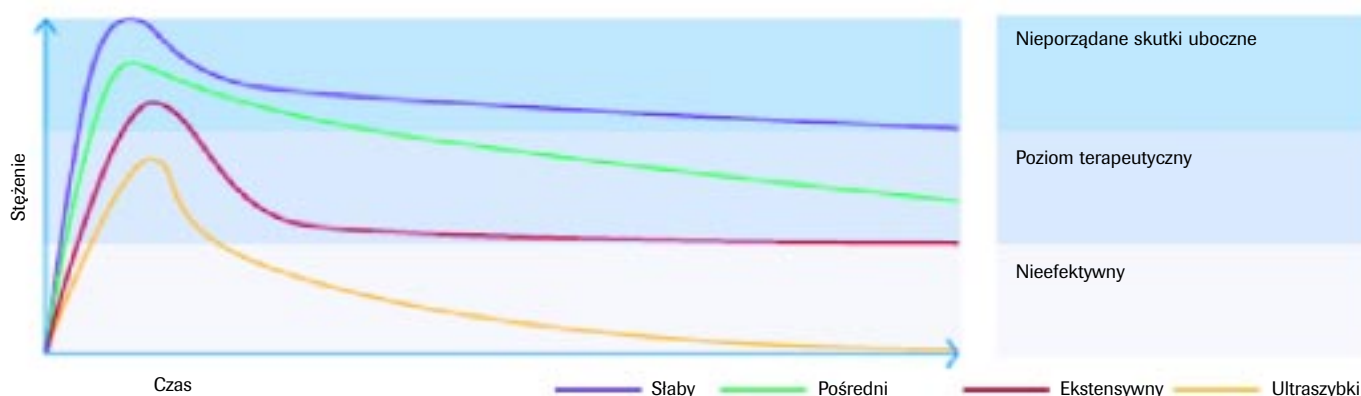
Podsumowanie

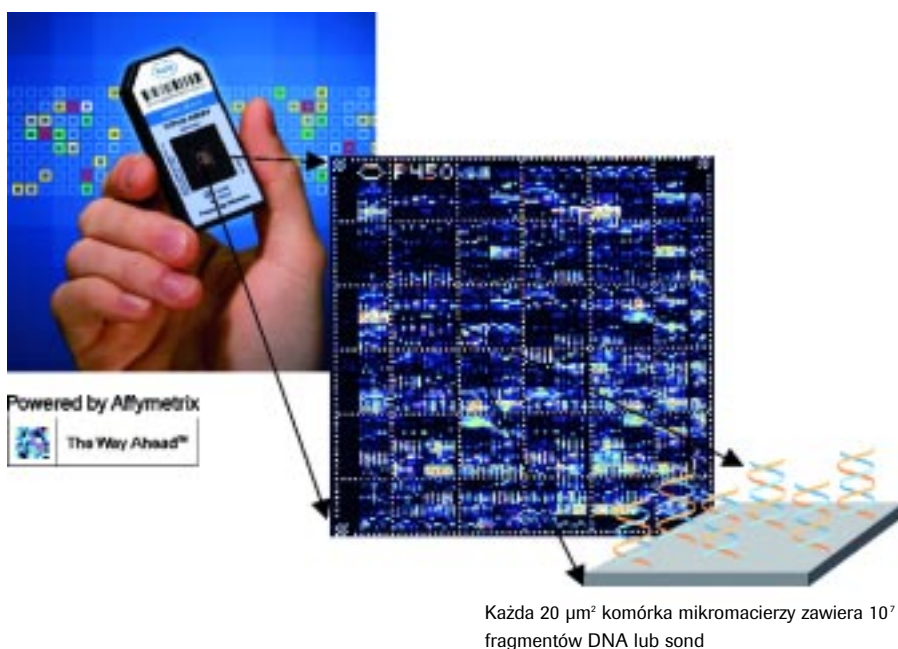
Test AmpliChip CYP450 po raz pierwszy, oferuje pełną analizę genów CYP2D6 i CYP2C19 – łącznie z identyfikacją określonych alleli duplikacyjnych genu – w jednej 8-godzinnej procedurze diagnostycznej opartej na technologii mikromacierzy.

Technologia Mikromacierzy

Technologia i systemy macierzowe Affymetrix łączy w sobie techniki wytwarzania półprzewodników, chemię fazy stałej, biologię molekularną, programowanie komputerowe i robotykę. Technika fotolitografii i zaprogramowane nawarstwianie cząsteczka po cząsteczce z użyciem pobudzonej światłem syntezy chemicznej i zastosowanie układu masek, umożliwia umieszczenie tysięcy określonych sekwencji DNA w elementach o długości 25 nukleotydów na powierzchni mikromacierzy. Razem, te fragmenty DNA (zwane oligonukleotydami) upakowane tysiącami w układzie jednokomórkowym o powierzchni 20µm² każda, tworzą mikromacierz reprezentującą analizowany układ biologiczny. Mikromacierze zwane również mikrozeszawami sond, wytwarzane są w procesie o charakterze cyklicznym. Większych rozmiarów szklana płytka, z której wycinane są następnie indywidualne mikromacierze (*chips*), pokryta zostaje łącznikami posiadającymi fotowraż-

Zależność poziomu leku od fenotypu. Wpływ fenotypu na stężenie leku we krwi pacjenta





liwe grupy ochronne. Z kolei nakładana jest maska odsłaniająca tylko wybrane fragmenty mikromacierzy. Naświetlenie usuwa foto-

labilne grupy ochronne, umożliwiając selektywne dodawanie cząsteczek tylko w miejscach, które uprzednio nie były przy-

ślone. Następnie po zastosowaniu innej maski, powtarza się cykl naświetlania i sprzęgania chemicznego. W drodze kolejnych powtórzeń cyklu, zostaje zsyntetyzowany specyficzny zestaw oligonukleotydowych sond, przy czym położenie każdej z nich jest znane. Każdy produkt AmpliChip zawiera wbudowane elementy nadmiarowe oraz szereg innych elementów kontroli jakości co zapewnia najwyższą wydajność i niezawodność działania.

Kompletna mikromacierz przycięta do jej właściwych, niewielkich rozmiarów zostaje umieszczona w obudowie z tworzywa sztucznego umożliwiającą jej praktyczne wykorzystanie. AmpliChip CYP450 zawiera ponad 15 000 różnych sond oligonukleotydowych służących do badania zarówno sensownych, jak i antysensownych nici zamplifikowanego fragmentu badanej próbki DNA.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Ujemny wynik oznaczenia dimeru D w wykluczaniu nawracającej zakrzepicy żył głębokich

*Suman W. Rathbun, MD, MS, Thomas L. Whitsett, MD i Gary E. Raskob, PhD,
Uniwersytet Oklahoma Health Sciences Center*

Wstęp:

Wszystkie dostępne testy w diagnostyce zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) mają ograniczenia w wykluczaniu ostrej nawracającej ZŻG. Oznaczanie dimeru D w osoczu przy pomocy zautomatyzowanego ilościowego testu może być przydatne jako bardzo szybki wykluczający test u pacjentów z podejrzeniem nawracającej ZŻG.

Cel:

Ocena bezpieczeństwa zaniechania dodatkowych testów diagnostycznych i podawania heparyny u pacjentów z ujemnym

wynikiem oznaczenia dimeru D w czasie rozpoznania (z zastosowaniem zautomatyzowanego ilościowego testu STA-Liatest D-di) niezależnie od objawów.

Projekt:

Prospektywne badanie kohortowe.

Klinika:

Akademickie centrum medyczne w USA.

Pacjenci:

300 kolejnych pacjentów z podejrzeniem nawracającej ZŻG.

Postępowanie:

Przy rozpoznaniu oznaczano stężenie dimeru D. U pacjentów z ujemnym wynikiem tego oznaczenia zaniechano leczenia heparyną i nie przeprowadzano żadnych dalszych badań diagnostycznych w kierunku ZŻG jako elementu początkowej oceny. U pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia dimeru D stosowano ultrasonografię uciskową.

Pomiary:

Kryterium głównego punktu końcowego było rozpoznanie nowej objawowej żyłnej

choroby zakrzepowo-zatorowej potwierdzonej poprzez badania diagnostyczne podczas 3 miesięcznego okresu obserwacji.

Wyniki:

W momencie rozpoznania wyniki oznaczenia dimeru D były ujemne u 134 (45%; kohorta z ujemnym wynikiem testu), a dodatkowo u 166 z 300 pacjentów objętych badaniem. Nową ZŻG potwierdzono przy pomocy ultrasonografii kompresyjnej u 54 ze 166 pacjentów. Wyniki badania metodą ultrasonografii były prawidłowe u 79, a nie rozstrzygające u 33 pacjentów. Po 3 miesiącach obserwacji u 1 z 134 pacjentów z kohorty z ujemnym wynikiem testu potwierdzono żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (0,75% [95% CI, 0,02–4,09]). Definitywnie nie można było wykluczyć żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas okresu obserwacji u 5 pacjentów z nawracającymi objawami kończyn dolnych i u 1 pacjenta z powodu zgonu. Jeśli by przyjąć, że u tych pacjentów występowała żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, to zapadalność na tę chorobę podczas 3 miesięcznego okresu obserwacji wynosiłaby 6,0% (CI, 2,6–11,4) (8 ze 134 pacjentów).

Ograniczenia:

Nie istnieje przyjęty referencyjny standard diagnostyczny dla nawracającej ZŻG. Należy ocenić precyzję oszacowania częstości występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas okresu obserwacji oraz możliwość ekstrapolacji wyników na inne ośrodki niż akademickie centrum medyczne.

Wnioski:

Oznaczanie dimeru D w osoczu przy użyciu zautomatyzowanego ilościowego testu *STA-Liatest D-di* wydaje się prostą metodą wykluczenia ostrej nawracającej ZŻG u pacjentów objawowych.

Wprowadzenie

Ostra nawracająca zakrzepica żył głębokich (ZŻG) jest często trudna do odróżnienia od zespołu pozakrzepowego, a każda z uznanych metod diagnostycznych posiada ograniczenia. Klinicznie użyteczny byłby niezawodny test wykluczający rozpoznanie.

Wyniki

U pacjentów z podejrzeniem nawracającej ZŻG oznaczano D-dimery. W przypadku ujemnego wyniku wstrzymywano lub wycofywano podawanie heparyny i nie przeprowadzano dodatkowych badań niezależnie od objawów. Trzymiesięczny okres obserwacji wykazał niską częstość występowania potwierdzonej ZŻG (0,75% [95% CI, 0,02% – 4,09%]) u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia dimeru D.

Znaczenie

Oznaczanie dimeru D może wykluczyć potrzebę wykonywania dodatkowych badań u do dwóch trzecich pacjentów diagnozowanych pod kątem nawracającej ZŻG.

Zakrzepica żył głębokich to częste schorzenie dotyczące każdego roku ponad 250 000 pacjentów w USA^(1,2). Objawy nawracającej ZŻG, obejmujące ból lub obrzęk kończyn dolnych, pomimo odpowiedniego leczenia przeciwkrzepliwego występują u jednej trzeciej chorych⁽³⁾. Niewystarczająca dokładność rozpoznania klinicznego nie pozwala na odróżnienie nowej, nawracającej ZŻG od zespołu pozakrzepowego, czy innych przyczyn bólu i obrzęku nóg. Potrzebne są badania diagnostyczne, ponieważ wykazano, że dwie trzecie pacjentów z klinicznym podejrzeniem nawracającej ZŻG nie ma ostrej zakrzepicy⁽⁴⁾.

Ostrą nawracającą ZŻG potwierdza się poprzez wykrycie 1) nowego nie poddającego się uciskowi segmentu żylnego w ultrasonografii uciskowej, 2) nowego nieprawidłowego wyniku pletyzmografii impedancyjnej lub 3) nowego ubytku wypełnienia w świetle naczynia we flebografii^(3–5). Jednakże wszystkie dostępne testy diagnostyczne mają ograniczenia w wykluczaniu ostrej nawracającej ZŻG. Wyniki ultrasonografii kompresyjnej mogą być stale nieprawidłowe przez rok u 50% pacjentów i dłużej u innych^(6–8). Do wykluczania nawracającej ZŻG przydatne jest łączne wykorzystanie pletyzmografii impedancyjnej i scyntyigrafii znakowanego fibrynogenu kończyn dolnych^(4, 9). Jednak pletyzmografia impedancyjna nie jest już dostępna, a scyntyigrafii kończyn dolnych z użyciem fibrynogenu znakowanego I¹²⁵

już się nie stosuje z powodu wątpliwości odnośnie możliwości zakażenia wirusowego związanej z iniekcją fibrynogenu. Flebografia również posiada ograniczenia w wykluczaniu rozpoznania nawracającej ZŻG z powodu obliteracji i rekanalizacji wcześniej chorobowo zmienionego segmentu żylnego lub niewypełnionych segmentów żylnych⁽⁵⁾. Obiecującym podejściem jest wenografia z antagonistami receptora płytkowego IIb/IIIa znakowanymi technetem, jednak ma ona poważne ograniczenie związane ze zmiennością wyników uzyskiwanych przez różnych obserwatorów⁽¹⁰⁾. Zatem wenografia wymaga dodatkowej oceny zanim będzie zalecana.

Z powodu ograniczeń dostępnych testów diagnostycznych w kierunku ZŻG istnieje zainteresowanie wykorzystaniem laboratoryjnego oznaczania dimeru D jako testu wykluczającego. Ostatnio dostępne stały się zautomatyzowane, bardzo szybkie ilościowe testy do wykrywania dimeru D w osoczu. Badania u pacjentów z podejrzeniem pierwszego epizodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wykazały, że niektóre z tych testów są wysoce czułe dla ostrej ZŻG, czy zatorowości płucnej⁽¹¹⁾. Oznaczenie dimeru D stosowano bezpiecznie jako test wykluczający u pacjentów z pierwszym epizodem ZŻG^(12–14). Czułość testu *STA-Liatest D-di* (Diagnostics Stago, Asnieres-sur-Seine, Francja i Parsippany, New Jersey) wykazano na poziomie 96% do 100% u pacjentów z podejrzeniem pierwszego epizodu ZŻG lub objawowej zatorowości płucnej^(15, 16). Jednakże nie określono bezpieczeństwa stosowania dimeru D jako testu wykluczającego u pacjentów z podejrzeniem nawracającej ZŻG. Jeżeli oznaczanie dimeru D mogłoby być bezpiecznie stosowane do wykluczania ostrej nawracającej ZŻG, zrealizowana zostałaby ważna, a obecnie niezaspokojona, potrzeba medyczna.

Przeprowadziliśmy prospektywne badanie kohortowe pacjentów z klinicznym podejrzeniem nawracającej ZŻG. Jego celem była ocena bezpieczeństwa zaniechania leczenia przeciwkrzepliwego oraz dodatkowych testów diagnostycznych u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia dimeru D w momencie rozpoznania. Ponieważ wszystkie standardowe badania diagno-

styczne mają ograniczenia w diagnozowaniu nawracającej ZZG, a priori określiliśmy kryteria dla obecności lub braku nawracającej ZZG, a następnie prowadziliśmy obserwację odległą, aby ocenić istotność ujemnych wyników oznaczeń dimeru D.

METODY

Pacjenci i protokół badania

Badanie przeprowadziliśmy w klinice *University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma University Medical Center* oraz *Veterans Affairs Medical Center*. Instytucjonalna komisja etyczna z *University of Oklahoma Health Sciences Center* zatwierdziła projekt badawczy.

Wybrano kolejnych pacjentów z ZZG w wywiadzie potwierdzoną badaniami diagnostycznymi. Do badania kwalifikowano pacjentów zgłaszających się z objawami nawracającej ZZG kończyny dolnej i kierowanych przez swojego lekarza do kliniki naczyniowej lub laboratorium prowadzącego nieinwazyjną diagnostykę naczyniową. Grupa badana obejmowała pacjentów hospitalizowanych i ambulatoryjnych.

Przyczyny wykluczenia z badania były następujące: 1) objawy ZZG kończyny górnej, 2) zakrzepica żył miednicy w wywiadzie, 3) niedawny zabieg chirurgiczny w obrębie miednicy, 4) centralna kaniuła żylna założona na stałe (wklucie przez kończynę górną lub dolną), 5) obecna ciąża lub poród mniej niż 1 miesiąc wcześniej, 6) niemożność przeprowadzenia ultrasonografii uciskowej z powodu ograniczeń fizycznych lub technicznych, lub 7) niemożność wizyt lub powrotu na badania w okresie obserwacji. Do badania kwalifikowano pacjentów przyjmujących warfarynę lub otrzymujących krócej niż 24 godziny heparynę lub heparynę drobnocząsteczkową.

U wszystkich zakwalifikowanych pacjentów, którzy udzielili świadomą zgodę, oznaczano dimer D z zastosowaniem STA-Liatest D-di. Zautomatyzowany test do oznaczeń dimeru D w osoczu przeprowadzano przy użyciu aparatu *STA Compact Diagnostica Stago* (Diagnostica Stago). Wynik ujemny zdefiniowano przed badaniem jako stężenie dimeru D w osoczu równe 0,47 µg/ml lub mniej, zgodnie z zaleceniem producenta. Następnie po-

stępowano zgodnie z protokołem badania (Rycina). U wszystkich pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczeń dimeru D wstrzymywano lub odstawiano podawanie heparyny niefrakcjonowanej i drobnocząsteczkowej, niezależnie od występujących objawów. W tej grupie pacjentów (kohorta z ujemnym wynikiem testu) nie wykonywano dodatkowych badań pod kątem ZZG w trakcie prowadzonej wstępnej oceny nawracającej ZZG.

U wszystkich pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczeń dimeru D przeprowadzano ultrasonografię uciskową. Wykonywano to poprzez uciśnięcie żyły i pomiar średnicy pozostałej części żyły zaczynając od żyły udowej wspólnej powyżej więzadła pachwinowego i przemieszczając się dystalnie w 1-cm odstępach do trójpodziału w łydce. Wyniki ultrasonografii klasyfikowano jako prawidłowe, jeśli wszystkie obserwowane segmenty całkowicie poddawały się uciskowi^(6, 17). Nową ZZG diagnozowano poprzez obecność albo nowego nie poddającego się uciskowi segmentu żylnego lub wzrost średnicy żyły o ponad 4 mm (w porównaniu z ostatnim wynikiem badania ultrasonograficznego)⁽¹⁷⁾. Badanie przeprowadzał dyplomowany ultrasonografista naczyniowy, a wyniki interpretował 1 z 2 internistów ze specjalizacją w zakresie medycyny naczyniowej. Osoby te dysponowały wiedzą na temat dostępnych wcześniejszych wyników ultrasonograficznych oraz obrazu klinicznego.

Obserwacja odległa

Wszyscy pacjenci zostali poinstruowani, aby w przypadku nowych objawów lub oznak zakrzepicy żyłnej lub zatorowości płucnej niezwłocznie skontaktować się z prowadzącymi niniejsze badanie lub udać się do oddziału przypadków nagłych. Pacjenci byli rutynowo badani w klinice lub udzielali informacji telefonicznie w trakcie 3 miesięcy. Podczas tego kontaktu w okresie obserwacji zbierano wywiad chorobowy z czasu od włączenia do badania. Omawianymi kwestiami było ogólne poczucie zdrowia, charakterystyczne objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (w tym ból kończyn dolnych, tkliwość uciskowa, obrzęk, ból w klatce piersiowej, duszność i krwioplu-

cie), hospitalizacja oraz przyjmowanie leków przeciwkrzepliwych.

Wszyscy pacjenci, którzy podczas okresu obserwacji powrócili z klinicznym podejrzeniem zakrzepicy żyłnej czy zatorowości płucnej zostali poddani badaniom. Przy podejrzeniu ZZG stosowano ultrasonografię uciskową, pletyzmografię impedancyjną lub flebografię. Przy podejrzeniu zatorowości płuc wykonywano scyntyografię, spiralną tomografię komputerową lub angiografię płuc. Lekarz badający pacjenta wybierał badania na podstawie obrazu klinicznego oraz lokalnej dostępności.

Kryterium głównego punktu końcowego było rozpoznanie nowej objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ZZG lub zatorowości płucnej, potwierdzonej badaniami podczas 3 miesięcznego okresu obserwacji. Uznawano, że u wszystkich pacjentów spełniających co najmniej jedno z kryteriów diagnostycznych dla ZZG lub zatorowości płucnej, w okresie obserwacji występowała potwierdzona żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Wybrano 3 miesięczny okres obserwacji, ponieważ nieodpowiednie postępowanie lecznicze w ostrej ZZG powoduje dużą częstość nawrotów zakrzepicy żył podczas następujących 3 miesięcy^(18–20).

Kryteria diagnostyczne stosowane do potwierdzenia lub wykluczenia obecności nowej ZZG lub zatorowości płucnej w okresie obserwacji zostały określone przed badaniem. Kryteriami diagnostycznymi stosowanymi do potwierdzenia ZZG podczas obserwacji był jakikolwiek z następujących wyznaczników: nowy nie poddający się uciskowi segment wykryty w ultrasonografii uciskowej^(5, 6, 17), nowy trwały ubytek wypełnienia w świetle naczynia zidentyfikowany we flebografii⁽⁴⁾ lub nowy nieprawidłowy wynik pletyzmografii impedancyjnej^(4, 9). Wyniki ultrasonografii klasyfikowano jako nierozstrzygujące, jeżeli nie poddawanie się uciskowi utrzymywało się w tych samych segmentach żylnych, co w ostatnim wyniku badania ultrasonograficznego.

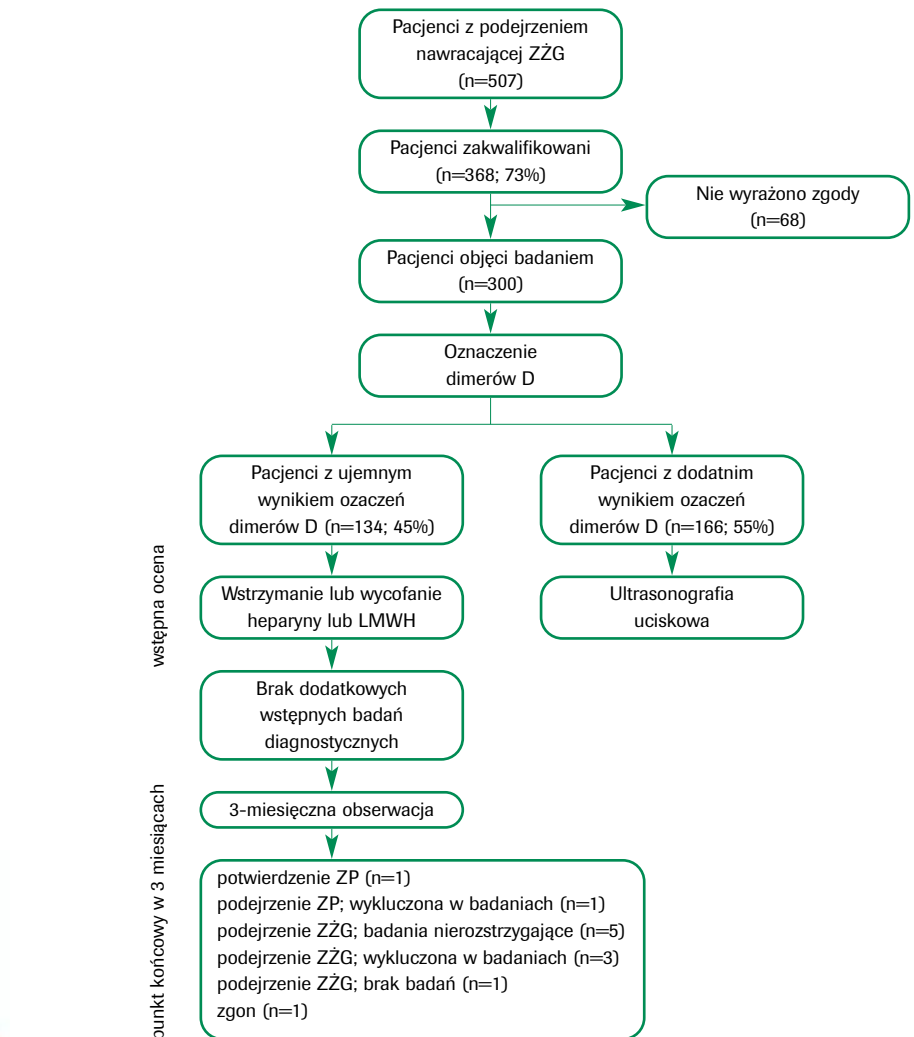
Kryteriami diagnostycznymi stosowanymi do potwierdzenia zatorowości płucnej podczas obserwacji był jakikolwiek z następujących wyznaczników: nowy scyntygram wentylacyjno-perfuzyjny płuc

spełniający kryteria wysokiego prawdopodobieństwa (zaburzenia perfuzji $>75\%$ segmentu z „niedopasowaniem” perfuzyjno-dyfuzyjnym lub w obszarze prawidłowych wyników w radiograficznym badaniu klatki piersiowej)⁽²¹⁾, dodatni wynik spiralnej tomografii komputerowej⁽²²⁾, angiogram płucny wykazujący stały ubytek wypełnienia w świetle naczynia⁽²¹⁾ lub zatorowość płucna stwierdzona w sekcji zwłok.

Kryteriami diagnostycznymi stosowanymi do wykluczenia rozpoznania ZŻG w okresie obserwacji były jakiegokolwiek z następujących danych klinicznych: prawidłowy wynik ultrasonografii uciskowej (tzn. wszystkie żyły w pełni poddające się uciskowi)^(5, 6, 8, 17), ujemny wynik flebografii⁽²³⁾ lub prawidłowe wyniki w pletyzmografii impedancyjnej^(4, 9). Kryterium diagnostycznym stosowanym do wykluczenia diagnozy zatorowości płucnej w okresie obserwacji było jedno z następujących: prawidłowy scyntygram perfuzyjny płuc⁽²⁴⁾ lub brak nowych zaburzeń perfuzji w stosunku do ostatniej scyntygrafii płuc, ujemny wynik w angiografii płuc⁽²⁴⁾ lub wykluczenie zatorowości płucnej w sekcji zwłok.

Zagadnienia metodologiczne i unikanie błędów systematycznych

Dołożono starań, aby uniknąć błędów systematycznych. Poprzez włączanie kolejnych kwalifikowanych pacjentów do badania zapobieżono stronniczości doboru próby. Podczas początkowego okresu badań uniknięto błędów dzięki zdefiniowaniu kryteriów ujemnego wyniku oznaczenia dimeru D *a priori*, nie wykonywaniu flebografii czy ultrasonografii u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczeń dimeru D oraz dzięki zaniechaniu podawania heparyny i heparyny drobnocząsteczkowej wszystkim pacjentom z ujemnym wynikiem oznaczeń dimeru D niezależnie od objawów. Uniknięto błędów także przy diagnostyce podejrzenia⁽²⁵⁾ poprzez przeprowadzenie badań u wszystkich pacjentów, którzy powrócili w trakcie okresu obserwacji z nowymi objawami sugerującymi ZŻG lub zatorowość płucną. Uniknięto błędów przy włączaniu pacjentów do badania⁽²⁵⁾ dzięki nie stosowaniu oznaczeń di-



LMWH = heparyna drobnocząsteczkowa; ZP = zatorowość płucna

Rycina. Protokół badania pacjentów z podejrzeniem nawracającej zakrzepicy żył głębokich (ZŻG)

meru D do oceny pacjentów z objawami czy oznakami ZŻG lub zatorowości płucnej podczas obserwacji odległej.

Wyniki wszystkich badań diagnostycznych w kierunku ZŻG lub zatorowości płucnej wykonywane w okresie obserwacji były niezależnie weryfikowane przez 2 osoby, które nie znały wyników oznaczeń dimeru D u pacjentów. Każdy przypadek zgonu był analizowany niezależnie przez 2 specjalistów nie zaangażowanych w leczenie pacjenta. Przyczynę śmierci określano nie znając wyników oznaczeń dimeru D i ultrasonografii uciskowej przy włączeniu do badania. Niezgodności pomiędzy specjalistami odnośnie orzeczenia o żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej w trakcie obserwacji lub przyczynie zgonu rozstrzygano na podstawie niezależnego

orzeczenia trzeciego specjalisty. Za wynik uznawano decyzję większości.

Analiza statystyczna

Przed rozpoczęciem badania na podstawie wcześniejszych doniesień^(4, 9-13) wysnuto hipotezę, że częstość żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas okresu obserwacji u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczeń dimeru D wyniesie 2% lub mniej. Określono *a priori*, że poza ujemnym wynikiem oznaczenia dimeru D jako przydatnego testu wykluczającego, górna 95% granica przedziału ufności dla rzeczywistej częstości żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w trakcie okresu obserwacji powinna być niższa niż 5%.

Dokładny 95% CI dla faktycznej częstości żyłnej choroby zakrzepowo-zatoro-

wej podczas okresu obserwacji wyliczono posługując się rozkładem dwumianowym.

Źródła finansowania i ich rola

Badania finansowano z Oklahoma Center for Science and Technology Health Research Grant oraz National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute Research Career Training Award. Firma Diagnostica Stago dostarczyła odczynniki STA-Liatest D-dimer. Źródła finansowania nie miały wpływu na opracowanie, przeprowadzenie i sprawozdanie badania, ani też na decyzję o przedłożeniu manuskryptu do publikacji.

WYNIKI

Pacjenci i kohorty z badania

Pomiędzy marcem 2000 a sierpniem 2003 roku badano całkowitą liczbę 507 kolejnych pacjentów; zakwalifikowano 368 (73%), a wyłączono 139 pacjentów. Przyczyny wyłączenia z badania były następujące: objawy ZŻG kończyny górnej (n = 5),

ostatnio przebyta operacja w obrębie miednicy (n = 4), centralna kaniula żylna założona na stałe (n = 26), ciąża (n = 10), wiek poniżej 18 lat (n = 10), włączenie do innego badania (n = 12), przyjmowanie heparyny drobnocząsteczkowej (n = 25), niemożność udzielenia świadomej zgody (n = 25), uwięzienie (n = 10), wytworzenie przetoki naczyniowej do hemodializ na kończynie górnej (n = 6) lub omyłkowe wykonanie ultrasonografii przed oznaczeniem dimeru D (n = 6). Do badania włączono 300 (81%) z 368 pacjentów spełniających kryteria (68 nie wyraziło zgody). Tabela 1 przedstawia demograficzną i kliniczną charakterystykę badanej grupy.

Wyniki początkowych badań

Z 300 pacjentów objętych badaniem, u 134 (45%) wynik oznaczeń dimeru D był ujemny (kohorta z ujemnym wynikiem), a u 166 – dodatni (Rycina). U 54 ze 166 pacjentów ultrasonografia uciskowa wykazała nową ZŻG (wszyscy mieli nowe

segmenty żyłne nie poddające się uciskowi), wyniki ultrasonografii były prawidłowe u 79 pacjentów, a nierozstrzygające u 33 pacjentów.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa w trakcie okresu obserwacji

Żadnego z pacjentów nie utracono z 3 miesięcznej obserwacji. Nie można było uzyskać bezpośredniego kontaktu z dwoma pacjentami (1 z kohorty z ujemnym wynikiem i 1 z nową ZŻG przy włączeniu do badania). W tych przypadkach krewni, którzy niedawno ich widzieli zaświadczyli o zdrowiu obydwu pacjentów.

Tabela 2. podsumowuje wyniki 3 miesięcznej obserwacji w kohorcie z ujemnym wynikiem. Jedenastu pacjentów z tej kohorty miało podejrzenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie obserwacji (Tabela 3.). Potwierdzona żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa występowała u jednego ze 134 pacjentów (0,75% [CI, 0,02% – 4,09%]). Pacjent ten otrzy-

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna

Charakterystyka	Pacjenci (n= 300)	Pacjenci z ujemnym wynikiem oznaczeń dimeru D (n= 134)	Pacjenci z dodatnim wynikiem oznaczeń dimeru D (n= 166)
Dane demograficzne			
średni wiek (przedział), Y	55 (21–88)	51 (21–88)	58 (22–84)
mężczyźni, n (%)	167 (56)	64 (48)	103 (62)
kobiety, n (%)	133 (44)	70 (52)	63 (38)
pacjenci hospitalizowani, n (%)	56 (19)	13 (10)	43 (26)
pacjenci ambulatoryjni, n (%)	244 (81)	121 (90)	123 (74)
przyjmujący warfarynę w momencie rozpoznania, n (%)	139 (46)	75 (56)	64 (39)
filtr żylny, n (%)	22 (7)	10 (8)	12 (7)
Objawy w momencie rozpoznania, n (%)			
obrzęk	246 (82)	110 (82)	136 (82)
ból	249 (83)	111 (83)	138 (83)
tkliwość uciskowa	248 (83)	111 (83)	137 (83)
ból lub tkliwość uciskowa lub obrzęk	300 (100)	134 (100)	166 (100)
Dane kliniczne, n (%)			
hospitalizacja w poprzedzających 6 mies.	98 (33)	38 (28)	60 (36)
zabieg chirurgiczny w poprzedzających 6 mies.	57 (19)	21 (16)	36 (22)
uraz nóg w poprzedzających 6 mies.	43 (14)	16 (12)	27 (16)
nowotwór	56 (19)	22 (16)	34 (20)
CHF	28 (9)	8 (6)	20 (12)
unieruchomienie w poprzedzającym miesiącu	27 (9)	7 (5)	20 (12)
ciąża w poprzedzającym roku	8 (3)	6 (4)	2 (1)
żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie rodzinnym	69 (23)	32 (24)	37 (22)

CHF = zastoinowa niewydolność serca

Tabela 2. Podsumowanie wyników w 3 miesiącu obserwacji w kohorcie z ujemnym wynikiem

punkt końcowy	pacjenci (n= 134) [95% CI], n (%)
potwierdzona żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	1 (0,75 [0,02–4,09])
podejrzenie żylną choroby zakrzepowo-zatorowej; nierozstrzygające badania diagnostyczne	5 (3,73)
zgon	1 (0,75 [0,02–4,09])

mywał warfarynę w czasie rozpoznania, ale przerwał przyjmowanie i 6 tygodni później doszło do zatorowości płucnej; obecność zatoru potwierdziła scyntygrafia

płuc spełniająca kryteria wysokiego prawdopodobieństwa. Pośród pozostałych 10 pacjentów badania diagnostyczne wykluczyły ostrą żylną chorobę zakrzepowo-za-

torową u 4 pacjentów, były nierozstrzygające u 5 pacjentów i niewykonane u 1 pacjenta. Ten ostatni pacjent przyjmował warfarynę (znormalizowany współczynnik międzynarodowy, INR, 3,5) przez 61 dni w momencie rozpoznania, a lekarz zdecydował o nie wykonywaniu badań diagnostycznych. Później, po zakończeniu 3 miesięcznego okresu obserwacji (101 dni po włączeniu do badania), u pacjenta rozwinęła się nowa ZZG, którą potwierdzono z zastosowaniem ultrasonografii uciskowej. Ten epizod nastąpił po wcześniej zdefiniowanej 3 miesięcznej obser-

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów z kohorty z ujemnym wynikiem z podejrzeniem nawracającej żylną choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie obserwacji*

numer pacjenta	czas do podejrzanego epizodu (dni od włączenia do badania)	warfaryna/INR w czasie podejrzanego epizodu	nowy czynnik ryzyka żylną choroby zakrzepowo-zatorowej	wyniki badań diagnostycznych†	dodatkowe leczenie przeciwkrzepliwie i punkt końcowy‡
podejrzenie ZZG					
R147	7	bez warfaryny	hospitalizacja	USG prawidłowa	brak
R086	12	bez warfaryny	brak nowego czynnika ryzyka	USG nierozstrzygająca	brak
R100	28	bez warfaryny	brak nowego czynnika ryzyka	PI prawidłowa	brak
R108	31	warfaryna/3,6	ablacja endometrium	USG nierozstrzygająca	brak
R152	38	bez warfaryny	brak nowego czynnika ryzyka	USG prawidłowa	brak
R057	52	warfaryna/ brak INR	brak nowego czynnika ryzyka	USG nierozstrzygająca	brak
R062	61	warfaryna/3,5	nieprzestrzeganie zaleceń przez pacjenta	nie wykonano badań	brak
R025	65	warfaryna/1,5	brak nowego czynnika ryzyka	USG nierozstrzygająca	brak
R042	79	warfaryna/1,6	upadek na kolana	USG nierozstrzygająca	leczenie LMWH z przywróceniem INR do wartości >2.0
podejrzenie ZP					
R123	16	bez warfaryny/1,2	wycofanie leczenia warfaryną 72 h przed włączeniem do badania z powodu krwawienia	scyntygram perfuzyjny płuc; brak nowych zaburzeń	brak
R228	43	bez warfaryny	przerwanie leczenia warfaryną 7 dni po włączeniu do badania	scyntygram płuc spełniający kryteria wysokiego prawdopodobieństwa	leczenie LMWH i warfaryną

*ZZG = zakrzepica żył głębokich; INR = znormalizowany współczynnik międzynarodowy; PI = pletyzmografia impedancyjna; LMWH = heparyna drobnocząsteczkowa; ZP = zatorowość płucna; USG = ultrasonografia.

† nierozstrzygająca = nieprawidłowa z utrzymującym się nie poddawaniem się uciskowi w tych samych segmentach żylnych, co w ostatnim wyniku badania ultrasonograficznego.

‡ brak = nie podawano heparyny ani LMWH i nie było dodatkowych objawowych epizodów zakrzepicy podczas 3 miesięcy.

wacji; jeśli jednak uwzględnić go w analizie, to częstość potwierdzonej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wyniesie 1,5% (CI, 0,18%–5,3%) (2 ze 134 pacjentów). Wśród 11 pacjentów z kohorty z ujemnym wynikiem testu z podejrzeniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas obserwacji 7 otrzymywało warfarynę w czasie włączenia do badania.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa potwierdzona badaniami diagnostycznymi wystąpiła u 4 (2,4%) ze 166 pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia dimeru D przy włączeniu (1 z prawidłowymi wynikami w ultrasonografii uciskowej przy włączeniu do badania i 3 z ZŻG przy włączeniu do badania).

Zgony w okresie obserwacji

Sześciu pacjentów zmarło w podczas trwania badania; 1 z nich należał do kohorty z ujemnym wynikiem testu. Ten pacjent był 44-letnim mężczyzną z wrodzoną hipoplazją żył, nawracającą ZŻG i hipercholesterolemią w wywiadzie. W czasie włączenia do badania przyjmował warfarynę i miał INR na poziomie 2,0. Miał również przepisaną simwastatinę, ale nie przyjmował tego leku przez kilka tygodni. Osiem tygodni po włączeniu do badania pacjent zmarł w domu. Nie przeprowadzono sekcji zwłok, a w świadectwie zgonu jako przyczynę śmierci wymieniono ostrą niewydolność wieńcową.

Jeśli by przyjąć, że oprócz 5 pacjentów z nierozstrzygającymi wynikami badań diagnostycznych, u zmarłego pacjenta z kohorty z ujemnym wynikiem testu (Tabela 3) oraz 1 pacjenta z nawracającymi objawami kończyn dolnych, ale bez badań diagnostycznych (Rycina), u doszło do żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, to częstość nowej ŻChZZ w 3 miesięcznym okresie obserwacji w kohorcie z ujemnym wynikiem wyniosłaby 6,0% (CI, 2,6% – 11,4%) (8 ze 134 pacjentów).

Przyczynami zgonów 5 pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczeń dimeru D był ostry zawał mięśnia sercowego (6 dni po włączeniu do badania), udokumentowana posocznica gram-ujemna (17 dni po włączeniu do badania), przerzutowy rak ślinianki przyusznej (11 tygodni po włączeniu do badania), ostra białaczka szpikowa (12 tygodni

po włączeniu do badania) i posocznica (9 tygodni po włączeniu do badania).

DYSKUSJA

U chorych z podejrzeniem nawracającej ZŻG zautomatyzowany test do oznaczeń dimeru D, STA-Liatest D-di, zastosowany jako pojedyncza metoda diagnostyczna może stanowić łatwy sposób wykluczania ostrej nawracającej ZŻG. Istnieje niska częstość (0,75% [CI, 0,02% – 4,09%]) potwierdzonej objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po 3 miesiącach obserwacji pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia dimeru D w momencie rozpoznania. Wynik testu STA-Liatest D-di był ujemny w momencie rozpoznania u 45% pacjentów (CI, 39,0% – 50,5%), co stanowi o jego wysokiej przydatności klinicznej, dzięki unikaniu konieczności dodatkowych badań diagnostycznych i leczenia heparyną. Koszt testu STA-Liatest D-di dla płatnika instytucjonalnego wynosi około 20 USD, podczas gdy koszty ultrasonografii zwykle przekraczają 200 USD.

Akceptowalną górną granicą dla częstości żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas okresu obserwacji u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia dimeru D pozostaje ocena kliniczna danego pacjenta. Rokowanie w czasie obserwacji pacjentów z niniejszego badania z ujemnym wynikiem oznaczenia dimeru D jest podobne do rokowania pacjentów z łącznymi ujemnymi wynikami pletyzmografii impedancyjnej i scyntyografii kończyn dolnych z fibrynogenem⁽⁴⁾; jest ono również podobne do rokowania pacjentów z ujemnymi wynikami flebografii⁽²³⁾. Autorzy pracy uważają, że oznaczanie dimeru D jest przydatnym uzupełnieniem możliwości diagnostycznych przy podejrzeniu nawracającej ZŻG, szczególnie w świetle ograniczeń i zagrożeń obecnie dostępnych alternatywnych podejść diagnostycznych oraz ryzyka leczenia przeciwkrzepliwego⁽²⁶⁾.

Wells i wsp.⁽²⁷⁾ zastosowali połączenie oznaczania dimeru D z klinicznym modelem przedtestowego prawdopodobieństwa celem zaniechania badań ultrasonograficznych oraz leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z niskim prawdopodobieństwem wystąpienia ZŻG oszacowanym w modelu klinicznym. Większość pa-

cientów (82%) objęta tym badaniem miała podejrzenie pierwszego epizodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej⁽²⁷⁾. ZŻG w wywiadzie jest kryterium w modelu klinicznym, które dobitnie przemawia na niekorzyść klasyfikacji do niskiego prawdopodobieństwa *a priori*⁽²⁷⁾. Dlatego według modelu klinicznego Wellsa wielu pacjentów z podejrzeniem nawracającej ZŻG nie będzie klasyfikowanych do grupy o niskim prawdopodobieństwie i u tych pacjentów nadal będzie wymagane wykonanie badania ultrasonograficznego. Natomiast niniejsze badanie było całkowicie skupione na pacjentach z podejrzeniem nawracającej ZŻG. Wykorzystano w nim wyniki oznaczeń dimeru D w celu ustalenia postępowania bez potrzeby klinicznego modelu przedtestowego prawdopodobieństwa.

Niniejsze badanie wykazuje kilka ograniczeń. Po pierwsze nie można było definitywnie wykluczyć ani potwierdzić obecności ostrej nawracającej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie obserwacji u 7 pacjentów z kohorty z ujemnym wynikiem. Odzwierciedla to praktyczne ograniczenie dostępnych metod diagnostycznych oraz brak referencyjnego standardu diagnostycznego dla nawracającej ZŻG. W niniejszej pracy wykorzystano najnowocześniejsze metody diagnostyczne. Jeśli nawet tych 7 pacjentów z kohorty z ujemnym wynikiem uzna się za mających żyłną chorobę zakrzepowo-zatorową, to częstość jej występowania przy 6,0% (8 ze 134 pacjentów) pozostaje niska.

Ta częstość jest znacznie niższa niż spodziewana 20% częstość objawowych nawracających epizodów zakrzepicy w trakcie 3 miesięcy po rozpoznaniu ostrej ZŻG u pacjentów poddanych nieefektywnemu leczeniu^(18–20). A zatem, jeżeli wielu pacjentów z kohorty z ujemnym wynikiem testu faktycznie występowała ZŻG przy włączeniu do badania, to oczekiwano by znacznie wyższej częstości żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w trakcie 3 miesięcznego okresu obserwacji. Po drugie, 56% pacjentów z kohorty z ujemnym wynikiem otrzymywało warfarynę w momencie rozpoznania. Ponownie, w praktyce przedstawia to rzeczywistość dla pacjentów z ZŻG w wywiadzie. Zdecydowano o włączeniu pacjentów przyjmujących

warfarynę, aby wyniki były możliwe do uogólnienia na praktykę kliniczną. Jest prawdopodobne, że leczenie warfaryną mogło spowodować fałszywie ujemne wyniki oznaczeń dimeru D. Aby definitywnie określić, czy na istotność ujemnego wyniku oznaczenia dimeru D w wykluczaniu ostrej nawracającej ZŻG ma wpływ działanie antykoagulacyjne warfaryny, należy przeprowadzić dodatkowe badania. Po trzecie, niniejsze

wyniki upoważniają do oszacowania częstości objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas 3 miesięcy od otrzymania ujemnego wyniku oznaczenia dimeru D w zakresie od około 1% do 11%. Aby uzyskać bardziej precyzyjne oszacowanie rzeczywistej zachorowalności, należy przeprowadzić więcej badań na dużej grupie pacjentów. I wreszcie, niniejsze badanie było przeprowadzone w akademickim centrum me-

dycznym i ekstrapolację naszych wyników na inne kliniki wymaga dodatkowej oceny.

Podsumowując, zautomatyzowane oznaczanie dimeru D, STA-Liatest D-di, okazuje się nieskomplikowaną metodą o wysokiej przydatności klinicznej w wykluczaniu ostrej nawracającej ZŻG u pacjentów, u których istnieje podejrzenie takiego rozpoznania.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Z cukrzycą można normalnie żyć

Szacuje się, że w Polsce na cukrzycę choruje ponad 2 miliony osób. Blisko połowa z nich w ogóle nie wie o swojej chorobie. Pacjenci często zgłaszają się do lekarza dopiero wtedy, gdy cukrzyca jest już w bardzo zaawansowanym stadium.

Diabetolodzy ostrzegają, że choroba ta wymaga skrupulatnego i stałego leczenia, w przeciwnym razie może doprowadzić do niebezpiecznych powikłań np. miażdżycy prowadzącej do chorób układu krążenia, uszkodzenia oczu, nerek, stopy cukrzycowej, które mogą być przyczyną trwałego inwalidztwa lub śmierci.

Pierwszą i podstawową zasadą, której powinien przestrzegać diabetyk, jest samokontrola, czyli m.in. pomiar poziomu cukru we krwi. Należy to robić o określonych porach: na czczo, bezpośrednio przed głównymi posiłkami i dwie godziny po nich oraz ok. trzeciej w nocy, gdyż wtedy poziom cukru jest najniższy. Ważne jest poza tym częste badanie przed snem, co pomaga w zapobieganiu nocnym niedocukrzeniom. Ostatnie zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego podkreślają konieczność wykonania pełnego profilu dobowego glukozy co najmniej raz w tygodniu przez pacjenta przyjmującego insulinę i raz w miesiącu u chorego otrzymującego wyłącznie leki doustne.

Jak wiedzą osoby z cukrzycą, leczenie wymaga dużej samodyscypliny i bywa dość uciążliwe, ale samokontrola jest niezbędna, gdyż ułatwia lekarzowi prowadzącemu dobrać najodpowiedniejszy dla pacjenta sposób leczenia, a to z kolei umożliwia lepsze wyrównanie metaboliczne oraz znacząco ogranicza ryzyko powikłań cukrzycy.

Poziom glukozy we krwi mierzy się za pomocą glukometru.

Nowoczesne urządzenia tego typu są proste w obsłudze, dyskretne (małe rozmiary) i – co najważniejsze – pozwalają szybko i bezboleśnie wykonać precyzyjne badanie w warunkach domowych. Dokładny wynik uzyskuje się już w ciągu kilku sekund – wystarczy do aparatu włożyć pasek testowy, nanieść niewielką kroplę krwi na pole testowe i po chwili odczytać wynik na wyświetlaczu.

Firma Roche Diagnostics już od ponad 30 lat dostarcza szeroką gamę innowacyjnych rozwiązań w zakresie monitorowania przebiegu cukrzycy.

Dużym uznaniem wśród osób z cukrzycą cieszy się nasz glukometr **Accu-Chek Active**, o czym świadczy sprzedaż ponad 10 milionów tych aparatów na całym świecie. Polscy pacjenci również doceniają sprawdzoną jakość, laboratoryjną dokładność i nowoczesne wzornictwo te-

go glukometru. Ponad połowa osób z cukrzycą w Polsce używa systemu **Accu-Chek Active** w codziennej samokontroli. Wychodząc naprzeciw rosnącym oczekiwaniom pacjentów firma Roche Diagnostics Polska rozszerzyła swoją ofertę produktową i od lutego tego roku rozpoczęła sprzedaż kolejnego systemu monitorowania cukrzycy **Accu-Chek Go**. Jest to nowoczesny aparat, który mierzy glikemię w sposób precyzyjny i wiarygodny, co potwierdziło w swoich badaniach kilka niezależnych ośrodków naukowych w Niemczech. **Accu-Chek Go** wyróżnia sposób pobierania próbki krwi za pomocą **kapilary** oraz **przycisk do usuwania zużytego paska** testowego, co zapewnia większe bezpieczeństwo i komfort pomiaru. Ponadto glukometr ten jest wyposażony w wiele dodatkowych funkcji ułatwiających pacjentom kontrolowanie swojej choroby. Wśród nich na uwagę zasługuje **funkcja budzika**, która przypomina pacjentowi do czterech razy na dobę o konieczności wykonania pomiaru oraz możliwość zdefiniowania własnego **zakresu docelowego glikemii**, co na pewno ułatwi szybką analizę wyników. Niewątpliwą zaletą tego aparatu dla osób niewidomych i słabowidzących jest **opcja dźwiękowego odczytu wyników**.



COBAS i LIFE NEEDS ANSWERS są znakami towarowymi należącymi do Roche
©2008 Roche Diagnostics

Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.
www.rochediagnostics.pl

Opracowanie techniczne: Elżbieta Czarnacka
DTP: Iwona Domagała-Plawny
Przygotowanie do druku i druk:
A.R.-W. Arkadiusz Grzegorzczak, www.grzeg.com.pl