



# BIULETYN INFORMACYJNY

Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię

NR 1 (18)

WIOSNA 2004

*Tym razem postanowiliśmy szerzej napisać o ciągłym podawaniu czynnika (to tłumaczenie z "Hemalogu" wzbogacone o informacje uzyskane w Instytucie Hematologii) [1]. Dr Joanna Zdziarska opracowała dla nas materiał o rekombinowanym czynniku VII [2]. Choć większość z nas kojarzy rVIIa z leczeniem chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem, to warto zauważyć, że ostatnio mówi się o tym czynniku jako znakomitym środku mogącym ratować życie osób bez skaz krwotocznych w przypadku poważnego krwawienia po wypadku. Ponieważ zaś czynnik rekombinowany nie jest wytwarzany z krwi ani z jej części, rVIIa wzbudził też zainteresowanie świadków Jehowy jako lek mogący w pewnych okolicznościach zastąpić krew (przypomnijmy, że jakiegokolwiek preparaty krwiopochodne są dla nich zakazane ze względów religijnych).*

*W obszernym artykule podsumowujemy dotychczasowe dokonania w dziedzinie terapii genowej [3]. I wreszcie przedstawiamy problem wylewów w chorobie von Willebranda [4]. W części poświęconej sprawom bieżącym mamy niestety kolejne pożegnanie naszego kolegi [5], odnotowujemy konferencję międzynarodową poświęconą pamięci prof. Łopaciuka [6], a także sporo miejsca poświęcamy staraniom naszego środowiska o szanse na normalne leczenie chorych ze skazami krwotocznymi, w tym na leczenie domowe [7,8, 10].*

*Na szczęście nie samymi chorobami i ich leczeniem się żyje. Dlatego warto – zwłaszcza wiosną! – przeczytać artykuł mgr Katarzyny Wałęckiej-Matyi z Instytutu Psychologii UŁ o tym, co dzieje się w naszym organizmie pod wpływem miłości [9]. Jest też chwila relaksu (jolka).*

*Adam Sumera*

## [1] CIĄGŁE PODAWANIE CZYNNIKA

Idea wlewu ciągłego, czyli ciągłego podawania czynnika krzepnięcia, od dawna interesuje lekarzy zajmujących się leczeniem hemofilii. Chodzi tu o równomierne i powolne podawanie koncentratu, dzięki czemu można uzyskać określoną, stałą wartość poziomu czynnika w organizmie pacjenta. Teoretycznie rozważano taką metodę już w latach pięćdziesiątych, ale ze względu na wiążące się z nią problemy techniczne oraz kwestie bezpieczeństwa zastosowano ją w praktyce dopiero w blisko 40 lat później.

Dziś wiele szpitali w USA stosuje ciągłe podawanie czynnika krzepnięcia, zwłaszcza w związku z zabiegami chirurgicznymi.

Początkowo część lekarzy miała wątpliwości, ile czynnika trzeba będzie zużyć, a także czy uda się utrzymać aktywność czynnika w temperaturze pokojowej i uniknąć infekcji. Okazało się jednak, że te obawy były nieuzasadnione. Co więcej, stwierdzono, że ta metoda pozwala na znaczne zmniejszenie ilości zużywanego czynnika.

Operacje chirurgiczne u chorych na hemofilię zawsze wymagają podawania czynnika krzepnięcia bezpośrednio przed zabiegiem, w jego trakcie i w pewnym okresie po nim; konieczne jest przy tym, aby w tym czasie poziom czynnika nigdy nie spadał poniżej pewnego minimum. Jednakże tradycyjne metody leczenia powodują znaczne skoki poziomu czynnika. Podawanie czynnika w większej dawce powoduje, że graficznie przedstawiony poziom czynnika to ciągle "góry" i "dołki", jak na trasie kolejki w wesołym miasteczku. Ponadto dla zapewnienia skuteczności działania w dłuższym przedziale czasowym trzeba podać bardzo dużą dawkę – w rezultacie zaraz po podaniu poziom osiąga niepotrzebnie wysoką wartość, a potem stopniowo spada, aż do chwili, kiedy nadchodzi pora na kolejny zastrzyk. W okresie

bezpośrednio poprzedzającym to następne przetoczenie poziom czynnika może osiągnąć niebezpiecznie niską wartość i może powstać ryzyko krwawienia.

Natomiast ciągle podawanie czynnika zapewnia jego bezpieczny, stabilny poziom w organizmie. Ponadto zbędne staje się podawanie dużej wstępnej dawki czynnika. Utrzymywanie stałego poziomu czynnika ma także wpływ na prędkość, z jaką organizm usuwa podawany lek. Tempo rozpadu czynnika zależy od jego stężenia we krwi. Gdy to stężenie jest duże, organizm szybciej eliminuje czynnik. W rezultacie po prostu trwonimy czynnik.

Przy podawaniu ciągłym proces usuwania czynnika z organizmu przebiega wolniej, więc do osiągnięcia tego samego efektu leczniczego (tzn. zabezpieczenia przed krwawieniem) wystarcza mniejsza ilość czynnika. Z przeprowadzonych badań wynika, że ciągle podawanie czynnika daje oszczędności od 20% do 70% zużywanych ilości preparatu.

W szpitalu ortopedycznym w Los Angeles od końca lat osiemdziesiątych do dziś ciągle podawanie czynnika wykorzystano w ponad 300 zabiegach – zarówno w poważnych operacjach ortopedycznych i kardiologicznych, jak i w wielu drobniejszych interwencjach. Nie odnotowano żadnych komplikacji, nigdy też nie doszło tam do żadnych infekcji wywołanych stosowaniem tej metody.

Osiągnięcie tak dobrych rezultatów wymaga jednak bezwzględного przestrzegania reżimu sterylności. Ważne jest, żeby pielęgniarki nie wykorzystywały tego wkłucia do podawania żadnych innych środków. Przestrzeganie tego zalecenia zmniejsza ryzyko zakażenia bakteryjnego i zapobiega przerwaniu wlewu.

Niektóre ośrodki stosują ciągle podawanie czynnika po zabiegu również u pacjentów wypisanych do domu; oczywiście musi się to odbywać pod nadzorem wykwalifikowanej pielęgniarki odwiedzającej chorego w domu.

Chociaż wlew ciągły najczęściej stosuje się w związku z zabiegami chirurgicznymi, to jednak trwają prace nad rozszerzeniem jego użycia – tak by można było wykorzystywać go w przypadku większych wylewów, a także u niektórych chorych z antykoagulantem. Rozważa się także teoretycznie, że w przyszłości tę metodę można by zastosować w leczeniu profilaktycznym.

Taką szansę dawałaby miniaturowa pompa infuzyjna, którą wszczepiałoby się pacjentowi. Gdyby udało się uzyskać odpowiednio stabilne koncentraty czynnika, pompę napełniałoby się raz na kilka tygodni. Takie postępowanie mogłoby zmienić życie osób cierpiących na ciężką postać hemofilii – dzięki temu można by u nich utrzymywać stale poziom czynnika w granicach od 2 do 5 procent. W rezultacie u osoby z ciężką postacią (poniżej 1% czynnika) uzyskaloby się postać umiarkowaną (definiowaną jako odpowiadającą poziomowi od 1% do 5% normy). Byłoby to już sporym osiągnięciem.

(oprac. as na podst. artykułu Shelagh Ryan Masline "Continuous Infusion: From Concept to Reality" w kwartalniku HEMALOG, 1/2004)

*Tę metodę miałem okazję wypróbować osobiście, kiedy w 1995 r. leżałem w Instytucie Hematologii po operacji ewakuacji dużego wylewu wewnętrznego. Stosowane wtedy urządzenie określano mianem "pompa infuzyjna". Zwykłą strzykawkę z czynnikiem, przez długi dren połączoną z igłą (wenflonem), umieszczano w prostopadłościennym pojemniku zawierającym baterijny silniczek, przesuwający tłoczek strzykawki z pożądaną prędkością. Strzykawki zmieniano chyba trzy razy na dobę. Sama procedura nie była zbyt uciążliwa, bo "pompa", z zewnątrz gabarytami przypominająca niewielkie radio tranzystorowe, mieściła się w futerale z paskiem – można ją było zawiesić sobie na ramieniu i normalnie z nią chodzić.*

*W Instytucie Hematologii od wielu lat stosuje się ciągle wlew czynnika VIII u chorych na ciężką hemofilię A poddawanych zabiegom chirurgicznym. Znacznie rzadziej, z powodu ograniczonej ilości wysoko oczyszczonego czynnika IX, stosuje się tę metodę podawania leku u chorych na hemofilię B (nisko oczyszczonych koncentratów zespołu protrombiny zawierających czynnik IX nie można stosować we wlewie ciągłym).*

*Istnieją pewne ograniczenia w stosowaniu tego sposobu przetaczania czynnika. Jedną z przeszkód są kłopoty z dostępnością żył. Jeśli u danego pacjenta zachodzi konieczność częstego zmieniania miejsca wkłucia – a zdarza się, że reakcja na wenflon pojawia się nawet przed upływem doby – to rozsądniej jest podawać czynnik metodą tradycyjną, w dużych*

dawkach co 12 godzin. Do wlewu ciągłego nie nadają się też wszystkie preparaty – chodzi o to, że czynnik musi być możliwie stabilny i utrzymywać aktywność z możliwie małymi stratami przez kilkanaście godzin po rozpuszczeniu

Na zakończenie odnotujmy jeszcze, że badania prowadzone w ostatnich latach wskazują, iż u chorych na umiarkowaną i łagodną hemofilię A stosowanie wlewu ciągłego może zwiększać ryzyko pojawienia się inhibitora czynnika VIII.

Adam Sumera

## **[2] REKOMBINOWANY AKTYWOWANY CZYNNIK VII (rFVIIa)**

rFVIIa (preparat NovoSeven) jest rekombinowanym ludzkim czynnikiem krzepnięcia VIIa (aktywowanym czynnikiem VII). W swojej strukturze jest bardzo podobny do naturalnie występującego we krwi czynnika VIIa (zwanego inaczej konwertyną) i wykazuje identyczne z nim działanie. Czynnik ten jest elementem zewnątrzpochodnego toru krzepnięcia, co oznacza, iż uaktywnia kaskadę krzepnięcia bez udziału czynników VIII i IX (które wchodzi w skład drugiego – wewnątrzpochodnego toru).

NovoSeven wytwarzany jest metodami inżynierii genetycznej z wykorzystaniem komórek zwierzęcych, bez użycia białek ani komórek pochodzenia ludzkiego. Stąd też odznacza się wysokim bezpieczeństwem w porównaniu do produktów krwiopochodnych. W toku produkcji poddawany jest skomplikowanym procedurom oczyszczania i obróbki, które eliminują pozostałe białka, jak również unieczynniają wirusy. Niemniej jednak ostateczny produkt zawiera śladowe ilości białek zwierzęcych (przeciwciał mysich i bydłych oraz składników pożywki, na której hodowane są komórki wydzielające rFVIIa).

### **Wskazania**

Preparat ten wytworzony został głównie z myślą o chorych na hemofilię A i B, którzy mają w surowicy krwi krążące przeciwciała przeciw czynnikowi VIII lub IX. Najczęściej u tych pacjentów jest też stosowany. Badania kliniczne udowodniły jego wysoką skuteczność w leczeniu spontanicznych krwawień i zabezpieczaniu operacji chirurgicznych u tych chorych.

rFVIIa jest również stosowany w innych schorzeniach, poza hemofilią A i B powikłaną inhibitorem. Należą do nich: wrodzony niedobór czynnika VII, nabyte przeciwciała przeciw czynnikowi VIII, niewydolność wątroby, przedawkowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych, małopłytkowości i choroba von Willebranda. Ponadto od kilku lat z powodzeniem stosuje się go w przypadkach masywnych krwotoków u osób nieobciążonych wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia, ale wykazujących zaburzenia hemostazy w wyniku innych stanów chorobowych (np. ginekologicznych, ortopedycznych, kardiochirurgicznych, lub też w rozległych urazach i operacjach). W takich przypadkach, po nieudanych próbach uzyskania hemostazy na inne sposoby, rFVIIa staje się "terapią ratunkową" o wysokim stopniu skuteczności.

### **Przeciwwskazania**

Do przeciwwskazań do stosowania rFVIIa należy stwierdzona nadwrażliwość na obce białka (myszy, chomika lub bydłęce). Ostrożnie i tylko po starannej ocenie ryzyka podać go można osobom z takimi schorzeniami, jak zakrzepica żył głębokich czy zatorowość płucna, lub pacjentom po przebytych zawałach serca albo udarach niedokrwiennym mózgu.

Nie należy jednocześnie podawać rFVIIa i koncentratów zespołu protrombiny. Można natomiast stosować dodatkowo leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy, kwas epsilon-aminokapronowy).

### **Działanie niepożądane**

Zaobserwowano pojedyncze przypadki poważnych skutków ubocznych, które mogły być związane z podawaniem rFVIIa. Były to: niewydolność nerek, objawy neurologiczne, zaburzenia krążenia mózgowego, dławica piersiowa, nadkomorowe zaburzenia rytmu oraz wstrząs kardiogeny. Do łagodnych objawów niepożądanych, które mogą rzadko się poja-

wić, należą: zmiany skórne, świąd, nudności, gorączka, bóle głowy, złe samopoczucie, pocenie się. Ze względu na śladową zawartość obcogatunkowych białek rFVIIa może być przyczyną wystąpienia reakcji uczuleniowych. Ich objawami może być wysypka, duszność i spadek ciśnienia krwi.

Przypadkowe przedawkowanie nie powodowało powikłań zakrzepowych. FVIIa działa bezpośrednio w miejscu krwawienia, gdyż w celu zapoczątkowania krzepnięcia musi on współdziałać z tzw. czynnikiem tkankowym, który dostępny jest tylko w uszkodzonym naczyniu. Niemniej jednak istnieją pewne stany chorobowe, w których czynnik tkankowy przedostaje się do krążenia i wówczas ryzyko powikłań zakrzepowych jest duże. Do stanów takich należą: zaawansowana miażdżyca, posocznica oraz DIC (rozsiarne wykrzepianie wewnątrznaczyniowe).

Istnieje również ryzyko powstania przeciwciał (inhibitora) skierowanych przeciw czynnikowi VII.

Nie ma jeszcze wystarczających danych odnośnie stosowania rFVIIa w ciąży i podczas laktacji. Badania na zwierzętach nie wykazały wprawdzie negatywnego wpływu na płód ani na płodność, lecz nie wystarcza to do zadecydowania o jego bezpieczeństwie u ludzi.

### Uwagi praktyczne

Istotną niedogodnością w stosowaniu rFVIIa jest jego krótki okres półtrwania w osoczu, wynoszący średnio ok. 2 godz. 42 min. (wartość ta odznacza się znaczną zmiennością u różnych chorych). W praktyce oznacza to, iż iniekcje trzeba wykonywać często (co 2–3 godziny). U dzieci okres półtrwania jest jeszcze krótszy niż u dorosłych.

Powszechne stosowanie rekombinowanego FVIIa u pacjentów, którym mógłby przynieść korzyść, jest niestety kwestią odległej przyszłości. Cena preparatu jest wielokrotnie wyższa niż czynników VIII i IX.

oprac. lek. med. Joanna Zdziarska na podst.:

Berrettini M i wsp. *Pharmacokinetic evaluation of recombinant, activated factor VII in patients with inherited factor VII deficiency.*

*Haematologica.* 2001 Jun; 86 (6): 640–5.

Jurlander B i wsp. *Recombinant activated factor VII (rFVIIa): characterization, manufacturing, and clinical development.*

*Semin Thromb Hemost.* 2001 Aug; 27 (4): 373–84.

United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders.* *Haemophilia.* 2003 Jan; 9 (1): 1–23.

### [3] TERAPIA GENOWA – NAJNOWSZE WIEŚCI

Terapia genowa już od wielu lat stanowi potencjalną metodę wyleczenia hemofilii. W latach dziewięćdziesiątych hemofilicy wierzyli, że terapia genowa stanie się rzeczywistością “przed końcem dziesięciolecia”. Niestety, przeszkody w skutecznej terapii genowej okazały się wyjątkowo trudne do pokonania.

Teoretycznie terapia genowa jest stosunkowo prostym procesem: a) do organizmu osoby chorej na hemofilię wprowadza się prawidłowy gen kierujący wytwarzaniem czynnika VIII bądź IX; b) ten gen staje się częścią wyposażenia genetycznego danej osoby; c) organizm zaczyna wytwarzać czynnik krzepnięcia. Jednakże aby wniknąć do organizmu i dotrzeć do właściwego fragmentu łańcucha DNA, zdrowy gen musi zostać przeniesiony przez *wektor*, którym często jest jakiś wirus. Problem polega na znalezieniu takiego wirusa, którego system odpornościowy pacjenta nie uzna za intruza i którego nie będzie próbował odrzucić. W takich przypadkach bowiem organizm pozbywa się nie tylko samego wektora/wirusa, lecz również zdrowego, “lecniczego” genu, który na nim podróżował.

## **Najpierw dobre wiadomości**

Naukowcy uważają, że hemofilia idealnie nadaje się do terapii genowej. Leczący gen nie musi być specjalnie skierowany do żadnej konkretnej tkanki, by działać; chociaż czynniki krzepnięcia są wytwarzane w wątrobie, to jednak mogą być syntetyzowane w kilku innych tkankach – i także będą skuteczne. Nie jest też konieczne precyzyjne osiągnięcie konkretnego poziomu czynnika. Nawet podniesienie tego poziomu tylko do 3% może spowodować olbrzymią różnicę, a wartości powyżej 100% nie wywołają skutków negatywnych.

Biorąc pod uwagę te wszystkie zachęcające elementy, naukowcy ostro wzięli się do pracy. Jeszcze kilka lat temu trwało pięć prób klinicznych (choć dopiero we wczesnych fazach). Niestety, chociaż można było spodziewać się pomyślnych rezultatów, cztery z tych prób zostały przerwane.

Mimo wszystko jednak te próby kliniczne przyniosły pewne pozytywne wieści. Przede wszystkim były bezpieczne. Ponadto udało się w nich uzyskać przynajmniej krótkotrwały, niewielki wzrost poziomu czynnika VIII lub IX. Zła wiadomość: w żadnej z tych prób nie zanotowano trwałej poprawy stanu pacjentów.

## **Próby związane z wątrobą**

Jedna, nadal trwająca próba kliniczna pozwala mieć pewne nadzieje. Próba sponsorowana przez firmę Avigen wykorzystuje jako wektor wirusa AAV (*adeno-associated virus*), którego wprowadza się do komórek wątroby za pomocą cewnika umieszczonego w głównym naczyniu krwionośnym wchodzącym do tego narządu. Ponieważ AAV nie wywołuje żadnej choroby, jest idealnym wektorem umożliwiającym transport np. genu odpowiedzialnego za wytwarzanie czynnika IX.

Zasadniczo jest to druga faza wcześniejszej próby klinicznej, w której wektor wprowadzano za pomocą zastrzyków domięśniowych. Po kilku miesiącach od momentu, gdy ośmiu badanych otrzymało zastrzyki, ich mięśnie nadal wytwarzały czynnik IX. Niestety, poziom czynnika w krwiobiegu nie był dostatecznie wysoki, by zmienić schorzenie pacjentów w łagodniejszą postać. Naukowcy nie znaleźli wystarczających dowodów na obecność czynnika IX we krwi, które pozwoliłyby na kontynuowanie badań. Uznano, że dostarczenie genu bezpośrednio do wątroby – narządu wytwarzającego czynnik IX – może dać większe szanse na podniesienie tych początkowych wartości poziomu czynnika krzepnięcia.

Jak na razie próba kliniczna wykorzystująca wątrobę, rozpoczęta przed dwoma laty i obejmująca sześciu pacjentów, wygląda dość obiecująco. U jednego pacjenta zaobserwowano poziom czynnika rzędu 12%, choć ta wartość utrzymywała się tylko przez kilka tygodni. Najwyraźniej naukowcy są na właściwym tropie. Trzeba jednak wyjaśnić, dlaczego uzyskiwane efekty nie są trwałe, i w jaki sposób można doprowadzić do rezultatów, które będą się utrzymywać przez wiele lat.

## **Odpowiedzi mogą dostarczyć psy**

Badania na psach chorych na hemofilię od lat ułatwiają lepsze zrozumienie tego schorzenia. Również i teraz psy mogą odegrać przydatną rolę. Przed mniej więcej pięcioma laty badacze wstrzyknęli geny odpowiedzialne za produkcję czynnika IX do wątroby trzem psom chorym na hemofilię. Według stanu na dzień dzisiejszy, postać hemofilii u nich zmieniła się z ciężkiej na łagodną, z poziomem ok. 5% czynnika IX. Poziom czynnika u tych psów nie spada. Dlaczego organizm człowieka zachowuje się inaczej? Jeśli odpowiemy na to pytanie, być może będziemy potrafili rozwiązać cały problem.

## **Powoli, ale skutecznie do zwycięstwa**

Znajdowanie nowych metod leczenia i wprowadzanie nowych leków to zawsze długa, mozolna praca, często najeżona nieprzewidywanymi przeszkodami. Często metody dające dobre rezultaty na zwierzętach okazują się niebezpieczne lub nieskuteczne u ludzi. Terapia genowa nie jest tu żadnym wyjątkiem. W 1999 r. nagła śmierć młodego mężczyzny biorącego udział w próbie klinicznej zupełnie innej metody terapii genowej, dotyczącej schorzenia jeszcze rzadszego niż hemofilia, spowodowała, że badacze na całym świecie zdecydowali, iż trzeba zrobić krok wstecz i postępować jeszcze ostrożniej niż do tej pory.

Mimo wszelkich napotykanych problemów naukowcy pozostają optymistami. Najważniejsze, by nie tracić celu z oczu i wciąż się do niego zbliżać. Bez prób klinicznych nie byłoby żadnych nowych leków. Natomiast przejście od początków pierwszej fazy badań klinicznych do zarejestrowania leku może trwać dziesięć lat lub jeszcze dłużej.

Pytanie "Kiedy będziemy w stanie wyleczyć hemofilię?" wciąż pozostaje bez odpowiedzi. Ale dobra wiadomość brzmi: jesteśmy już coraz bliżej.

(oprac. as na podst. artykułu Diane O'Connell "Gene Therapy Update" w kwartalniku HEMALOG 1/2004)

#### **[4] WYLEWY W CHOROBY VON WILLEBRANDA**

Jeden z błędnych stereotypów dotyczących choroby von Willebranda to stwierdzenie, że u pacjentów z tym schorzeniem rzadko występują wylewy dostawowe.

Podczas dorocznej konferencji Amerykańskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię w Salt Lake City w listopadzie 2003 r. dr Thomas Abshire, dyrektor Centrum Leczenia Hemofilii w Atlancie, przedstawił m.in. wyniki szwedzkich badań, z których wynika, że chociaż u małych dzieci cierpiących na chorobę von Willebranda najpowszechniejsze są krwawienia z jamy ustnej i błony śluzowej, to jednak w wieku szkolnym rozpoczynają się wylewy dostawowe, a ich częstotliwość ulega nasileniu w okresie dojrzewania. W rezultacie, zwłaszcza u chorych z typem 3 choroby von Willebranda, może dochodzić do zadziwiająco wielu wylewów dostawowych, które z czasem coraz bardziej ograniczają zakres ruchu w tych stawach.

O ile w typie 1 wylewy dostawowe są raczej rzadkością, to w typie 3 mogą występować u 40% chorych; u połowy tych pacjentów może dojść do przewlekłych schorzeń stawów.

Ograniczenia ruchliwości w typie 3 choroby von Willebranda są zbliżone do ograniczeń obserwowanych w umiarkowanej postaci hemofilii. Najczęstsze są wylewy do stawów skokowych (kostek). Według danych amerykańskich 16,6% dorosłych chorujących na typ 3 od czasu do czasu używa laski, 5,4% jeździ na wózku, a 28,3% stwierdza pewne ograniczenia w swojej pracy.

Podobnie jak w hemofilii zmiany zaczynają się od krwawienia z naczyń maziówki do przestrzeni stawowej (maziówka to błona wyściełająca wnętrze torebki stawowej). Żelazo zawarte w krwi powoduje reakcję zapalną, która z kolei wywołuje nadmierny dopływ krwi i nienormalny przerost błony maziowej. W końcu prowadzi to do zniszczenia chrząstki stawowej i kości.

Dr Abshire podkreślił, że lekarze powinni szczególnie zwracać uwagę na możliwość zmian stawowych u osób z 3 typem choroby von Willebranda i powinni wcześniej interweniować, gdy tylko stwierdzą, że dochodzi do powtarzających się wylewów dostawowych. W pewnych przypadkach zaleca się profilaktykę. Zależnie od sytuacji, można podawać ristocetynę w dawce 60 jednostek na kilogram masy ciała lub czynnik von Willebranda bądź czynnik VIII. Jeżeli błona maziowa jest już w istotny sposób zgrubiała, może też być wskazany zabieg chirurgiczny.

(oprac. as na podst. artykułu "Von Willebrand Disease and the Case for Prophylaxis" w kwartalniku HEMALOG 1/2004)

#### **[5] WSPOMNIENIE O ZBYSZKU KAŁUŻNYM**

W dniu 27 stycznia 2004 r. w wieku 39 lat zmarł Zbyszek Kałużny. Zbyszek był lekarzem, człowiekiem nadzwyczaj skromnym. Bez względu na funkcję pełnioną w formalnych strukturach Stowarzyszenia w latach 1994–98, pomimo ciężkiej choroby, w miarę swoich możliwości zawsze służył pomocą innym. Uważam, że świat jest dla żywych, ale zbyt krótkie życie Zbyszka jest dla mnie kolejną lekcją pokory.

Zbigniew Sendułka

## [6] SYMPOZJUM POŚWIĘCONE PAMIĘCI PROF. ŁOPACIUKA

16 kwietnia 2004 r. w Warszawie odbyła się konferencja naukowa poświęcona pamięci prof. dr. hab. med. Stanisława Łopaciuka. Przybyło na nią ponad stu specjalistów z całej Polski. Organizator tej imprezy, dr Jerzy Windyga z Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, zaprosił m.in. wszystkich kierowników katedr hematologicznych, a także wojewódzkich koordynatorów ds. hemofilii. Wśród gości znaleźli się także przedstawiciele naszego Stowarzyszenia.

Wygłoszono sześć obszernych referatów, związanych z dziedzinami, którymi żywo interesował się Profesor – hemofilią, inhibitorami czynników krzepnięcia, niedoborem czynników VII i X oraz trombofilią. Autorami wystąpień byli naukowcy, którzy dobrze znali Profesora i współpracowali z Nim: dr Kenneth A. Bauer z USA, prof. F. H. Herrmann z Niemiec i prof. Jan Astermark ze Szwecji, a także polscy badacze: prof. Krystyna Zawilska, prof. Adam Torbicki i prof. Jacek Musiał (tę ostatnią pracę przedstawił dr Jakub Swadźba)

Warto odnotować rolę, jaką najwyraźniej odgrywają obecnie w badaniach medycznych postępy w analizowaniu materiału genetycznego. W dwóch referatach (prof. Herrmanna i prof. Astermarka) pojawiły się próby powiązania konkretnych mutacji genetycznych (np. odwrócony fragment genu czy pominięcie pewnej sekwencji aminokwasów) ze skutkami klinicznymi – wzmożonym występowaniem pewnego rodzaju krwawień w niedoborze czynnika VII (skłonności do krwawień z dziąseł przy jednym typie zmian w genie albo samoistnych wylewów dostawowych przy innym) albo skłonnością do wytwarzania inhibitora czynnika VIII lub IX.

(as)

## [7] “I WESPÓŁ W ZESPÓŁ...”

Choć poprzednie lata trudno nazwać dobrym okresem dla pacjentów, to sytuacja w służbie zdrowia w tym roku wydaje się szczególnie dramatyczna. Jest to wywołane poczynaniami Narodowego Funduszu Zdrowia oraz samego Ministerstwa Zdrowia. Na konto tego pierwszego należy zapisać proponowanie szpitalom kontraktów po znacznie obniżonych stawkach, niekiedy poniżej ich kosztów własnych, nieuwzględnianie w kontraktach wielu procedur dotyczących chorych na hemofilię, a także inne absurdalne posunięcia, jak np. wymaganie, by u chorych na hemofilię jednorazowo wykonywać wszczepienie tylko jednej endoprotezy (to, że jedynym skutkiem takich pseudooszczędności będzie znaczne podniesienie kosztów leczenia, choćby ze względu na konieczność wydania kilkudziesięciu tysięcy złotych na czynnik podczas następnej operacji, jakoś zupełnie nie przyszło do głowy urzędnikom szukającym możliwości minimalizacji wydatków). Ślimaczemu tempu pracy Ministerstwa Zdrowia zawdzięczamy zaś to, że po raz kolejny do ogłoszenia przetargu na centralny zakup czynnika doszło dopiero wtedy, gdy w kilku ośrodkach w kraju (w tym w Instytucie Hematologii) zapasy stopniały tak bardzo, że wstrzymano leczenie domowe. Poważne zaniepokojenie budzi także znaczne obcięcie funduszy przeznaczonych na zakup czynników krzepnięcia w tym roku.

W tej sytuacji Zarząd Główny w lutym br. podjął starania o spotkanie z ministrem zdrowia w obecności przedstawicieli Rady Medycznej naszego Stowarzyszenia. W chwili gdy piszę te słowa (22 kwietnia), nadal trwa oczekiwanie na to spotkanie.

Wobec kłopotów w oficjalnym dotarciu do ministra wielu chorych podjęło działania na własną rękę. Uczestniczący w forum internetowym mogli śledzić wielką akcję wysyłania listów od osób indywidualnych i grup chorych do wszelkich adresatów, którzy w mniemaniu nadawców mogliby pomóc. Wysyłano więc maile i konwencjonalne listy do NFZ i Ministerstwa Zdrowia, do Konsultanta Krajowego ds. Hematologii, do Kancelarii Premiera i Prezydenta RP, do posłów, zwłaszcza z sejmowej komisji zdrowia, do wielu innych instytucji, a także do mediów.

Jednym z rezultatów tej akcji był program “Interwencja” w Polsce (piszemy o nim na stronie 20). Zapowiadana jest też co najmniej jedna interpelacja poselska. Pojawiła się szan-

sa zmiany stanowiska NFZ w sprawie jednorazowego wszczepiania kilku endoprotez. Ministerstwo wreszcie ogłosiło przetargi na zakup czynnika. Czy jednak będziemy mogli mówić o rzeczywistej poprawie sytuacji, czy tylko o chwilowym zainteresowaniu naszymi sprawami, pokażą najbliższe miesiące.

Adam Sumera

## **[8] ZEBRANIE ZARZĄDU GŁÓWNEGO**

17 kwietnia br. odbyło się zebranie Zarządu Głównego naszego Stowarzyszenia. Wzięli w nim także udział przedstawiciele Rady Medycznej – dr Jerzy Windyga z Instytutu Hematologii oraz doc. Anna Klukowska i dr Paweł Łaguna ze szpitala im. Michałowicza przy ul. Marszałkowskiej (znanego powszechnie jako “szpital na Litewskiej”).

Głównym problemem było zaopatrzenie chorych na skazy krwotoczne w czynniki krzepnięcia. Dr Windyga przedstawił podstawowe założenia opracowywanego dla Ministerstwa Zdrowia programu leczenia chorych na hemofilię w 2005 r. Dyskutowano także o cięciach ministerialnych, które ograniczyły kwotę na zakup czynników w tym roku, wbrew zapewnieniom składanym przez ministerstwo (takie przyrzeczenie otrzymali członkowie Zarządu Głównego na spotkaniu w Ministerstwie w październiku ub.r., podobne stwierdzenie sformułował też sam min. Sikorski, odpowiadając 17 lutego br. na interpelację posłanki Krystyny Skowrońskiej: “Pragnę Pana Marszałka poinformować, iż obecnie nie przewiduję wprowadzenia zmian w zakresie realizacji w 2004 roku ww. programów polityki zdrowotnej w tym zakresie” – cytata za internetem). W dyskusji okazało się, że dla NFZ np. nie istnieje w ogóle takie badanie diagnostyczne jak określanie miana krążącego antykoagulantu – za takie badanie u chorego na hemofilię z inhibitorem NFZ nie odda ani złotówki.

Ponadto dyskutowano także o problemie odszkodowań dla chorych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). Postanowiono skontaktować się ze Stowarzyszeniami w tych krajach, w których rząd zaproponował odszkodowania (Kanada, Wielka Brytania, Węgry) w celu lepszego rozeznania, jakie działania mogą być najsukuteczniejsze.

Rozważano także nadanie Stowarzyszeniu statusu organizacji pożytku publicznego. Umożliwiłoby to wszystkim składającym deklaracje PIT (oczywiście tym, którzy mieliby taką ochotę) przekazywanie jednego procenta płaconego przez siebie podatku na konto Stowarzyszenia. Przed podjęciem takiej decyzji konieczne jest jednak dokładne zorientowanie się nie tylko w kwestii ewentualnych korzyści, ale także obowiązków i kosztów (np. za samą rejestrację trzeba uiścić kwotę 500 zł, pokrywającą koszt ogłoszenia w stosownym dzienniku urzędowym).

W części zebrania uczestniczyli przedstawiciele firmy Novo Nordisk, producenta preparatu NovoSeven – rekombinowanego czynnika VII. Przybyli, by zapoznać Zarząd Główny z propozycją zorganizowania przez Novo Nordisk warsztatów fotograficznych dla chłopców chorych na hemofilię. Istnieje możliwość wykorzystania tej akcji do szerszego uświadomienia społeczeństwu problemów wiążących się z hemofilią i jej leczeniem. Przy okazji przedstawiciele firmy, zapytani przez jednego z uczestników spotkania o możliwość indywidualnego zakupu czynnika VII, stwierdzili, że jest to możliwe – w aptece, na receptę wystawioną nawet przez lekarza pierwszego kontaktu (ponieważ NovoSeven jest zarejestrowany jako lek do leczenia domowego); istnieje jednak pewne “ale” – otóż koszt jednego miligramu czynnika VII wynosi ok. 3000 zł, a minimalna dawka (jedno opakowanie) to 1,2 mg. Nie jest także wcale pewne, czy NFZ byłby skłonny refundować koszt takiego zakupu.

Adam Sumera

## **[9] CZYM JEST MIŁOŚĆ?**

Na postawione w tytule pytanie można odpowiedzieć słowami poetki Emily Dickinson, która stwierdziła, że “Miłość jest wszystkim, co istnieje. To wszystko, co o niej wiemy”.



W niniejszym artykule podjęto jednak próbę zawężenia spojrzenia na to zjawisko i wyjaśnienia go w oparciu o jego aspekt biologiczny i psychologiczny.

Jeszcze do niedawna uważano, że problematyka miłości nie należy do sfery nauki. Gdy w 1975 roku pierwszy raz podjęto naukowe badania nad tym zjawiskiem, okazało się, iż związana z miłością skomplikowana gra uczuć, myśli i zachowań poddaje się naukowej analizie (Kenrick, Neuberg, Cialdini, 2002).

“Kiedy cię bowiem ujrzę, choć na moment, głos mi zamiera, język kamienieje, a przez całe ciało sphywa niewidzialny ogień i gorzejże skóra.” Tak rozpoczyna się wiersz o zakochaniu, napisany około dwóch tysięcy pięciuset lat temu przez poetkę Safonę na greckiej wyspie Lesbos.

Każdy z nas pewnie doświadczył tego stanu euforii, ekstazy, połączonej z udręką, bezsennymi nocami i niespokojnymi dniami. W stanie zakochania nie spostrzegamy, jak szybko mijają dni, często się zdarza, że w zamyśleniu przejeżdżamy “nasz” przystanek czy godzinami planujemy, co powiedzieć na kolejnym spotkaniu z umiłowaną osobą. Kiedy natomiast nadchodzi owa wyczekana chwila, to wystarczy najmniejszy gest ukochanej osoby, by zatrzymać nam serce w piersi, byśmy poczuli zawrót głowy czy podjęli wspólnie szaleńcze przedsięwzięcie. Stajemy się zakochani, niepomni świata, przeniknięci dreszczem, owładnięci upojeniem.

Uważa się, że początek zakochania może wiązać się z jednym z naszych zmysłów – węchem. Każda osoba posiada swój prywatny “ślad zapachowy”, który u innej osoby może wywołać bardzo silne reakcje fizjologiczne i psychiczne (Rostowski, 1987).

Być może jeszcze ważniejszym mechanizmem, który powoduje, że ludzie czują się zauroczeni przez kogoś, jest tzw. “mapa miłosna”, jak określił to John Money. Jest to pewien wzorzec wbudowany w układy mózgowie, decydujący o tym, jakie czynniki pobudzają osobę seksualnie. “Mapa miłosna” rozwija się u dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym, a decydujący wpływ na jej powstawanie mają rodzina, przyjaźnie, kluczowe doświadczenia, a także elementy zupełnie przypadkowe. W czasie dojrzewania stopniowo wyłania się idealny wzorzec sympatii – “mapa miłosna” krzepnie. Jest to też okres, kiedy ludzie najczęściej zakochują się po raz pierwszy, ale to zjawisko może być udziałem każdego, niezależnie od wieku.

Miłość od pierwszego wejrzenia? Czy istnieje naprawdę? W jaki sposób powstaje?

Z neurologicznego punktu widzenia euforia, jaka ogarnia zakochanych, to skutek przepływających przez ich organizmy substancji chemicznych: dopaminy, norefetaminy, a głównie fenyloetyloaminy (PEA), które są pokrewne z amfetaminą (Rostowski, 1987; Junczyk-Ziomecka, 2000).

Zakochani są psychologicznie i fizycznie nadaktywni. Nie chce im się spać, jeść, nie odczuwają zmęczenia, a dominującym uczuciem jest zadowolenie, które sprawia, że patrzą na partnera przez różowe okulary, marzą o wspólnym szczęściu i przyszłości.

Stan miłosnej euforii nie trwa jednak wiecznie – na fenyloetyloaminę można się uodpornić. A poza tym po 2–3 latach ciągłego jej wytwarzania organizm nie jest w stanie dostarczyć zwiększonej dawki PEA. W tym momencie wiele par rozpada się. Jak to ujął Emerson: “Miłość najgorętsza, dopóki zdobywamy, staje się przyjaźnią, kiedy już posiadamy” (Rostowski, 1987).

Z badań dotyczących zakresu psychologii małżeństwa i rodziny wynika, iż najsilniejsze kryzysy występujące w związkach przypadają na 3 i 7 rok małżeństwa, co obfituje największą liczbą rozwodów w tym okresie (Gruba, 2000).

Pary, które przetrwały, mają szansę spędzić ze sobą resztę życia. Naukowcy twierdzą, że to zasługa morfinopodobnej substancji zwanej endorfiną. Organizm wytwarza ją pod wpływem stałej obecności partnera. Endorfina działa uspokajająco, sprawia, że czujemy się bezpiecznie i spokojnie. W tym okresie wspólnego życia nie szuka się już nowości, jak w fazie zakochania, wystarczy być razem, by czuć się szczęśliwym.

Trzecią i już ostatnią substancją chemiczną, coraz częściej związaną z miłością, jest oksytocyna. Wytworzona w mózgu uwrażliwia nerwy i stymuluje skurcze mięśni. U kobiet powoduje skurcze macicy podczas porodu i wydzielanie pokarmu, inspirowane do głaska-

nia i przytulania narodzonego dziecka, wywołuje chęć przytulania się do mężczyzny i wzbogaca orgazmy (Junczyk-Ziomecka, 2000).

Z perspektywy psychologii warto zwrócić uwagę na koncepcję Roberta Sternberga (1986), który wyróżnia 3 elementy miłości, takie jak: namiętność, intymność oraz zaangażowanie / decyzja.

*Namiętność* autor utożsamia z pobudzeniem fizjologicznym i pragnieniem zjednoczenia z partnerem.

*Intymność* to uczucia wywołujące dążenie do bliskiego związku z drugą osobą, potrzeba zapewnienia dobrostanu, przeżywanie radości z bycia razem, dzielenie się wszystkim oraz udzielanie wsparcia emocjonalnego.

Ostatni z wymienionych elementów miłości – *zaangażowanie / decyzja* to w perspektywie krótkoterminowej decyzja o pokochaniu partnera, a w dłuższej – utrzymanie miłości.

Apogeum każdego z tych elementów przypada na inny okres związku. Zdaniem B. Wojciszkego (1993) fazy związku miłosnego układają się najczęściej w następującej kolejności:

- 1) zakochanie (dominuje namiętność)
- 2) romantyczne początki (namiętność i intymność)
- 3) związek kompletny (obecne wszystkie trzy elementy)
- 4) związek przyjacielski (intymność i zaangażowanie)
- 5) związek pusty (zaangażowanie, ale bez intymności)
- 6) rozpad związku (zanika zaangażowanie) (Wojciszke, 1994).

Czy zawsze związek dwojga ludzi przechodzi przez wszystkie fazy, wyróżnione przez B. Wojciszkego? Nie. To od nas zależy, jak efektywnie i z jakim zaangażowaniem będziemy pielęgnować piękny i kolorowy kwiat miłości.

Zastanówcie się Państwo nad niżej przedstawionymi mitami dotyczącymi małżeństwa. Spróbujcie podzielić się refleksją na ten temat z kimś, najlepiej ze swoim partnerem (swoją partnerką).

- Małżonkowie powinni wszystko robić wspólnie.
- Małżonkowie powinni uszczęśliwiać się nawzajem.
- Dobry małżonkowie powinni pracować brudno w domu.
- Dobry mąż zreperuje wszystko, a dobra żona zrobi pranie (Lazarus, 2002).

Reasumując powyższe rozważania, mające na celu znalezienie odpowiedzi na pytanie “czym jest miłość?”, należy podkreślić, iż jest to zjawisko powszechnie znane, choć jego rozumienie cechuje wieloznaczność. Jej rozmiar trafnie oddaje wypowiedź T. Fincka “Miłość jest tego rodzaju tkanką paradoksów i występuje w tak niekończącej się różnorodności form, że prawie można powiedzieć o niej cokolwiek chcesz, a prawdopodobnie będzie to trafne” (Rostowski, 1987).

Katarzyna Wałęcka-Matyja

Bibliografia:

Gruba E. (2000) “Wczesna dorosłość”. W: B. Harwas-Napierała, J. Trempała (red.), *Psychologia rozwoju człowieka*. Warszawa, PWN.

Junczyk-Ziomecka E. (2000) *Chemia miłości*

Kenrick D., Neuberg S., Cialdini R. (2002) *Psychologia społeczna*. Gdańsk, GWP.

Lazarus A. (2002) *Mity na temat małżeństwa*. Gdańsk, GWP.

Rostowski J. (1987) *Psychologiczne uwarunkowania dobrego związku małżeńskiego*. Warszawa, PWN

Wojciszke B. (1994) *Psychologia miłości*. Gdańsk, GWP

## [10] O HEMOFILII W TELEWIZJI

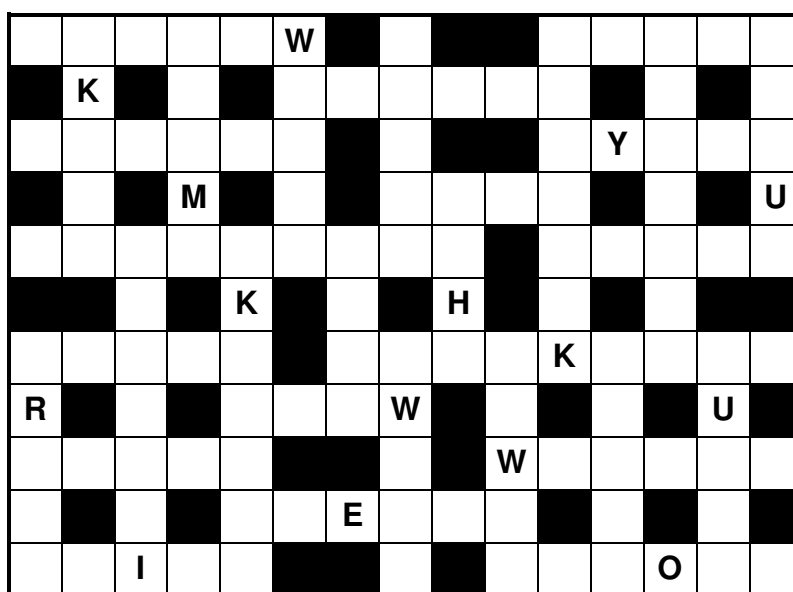
W nadanym 14 kwietnia br. w telewizji Polsat magazynie reporterów “Interwencja” poruszono problemy leczenia hemofilii, a przede wszystkim zakłóceń w zaopatrzeniu w czynniki krzepnięcia. Wykorzystano wypowiedzi dr. Windygi oraz kilku naszych kolegów, którzy starali się wyjaśnić, na czym polega istota hemofilii i dlaczego tak niezbędna jest dostępność preparatów czynnika krzepnięcia – najlepiej w lodówce chorego. Kolejny raz okazało się, że jeden obraz jest wart tyle, co tysiąc słów – pokazanie na zbliżeniu najpierw zdrowego kolana,

a potem drugiego kolana, mocno powiększonego wskutek wylewu, na pewno zrobiło większe wrażenie na widzach niż nawet najbardziej poruszające stwierdzenia.

Program, choć niestety trwający zaledwie kilka minut i przez to prezentujący sprawy w sposób bardzo uproszczony, a do tego nie zawsze wolny od przekłamań (bo przecież na szczęście nie jest jeszcze tak źle, by w całej Polsce czynnik był dostępny jedynie dla chorych przebywających w szpitalu), zasygnalizował szerokiej widowni pewne trudności, z którymi boryka się nasze środowisko. Być może również nie pozostanie bez wpływu na postawę ministerstwa zdrowia, po raz kolejny zwlekającego z procedurami przetargowymi związanymi z centralnym zakupem czynników.

Podobno autorzy reportażu zamierzają wrócić do tego tematu po jakimś czasie, by sprawdzić, czy coś się zmieniło.

(as)



### JOLKA

#### Określenia wyrazów podano w zmienionej kolejności.

- najwyższy punkt na niebie
- harmonijka ustna
- jest nim Bałtyk
- stolica Kanady
- błona chroniąca kość
- jedno z trzech w tysiącu
- mały statek rybacki
- mokradła
- na półkach w sklepie
- podłużne obniżenie terenu
- włóczęga, obieżyświat
- krawędź
- dolar lub euro
- oznajmia koniec lekcji
- kaucja
- książka z mapami
- partnerka króla zwierząt
- zeszytek na zapiski
- po drugim daniu
- materiał na cegły
- służy do obcinania gałęzi
- łokieć lub kolano
- Janusz Gajos lub Bogusław Linda
- podawana w wazie
- spis, lista
- azjatycka małpa
- wynik dzielenia
- ruch powietrza
- flaga
- kierowany przez ministra
- powtarza wszystko, co usłyszysz
- odpowiada w górach

Adam Sumera

BIULETYN INFORMACYJNY Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię. Do użytku wewnętrznego.

Opracował Adam Sumera. Współpraca: Zdzisław Grzelak, Robert Prencel.

Korespondencję prosimy kierować pod następujący adres: Łódzkie Koło Terenowe Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię, ul. Zarzevska 10/18, 93-184 Łódź.

Nasz kontakt internetowy: rpren@uml.lodz.pl; psch.lodz@interia.pl