

NOWOŚCI

Bezpieczeństwo przedwczesnego porodu pochwowego zależne od położenia płodu

Niektóre badania wykazują, że w przypadku porodów przedwczesnych planowe cięcie cesarskie może prowadzić do zmniejszenia umieralności noworodków w porównaniu do porodu drogami natury. Jak wynika z ostatniego retrospektywnego wielośrodkowego badania kohortowego, bezpieczeństwo porodu pochwowego w takim przypadku może jednak zależeć od główkowego *vs* miednicowego położenia płodu.

W badaniu Consortium on Safe Labor analizowano dane medyczne dotyczące matek i dzieci z 228 668 porodów w latach 2002-2008. Badaniem objęto 4352 porody ze wszystkich ciąż pojedynczych między 24 a 32 tygodniem. Wskazania do porodu były klasyfikowane jako poród przedwczesny, przedwczesne pęknięcie błon płodowych lub poród ze wskazań. W podgrupie 2906 ciąż, podzielonych według wieku ciąży na grupy: od 24 do 27 tygodnia i między 28 a 31 tygodniem, oceniano rezultaty porodu pochwowego w porównaniu do planowego porodu przez cięcie cesarskie. Wyniki te różniły się w zależności od położenia płodu.

Między 24 a 27 tygodniem ciąży przy główkowym położeniu płodu poród drogami natury przeprowadzono w 77% przypadków i nie odnotowano żadnych istotnych różnic we wskaźniku zgonów niemowląt w porównaniu do porodów przez planowe cięcia cesarskie (śmiertelność odpowiednio 15,2 *vs* 13,5%, $p=0,581$). Poród pochwoy był więc zakończony sukcesem w 85% przypadków. W przypadkach miednicowego położenia płodu rzadziej decydowano się na ukończenie porodu drogami natury (32%) i było to związane z wyższym wskaźnikiem śmiertelności (25,2 *vs* 13,2%, $p=0,003$). Przy położeniu miednicowym i wykonaniu planowego cięcia cesarskiego częściej dochodziło do powikłań w postaci posocznicy noworodków i konieczności wentylacji dziecka ($p<0,05$ w obu przypadkach).

Podobne wnioski wyciągnięto na podstawie analizy danych z grupy ciąż między 28 a 31 tygodniem. Nie odnotowano istotnych różnic w śmiertelności noworodków między porodem drogami natury a przez cięcie cesarskie przy główkowym położeniu płodu (2,2 *vs* 3,1%, $p=0,347$), natomiast w przypadku położenia miednicowego śmiertelność była znacznie większa przy porodzie pochwowym niż

ukończonym przez cięcie cesarskie (6,0 *vs* 1,5%, $p=0,016$). W grupie z główkowym położeniem płodu cięcie cesarskie wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia niewydolności oddechowej, konieczności wentylacji noworodków i zamartwicy, ale mniejszą liczbą wylewów dokomorowych ($p<0,05$).

Analizy wielu zmiennych potwierdziły, że przy główkowym położeniu płodu nie było różnic w śmiertelności noworodków w zależności od metody porodu w żadnym z badanych przedziałów wiekowych ciąży. Przy miednicowym położeniu płodu ryzyko zgonu było jednak większe w przypadku porodu drogami natury zarówno w przedziale między 24 a 27 tygodniem ciąży (ryzyko względne [RR] 3,0, 95% przedział pewności [PU] 1,8-5,1), jak i w przedziale między 28 a 31 tygodniem ciąży (RR 5,1, 95% PU 1,3-19,9).

Sprawując opiekę nad kobietami przed 32 tygodniem ciąży, lekarze powinni pamiętać, że poród pochwoy jest równie bezpieczny, jak planowe cięcie cesarskie przy główkowym położeniu płodu, ale w przypadku położenia miednicowego planowe cięcie cesarskie wiąże się z mniejszą śmiertelnością noworodków.

Reddy UM, Zhang J, Sun L, Chen Z, Raju TN, Laughon SK.: Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(2):117.e1-e8.

Bisfosfoniany mogą chronić przed rakiem piersi

Badania wykazały, że stosowanie bisfosfonianów z powodu utraty tkanki kostnej może być skorelowane z mniejszym ryzykiem raka piersi. Nie jest jednak jasna rola czasu trwania terapii. Zgodnie z ostatnią metaanalizą przyjmowanie bisfosfonianów może jednak zmniejszać ryzyko raka piersi tak długo, jak długo trwa terapia.

W czerwcu 2011 roku naukowcy analizowali piśmiennictwo medyczne w poszukiwaniu badań nad związkami między przyjmowaniem bisfosfonianów a ryzykiem raka piersi, które zawierałyby lub pozwoliłyby na wyliczenie ryzyka względnego (relative risk, RR) lub 95% przedziału ufności (PU). Ostatecznie do uzyskania i analizy danych wybrano cztery badania. Oceniono ryzyko dla jakiegokolwiek zastosowania bisfosfonianów i dla rocznego wzrostu zastosowania bisfosfonianów w porównaniu z nieprzyjmowaniem leków.

Na wybrane publikacje składały się dwa badania kohortowe i dwa retrospektywne badania kliniczno-kontrolne przeprowadzone w latach 2010-2011, obejmujące 15 363 pacjentki z rakiem piersi i 84 931 kobiet stosujących bisfosfoniany. Spośród trzech badań, w których wymieniano stosowanie tych leków, najczęściej stosowany był alendronian (52-90%).

U pacjentek, które stosowały jakikolwiek rodzaj bisfosfonianu, ryzyko raka piersi było o 15% mniejsze w porównaniu do ich nieprzyjmujących (łącznie RR 0,85, 95% PU 0,74-0,98), a redukcja ryzyka była jeszcze większa (o 32%), gdy analizę ograniczono do pacjentek z guzami inwazyjnymi (łącznie RR 0,68, 95% PU 0,59-0,80). Dowiedziano występowania związku między dawką a efektem leczenia, przy czym każdy dodatkowy rok stosowania bisfosfonianów zmniejszał ryzyko raka piersi u kobiet (łącznie RR 0,92, 95% PU 0,87-0,96) w porównaniu z nieprzyjmującymi bisfosfonianów. Korzyści wydawały się pojawiać po co najmniej roku terapii, która przyniosła istotną redukcję ryzyka ($p < 0,001$). Leczenie trwające krócej niż rok przynosiło nieznaczne rezultaty ($p = 0,51$).

Wydaje się zatem, że bisfosfoniany zmniejszają ryzyko jakiegokolwiek raka piersi, a zwłaszcza guzów inwazyjnych. Autorzy badania są świadomi ograniczeń metaanalizy i uważają, że konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych badań kontrolowanych, zanim bisfosfoniany będą mogły być przepisane w celu zapobiegania rakowi piersi.

Liu Y, Zhao S, Chen W, et al. Bisphosphonate use and the risk of breast cancer: a meta-analysis of published literature. *Clin Breast Cancer*. 2012;12(4):276-281.

Otyłość i cukrzyca mogą zwiększać ryzyko zakażeń w operacjach ortopedycznych

Cukrzyca jest znanym czynnikiem związanym z występowaniem powikłań zakaźnych w następstwie operacji i zabiegów ortopedycznych, a ostatnie badania wskazują, że otyłość i cukrzyca są niezależnymi czynnikami zakażeń pooperacyjnych.

Badanie przeprowadzone w fińskim szpitalu specjalizującym się w wymianie stawów miało na celu ustalenie wpływu otyłości i cukrzycy na odsetek zakażeń po pierwotnych zabiegach wymiany stawów biodrowych i kolanowych. Objęto nim 7181 przypadków wymiany stawów kolanowych i biodrowych, wykonanych w latach 2002-2008 z powodu choroby zwyrodnieniowej stawów. Pomiar stężenia glukozy w surowicy wykonano przed i w trakcie pobytu w szpitalu, a hiperglikemię rozpoznawano na podstawie stężenia glukozy $\geq 6,9$ mmol/l (124 mg/dl). Chorzy zostali następnie objęci kontrolą pod kątem występowania okołoprotezowego zakażenia stawu rok po operacji.

Zakażenia stawów zdiagnozowano po 52 zabiegach (0,72%). Otyłość patologiczna (≥ 40 kg/m²) była związana ze znacznie większą liczbą zakażeń niż prawidłowa masa ciała (< 25 kg/m²). Wskaźnik zakażeń wynosił odpowiednio 4,66 vs 0,37%. Patologiczna otyłość pozostała istotnym czynnikiem w analizie wielu zmiennych (OR 6,4, 95% PU 1,7-24,6), choć w mniej skrajnych przypadkach (25-29, 30-34 i 35-39 kg/m²) otyłość nie była istotna. Zabiegi wymiany stawu biodrowego u patologicznie otyłych chorych wiązały się z 30-krotnym wzrostem ryzyka zakażeń, a wymiany stawu kolanowego z 8-krotnym wzrostem.

U chorych na cukrzycę zdiagnozowaną przed operacją istniało zwiększone ryzyko zakażeń niezależnie od otyłości (OR 2,3, 95% PU 1,1-4,7). U chorych z patologiczną otyłością wskaźnik zakażeń był jednak największy (9,8%).

Jämsen E, Nevalainen P, Eskelinen A, Huotari K, Kalliovalkama J, Moilanen T. Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: a single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(14):e1011-e1019.

Cefiksym nie jest już rekomendowany w leczeniu rzeżączki

Oporność mikroorganizmów jest coraz powszechniejszym zjawiskiem. Według Centers for Disease Control and Prevention (CDC) cefiksym nie powinien być już stosowany jako antybiotyk pierwszego rzutu w leczeniu rzeżączki. CDC zaktualizowało swoje wytyczne dotyczące terapii w *Morbidity and Mortality Weekly Report* (wydanie z 10 sierpnia).

Dwoinka rzeżączki jest bardzo częstą i istotną przyczyną zapalenia narządów miednicy, ciąży pozamacicznej, niepłodności i rozprzestrzeniania się zakażenia HIV. CDC prowadzi okresową kontrolę występowania rzeżączki w ramach Gonococcal Isolate Surveillance Project. W tym programie bada się oporność bakterii wywołujących rzeżączkę u mężczyzn zgłaszających się do ośrodków leczenia chorób przenoszonych drogą płciową. Badania laboratoryjne z lat 2006-2011 wskazują, że dwoinka rzeżączki wywołująca rzeżączkowe zapalenie cewki moczowej stała się oporna na cefiksym, w związku z czym przyjmowanie tego leku w jakiegokolwiek dawce nie jest już zalecane w terapii pierwszego rzutu.

CDC rekomenduje, aby przebiegające bez powikłań przypadki wywołanego rzeżączką zakażenia układu moczowo-płciowego, okolic odbytu czy gardła leczyć za pomocą terapii łączonej, podając domięśniowo 250 mg ceftriaksonu oraz jedną dawkę 1 g azytromycyny doustnie lub 100 mg doksycykliny doustnie 2 razy na dobę przez tydzień. W przypadku niepowodzenia leczenia należy wykonać posiew i antybiogram. Podanie cefiksymu i innych leków można rozważyć jako terapię drugiego

rzutu, a następnie przeprowadzić kontrolę po leczeniu. Leczenia wymagają także partnerzy seksualni chorych.

Nowe rekomendacje potwierdzają zwiększone minimalne stężenie hamujące (minimum inhibitory concentration, MIC) cefiksymu u mężczyzn. W latach 2006-2011 odsetek przypadków ze zwiększonym minimalnym stężeniem ($\geq 0,25 \mu\text{g/ml}$) istotnie wzrósł, szczególnie u mężczyzn, którzy utrzymują kontakty płciowe z innymi mężczyznami oraz w zachodnich rejonach Stanów Zjednoczonych.

Potrzeba weryfikacji wytycznych nie powinna być zaskoczeniem, biorąc pod uwagę, że dwoinka rzeźączki wcześniej rozwinęła oporność na fluorochinolony, co skłoniło CDC do zalecania zamiennie terapii z zastosowaniem cefalosporyn, a następnie do ostatniego odkrycia obniżonej skuteczności cefiksymu. CDC wyraża nadzieję, że ograniczenie zastosowania cefiksymu opóźni rozwój oporności na ceftriakson.

Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment guidelines, 2010: Oral Cephalosporins No Longer a recommended Treatment for gonococcal infections. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61:590-594.

Komentarz eksperta: Powyższe doniesienia stanowią ważną informację dla lekarzy położników i ginekologów, a także kolejny sygnał, że oporność przeciwdrobnoustrojowa będzie w tym wieku istotnym wyzwaniem. Kluczowy wniosek, jaki z nich płynie, to zalecenie, aby przebiegające bez powikłań przypadki wywołanego rzeźączką zakażenia układu moczowo-płciowego, okolic odbytu czy gardła leczyć za pomocą terapii łączonej, podając domięśniowo 250 mg ceftriaksonu oraz jednorazowo 1 g azytromycyny doustnie lub 100 mg doksycykliny doustnie 2 razy na dobę przez tydzień. Kontrola po leczeniu powinna także uwzględniać testy wrażliwości.

Charles J. Lockwood, MD, MHCM

Czynniki genetyczne odpowiedzialne za częstszy rozwój trzewnej tkanki tłuszczowej u kobiet

Kobiety i mężczyźni przybierają na wadze, jeśli stosują dietę bogatą w tłuszcze, najłatwiej w średnim wieku. Wiele kobiet twierdzi, że w stosunku do mężczyzn łatwiej zwiększa masę ciała i trudniej ją traci. Według eksperymentalnego badania na myszach za różnice te odpowiadają czynniki genetyczne.

Naukowcy na Ohio State University badali dehydrogenazę aldehydową, enzym wytwarzający kwas retinowy. Kwas retinowy, pochodzący z witaminy A, odgrywa rolę w powstawaniu trzewnej (brzuszej) tkanki tłuszczowej.

Myszy hodowano tak, aby jeden z typów tego enzymu, Aldh1a1, występował u nich lub nie, a następnie skutki powstawania tkanki tłuszczowej porównano u osobników płci męskiej i żeńskiej otrzymujących dietę bogatotłuszczową przez niemal rok.

W trakcie diety bogatotłuszczowej u myszy obu płci doszło do zwiększenia masy ciała (była to głównie podskórna tkanka tłuszczowa), ale tylko u myszy płci żeńskiej doszło jednocześnie do nagromadzenia tkanki tłuszczowej trzewnej. Inne badania wskazywały, że u myszy płci żeńskiej otrzymujących normalną dietę stężenie kwasu retinowego było bardzo małe, ale drastycznie się powiększało wtedy, gdy dietę zmieniano na bogatotłuszczową. W rezultacie gromadziły znacznie większą ilość trzewnej tkanki tłuszczowej niż osobniki płci męskiej.

U myszy obu płci, które zostały genetycznie pozbawione enzymu Aldh1a1 i które otrzymywały dietę bogatotłuszczową, dochodziło do redukcji podskórnej tkanki tłuszczowej, ale tylko zwierzęta płci żeńskiej wykazywały oporność na kumulowanie trzewnej tkanki tłuszczowej nawet wtedy, gdy przyjmowały dużą ilość kalorii. Możliwym wytłumaczeniem jest to, że myszy płci żeńskiej nie wytwarzały już kwasu retinowego (przez co nie przybywało u nich trzewnej tkanki tłuszczowej), natomiast osobniki płci męskiej nadal wytwarzały ten hormon. Badanie tkanki tłuszczowej pochodzącej od tych myszy wykazało, że swoiste dla płci mechanizmy pozwalały myszom płci żeńskiej, ale nie męskiej, zużywać tłuszcz, aby zyskać energię, czyli spalać trzewną tkankę tłuszczową. Kluczem do tego procesu są estrogeny. Po usunięciu jajników myszy płci żeńskiej odzyskiwały aktywność enzymów i możliwość wytwarzania kwasu retinowego, a następnie akumulacji trzewnej tkanki tłuszczowej.

Wyniki te mają także zastosowanie w przypadku ludzi, ponieważ ludzka tkanka tłuszczowa również zawiera Aldh1a1, a stężenie enzymu w trzewnych komórkach tłuszczowych jest większe u osób otyłych niż u szczupłych. Trzewna tkanka tłuszczowa jest istotna, ponieważ wiąże się z otyłością, cukrzycą typu 2, chorobami serca i rakiem.

Dane potwierdzają, że czynniki genetyczne są dodatkową przyczyną otyłości i mogą tłumaczyć, dlaczego u kobiet częściej dochodzi do gromadzenia tłuszczu w okolicy brzucha niż u mężczyzn otrzymujących tę samą (bogatotłuszczową) dietę. Wyniki pokazują także, dlaczego u kobiet po menopauzie dochodzi do zwiększenia masy ciała, biorąc pod uwagę brak ochronnego działania estrogenów. Naukowcy wyrażają nadzieję, że ostrożna modyfikacja Aldh1a1, być może przez usunięcie go z trzewnej tkanki tłuszczowej, poprowadzi do opracowania zależnej od płci terapii otyłości.

Yasmeen R, Reichert B, Deiluiis J, et al. Autocrine function of aldehyde dehydrogenase 1 as a determinant of diet- and sex-specific differences in visceral adiposity. Diabetes. 2012 Aug 28. Wydanie online przed drukiem.