

Celowość stosowania profilaktyki nawrotów choroby reumatycznej

Adam Grzybowski, Andrzej Koprowski, Andrzej Rynkiewicz

I Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii
Akademii Medycznej w Gdańsku

Analizy danych o zapadalności na infekcje paciorkowcowe w niektórych krajach zachodniej Europy i w Stanach Zjednoczonych od 1972 roku zwracają uwagę na niekorzystną zmianę wcześniejszych trendów epidemiologicznych [1–3]. Do 1987 roku częstość infekcji wywołanych przez ziarniaki *Streptococcus* wyraźnie się zmniejszała. Jednak od 1987 roku rozpoczął się znaczny wzrost nie tylko częstości infekcji paciorkowcowych, ale również większa część tych infekcji miała ciężki przebieg. Kardiologów najbardziej niepokoi nie tyle fakt wzrostu częstości infekcji paciorkowcowych, ile bardzo istotny udział w tym wzroście paciorkowców serotypów: M-1, M-3, M-18, które mogą prowadzić do choroby reumatycznej [1]. Nie wykazano natomiast zmian w częstości infekcji związanych z serotypami M-5, M-6, które również są związane ściśle z ryzykiem wystąpienia choroby reumatycznej. Interesujący jest też fakt, iż te same badania ujawniły spadek częstości infekcji paciorkowcowych M-4, M-12, związanych z ryzykiem wystąpienia ostrego popaciorkowcowego kłębuszkowego zapalenia nerek.

Nie jest niespodzianką, że podobnie jak krzywa zapadalności na infekcje paciorkowcowe A, zachowywała się w tych latach krzywa zapadalności na chorobę reumatyczną. Godny szczególnej uwagi jest fakt, że o ile dotychczas zapadalność na chorobę reumatyczną była wyraźnie skorelowana ze statusem ekonomicznym populacji, o tyle obecnie notowany wzrost zapadalności nie idzie w parze ze spadkiem poziomu życia [1, 2, 4]. Największy wzrost zachorowań wystąpił w stanach: Idaho, Wyoming,

Nevada, Utah, których status ekonomiczny się nie obniżył. Tam też zanotowano istotny wzrost zapadalności u dzieci rasy białej, klasy średniej, gdzie wcześniej przypadki choroby reumatycznej były rzadkością. Czyżby więc choroba reumatyczna przestawała być chorobą krajów drugiego i trzeciego świata?

W wielu krajach Europy Zachodniej chorobę reumatyczną uważano za chorobę zamierzchłej przeszłości, chociaż w Polsce nigdy nie przestała ona być problemem. Status ekonomiczny Polaków miał wpływ na odżywianie i higienę. Pomimo ustawowych zapisów, dostęp do służby zdrowia nie zawsze był wystarczający. Edukacja prozdrowotna pozostawała dużo do życzenia. Ponieważ długo jeszcze status ekonomiczny znacznej części naszego społeczeństwa będzie odbiegał od bezpiecznego poziomu, zniszczenia dokonane przez chorobę reumatyczną będą spotykane na oddziałach szpitalnych.

Choroba reumatyczna drogą indukcji układu immunologicznego prowadzi w ciągu około 10–20 lat do zniszczenia aparatu zastawkowego lewego serca. Dochodzi do powstania złożonych wad zastawek: mitralnej (w większości przypadków) oraz aortalnej. Zmiany zastawkowe prowadzą w ciągu kilku lat do niewydolności lewej komory, nadciśnienia w krążeniu małym i do konieczności interwencji kardiologicznej. Doświadczenia amerykańskie wskazują na możliwość znacznego ograniczenia powstawania nabytych wad serca poprzez stosowanie odpowiednich standardów profilaktyki pierwotnej i wtórnej choroby reumatycznej [4–7]. Profilaktyka pierwotna polega na prawidłowym diagnozowaniu i antybiotykoterapii infekcji paciorkowcowych. Profilaktyka wtórna polega na przewlekłym, przynajmniej 5-letnim, a często dłuższym, podawaniu antybiotyków grupy penicylin po wystąpieniu pierwszego incydentu choroby reumatycznej.

Adres do korespondencji: Dr Adam Grzybowski
I Klinika Chorób Serca IK AM
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
Nadesłano: 15.11.1999 r. Przyjęto do druku: 18.11.1999 r.

***Streptococcus A* (β -hemolizujący)**

Niezwykłość tego patogenu wynika z jego wszechobecności oraz budowy ściany komórkowej [1, 3, 8, 9]. Lista narządów, które mogą być zajęte w infekcjach paciorkowcowych, jest bardzo długa. Do najczęstszych infekcji należą: ostre zapalenie tkanki limfatycznej gardła (angina), ropne zapalenie skóry (*pyoderma*), zapalenie zatok przynosowych, zapalenie ucha, ropnie okołomigdałkowe, zapalenie płuc, płonica, róża, celullitis, posocznica połogowa, zapalenie pochwy, zapalenie mięśni, *perianal cellulitis*. Warto pamiętać o tym, że nie tylko infekcje objawowe prowadzą do choroby reumatycznej. Każda z infekcji po około 2–3 tygodniach, potrzebnych do wytworzenia przeciwciał, może prowadzić do choroby reumatycznej lub kłębuszkowego zapalenia nerek.

Paciorkowce grupy A różnią się pod względem antygenowości od paciorkowców innych grup. Ich podstawową cechą jest obecność proteiny M, która zmniejsza aktywność makrofagów w zakresie fagocytozy poprzez hamowanie aktywacji układu dopełniacza drogą alternatywną i tym samym zmniejszenie adhezji składnika C₃ na powierzchni komórek bakteryjnych [3]. Proteina M warunkuje również odpowiedź immunologiczną organizmu. Produkcję przeciwciał przeciwsercowych w chorobie reumatycznej tłumaczy się podobieństwem proteiny M do tkanki łącznej wsierdza, osierdza oraz miozyny i sarcolemmy mięśnia sercowego. Obecnie znanych jest ponad 80 serotypów paciorkowców A. Jak dotąd wykazano udział kilku typów w patogenezie choroby reumatycznej. Są to: M-1, M-3, M-5, M-6, M-14, M-18, M-19, M-24. Podstawowym składnikiem otoczki *Streptococcus A* jest kwas hialuronowy. Niektóre źródła sugerują, że kwas ten jest również odpowiedzialny za indukcję autoprzeciwciał, ponieważ jest też składnikiem istoty podstawowej tkanki łącznej [3]. Hipotezy te oparte są na wynikach badań, które wykazały, że uważany wcześniej za nieantygenowy kwas hialuronowy wywołuje produkcję przeciwciał u zwierząt.

Kwas lipotejchojowy, kolejny składnik ściany komórkowej, odgrywa ważną rolę w pierwszym etapie infekcji. Jako adhezyna umożliwia „przytwierdzenie się” bakterii do fibronektyny komórek nabłonka górnych dróg oddechowych.

Poza tym paciorkowce syntetyzują i wydzielają do środowiska wiele innych substancji chemicznych o ważnym biologicznie i często klinicznie znaczeniu m.in. streptolizynę O, dezoksyrybonukleazę B, hialuronidazę, streptokinazę oraz toksynę erytrogeną.

Nie tylko cechy patogenu i status ekonomiczny decydują o tym, kto zachoruje na chorobę reumatyczną. Wykazano znamiennej statystycznie związek pomiędzy chorobą reumatyczną a antygenami układu zgodności tkankowej klasy II (np. DR4) [10].

Celowość profilaktyki

Profilaktyka wtórna według *American Heart Association* (AHA) polega na przewlekłym stosowaniu penicyliny benzatynowej 1 200 000 j.m. co 3 lub 4 tygodnie lub fenoksymetylopenicyliny po 400 000 j.m. 2 razy dziennie, ewentualnie erytromycyny u osób uczulonych na penicylinę [5]. Celowość takiej profilaktyki była przedmiotem wielu dyskusji [11–14]. Przeciwnicy profilaktyki przypominali prace, które wykazały, że poziom penicyliny benzatynowej po 3 czy 4 tygodniach jest niższy niż MIC (*minimal inhibitory concentration*). Po 28 dniach stosowania dawki 1 200 000 j.m. stężenie penicyliny w osoczu było jedynie u 24% pacjentów wyższe lub równe MIC, a u aż 54% zupełnie niewykrywalne. Po 21 dniach sytuacja przedstawiała się nieco lepiej — u 50% pacjentów stężenie penicyliny było większe lub równe MIC. Kolejne prace wykazały również niedoskonałość wyższych dawek penicyliny benzatynowej. Wiele negatywnych ocen dotyczyło fenoksymetylopenicyliny, głównie w związku z jej niską wchłanialnością.

Pomimo tak niekorzystnych wyników farmakokinetycznych AHA zaleca stosowanie wtórnej profilaktyki [5]. Doniesienia kliniczne mówią bowiem o jej wysokiej skuteczności. Wykazano, że częstość nawrotów choroby reumatycznej po 5-letnim stosowaniu penicyliny benzatynowej wynosiła jedynie 3–8% [4]. Przy niestosowaniu profilaktyki proces zapalny prowadzący do zniszczenia zastawek pojawiał się według niektórych badań z częstością 30%, a innych — aż 73% [3]. Wydaje się, że skuteczność fenoksymetylopenicyliny jest nieco słabsza niż penicyliny benzatynowej [11]. Częstość nawrotów jednak pozostaje niska w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby. Złotym środkiem jest więc penicylina benzatynowa. Z przytoczonych liczb wynika, że korzystny efekt profilaktyczny nie jest bezpośrednio zależny od tego, czy stężenie penicyliny w osoczu jest wyższe od MIC, czy nie. Wykazano, że podawanie penicylin wyraźnie zmniejsza miano przeciwciał przeciwko białku M. Być może właśnie ten mechanizm zapobiega nawrotom zapalenia serca, bólów stawów, płasawicy i zmian skórnych bardziej niż samo hamowanie podziałów paciorkowców. Oczywiście kwestia, czy skuteczność profilaktyki przy wyższych dawkach penicyliny benzatynowej lub częstszych iniekcjach będzie większa, wymaga

zbadań i udowodnienia. Niemniej jednak korzyści, jakie może dać profilaktyka nawrotów choroby reumatycznej są naprawdę znaczne.

Stosując zalecaną profilaktykę, możemy znacznie ograniczyć ilość interwencji kardiochirurgicznych, wykonywanych z powodu nabytych reumatycznych uszkodzeń zastawek. Według danych amerykańskich [4] 73% wad poreumatycznych serca to łącznie występująca stenozą i niedomykalność zastawki mitralnej. Śmiertelność okołooperacyjna wymiany zastawki mitralnej w Stanach Zjednoczonych wynosi 3,9%. Z poddających się zabiegowi 5 lat po operacji przeżywa 95%. Śmiertelność operacyjna naprawy zastawki mitralnej wynosi 3%. Reoperacji wymaga 18% pacjentów. W Polsce śmiertelność operacji wymiany zastawek aortalnej lub mitralnej określana jest na około 8%. Przy jednoczesnej wymianie obu zastawek — 16–18%.

Penicyliny uważane są za grupę leków o niewielkich działaniach niepożądanych. Ich ujemną stroną jest wywoływanie reakcji uczuleniowych. W 1970 roku wykonano prospektywne badania na dużej grupie pacjentów z 11 krajów, podając każdemu pacjentowi penicylinę benzatynową przez rok [4]. Reakcje alergiczne wykazało 3,2% pacjentów. Reakcję anafilaktyczną zareagowało 0,2% pacjentów. Śmiertelność rocznej terapii wyniosła 0,05%. Uzasadnione jest więc przeprowadzenie wywiadu w kierunku reakcji alergicznych oraz wykonanie próby uczule-

niowej (np. z Testarpenem) przed dokonaniem pierwszej iniekcji. Dzięki przestrzeganiu tych zaleceń penicyliny stają się lekami bezpiecznymi.

Zalecenia [5]

Profilaktyka nawrotów ma zapobiec infekcjom paciorkowcowym oraz nie dopuścić do wzrostu miana autoprzeciwciał. Nawrót choroby reumatycznej może zostać wywołony nawet przez subklinicznie przebiegającą infekcję.

U osoby, u której rozpoznano incydent choroby reumatycznej, AHA zaleca stosowanie penicyliny benzatynowej w dawce 1 200 000 j.m. domięśniowo co 4 tygodnie (tab. 1). Dotyczy to pacjentów, u których nie stwierdza się rezydualnego zapalenia serca oraz zmian w zastawkach. U pacjentów, u których badanie fizykalne lub echokardiograficzne wykazuje wadę zastawkową lub u których występuje rezydualne zapalenie serca, zalecane są trzytygodniowe przerwy między iniekcjami.

Alternatywą dla penicyliny benzatynowej jest fenoksymetylopenicylina, którą należy stosować w dawce 400 000–500 000 j. dwa razy dziennie doustnie.

Osobom uczulonym na penicylinę można podawać erytromycynę w dawce 250 mg dwa razy dziennie doustnie.

Ujemną stroną penicyliny benzatynowej jest ból przy wstrzyknięciu i po wstrzyknięciu utrzy-

Tabela 1

Wtórna prewencja choroby reumatycznej [5]

Lek	Dawka	Sposób podania
Penicylina benzatynowa (Debecylina)	1 200 000 j.m. co 4 tyg. (co 3 tyg. dla grup wysokiego ryzyka — pacjenci z rezydualnym zapaleniem serca oraz pacjenci o niskim statusie ekonomicznym)	Domięśniowo
Fenoksymetopenicylina V-cylina (tabletki 400 000 j.m.) lub Ospen (tabletki 500 000 j.m.)	400 000 j.m. 2 x dz. 1 tabletka 2 x dz. 1 tabletka 2 x dz.	Doustnie
Dla uczulonych na penicylinę		
Erytromycyna (tabletki 0,2) lub Davercin (tabletki 0,25)	250 mg 2 x dz. 250 mg 2 x dz.	Doustnie

mujący się niekiedy ponad 48 godzin. Ból ten często jest przyczyną przerwania profilaktyki lub niesystematyczności wstrzyknięć, zwłaszcza u dzieci.

Profilaktyka przy stosowaniu fenoksymetylo-penicyliny oraz benzylo-penicyliny wymaga dyscypliny i systematyczności. Paciorkowce pozostają wciąż wrażliwe na penicylinę. Doniesienia o rzekomym pojawieniu się opornych szczepów wytwarzających β -laktamazę nie zostały potwierdzone [5, 6]. Okolicznością niesprzyjającą skutecznej profilaktyce mogą być infekcje górnych dróg oddechowych inną florą wytwarzającą β -laktamazy (*Staphylococcus aureus*). Pojawiły się też doniesienia o oporności *Staphylococcus* na erytromycynę.

Wykazano, że ryzyko nawrotu zależy od narażenia na infekcje paciorkowcowe. Częściej kolejne rzuty choroby występują u dzieci, młodzieży dorastającej, rodziców małych dzieci, nauczycieli, le-

karzy internistów, pielęgniarek oraz u osób często przebywających w zatłoczonych pomieszczeniach [3, 10, 15]. Ryzyko nawrotu rośnie też wraz z obniżeniem stopy życiowej i częstością wcześniejszych incydentów choroby reumatycznej. Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne czas trwania profilaktyki uzależnia od stanu aparatu zastawkowego oraz obecności rezydualnego zapalenia serca (tab. 2).

Stosowanie profilaktyki przez całe życie może być konieczne u osób ze zmienionym już chorobowo aparatem zastawkowym, u których prawdopodobieństwo infekcji paciorkowcowej jest bardzo duże.

W obecnej dobie ważny jest również aspekt ekonomiczny zapobiegania nawrotom choroby reumatycznej. W tabeli 3 przedstawiono ceny dostępnych preparatów antybiotykowych oraz cenę 5-letniej profilaktyki. Nie tylko skutecznym, ale i tanim środkiem okazuje się Debecylina.

Tabela 2

Czas trwania profilaktyki wtórnej [5]

Grupa ryzyka	Czas trwania profilaktyki
Pacjenci z chorobą reumatyczną przebiegającą z zapaleniem serca oraz ze stwierdzonymi zmianami w aparacie zastawkowym.	Ponad 10 lat od ostatniego epizodu lub u osób młodych do 40 roku życia (nie krócej niż 10 lat), czasem profilaktyka przez całe życie.*
Pacjenci z chorobą reumatyczną przebiegającą z zapaleniem serca bez zmian w aparacie zastawkowym.	Dorośli 10 lat lub u dzieci do osiągnięcia dorosłości (nie krócej niż 10 lat).
Pacjenci z chorobą reumatyczną bez zapalenia mięśnia serca.	Dorośli 5 lat lub u dzieci do 21 roku życia (nie krócej niż 5 lat).

*Pacjenci mający częsty kontakt z infekcjami paciorkowcowymi (nauczyciele, osoby przebywające często w zatłoczonych pomieszczeniach).

Tabela 3

Koszt stosowania profilaktyki. Dane z IV kwartału 1999

Lek	Dawka	Cena	Cena 5-letniej kuracji
Penicylina benzatynowa (Debecylina)	1 200 000 j.m.	5,22 zł za fiolkę	340 zł (453,6 zł)
Fenoksymetylo-penicylina V-cylina (400 000 j.m.)	400 000 j.m. 2 x dz. 1 tabletki 2 x dz.	3,33 zł za 10 tabletek	1215,45 zł
Ospen (500 000 j.m.)	1 tabletki 2 x dz.	5,32 zł za 12 tabletek	1618 zł
Erytromycyna (tabletki 0,2)	250 mg 2 x dz.	5,27 zł za 16 tabletek	1202,2 zł
Davercin	250 mg 2 x dz.	8,98 zł za 16 tabletek	2048,6 zł

Ceny zabiegów kardiochirurgicznych są bardzo wysokie. Koszt wymiany zastawki mitralnej waha się w granicach 15 000–25 000 zł. Cena wymiany zastawki aortalnej jest podobna. Biorąc pod uwagę, że wymagany czas stosowania debecyliny u większości pacjentów nie przekracza 10 lat, co wiąże się z kosztem do 700 zł, wiedząc, że bez profilaktyki u 30–70% rozwija się reumatyczne zapalenie wsierdzia prowadzące do wad zastawkowych i konieczności operacji, a także znając koszt takiej operacji

można szacunkowo ocenić, czy tańsze jest zapobieganie nawrotom choroby reumatycznej, czy leczenie zniszczeń przez nią dokonanych. Wstępne oszacowania przemawiają za wyższością profilaktyki. Wynika z tego, że zapobieganie nawrotom choroby reumatycznej oprócz korzyści czysto medycznych przynosi także wymierne korzyści ekonomiczne.

Swoje cenne uwagi do publikowanego tekstu wnieśli: dr Krystyna Żelechowska, dr Renata Rodkiewicz-Woźniak, którym należą się słowa wdzięczności.

Piśmiennictwo

1. Schwartz B., Facklan R.R., Brieman R.F. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. *Lancet* 1990; 336: 1167–1117.
2. Wallace M.R., Garst P.D., Papadimos T.J., Oldfield E.C. III. The return of acute rheumatic fever in young adults. *JAMA* 1989; 262: 2557–2561.
3. Bisno A.L. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Eng J Med* 1991; 325, 783–793.
4. Feldman T. Rheumatic heart disease. *Curr. Opin. Cardiol.* 1996; 11: 126–130.
5. Bonow E.T. ACC/AHA Task Force Report. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1497–1498.
6. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Pediatrics* 1995; 96: 758–764.
7. Massel B.F., Chute C.G., Walker A.M., Kurland G.S. Penicillin and the marked decrease in morbidity and mortality from rheumatic fever in the United States. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 280–286.
8. Lanfield R.C. Current knowledge of type-specific M antigens of group A streptococci.
9. Peter G., Smith A.L. Group A streptococcal infections of the skin and pharynx. *N. Engl. J. Med.* 1977; 297; 311–317, 365–370.
10. Stollerman G.H. Factors that predispose to rheumatic fever. *Med. Clin. North AM* 1960; 44: 17–28.
11. Currie B.J. Are the currently recommended doses of benzathine penicillin G adequate for secondary prophylaxis of rheumatic fever. *Pediatrics* 1996; 97: 989–991.
12. Three versus four-week administration of benzathine penicillin G: effects on incidence of streptococcal infections and recurrences of rheumatic fever. *Pediatrics* 1996; 97: 984–988.
13. Ginsburg C.M., McCracken G.H., Zweighaft T.C. Serum penicillin concentration after intramuscular administration of benzathine penicillin G in children. *Pediatrics* 1982; 69: 452–454.
14. Nordin J.D. Recurrence of rheumatic fever during prophylaxis with monthly benzathinepenicillin G. *Pediatrics.* 1984; 73: 530–531.
15. Padmavati S. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in developing countries. *Biuletyn WHO* 1978; 56: 543–550.
16. Dajani A.S., Bisno A.L., Chung K.J. Prevention of rheumatic fever. *Circulation* 1988; 78: 1082–1086.
17. Rammelcamp C.H., Wannamaker L.W., Denny F.W. The epidemiology and prevention of rheumatic fever. *Bull NY Acad. Med.* 1952; 28: 321–334.
18. Bland E.F., Jones T.D. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: a twenty year report on 1000 patients followed since childhood. *Circulation* 1951; 4: 836–843.
19. Stollerman G.H., Rusoff J.H. Prophylaxis against group A streptococcal infections in rheumatic fever patients. *JAMA* 1952; 150: 1571–1575.
20. WHO Study Group. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. WHO Technical Report Series No 764. Geneva 1988.
21. Markowitz M. Benzathine penicillin G after thirty years. *Clin. Ther.* 1980; 3: 49–61.