



MEDYCYNĄ DYDAKTYKA WYCHOWANIE

ISSN 0137-6543

Rok XXXVI

AKADEMIA MEDYCZNA W WARSZAWIE

NR 4/2004

Zespół redakcyjny (Editorial Staff)

Prof. dr hab. **Stefan Kruś** (Redaktor Honorowy – Honourable Editor)

Dr hab. **Piotr Fiedor** (Redaktor Naczelny – Editor-in-Chief)

Mgr **Mirosława Müldner-Kurpeta** (Z-ca Red. Nacz. – Associate Editor)

Mgr **Magdalena Zielonka** (Z-ca Red. Nacz., korekta – Associate Editor, Proof-Reading)

Mgr **Małgorzata Sieradzka** (Asystent Red. Nacz., tłumaczenia – Assistant Editor, Translation)

Współpraca ze środowiskiem (Public Relation)

Mgr **Mariusz Foryś**

Rada Programowa i Naukowa – Scientific Council

Profesor **Janusz Piekarczyk** – Rector of Medical University of Warsaw

Profesor **Leszek Pączek** – Deputy Rector for Educational Affairs

Profesor **Wiesław Gliński** – Deputy Rector for Science and International Relations

Profesor **Józef Sawicki** – Deputy Rector for Human Resources

Profesor **Grzegorz Opolski** – Deputy Rector for Clinical Affairs, Development and Regional Cooperation

Profesor **Marek Krawczyk** – Dean of the First Medical Faculty

Profesor **Hubert Wanyura** – Deputy Dean for the Division of Dentistry

Profesor **Jerzy Stelmachów** – Dean of the Second Medical Faculty

Profesor **Jerzy A. Polański** – Deputy Dean for the English Division

Profesor **Jan Pachecka** – Dean of the Faculty of Pharmacy

Profesor **Piotr Małkowski** – Dean of the Faculty of Health Sciences

Profesor **Wojciech Noszczyk** – Dean of the Faculty of Postgraduate Studies

Wydawca:

Akademia Medyczna w Warszawie, Senacka Komisja ds. Informacji Naukowej i Wydawnictw

Adres internetowy: www.amwaw.edu.pl

Adres Redakcji, Działu Promocji i Reklamy:

Sekretariat: mgr Ewa Kępska, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa, tel. 5720-109

e-mail: ewak@akamed.waw.pl i mziel@amwaw.edu.pl

Dokumentacja fotograficzna:

Dział Fotomedyczny AM

Prawa autorskie zastrzeżone

Skład tekstu, druk i oprawa

Zakład Wydawniczo-Poligraficzny, 02-830 Warszawa, ul. Gawota 13 A

Spis treści nr 4

Od Redakcji – Refleksja wielkanocna	3
<i>Cz. M. Szczepaniak</i> Konterfekt na pisance	3
Z Życia AM	5
<i>M. Sieradzka</i> Wręczenie certyfikatu ISO 9001:2000 Szpitalowi Klinicznemu im. Dzieciątka Jezus	5
<i>M. Sieradzka</i> Seminarium „Zarządzanie jakością w placówkach opieki medycznej w przededniu wejścia Polski do Unii Europejskiej”	6
Medycyna	7
<i>M. Richardson</i> Systemic fungal infections in solid organ transplant recipients	7
<i>L. Jureczko, E. Mayzner-Zawadzka</i> Przygotowanie i prowadzenie okołoperacyjne biorcy z cukrzycą insulinozależną	11
Nauka	15
<i>F. Herold</i> Synteza oraz badanie współzależności między działaniem farmakologicznym a budową chemiczną pochodnych pirydo [1,2-c] pirymidyny	15
Obrony prac doktorskich	23
<i>M. Więclawska</i> Rola zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego HPV w chorobach jamy ustnej, gardła i krtani	24
<i>Z. Nowakowski</i> Wartość diagnostyczna metody fotodynamicznej – PDD	25
<i>J. Mądzik</i> Ocena skuteczności ultrasonografii ze środkiem kontrastowym (sonocystografii mikcyjnej)	26
Dydaktyka	28
<i>J. Tatoń</i> Cele i metody oraz organizowanie edukacji terapeutycznej w chorobach przewlekłych – przykład chorych na cukrzycę w Polsce	28
Nominacje	33
J. Matuszkiewicz-Rowińska	33
R. Gellert	36
Komunikaty	38

OD REDAKCJI – REFLEKSJA WIELKANOCNA

Konterfekt na pisance*



Dlaczego Pani profesor podjęła się opracowania materiałów związanych z postacią i działalnością prof. dr med. Wiktora Degi? Myślę o książce pt. „Wiktor Dega znany i nieznan” (Wyd. Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2000, s. 176).

Dlaczego podjęłam ten temat?

W moim posiadaniu znajdowało się 36 listów **napisanych do mnie przez Profesora Degę** w latach 1980-1993, siłą rzeczy nikomu nie znanych, zaś ważnych z punktu widzenia charakterystyki tego wybitnego ortopedy, twórcy polskiego modelu rehabilitacji. Zależało mi, ażeby listy te zostały udostępnione szerszemu kręgowi odbiorców. Dlatego też pierwsza część książki nosi tytuł „Na kanwie listów Profesora Degi”, do których mój komentarz jest niezbędny. Listy te powstały w latach, gdy Profesor Dega pracował nad swoją autobiografią naukową, pisaną na zamówienie Kwar-

talnika Historii Nauki i Techniki, w czasie gdy byłam, przez trzynaście lat, redaktorem naczelnym tego czasopisma.

Z prezentowanych listów widać wyraźnie, jak trudno było znaleźć czas na pisanie tego tekstu Profesorowi Dedze, znakomitemu ortopedzie-chirurgowi, piszącemu ponadto prace naukowe i zaangażowanemu w działalność naukowo-organizacyjną. W listach znajduje też swe odbicie dyskusja na temat, czy istnieje polska szkoła rehabilitacji Wiktora Degi, czy, stosowany jest znany z międzynarodowej skali, polski model rehabilitacji, za którego stworzenie Wiktor Dega otrzymał nagrodę Alberta Laskera, uważaną za medyczny odpowiednik Nagrody Nobla.

W drugiej części książki zamieściłam teksty pióra Wiktora Degi, mianowicie przedruk jego naukowej autobiografii doprowadzonej – niestety – tylko do roku 1944; dalszej części Profesor Dega nie zdążył napisać. Ponieważ autobiografia ta była drukowana w specjalistycznym piśmie z dziedziny historii nauki, nie mogła dotrzeć do szerszego kręgu czytelników. Opracowana przeze mnie książka miała, w moim zamierzeniu, wyrównać te niedociągnięcia. W części tej zamieściłam ponadto, znajdujący się w moim prywatnym posiadaniu, tekst pióra Profesora Wiktora Degi, dotyczący polskiego modelu rehabilitacji.

Ten niesłychanie ważny i cenny artykuł był wydrukowany przeze mnie w roku 1989 w książce w języku angielskim pt. „The Founders of Polish schools and scientific models write about their works”. Został opublikowany po raz pierwszy w języku polskim w książce „Wiktor Dega znany i nieznan”. Omawiana publikacja jest więc cennym źródłem pogłębienia wiedzy o Profesorze Wiktorze Dedze jako człowieku, poprzez opublikowanie jego, nieznanych dotąd, listów, jak i popularyzacja znanego szeroko w świecie, mniej znanego w Polsce, polskiego modelu rehabilitacji.

Wiadomo jest, że postacie z monografii Pani Profesor znajdują, jak Pani Profesor mówi, swe konterfekty na pisankach. W ten oto sposób powstała podkolekcja pisemek uczonych, które wykonał Pan Wojciech Bogucki z Ciechanowca.

Proszę o kilka słów na temat pisanki, na której widnieje wizerunek uśmiechniętego prof. dr med. Wiktora Degi (1896-1995).

*Z prof. dr hab. Ireną Stasiewicz-Jasiukową rozmawia Czesław Mirosław Szczepaniak

Jak Panu już wiadomo, gdy wydaję napisaną przeze mnie książkę o wybitnym uczonym, staram się, ażeby jego konterfekt znalazł się na pisance. Z reguły wysyłam podobiznę (jeśli chodzi o uczonych z XVIII w., którymi zajmuję się szczególnie) lub fotografię (gdy chodzi o uczonych współczesnych) wysoce uzdolnionemu grafikowi i malarzowi – p. Wojciechowi Boguckiemu z Ciechanowca, który maluje lub, stosując technikę rytowniczą, odtwarza portrety na wdmuszkach z jaj gęsich albo kurzych.

Portret Profesora Degi został namalowany na jajku gęsim w tonacji pastelowej. Na odwrotnej stronie okładki książki „Wiktor Dega znany i nieznan” jest zamieszczona moja fotografia, na której trzymam w ręku tę pisanekę. Ten pisanekowy wizerunek powstał w roku 2000.

Z przyjemnością informuję, że w dniu 3 kwietnia br. w Muzeum Rolnictwa im. Ks. Krzysztofa Kluka w Ciechanowcu (ul. Pałacowa 5) otwarto pierwsze w Polsce Muzeum Pisanki ze zbiorów prof. dr hab. Ireny Stasiewicz - Jasiukowej (historyk nauki i kultury) i inż. Jerzego Jasiuka (dyrektor Muzeum Techniki w Warszawie). Kolekcja liczy sobie ponad 1000 pisanek z różnych stron Polski o motywach regionalnych oraz z wielu krajów świata. Darczyńców podziwiam. To jest coś więcej niż gest i podarunek. Kiedy się o tym dowiedziałem, to pierwsza myśl, jaka przyszła mi do głowy była taka: Państwu Jasiukom należy się WIEKANOCNY WERSALIK!

Czesław Mirosław Szczepaniak

Wręczenie certyfikatu ISO 9001: 2000 Szpitalowi Klinicznemu im. Dzieciątka Jezus

Mgr Małgorzata Sieradzka
Medycyna. Dydaktyka. Wychowanie

Dnia 30.03.04 wręczono certyfikat systemu zarządzania jakością EN ISO 9001: 2000 dwóm klinikom Szpitala Klinicznego im. Dzieciątka Jezus – Centrum Leczenia Obrażeń w Warszawie: Klinice Okulistyki i Klinice Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych. Certyfikat obejmuje świadczenie usług medycznych w zakresie profilaktyki diagnostycznej i leczenia schorzeń narządu wzroku oraz immunologii i transplantologii.

Na początku uroczystości Pan dyrektor Szpitala Klinicznego im. Dzieciątka Jezus, mgr Sylwester Bielenin, powitał zgromadzonych gości: przedstawicieli NFZ, władze Akademii Medycznej w Warszawie, kierowników jednostek organizacyjnych i przedstawicieli nagrodzonych certyfikatem klinik.

Przedstawił też pokrótce proces wdrażania pakietu Polityka Jakości oraz podziękował wszystkim, którzy przyczynili się do tego sukcesu.

Przedstawicielka firmy Dekra- ITS (firma, która przeprowadzała audyt certyfikujący) w kilku słowach opisała proces ubiegania się o certyfikat, a także, wręczając certyfikat na ręce pana dyrektora, pogratulowała wszystkim pracownikom Szpitala uzyskania tego znaczącego wyróżnienia. Dyplomy odebrali: prof. dr hab. med. Dariusz Kęcik – kierownik Kliniki Okulistyki i prof. dr hab. med. Leszek Pączek – kierownik Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych.

JM Rektor AM w Warszawie prof. dr hab. Janusz Piekarczyk pogratulował kierownikom wyróżnionych klinik i życzył, aby pozostałe specjalności także otrzymały ten certyfikat.

Prorektor ds. Klinicznych AM, prof. dr hab. Grzegorz Opolski, także złożył gratulacje nagrodzonym klinikom oraz przypomniał, że pierwszym szpitalem, który otrzymał certyfikat ISO był Szpital ginekologiczno-położniczy im. Ks. Anny Mazowieckiej.

Równocześnie zaprosił na seminarium „Zarządzanie jakością w szpitalu klinicznym”, które odbędzie się 20.04 br. w Sali Senatu Rektoratu AM w Warszawie.

Prof. Kęcik zwrócił uwagę na znaczenie tego dnia, będącego zarówno ukoronowaniem wysiłków pracowników i kierowników klinik, jak również początkiem drogi zobowiązującej do dbania o jak najwyższy standard usług w szpitalu.

System zarządzania jakością wg ISO 9001: 2000

Norma ISO opiera się na kilku zasadach zarządzania:

Zasada 1: **Orientacja na pacjenta** – niezbędne jest zrozumienie obecnych i przyszłych potrzeb pacjenta i ich zaspokajanie

Zasada 2: **Przywództwo** – najwyższe kierownictwo powinno stworzyć i utrzymać odpowiednie środowisko pracy umożliwiające osiągnięcie celów organizacji

Zasada 3: **Zaangażowanie ludzi** – wykorzystanie pełnego potencjału i energii całej załogi

Zasada 4: **Podejście procesowe** – pożądaný wynik powstaje, gdy działania są zarządzane jako proces

Zasada 5: **Systemowe podejście do zarządzania** – system zarządzania jako zbiór wzajemnie powiązanych procesów

Zasada 6: **Ciągłe doskonalenie** – celem organizacji powinno być ciągłe doskonalenie

Zasada 7: **Podejmowanie decyzji na podstawie faktów** – skuteczne decyzje opierają się na analizie danych i informacji

Zasada 8: **Wzajemne korzystne powiązania z dostawcami** – partnerskie relacje z dostawcami, skoncentrowane na wspólnych celach.

Certyfikowany System Zarządzania Jakością potwierdza zdolność organizacji do ciągłego dostarczania usług spełniających wymagania klienta. Generalną wytyczną jest ciągłe podnoszenie poziomu jakości oferowanych usług.

Korzyści z wdrożenia i certyfikowania Systemu Zarządzania Jakością

Najważniejsze korzyści z wdrożenia systemu i uzyskania certyfikatu to:

- wzrost konkurencyjności,
- wzrost zaufania pacjentów,

- redukcja kosztów poprzez zmniejszenie ilości błędów oraz efektywne wykorzystanie zasobów,
- wzrost efektywności podejmowanych działań,
- usystematyzowanie wykonywanych zadań, uprawnień i odpowiedzialności,
- wzrost zaangażowania, samokontroli i motywacji pracowników,
- spełnienie wymagań przepisów prawnych.

Seminarium „Zarządzanie jakością w placówkach opieki medycznej w przededniu wejścia Polski do Unii Europejskiej”

Mgr Małgorzata Sieradzka
Medycyna. Dydaktyka. Wychowanie

Dnia 20.04 br. w gmachu AM odbyło się seminarium *Zarządzanie jakością w placówkach opieki medycznej w przededniu wejścia Polski do Unii Europejskiej*.

Seminarium rozpoczął JM Rektor AM, prof. dr hab. Janusz Piekarczyk, który powitał przybyłych gości, a zwłaszcza: przedstawiciela Ministerstwa Zdrowia – Podsekretarza Stanu w Ministerstwie Zdrowia, Wiktora Masłowskiego oraz prelegentów i uczestników panelu dyskusyjnego: prof. Krzysztofa Opolskiego (Wydział Nauk Ekonomicznych UW), prof. Henryka Skarżyńskiego (Dyrektor Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu), prof. dr hab. Jerzego Szaflika (Dyrektor Klinicznego Szpitala Okulistycznego), mgr inż. Tadeusza Trędotę (Dyrektor Szpitala Klinicznego im. ks. Anny Mazowieckiej) i mgr Elżbietę Makulską – Gertrudę (Dyrektor Szpitala Klinicznego im. prof. Witolda Orłowskiego).

Wykład wprowadzający w tematykę systemów jakości w Unii Europejskiej wygłosił, reprezentujący Pana Ministra

Leszka Sikorskiego, Podsekretarz Stanu w Ministerstwie Zdrowia – Wiktor Masłowski.

Prof. Krzysztof Opolski z Uniwersytetu Warszawskiego w swoim, prawie godzinnym wystąpieniu „Zarządzanie jakością w usługach medycznych”, ukazał blaski i cienie oraz przybliżył podstawowe kwestie związane ze wprowadzaniem systemów jakości.

Po przerwie uczestnicy mieli okazję wysłuchać panelu dyskusyjnego, w trakcie którego swoje doświadczenia związane ze wprowadzaniem systemu ISO zaprezentowali dyrektorzy szpitali: profesor Jerzy Szaflik, mgr Elżbieta Makulska-Gertruda, mgr inż. Tadeusz Trędota oraz profesor Henryk Skarżyński. Panel zakończono dyskusją na temat poruszanych na seminarium zagadnień.

Seminarium, prawdopodobnie z racji aktualności poruszanej tematyki i bliskiego momentu przystąpienia Polski do UE, spotkało się z dużym zainteresowaniem .

Prezentujemy drugą część materiałów z konferencji naukowo-dydaktycznej *Cukrzyca-epidemią XXI wieku: Nowe kierunki leczenia.*

Systemic fungal infections in solid organ transplant recipients

Malcolm Richardson

Helsinki University Central Hospital, and University of Helsinki, Finland

Abstrakt

Systemowe zakażenia grzybicze (SFI) u biorców alloprzeszczepów narządów

Systemowe zakażenia grzybicze (SFI) są jednym z najczęstszych powikłań po przeszczepach narządów. Zapadalność na te groźne powikłania waha się od 7% – 42% u biorców przeszczepów wątroby i od 0% – 14% w przypadku biorców nerki, ze śmiertelnością od 25 do 70%. Czynnikiem ryzyka dla rozwoju zakażeń grzybiczych są m.in.: wywołana przewlekłym leczeniem immunosupresja, antybiotykoterapia, powikłania gastro-jelitowe i naczyniowe, powtórne transplantacje narządów. Autor omawia rodzaje zakażeń charakterystyczne dla przeszczepionych organów. Najbardziej powszechne są zakażenia szczepami *Candidy* i *Aspergillus*. Wskazuje także na czynniki ryzyka dla zakażeń grzybiczych, takich jak aspergilozy, kandydozy i inne zakażenia mieszane, a także podaje metody ich diagnozowania.

Analiza i porównanie wyników leczenia, zarówno amfoterycyną B, jak też lekami będącymi w stadium prób klinicznych jak AmBisome, wskazują na 89% skuteczność leczenia zakażeń SFI za pomocą tego ostatniego oraz zwracają uwagę na właściwą selekcję chorych, którzy wymagają profilowego leczenia.

Systemic fungal infection (SFI) is a common complication following solid organ transplantation. The incidence of this life-threatening complication ranges from 7% to 42% in liver recipients and 0% to 14% in kidney recipients with a mortality rate of 25% to 70%. Risk factors for fungal infection in solid organ transplant recipients include drug-induced immunosuppression, antibiotics, prolonged transplant operation time, gastrointestinal or vascular complications, long-term indwelling catheters, retransplantation, and reintubation.

Definition of systemic fungal infection

Invasive aspergillosis is usually defined by the presence of at least one of the following criteria: histologic evidence of *Aspergillus-hyphae* in autopsy or biopsy with tissue destruction and/or tissue invasion; autopsy or biopsy suggestive of aspergillosis associated with cultures yielding *Aspergillus* species; clinical history suggestive of invasive aspergillosis associated with microbiologic identification; strong

clinical and radiological findings suggestive of an invasive fungal infections which responds to antifungal treatment.

In many centres, the date of diagnosis of an invasive fungal infection is often determined retrospectively according to the documenting of four events, in order of importance: the first isolation of *Aspergillus* species; worsening pulmonary radiologic findings associated with positive cultures for *Aspergillus* spp; the introduction of antifungal therapy for SFI; diagnosis of SFI mentioned in the patient's chart. The diagnosis is considered to be postmortem when invasive aspergillosis is not clinically suspected even after complete chart review. Other factors taken into consideration include variables normally included in the patient's demographics, namely, the presence of risk factors, medications in pre- and postoperative period, use of intravenous antibiotics in the preceding month, and radiologic appearance. For retransplant patients, the timing of onset is based upon the date of retransplantation.

Invasive fungal infections contribute significantly to the

morbidity and mortality in solid organ transplant recipients. The reported incidence is up to 53% , this level breaks down into the following: kidney 0 – 20%, liver 4 – 42%, pancreas 6 – 38%, heart/lung 10 – 35%, small bowel 33 – 53%. The reported mortality is up to 77% for candidosis, and up to 100% for aspergillosis. In liver transplantation, the following profile can be seen: *Candida* infections account for the majority of infections: 62-83%, and to a much lesser extent invasive aspergillosis (1-8%). Filamentous fungi account for 37% of all mould infections. Dematiaceous fungi, hyaline moulds and agents of zygomycosis are also seen.

Risk factors

The risk factors for systemic fungal infection in solid organ transplant patients include: Pulse steroid administration, OKT3, Antibiotic use, Organ failure, Retransplantation, Thrombocytopeni, and hospital construction and renovation.

Types of infection seen in solid organ transplant recipients

Lung transplantation

The anatomical mucosal barrier of the respiratory tract, an easy port of entry, undergoes alteration due to immunosuppressive therapy. *Candida* and *Aspergillus* species are the most important causes of invasive fungal infections with a mortality approaching 100%. Specific Risk factors include: Allograft continuously open to environment, Preoperative chronic lung diseases, Intraoperative complications including Abnormalities in bronchial anastomosis and lung injury, and a range of postoperative complications such as graft dysfunction and concurrent infection (Kubak 2002).

The incidence of SFI in lung transplant recipients is in the range 15%-35%. Aspergillosis is the predominant infection (50%). Airways colonization is seen in 23% of patients and tracheobronchitis in 4%. Invasive pulmonary and/or dissemination occurs in 8% (Kubak 2002).

It has also been seen that early fungal infection arises due to surgical complications. One to six months after transplant infection is assumed to be opportunistic, relapsed, or residual infection. After six-months infection seems to be related to treatment for chronic rejection and bronchial airway mechanical abnormalities

Tracheobronchitis caused by SFI appears to be unique lung transplant recipients and presents as endobronchial lesions. It can progress to locally invasive disease and result in fatal bronchopleural fistulas.

Heart transplantation

Most SFIs in heart transplant recipients are caused by *Aspergillus*, second in incidence to cytomegalovirus. The infection manifestation is pneumonia occurring around 35 days post transplantation. In one study in 844 heart transplant recipients between the years 1980-1998, there were 21 definite cases of IPA and four probable. The median time to onset was 46 days. The presentation and diagnostic features included Fever/cough, Single or multiple pulmonary nodules, Abnormal radiological findings (nodules) and a positive culture. Neutropenia was not present. (Montoya 2003).

Renal transplantation

Candidiasis is the most common SFI in these patients (95%). Infection is mainly confined to the GI tract. Disseminated infection is seen in less than 5% of patients. The Risk factors include Diabetes, prolonged pretransplant dialysis, rejection and tacrolimus suppression. Invasive aspergillosis is infrequent in this patient group.

Pancreatic transplantation

Candidiasis in this patient group is quite common, between 7-14%. The infection manifests itself as Intra-abdominal abscesses, Deep wound and surgical site infections, Associated with poorer allograft and patient survival. Risk factors include donor age, enteric versus bladder drainage, pancreas after kidney transplantation, preoperative peritoneal dialysis and pancreatic retransplantation. *Aspergillus* occurs infrequently.

Small bowel transplantation

The Incidence of SFI is between 40%-59% with candidosis being the main disease. Risk factors include disruption of GI tract integrity and higher immunosuppression. An unusually high rate of CMV infection is seen.

Aspergillosis in solid organ transplantation

The incidence of invasive aspergillosis varies according to the organ transplanted with renal transplant recipients being least at risk. Lung transplantation for cystic fibrosis carries a high risk of invasive aspergillosis. In some units preoperative colonization remains a contraindication to transplantation. In early studies in lung transplant recipients, 27.5% developed a fungal infection postoperatively, and invasive aspergillosis accounted for 9.8%. Other reviews

show the following pattern of incidence: liver recipients: 1-4.5%, kidney recipients: 0.5-2.2%, lung or lung-heart recipients: 18%.

Other case series indicate that the incidence of invasive aspergillosis in liver transplant recipients appears to be 1.5–14.7% and the time period of highest risk post-transplant has been reported to be between 14 and 100 days. The predictors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation (OLT) include severe renal insufficiency, prolonged operative time (>11 h), retransplantation, and colonization within 3 days of OLT. If a number of these predictors are present then the incidence of invasive fungal infection can be as high as 67%.

The risk factors for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients include: pulse steroid administration, the use of OKT3, antibiotic useage, organ failure, retransplantation, thrombocytopenia, and hospital construction. Recent data support the association between CMV and fungal infections in liver transplant recipients. CMV infection has been found to be present in 28.5% of cases of invasive aspergillosis. The use of anti-lymphocyte globulin, anti-thymocyte globulin, OKT3 monoclonal antibody and the number of episodes of acute rejection treated are all associated with an increased risk of fungal infections.

Aspergillosis in solid organ transplant recipients present non-specifically and their signs and symptoms often overlap with those of other infectious and non-infectious processes. In any infection diagnosed in a solid organ transplant recipient, a careful search should be made for metastatic infection, especially of the skin, the skeletal system and the CNS. Pulmonary symptoms predominate – including non-productive cough, pleuritic chest pain, dyspnoea and low-grade fever. Chest radiology may suggest a patchy pneumonia, cavitory lung disease or a pulmonary embolus; the chest x-ray may also be normal. From the lungs, *Aspergillus* spp. may disseminate to almost any organ, including the brain, liver, spleen, kidney, thyroid, heart, blood vessels, bone and joints, among others. *Aspergillus* spp. may also invade the paranasal sinuses, gastrointestinal tract or skin; rarely, it may gain entry through an intravenous catheter. *Aspergillus* spp. may cause peritonitis in renal transplant recipients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), or in liver transplant recipients with intra-abdominal abscesses. Endophthalmitis may occur, usually in conjunction with endocarditis. Other unusual presentations of aspergillus infections in solid organ transplant recipients include tracheobronchitis, with infection limited to the anastomotic site and large airways in heart–lung and lung transplant recipients, and wound infections.

Candidosis in liver transplantation

Candidosis in liver transplant recipients is most often related to surgical factors. However, over the past few years a reduced incidence has been seen, due in part to: reduction in operating time, a reduction in intraoperative transfusion requirements, cold ischaemic time, the Use of Roux-en-Y biliary anastomosis, a reduced rate of biopsy-proven rejection and a reduced need for retransplantation.

During recent years there has been a trend toward a rising incidence in non-*albicans* infections: ~33%, azole resistance due to prior fluconazole usage. The spectrum of *Candida* species is illustrated in a recent report: *C. albicans*: 65%, *C. glabrata*: 21%. Mortality: 36.1%, and non-*albicans* species and prior prophylaxis correlated with poorer outcome (Husain, Tollemar, Dominguez et al., 2003).

Non-Aspergillus filamentous fungi in solid organ transplantation

Other filamentous fungi account 43% of all deaths and are associated with very high mortality. The fungi seen are Dematiaceae agents of phaeohyphomycosis. In one case series the median time to onset was 22 months. Sixty-two percent of infections occurred in retransplanted patients. Another study looked at the incidence of filamentous fungal infections in liver and heart transplant recipients (53 patients). The majority of infections were caused by *Aspergillus* spp. (69.8%), the other causative agents of SFI were Non-*Aspergillus* hyalohyphomycetes (9.4%), agents of Phaeohyphomycetes (9.4%), Zygomycetes (5.7%), and other causes (5.7%). More dissemination and CNS infection was seen compared with other studies and the overall mortality at 90 days was 54.7% (Husain, Alexander, Munoz et al., 2003). A number of reports have shown that systemic fungal infections caused by Zygomycetes appear to occur at a median of two months post-transplant. Most cases occur within 6 months of transplant and as the rhinocerebral form. Half of the patients die. Diabetes and corticosteroids are the major risk factors.

Diagnosis

The diagnosis of SFI in transplant recipients is based on imaging such as chest X-ray and CT scan, here the classic „halo sign” is seldom seen. A microbiological diagnosis is based on direct microscopy and culture of respiratory secretions and biopsies. Serological surveillance is carried out by ELISA for *Aspergillus* galactomannan and *Candida* mannan. A number of PCR Formats have been described.

Concomitant infections

In lung transplantation, for example, concomitant pulmonary infections are seen in about 77% of patients and the pathogens isolated have been *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Escherichia coli*.

Treatment

Invasive aspergillosis

Successful management of invasive aspergillosis depends on prompt recognition of infection, adjustment of level of immunosuppression and antifungal therapy and surgery. Conventional amphotericin B has until recently been considered to be the "gold standard": Typical doses are 1-1.5 mg/kg/day. However, nephrotoxicity is a big issue, occurring in up to 30% of patients with 18% require haemodialysis. The outcome response the response has been highly variable (20-83% response). Many centres now use liposomal amphotericin B as first line therapy, at 3-5 mg/kg/day with much reduced nephrotoxicity and superior efficacy. Intravenous itraconazole has also been used but there is limited data. The new antifungal agents voriconazole and caspofungin have been used in this patient group but there is very published data. Surgical intervention also has a role to play (Singh 2003).

The Ambisome experience

The solid organ transplant unit of Huddinge Hospital in Stockholm, Sweden has had More than 10 years experience of treating in excess of 400 patients with liposomal amphotericin B. They have conducted Two double blind placebo controlled randomized trials with AmBisome as prophylaxis in Allogeneic & autologous BMT and in liver transplant recipients. Also, three retrospective analyses of treatment with respect to safety and efficacy have been performed: allogeneic BMT recipients (5 years) (79 patients); solid organ transplant recipients (10years) (196 patients); and child recipients of transplant (7 years) (61 patients). The details of these studies can be seen the internet site: Forum for Systemic Fungal Infections (www.fungalforum.com). The experience from this single centre can be summarised as follows: AmBisome treatment was safe; AmBisome treatment was efficacious as seen as survival or mycotic clearance in 92% of proven fungal infections in solid organ transplant patients; Efficacy in suspected SFI was 89% clinical cure.

Other investigators have published similar experiences. In 140 patients with a solid organ transplant, 12 (8%) had an

IFI: 11 *Candida*; 1 *Aspergillus*. Infections were seen in Liver transplant recipients (3); Pancreas and kidney recipients (4), and in Kidney recipients (5). Liposomal amphotericin B was used, 1-5 mg/kg/day for a duration of 1-21 days. Ten patients were evaluable: there was one death, one rejection, and in eight patients the infection was cleared (Merhav et al. 2001).

Prevention

The major issues concerning the prevention of SFI in solid organ transplant recipients are that *Candida* remains the major complication in intra-abdominal solid organ transplantation where bowel is surgically manipulated, and that *Aspergillus* is the main fungal complication in lung transplantation recipients. The main approaches to prevention include intra-abdominal: fluconazole: 100-400 mg/day 1-3 months post liver transplantation, and in lung transplantation the options include inhaled liposomal amphotericin B, oral or intravenous itraconazole, and perhaps most importantly, avoidance of exposure (Tollema, Hockerstedt, Ericzon et al., 1995).

Discussion

Solid organ transplant recipients are at increased risk for fungal infection. *Candida* and *Aspergillus* species are the most commonly found "opportunistic fungi" in this group. The mortality rate of invasive pulmonary aspergillosis has been reported as 50% to 100% in several transplant series. For liver transplant patients the mortality rate is as high as 100% and for renal transplant patients it is 33%.

Risk factors for fungal infections include: preoperative administration of steroids and antibiotics; prolonged duration of surgery; intraoperative transfusion requirement status; administration of steroid boluses for the treatment of allograft rejection during the first 2 months after transplantation and prolonged antibiotic use after transplantation, retransplantation, gastrointestinal, or vascular complications; prolonged mean period in the intensive care unit; and environmental factors.

Neutropenia, reported as a major risk factor for invasive aspergillosis, is present at the time of infection in many patients, secondary to immunosuppressive therapy. Other risk factors noted are immunosuppressive therapy, long-term antibiotic usage, thrombocytopenia, and retransplantation.

Maybe up to half of patients die within 2 months after transplantation. SFI-related death within the first month after transplantation is usually uncommon. It could be due to acquiring the colonization of fungi in the respiratory tract in the preoperative period. Patients who encounter a large amount of fungi spores in the operation room or soon after

surgery develop SFI. Early deaths could be partly related to heavy exposure to fungi spores due to construction facilities and lack of monitoring in the hospital environment.

Many case series indicate the uselessness of BAL sample culturing and the importance of sputum cultures. However, the lack of sensitivity of diagnostic procedures, together with the high frequency of concomitant infections, delays the diagnosis. The necessity to develop new diagnostic tools is paramount.

Amphotericin therapy is an effective treatment against *Candida* spp. However, *Aspergillus* spp may be unresponsive to this therapy and lead to an unacceptably high mortality rate. Although this agent has been reported as the mainstay of treatment for SFI, its use in solid organ transplantation is associated with undesirable effects. It is recommended that positive cultures for *Aspergillus* spp after transplantation should not be ignored and that high dose liposomal amphotericin B (3-5 mg/kg/day, or higher should be started without delay.

Clinicians must maintain a high index of suspicion and, in the presence of appropriate evidence, consider empirical therapy with antifungal agents in solid organ transplant recipients. Identification of at-risk patients is essential in implementing prophylaxis or pre-emptive therapy. To improve the final outcome, close cooperation among microbiologists, pathologists, and clinicians is needed.

Literature

1. Husain S, Alexander BD, Munoz P, Avery RK et al. *Opportunistic mycelial fungal infections in organ transplant recipients: emerging importance of non-Aspergillus mycelial fungi*. Clin Infect Dis. 2003; 37: 221-9.

2. Fishman JA, Kubak BM. *Clinical cases in transplantation*. Transpl Infect Disease 2002; 4 (Suppl 3): 62-66.

3. Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, Baumgarten K et al. *Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multi-center, case-controlled study*. Transplantation. 2003 27; 75: 2023-9.

4. Kubak BM. *Fungal infection in lung transplantation*. Transpl Infect Dis 2002; 4 (Suppl 3): 24-31.

5. Merhav H, Nakache R, Houry I, et al. *Liposomal amphotericin B (Ambisome) is safe and effective in the treatment of invasive mycosis in organ transplant patients*. Transplant Proc. 2001; 33: 2937-8.

6. Montoya J. G., Chaparro, S.V., Celis, D. et al. *Invasive Aspergillosis in the setting of cardiac transplantation*. Clin Infect Dis 2003; 37 (Suppl 3): S281-S292.

7. Singh N. *Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation*. Infect Dis Clin N Am 2003; 17: 113-134.

8. Singh N, Avery RK, Munoz P, Pruett TL et al. *Trends in risk profiles for and mortality associated with invasive aspergillosis among liver transplant recipients*. Clin Infect Dis. 2003; 3: 46-52.

9. Tollemar J, Hockerstedt K, Ericzon BG, Jalanko H, Ringden O. *Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients. A randomized, placebo-controlled study*. Transplantation. 1995; 15: 59:45-50.

Przygotowanie i prowadzenie okołooperacyjne biorcy z cukrzycą insulinozależną

Lek. Lidia Jureczko, prof. dr hab. Ewa Mayzner-Zawadzka

I Zakład Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii Akademii Medycznej w Warszawie

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Ewa Mayzner-Zawadzka

Abstract

Pancreatic transplantation is an alternative therapeutic option in the management of diabetes and its complications. The perioperative management of the diabetes in patients who undergo pancreatic transplantation is similar to the treatment of diabetes in patients, who have undergone other major surgery. What is essential, is good cooperation of three specialists: anesthesiologist, surgeon and internist.

Key words: anesthesia, pancreatic transplantation, perioperative management.

Wstęp

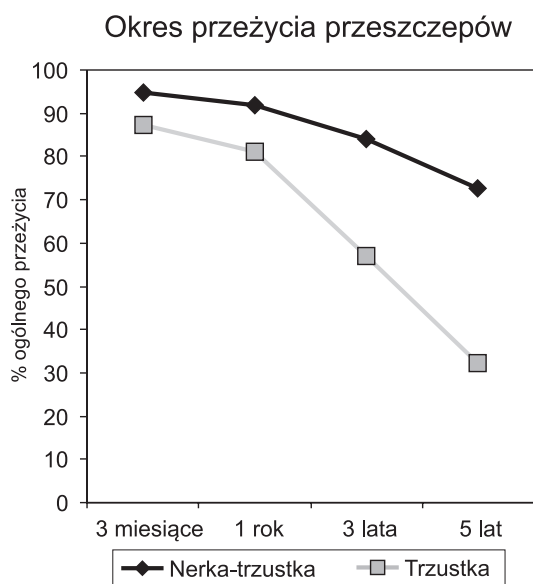
Cukrzyca stanowi problem okołoperacyjny, nie tylko dla pacjentów poddawanych przeszczepieniu narządów, ale także dla lekarzy anestezjologów.

Ryzyko wykonania znieczulenia i operacji wynika z charakteru samej choroby, a także jest związane z obecnością schorzeń towarzyszących.

Znieczulenie ogólne i zabieg operacyjny, działając jako „stresory”, wywołują lipolizę – wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych oraz zwiększenie wydzielania hormonów o działaniu antagonistycznym do insuliny, co jest przyczyną wzrostu stężenia glukozy we krwi i co powoduje zwiększenie zapotrzebowania na insulinę egzogenną lub endogenną. (4)

Przeszczepienie trzustki, lub jednoczasowe trzustki z nerką, jest alternatywną metodą leczenia cukrzycy i jej powikłań. Efektem takiego postępowania leczniczego ma być zapewnienie pacjentowi normoglikemii bez użycia insuliny i zapobieganie nawrotom nefropatii cukrzycowej w przeszczepionej nerce (1). Izolowany przeszczep trzustki jest proponowany chorym z bardzo labilną cukrzycą, nieświadomych występowania ataków hipoglikemii lub wykazujących oporność na insulinę podawaną podskórną.

Okres przeżycia przeszczepów na podstawie raportu UNOS (United Network for Organ Sharing 2002) przedstawiono na wykresie. Zdecydowanie lepsze wyniki dotyczą jednoczasowego przeszczepienia nerki z trzustką, w porównaniu do przeszczepienia samej trzustki.



W latach 2000-2002 w Polsce wykonano 43 przeszczepienia nerki z trzustką (odpowiednio 2000 – 14 przeszczepów, 2001 – 17 przeszczepów, 2002 – 12 przeszczepów). W Stanach Zjednoczonych wykonuje się około 900 przeszczepów rocznie.

Postępowanie okołoperacyjne u pacjentów z cukrzycą poddawanych zabiegowi transplantacji trzustki, jest podobne do prowadzenia pacjentów z cukrzycą operowanych w zakresie tzw. dużej chirurgii(1).

U pacjentów chorujących na cukrzycę insulinozależną przez wiele lat, rozwijają się liczne powikłania na podłożu mikroangiopatii i makroangiopatii, związane bezpośrednio z chorobą.

Z punktu widzenia anestezjologa do najważniejszych powikłań cukrzycy należą:

1. Choroba niedokrwienna mięśnia sercowego, która może rozwijać się bezobjawowo i tym samym pozbawiać danych w wywiadzie zebranych od pacjenta. Mogą natomiast występować ewidentne zmiany w badaniu EKG.

2. Autonomiczna neuropatia cukrzycowa – częstość jej występowania zwiększa się wraz z czasem trwania choroby i wiekiem pacjenta. Powoduje ona opóźnione opróżnianie żołądka, w związku z czym konieczna jest profilaktyka zachłyśnięcia. U pacjentów występuje zagrożenie hipotonią, na co należy zwracać szczególną uwagę przy zmianach ułożenia pacjenta. Mogą również wystąpić zaburzenia opróżniania pęcherza moczowego, co prowadzi do pooperacyjnej retencji moczu. Zaburzona reakcja na hipoksję powoduje zmniejszenie napędu oddechowego i niebezpieczeństwo depresji oddechowej w sali budzeń. Opisywano nawet nagłe zatrzymania krążenia na podłożu cukrzycowej neuropatii autonomicznej.

3. Zespół sztywności stawów, przyczyną którego jest glikozylacja protein tkankowych na skutek przewlekłej hiperglikemii, może być powodem trudności podczas intubacji.(5)

Przygotowanie przedoperacyjne

W przygotowaniu przedoperacyjnym uwzględniamy klasyfikację ASA (5 stopniowa skala oceny ryzyka znieczulenia Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego). Pacjenci kwalifikowani do operacji przeszczepienia nerki z trzustką lub trzustki, oceniani są najczęściej na III stopień ASA.

Chorzy z niewydolnością nerek powinni mieć wykonaną hemodializę w ciągu 24 godzin przed znieczuleniem.

W badaniach dodatkowych należy zwrócić uwagę na wartości poziomu hemoglobiny (powinien on oscylować pomiędzy 6-8 mg %), stężenie elektrolitów w surowicy, szczególnie potasu (wartości pomiędzy 4,0-5,5 mmol/l), prawidłowe wartości w zakresie gospodarki kwasowo-zasadowej, prawidłowe parametry układu krzepnięcia. Należy oznaczyć poziom białka, mocznika, kreatyniny, aktywność transaminaz oraz wykonać aktualne badanie EKG i zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej.

W bezpośrednim okresie okołoperacyjnym, w zależności od poziomu glikemii, należy uwzględnić zastosowanie wlewu insuliny zgodnie z protokołem.

Glikemia (mg/dL)	Infuzja insuliny (U/h)
> 250	3,0
200 – 249	2,5
150 – 199	2,0
120 – 149	1,5
100 – 119	1,0
70– 99	0,5
< 70	0,2

Protokół podawania insuliny

Insulina powinna być podawana we wlewie dożylnym, ze względu na upośledzoną dystrybucję insuliny z nieprawidłowo ukrwionych tkanek obwodowych podczas znieczulenia ogólnego.

Najczęściej wybieranym sposobem znieczulenia jest znieczulenie ogólne. Można również rozważyć dodatkowo wykonanie blokady centralnej (jeżeli nie ma bezwzględnych przeciwwskazań i objawów neuropatii cukrzycowej). Rozważając dodatkowo wybór blokady centralnej – zewnątrzoponowej należy pamiętać, że chorzy dializowani przed zabiegiem otrzymują środki przeciwzakrzepowe, mogą więc występować u nich różnie nasilone zaburzenia krzepnięcia. Uszkodzenie funkcji płytek u tych pacjentów związane jest z obniżeniem poziomu płytkowego czynnika 3, co powoduje gorszą adhezję i agregację płytek i wydłużenie czasu krwawienia. Dla oceny prawidłowej funkcji płytek należy wykonać tromboelastogram. (1)

Postępowanie śródoperacyjne

Podczas zabiegu operacyjnego, zależnie od intensywności bodźców (stres) i zmian metabolicznych, mogą wystąpić stany nagłe, wymagające natychmiastowego leczenia. Należą do nich przede wszystkim: hipoglikemia i cukrzycowa kwasica ketonowa.

Hipoglikemia śródoperacyjna jest największym zagrożeniem dla chorego, gdyż nie rozpoznana i nie leczona, może doprowadzić do nieodwracalnych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym. Śródoperacyjne objawy hipoglikemii są nieswoiste; tachykardia czy wzmożona potliwość mogą być interpretowane jako zbyt „płytkie” znieczulenie. Zapobieganie wystąpieniu śródoperacyjnej hipoglikemii polega na unikaniu podaży wlewu insuliny bez jednoczesowego wlewu glukozy. (6)

Innym zaburzeniem gospodarki węglowodanowej u chorych operowanych może być

cukrzycowa kwasica ketonowa spowodowana niewystarczającym działaniem insuliny, w następstwie nagromadzenia ciał ketonowych i kwasicy metabolicznej. Przyczyną tego stanu może być sam uraz, jakim jest operacja, a także niezamierzone przerwanie podawania insuliny (poziom glikemii jest zwykle pomiędzy 300-500 mg%). Konsekwencją jest diureza osmotyczna i odwodnienie pacjenta. Leczenie polega na podawaniu insuliny, płynów i korekcji poziomu elektrolitów (4).

Podczas zabiegów przeszczepienia nerki z trzustką lub trzustki prowadzone jest monitorowanie pacjenta, na które składa się: ocena EKG (odprowadzenie V5), pomiar ciśnienia tętniczego krwi metodą bezpośrednią, pulsoksymetria, kapnometria, pomiar ośrodkowego ciśnienia żylnego, pomiar temperatury ciała. Poza monitorowaniem standardowym, dla celów klinicznych ważna jest śródoperacyjna kontrola poziomu glikemii. Początkowo poziom glikemii powinien być sprawdzany co pół godziny, natomiast po zwolnieniu zacisków naczyniowych przeszczepianego narządu, co 10 minut przez pierwszą godzinę. Korekcji poziomu glikemii należy dokonywać za pomocą wlewu insuliny zgodnie ze schematem (tab. 1) uzupełnionym odpowiednią podażą glukozy. (1)

Ocena równowagi kwasowo-zasadowej wymaga badań gazometrycznych krwi tętniczej. Pierwsza gazometria pobierana jest przed indukcją znieczulenia ogólnego, kolejna na około 10 minut przed zwolnieniem zacisków naczyniowych a następnie godzinę po rewaskularyzacji przeszczepionego narządu. (1)

Poza odpowiednim doбором środków anestetycznych, prowadzenie znieczulenia wymaga także odpowiednio prowadzonej płynoterapii – przetaczane są roztwory krystaloidów (0,9% roztwór NaCl i 5% roztwór glukozy, gdy przeszczepienie dotyczy trzustki z nerką; mleczan Ringera przy przeszczepie trzustki). Nawadnianie pacjenta powinno być tak prowadzone, aby utrzymywać wartości ośrodkowego ciśnienia żylnego w zakresie 8-15 cmH₂O. Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych zarezerwowane jest do wskazań bezwzględnych.

Podczas zabiegu zalecane jest utrzymywanie poziomu sodu na górnej granicy normy. W porozumieniu z operatorem, zwykle w czasie rozpoczęcia zespoła naczyniowych, pacjent otrzymuje pierwszą dawkę leków immunosupresyjnych, zgodnie z obowiązującym w danym ośrodku protokołem. Po wszczepieniu nerki należy rozpocząć terapię stymulującą diurezę przy użyciu środków osmotycznie czynnych (mannitol), diuretyków pętlowych (furosemid) i diuretycznej dawki dopaminy.

Postępowanie pooperacyjne

W prowadzeniu pooperacyjnym chorego po przeszczepieniu nerki z trzustką lub trzustki, konieczne jest monitorowanie (EKG, temperatury, ciśnienia tętniczego), oraz leczenie przeciwbólowe. Prawidłowo prowadzona terapia bólu zmniejsza częstość oddechowych i krążeniowych powikłań pooperacyjnych oraz umożliwia szybszą rehabilitację ruchową chorego. Analgezja pooperacyjna prowadzona jest za pomocą wlewu dożylnego opioidów. U pacjentów z wcześniej wykonanym znieczuleniem zewnątrzoponowym zalecany jest wlew opioidu w połączeniu ze środkiem miejscowo znieczulającym do cewnika zewnątrzoponowego.

W okresie pooperacyjnym kontynuowana jest immunosupresja, antybiotykoterapia, a w razie potrzeby wspomaganie czynności przeszczepionego narządu (hemodializa, podaż insuliny). Funkcja przeszczepu oceniana jest na podstawie parametrów biochemicznych, do których należy ocena poziomu glikemii w czasie od dwóch do trzech godzin po zakończeniu operacji, ocena aktywności amylazy we krwi i moczu, od dwóch do trzech dni po zakończeniu procedury chirurgicznej, i dodatkowo ocena poziomu mocznika i kreatyniny. Radiologiczna ocena funkcji przeszczepu dotyczy badania za pomocą rezonansu magnetycznego i ultrasonografii z oceną przepływu metodą Dopplera. Histologiczna ocena przeszczepionego narządu wykonywana jest za pomo-

cą biopsji chirurgicznych „otwartych” (pod kontrolą wzroku) i biopsji przezskórnych, które obarczone są większym ryzykiem wystąpienia krwawień.

Prowadzenie pacjenta-biorcy z cukrzycą insulinozależną wymaga wielokierunkowej terapii. Dobra współpraca zespołu, w skład którego wchodzi anestezjolog, chirurdzy i interniści, umożliwia bezpieczne przeprowadzenie pacjenta przez cały okres okołoperacyjny.

Literatura

1. R.R Kirby., N. Gravenstein., E.B Lokato., J. S Gravenstein. *Clinical Anesthesia Practice* . Second edition, 2002, W.B. Saunders Company.
2. R. D Miller. *Anesthesia*. Fifth edition, 2000, Churchill Livingstone.
3. J. L Atlee. *Complications in Anesthesia*. 1999, W.B. Saunders Company.
4. Larsen *Anestezjologia*. Wyd. II, A. Kubler (red.) 2003, Urban & Partner
5. R. K Stoelting., S. F Dierdorf. *Anesthesia and Co-Existing Disease*. Fourth edition, 2002, Churchill Livingstone.
6. P.G., Barash, B. F Cullen., R.K Stoelting *Clinical Anesthesia*. Fourth edition, 2001, Lippincott Williams & Wilkins.

Synteza oraz badanie współzależności między działaniem farmakologicznym a budową chemiczną pochodnych pirydo[1,2-c]pirymidyny

Dr n. farm. Franciszek Herold*

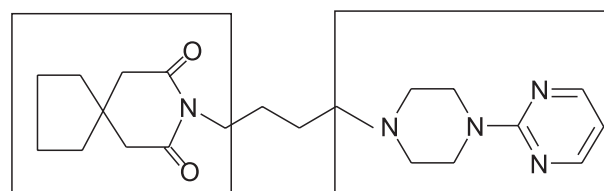
Katedra i Zakład Technologii Środków Leczniczych AM

Abstract

The aim of the study was to synthesize the new analogues of buspirone with hypothetically higher affinity and selectivity to 5-HT_{1A} receptors. The series of new 2-substituted derivatives of hexa- and octahydropyrido [1,2-c] pyrimidine have been obtained as a result of developing and modifications of their synthetic methods. All new compounds were identified and proven by IR and elemental analysis CHN, ¹H and ¹³C NMR. XRD experiments were carried out for selected compounds. The absolute configuration of chiral centers was determined in the series of octahydropyridopyrimidine. The selected 21 new compounds were tested for their affinity towards 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} and α¹ receptors using radioligand binding assay.

Celem badań była synteza potencjalnych nowych ligandów receptora 5-HT_{1A}, pochodnych pirydo[1,2-c]pirymidyny posiadających w pozycji 2 układu resztę arylo (heteroarylo) piperazylobutylovą. Przesłanką do badań było otrzymanie pochodnych o wyższej selektywności do receptora 5-HT_{1A} przy równoczesnym zmniejszeniu powinowactwa do receptora α₁. Problem poszukiwania w drodze syntezy nowych ligandów receptora 5-HT_{1A} o zwiększonej selektywności jest aktualnie realizowany przez licznych autorów w odniesieniu do różnych grup chemicznych [1-58]. Badania te wiążą się z poszukiwaniem nowych związków o aktywności przeciwłękowej, działających poprzez mechanizm serotoninowy [38-54]. Do tej pory zostało otrzymanych i opisanych wiele ligandów receptora 5-HT_{1A} o wysokim powinowactwie do tego receptora, lecz mających niską selektywność, wyrażoną niekorzystnym stosunkiem 5-HT_{1A}/α₁ [4-7, 12, 14, 18, 20, 21, 23-27, 30-35]. Przyczyna niskiej selektywności została wyjaśniona przez Trumpp-Kallmayer i wsp., według których powodowana jest ona dużym podobieństwem budowy obu tych receptorów w zakresie zgodności sekwencji aminokwasowej, zgodność ta dochodzi do 45% [17]. Nasuwa się pytanie, w jaki sposób zatem można osiągnąć wyższą selektywność syntezowanych związków, jakie czynniki budowy odpowiedzialne są za ten kierunek. Do badań jako struktura wiodąca posłużył badaczom Buspiron, szeroko stosowany znany lek o wysokiej

aktywności przeciwłękowej częściowy agonista receptora 5-HT_{1A} [48-54]. W obrębie struktury tego leku zostały wyznaczone strefy farmakoforowa oraz nefarmakoforowa.



część nefarmakoforowa

część farmakoforowa

Rola części farmakoforowej w mechanizmie związanym z powinowactwem liganda do receptora 5HT-1A została opisana w licznych publikacjach [14, 15, 23, 26, 27, 31-33, 57]. Autorzy prac stwierdzili, że elementami niezbędnymi do rozpoznania ligandu przez receptor 5-HT_{1A} w grupie pochodnych arylo-piperazykowych są następujące czynniki:

- obecność aromatycznego lub heteroaromatycznego pierścienia związanego z piperazyną (N-4)
- obecność silnie zasadowego centrum, które tworzy azot N-1 piperazyny związany z resztą butylovą, przy odległości centrum aromatycznego od azotu N-1 w granicach 5.2-5.6 [5, 26, 37].

Kolejnym ważnym elementem części farmakoforowej mającej wpływ na powinowactwo i selektywność jest obe-

*Streszczenie pracy habilitacyjnej

ność podstawników w pierścieniu aromatycznym [1, 3-5, 14, 19, 32, 33].

Do najkorzystniejszych podstawników zaliczane są grupy OCH_3 , F , Cl , CF_3 , NHCOR , NHSO_2Et , które powinny być w położeniu *orto* lub *meta*. Szczególnie dobrą selektywność ligandu do receptora 5-HT_{1A} względem receptora α_1 powoduje obecność w pozycji *meta* podstawników CF_3 lub NHSO_2Et [23,31-33,35]. Z kolei na powinowactwo i selektywność ma również wpływ długości łańcucha spinającego obie części ligandu, tj. część farmakoforową z niefarmakoforową. Stwierdzono, że najkorzystniejsze wyniki uzyskuje się przy obecności łańcucha czterowęglowego [4, 23, 26, 32, 53, 57].

Natomiast rola części niefarmakoforowej w zakresie powinowactwa i wpływu na selektywność wiązania receptor 5-HT_{1A} –ligand nie w pełni została wyjaśniona [27, 28, 30-32].

Wielu autorów w różnych publikacjach wysuwa hipotezę, że obecność terminalnej grupy imidowej (amidowej) w części niefarmakoforowej odgrywa ważną rolę w stabilizowaniu tworzącego się kompleksu ligand-receptor 5-HT_{1A} [15, 26, 30]. Proces stabilizowania kompleksu ligand-receptor może być powodowany przez szereg oddziaływań niewalencyjnych oraz stereochemicznych jak:

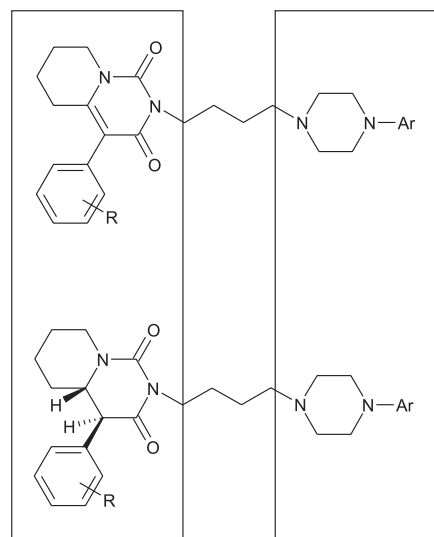
- *właściami lipofilowo-hydrofobowymi*. Wzrost lipofilowości wpływa na zwiększenie powinowactwa oraz selektywności liganda do receptora 5-HT_{1A} [4, 10, 11, 15, 26, 33, 53, 57].
- *efektami elektronowymi, rozmieszczeniem gęstości elektronowej, oddziaływaniami typu π -(kompleksy z przeniesieniem ładunku) lub hydrofobowymi; oddziaływaniami typu jonowego lub dipolowego(jon-dipol, dipol-dipol) oraz tworzeniem wiązań wodorowych* [30, 33, 55-56, 58].
- *efektami sterycznymi spowodowanymi zwiększeniem objętości (\AA^3); wpływami izomerii geometrycznej, konformacyjnej lub optycznej* [11, 12, 23, 25, 30-33, 36,37].

Z kolei część autorów wysuwa hipotezę, iż do wiązania ligand-receptor nie jest konieczna obecność ugrupowania imidowego w części niefarmakoforowej [5, 20-22, 28, 31, 53].



Celem badań własnych było otrzymanie serii nowych pochodnych pirydo[1,2-*c*]piry- midyny posiadających resztę arylo(heteroarylo)piperazylobutyłową w pozycji 2 układu. Spodziewano się, że związki te będą selektywnymi ligandami receptora 5-HT_{1A} .

Wyższą selektywność nowo syntezowanych związków chciałem uzyskać wprowadzając:

- *modyfikacje w części farmakoforowej*
- *istotne zmiany w obrębie części niefarmakoforowej.*



R=H, 2-Cl, 2-F, 4-F, 2-Me, 4-Me, 2-MeO, 4-MeO

Ar = 2-Pirymidynyl, 2-Pirydył, , 

R¹ = H, 2-Cl, 2-F, 2-Me, 2-MeO, 3-CF₃,

część niefarmakoforowa

część farmakoforowa

Zaplanowane modyfikacje części farmakoforowej polegały na wprowadzeniu do reszty arylopiperazykowej w położeniu N-4 następujących podstawników:

2-pirymidynowego, 2-pirydyłowego oraz fenyłowego podstawionego w pozycji *orto* lub *meta*

(F, Cl, CH₃, OCH₃, CF₃). Łańcuch spinający część farmakoforową z niefarmakoforową we wszystkich syntezowanych związkach był zawsze czterowęglowy.

Natomiast postanowiłem dokonać istotnych zmian w obrębie części niefarmakoforowej, polegających na wprowadzeniu w miejsce reszty azaspirobicyklicznej ugrupowania heterobicyklicznego pirydo[1,2-*c*]pirymidyny o różnym stopniu nasycenia układu.

W zaplanowanych związkach elementem wpływającym na powinowactwo i selektywność było ugrupowanie imidowe, które jest integralną częścią budowy układu pirydo[1,2-*c*]pirymidyny.

Wprowadzone w części niefarmakoforowej zmiany miały na celu:

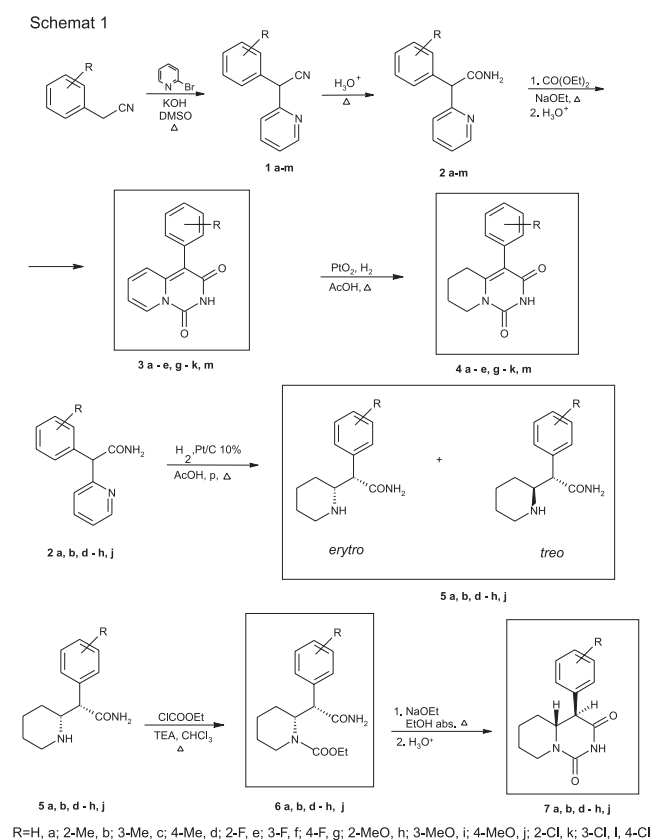
- zwiększenie lipofilowości cząsteczki ligandu, która może mieć wpływ na powinowactwo i selektywność do receptora 5-HT_{1A} , względem receptora α_1 .
- *zmiany steryczne obejmujące zwiększenie objętości (\AA^3), wystąpienie efektów konformacyjnych* (pochodne szeregu heksahydro- oraz oktahydropirydo[1,2-*c*]pirymidyny), obecność centrów chiralnych (pochodne

oktahydropirydo[1,2-c]pirymidyny), które mogą również wpływać na selektywność wiążących się ligandów.

- efekty elektronowe, które mogą być związane z dystrybucją gęstości elektronowej, w tym oddziaływaniami typu $\pi-\pi$ oraz hydrofobowymi; oddziaływaniami jonowymi i dipolowymi typu jon-dipol, dipol-dipol oraz poprzez wiązania wodorowe.

Na efekty wywołane oddziaływaniami niewalencyjnymi może mieć duży wpływ obecność podstawionego arylu w pozycji 4 układu pirydo-pirymidyny grupami OCH₃, F, Cl, szczególnie w pozycji *orto* lub *para*.

Zaplanowane w pracy nowe związki reprezentują szeregi pochodnych układu heksahydro – oraz oktahydropirydo[1,2-c]pirymidyny. Związki te zostały otrzymane zgodnie ze schematami 1 i 2.



Badania rozpocząłem od syntezy szeregu pochodnych 4-arylo-1H,2H-pirydo[1,2-c]-pirymidyno-1,3-dionu (**3a-e, g-k, m**). Pochodne te otrzymałem poprzez następujące etapy:

1. *synteza pochodnych α -(2-pirydylo)- α -(arylo) acetonitryli (**1a-m**)*
2. *synteza pochodnych α -(2-pirydylo)- α -(arylo) acetamidów (**2a-m**)*

3. synteza pochodnych 4-arylo-1H,2H-pirydo[1,2-c]pirymidyno-1,3-dion (**3a-e, g-k, m**)

Ad.1. Substratami do syntezy pochodnych α -(2-pirydylo)- α -(arylo) acetonitryli (**1a-m**) były odpowiednie fenylacetony. Syntezę tych pochodnych prowadziłem według **nieopisanej w piśmiennictwie własnej metody, reakcji C-arylowania karboanionu Ph-CH⁻CN za pomocą 2-bromopirydyny wobec stałego KOH w aprotycznym polarnym rozpuszczalniku (DMSO) w temp. 50°C, stosując relacje molowe reagentów 0,2m : 0,3m : 1m.**

Ad.2. Pochodne α -(2-pirydylo)- α -(arylo) acetamidów (**2a-m**) otrzymałem w reakcji hydrolizy kwaśnej nitryli (**1a-m**). Optymalnymi warunkami procesu były:

- a. skład mieszaniny hydrolizującej, kwas octowy z kwasem siarkowym w stosunku objętościowym 3 : 1
- b. temperatura reakcji 100°C
- c. czas 1h

Uzyskałem z dobrymi wydajnościami szereg pochodnych α -(2-pirydylo)- α -(arylo)-acetamidów (**2a-m**).

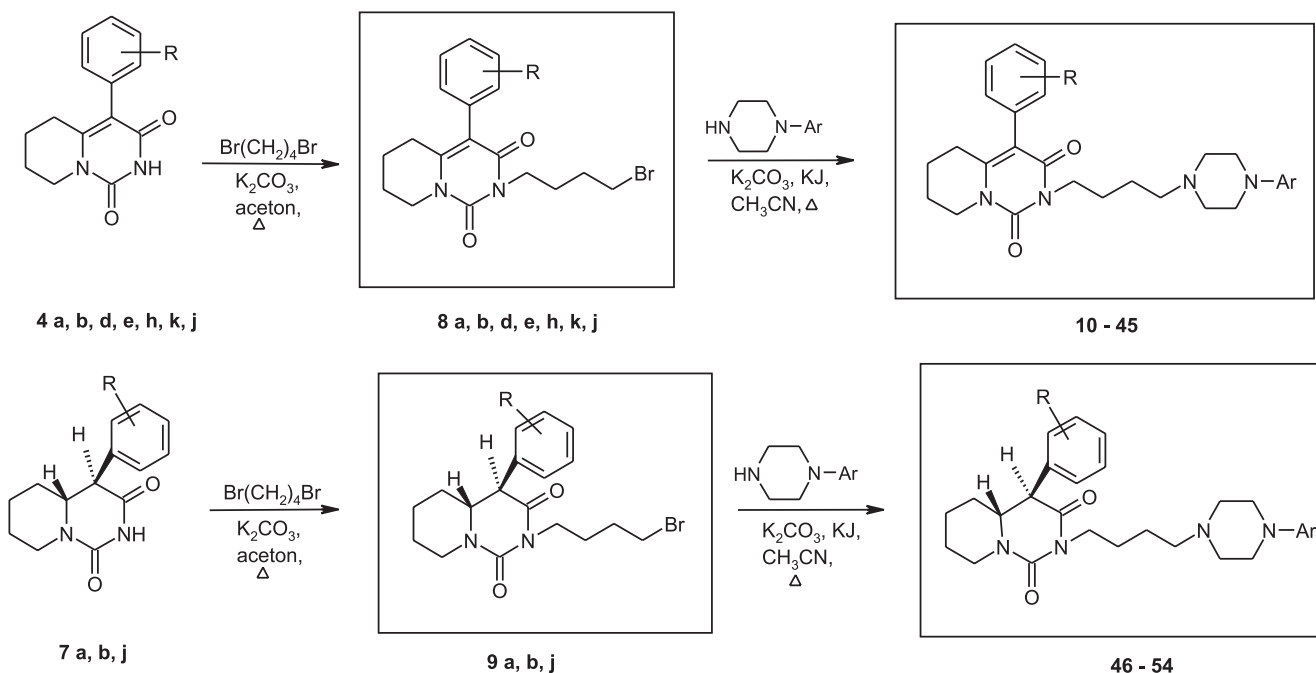
Ad.3. Poddając cyklizacji intermolekularnej pochodne α -(2-pirydylo)- α -(arylo)acetamidów (**2a-e, g-k, m**) z węglanem dietylowym wobec etoksydanu sodowego w abs. etanolu we wrzeniu, uzyskałem szereg nowych pochodnych 4-arylo-1H,2H-pirydo[1,2-c]pirymidyno-1,3-dionu (**4a-e, g-k, m**). **W pracy zmodyfikowałem w istotny sposób procedurę cyklizacji.** Czynniki mającymi duży wpływ na wydajność oraz czystość otrzymanego produktu były:

- a. ustalenie odpowiednich stosunków molowych reagentów, stosowałem następujące relacje molowe 0,1m amidu : 0,18m sodu : 0,17m węglanu dietylowego,
- b. ściśle bezwodne warunki procesu,
- c. monitorowanie reakcji za pomocą TLC celem uchwycenia końca procesu,
- d. silne mieszanie, zapobiegające przegrzewaniu reagentów i produktów reakcji.

Stosując te modyfikacje uzyskiwałem dobre i powtarzalne wyniki cyklokondensacji, otrzymując szereg nowych związków **3a-e, g-k, m**.

Redukcja katalityczna wodorem pochodnych 4-arylo-1H,2H-pirydo[1,2-c]pirymidyno-1,3-dionu (**3a-e, g-k, m**) prowadziła do otrzymania nowej, **nieopisanej w piśmiennictwie** grupy pochodnych 4-arylo-heksahydro-1H,3H-pirydo[1,2-c]pirymidyno-1,3-dionu (**4a-e, g-k, m**). Dla procesu uwodornienia opracowałem optymalne warunki reakcji. *Badalem wpływ na przebieg reakcji stosowanego w procesie katalizatora, temperatury procesu oraz ciśnienia i czasu:*

Schemat 2



R/Ar= **10**,H,2-tolil; **11**,H,2-pirydynyl; **12**,H,2-pirydył; **13**,2-F,2-pirydynyl; **14**,2-Cl,2-pirydynyl; **15**,2-Cl,2-pirydył; **16**,2-MeO,2-pirydynyl; **17**,H,2-metoksyfenyl; **18**,2-Cl,2-trifluorometylobenzyl; **19**,4-MeO,2-pirydynyl; **20**,2-F,3-trifluorometylofenyl; **21**,4-Me,3-trifluorometylofenyl; **22**,H,fenyl; **23**,H,2-fluorofenyl; **24**,H,2-chlorofenyl; **25**,H,4-fluorofenyl; **26**,H,4-tolil; **27**,H,2-trifluorometylobenzyl; **28**,2-Cl,2-chlorofenyl; **29**,2-Cl,2-trifluorometylobenzyl; **30**,2-F,2-tolil; **31**,2-F, 2,3-ksylil; **32**,2-F,2-chlorofenyl; **33**,2-F,2-pirydył; **34**,2-MeO,2-chlorofenyl; **35**,2-MeO,2-fluorofenyl; **36**,2-MeO,2-trifluorometylobenzyl; **37**,2-MeO,2-tolil; **38**,2-MeO, 2,3-ksylil; **39**,2-MeO,3-trifluorometylofenyl; **40**,4-Me,2-fluorofenyl; **41**,4-Me,2-chlorofenyl; **42**,4-Me,2-trifluorometylobenzyl; **43**,4-Me,2-pirydył; **44**,2-Me,2-pirydynyl; **45**,2-Me,3-trifluorometylofenyl; **46**,H,2-pirydył; **47**,H,2-pirydynyl; **48**,H,2-chlorofenyl; **49**,H,2-fluorofenyl; **50**,H,2-tolil; **51**,H,2-metoksyfenyl; **52**,H,2-trifluorometylobenzyl; **53**,2-Me,2-pirydynyl; **54**,4-MeO,2-pirydynyl

a. najbardziej aktywnym katalizatorem był Pt/C 10% > PtO₂ >> Pd/C 10%

b. reakcja redukcji zachodziła najpełniej w kwasie octowym dzięki wpływowi tego rozpuszczalnika na aktywność katalizatora oraz dzięki dobrej rozpuszczalności w nim substratu i produktu reakcji,

c. temperaturą optymalną procesu było 50°C przy ciśn. wodoru 60 atm.,

d. czas redukcji dla pochodnych **4 a, b, c, d, h**, wyniósł 10h, a dla **4 e, g**, 15h.

Badania strukturalne nowych pochodnych 4-arylo-heksahydro-1H,3H-pirydo[1,2-c]-pirymidyno-1,3-dionu (**4a-e, g-k, m**) wykonano w roztworach badanych substancji (wszystkie związki) i w ciele stałym. Wykorzystano tu metody ¹H i ¹³C NMR (ciecz) i 2D NMR (COSY, HETCOR, HMQC, GHMQC) oraz ¹³C CPMAS NMR dla ciała stałego, a także badania krystalograficzne (**4a,b,c,d,g,j,k,m**)

Próby otrzymania w procesie redukcji katalitycznej pochodnych szeregu 4-arylo-oktahydropirydo[1,2-c]pirymidyno-1,3-dionu nie powiodły się, pomimo stosowania drastycznych

warunków procesu (100 do 150atm., 100°C, kwas trifluorooctowy). Ta niezwykła odporność na redukcję wiązania podwójnego w pozycji 4 – 4a układu heksahydropirydo[1,2-c]pirymidyny wiązała się z delokalizacją π-elektro-nów oraz ich sprzężeniem z π-elektro-nami podstawnika arylo-owego w pozycji 4 układu pirydo[1,2-c]pirymidyny.

W związku z tym faktem szereg nowych pochodnych 4-arylo-oktahydropirydo[1,2-c]pirymidyno-1,3-dionu (7a,b,d-h,j) otrzymałem według własnej, w pełni nowej, nieopisannej metody syntezy, która składała się z następujących podetapów:

1. otrzymanie pochodnych erytro α-(2-piperydylo)-α-(arylo)aetamidów (**5a,b,d-h,j**).

2. synteza nowych pochodnych erytro α-(1-etoksykarbonylo-2-piperydylo)-α-(arylo)acetamidów (**6a,b,d-h,j**)

3. synteza nowych pochodnych (R,R)(S,S) 4-arylo-oktahydropirydo[1,2-c]pirymidyno-1,3-dionów (**7a,b,d-h,j**)

Ad.1. Redukcja katalityczna wodorem wybranych pochodnych α-(2-pirydylo)-α-(arylo)aetamidów (**2a,b,d-h,j**) prowadziła zawsze do otrzymania mieszaniny diastereo-

izomerów *erythro/treo* α -(2-piperydylo)- α -(arylo)acetamidów (**5a,b,d-h,j**) w stosunku 4:1.

Najbardziej korzystnymi warunkami prowadzenia redukcji było stosowanie:

- 0,04-0,05 moli substratu (**2a,b,d-h,j**),
- 10% do 15% wagowych katalizatora w stosunku do substratu,
- kwasu octowego jako rozpuszczalnika,
- ciśnienia 10-15atm., temperatury od pokojowej do 40°C., czasu od 30 do 40h (TLC). Najbardziej efektywnym katalizatorem okazał się Pt/C 10%, lepszym niż PtO₂.

Otrzymany wśród szeregu pochodnych α -(2-piperydylo)- α -(2-arylo)acetamidów (**5a,b,d-h,j**), nowy związek **5b** występował również w postaci diastereoizomerów. Celem ustalenia relacji diastereoizomerów *erythro/treo* w mieszaninie poredukcyjnej, próbkę poddałem derywatacji bezwodnikiem trifluorooctowym i następnie badałem metodą GC. Analiza GC potwierdziła w związku **5b** stosunek 4:1 diastereoizomerów *erythro* do *treo*. Badaniami ¹H NMR potwierdziłem obecność obu diastereoizomerów związku **5b**, a badaniami krystalograficznymi budowę formy *erythro*.

Prowadząc krystalizację uzyskanych po redukcji chlorowodorów **5a,b,d-h,j** uzyskałem czyste analitycznie diastereoizomery *erythro*, które wykorzystałem do kolejnych etapów syntezy.

Ad.2. Prowadząc reakcję N-acylowania pochodnych *erythro* α -(2-piperydylo)- α -(arylo)-acetamidów (**5a,b,d-h,j**) chloromrówczanem etylowym wobec TEA w chloroformie otrzymałem szereg **nowych związków** – *erythro* α -(1-etoksykarbonylo-2-piperydylo)- α -(arylo)acetamidów (**6a,b,d-h,j**). Stosowałem relacje molowe reagentów: 1mol amidu, 1,5 mola chloromrówczanu etylu i 1,5 mola TEA.

Ad.3. Reakcja cyklokondensacji intramolekularnej pochodnych *erythro* α -(1-etoksykarbonylo-2-piperydylo)- α -(arylo)acetamidów (**6a,b,d-h,j**) za pomocą etoksyalanu sodowego w absolutnym etanolu we wrzeniu prowadziła do otrzymania szeregu **nowych pochodnych** (*R,R*)(*S,S*) 4-arylo-oktahydropirydo[1,2-*c*]pirymidyno-1,3-dionów (**7a,b,d-h,j**).

Metoda otrzymywania tych pochodnych była własnym opracowaniem, nieopisanym w piśmiennictwie.

Opracowując warunki procesu cyklizacji stwierdziłem, iż muszą być zachowane następujące parametry:

- bezwodne warunki reakcji (*abs. etanol*)
- ilości molowe reagentów na mol amidu 2,0 mole etoksyalanu sodowego
- czas procesu cyklizacji był różny (TLC) zależny od

rodzaju podstawników w pozycji orto w reszcie aromatycznej substratu i wynosił od 4-10h.

Ustaliłem, że reakcji cyklizacji pochodnych *erythro* α -(1-etoksykarbonylo-2-piperydylo)- α -(arylo)acetamidów (**6a, b, d-h, j**), do (*R,R*)(*S,S*) 4-arylo-oktahydropirydo[1,2-*c*]pirymidyno-1,3-dionu (**7a,b,d-h,j**), towarzyszy zjawisko epimeryzacji.

Absolutną konfigurację centrów chiralnych w produktach cyklokondensacji, węgla 4 i 4a w nowych związkach potwierdzono badaniami:

- ¹H i ¹³C NMR, 2D NMR (COSY, HETCOR, GHMQC) dla roztworów badanych związków
- ¹³C CP MAS NMR dla ciała stałego
- badaniami rentgenostrukturalnymi XRD dla pochodnych **7b,e,h**.

Wyniki badań ¹H NMR, oraz XRD w pełni potwierdziły, iż otrzymano diastereo-izomery (*R,R*)(*S,S*).

Prowadząc reakcję N-alkilowania reszty imidowej w pochodnych układów 4-arylo-heksahydro-(**4a,b,d,e,h,k,j**) oraz (*R,R*)(*S,S*) 4-arylo-oktahydropirydo[1,2-*c*]pirymidyno-1,3-dionów (**7a,b,j**) za pomocą 1,4-dibromobutanu, uzyskałem z dobrymi wydajnościami pochodne 2-(4-bromobutylo) obu szeregów związku **8a,b,d,e,h,k,j**, oraz **9a,h,j**.

Oba szeregi **nowych związków** otrzymałem stosując opracowaną metodę w której najistotniejsze dla reakcji były:

- relacje molowe reagentów; na mol imidu stosowałem 5 moli 1,4-dibromobutanu.
- najlepszymi rozpuszczalnikami do reakcji były aprotyczne polarne rozpuszczalniki jak aceton, pentanon.
- prowadzenie procesu we wrzeniu, z mieszaniem oraz monitorowaniem postępu reakcji (TLC).

Zaplanowane w pracy potencjalne nowe ligandy – pochodne 4-arylo-heksahydro-(10-45) oraz (*R,R*)(*S,S*)-4-arylo-oktahydropirydo[1,2-*c*]pirymidyno-1,3-dionów(46-54) – otrzymałem *kondensując bromobutylowe pochodne* (**8a, b, d, e, k, j**) i (**9a, b, j**) z *arylo(heteroarylo)-piperazynami*. Związki te otrzymałem stosując opracowaną metodę ogólną dla obu szeregów, stosując *na 1 mol bromopochodnej 1 mol pochodnej piperazynowej*. *Reakcja najlepiej przebiegała we wrzeniu acetonitrylu, wobec K₂CO₃*. *Postęp reakcji i czas procesu ustaliłem stosując (TLC)*.

Próbki analityczne związków do badań otrzymałem stosując rutynowo metody chromatograficzne jak chromatografia cienkowarstwowa lub preparatywna oraz kolumnowa typu flash.

W pracy podałem właściwości fizykochemiczne związków

ków, wyniki badań strukturalnych wszystkich nowych związków, w tym analizę spektralną w podczerwieni, magnetycznego rezonansu jądrowego w roztworze i w ciele stałym oraz badania krystalograficzne.

Wykonano badania receptorowe wybranych 21 związków (**10-21** oraz **46-54**) na powinowactwo do receptorów 5HT_{1A}, 5HT_{2A} oraz α_1 . Uzyskano wartości IC₅₀ oraz K_i dla badanych ligandów. **Wyniki badań** receptorowych są następujące:

- grupa ośmiu pochodnych **10, 17, 18, 21, 48-51** wykazała wysokie powinowactwo do receptora α_1 i została z dalszych badań wyłączona.
- grupa trzech ligandów **12, 15, 46** wykazała wysokie powinowactwo do receptora 5-HT_{1A}, niższe do 5-HT_{2A}, lecz pochodne miały niską selektywność.
- z kolei ligandy **11, 13, 14, 16, 19, 20, 47, 53, 54**

wykazały wysokie powinowactwo do receptora 5-HT_{1A}, równocześnie demonstrując wysokie wartości selektywności typu 5-HT_{1A}/5-HT_{2A} oraz 5-HT_{1A}/ α_1 .

- z badanej grupy **21 ligandów można wyróżnić pięć pochodnych wykazujących wysokie powinowactwo do receptora 5-HT_{1A} i najwyższe wartości selektywności typu 5-HT_{1A}/5-HT_{2A} oraz 5-HT_{1A}/ α_1 . Są to następujące ligandy ułożone od najbardziej selektywnego: 20, 16, 11, 53, 13. Związki te zasługują na dalsze badania farmakologiczne.**
- analizując wpływ różnych czynników na powinowactwo i selektywność badanych ligandów można stwierdzić, że pozytywną rolę odgrywa obecność w części niefarmakoforowej układu 4-arylo-heksahydropirydo[1,2-c]pirymidyny oraz obecność podstawników polarnych (F, Cl, OCH₃) w położeniu *orto* w fenylu występującym w pozycji 4 układu heksahydropirydo-

Tabela 1. Wartość stałej wiązania do receptorów 5-HT_{1A}, 5HT_{2A} i α_1 związków **10-21** i **46-54**.

Nr	K _i (nM) ± SEM			Selektywność receptora 5-HT _{1A} w proporcji K _i względem receptorów	
	5-HT _{1A} [³ H] 8-OH-DPAT	5-HT _{2A} [³ H]Ketanseryna	α_1 [³ H] Prazosyna	5-HT _{2A}	α_1
10	169.3 ± 50	236.5 ± 14.3	21.9 ± 4.2	1.4	7.7
11	45.6 ± 7.9	335.8 ± 168.8	1202 ± 457	7.4	26.4
12	79.2 ± 20.0	101.6 ± 1.7	94.1 ± 15.4	1.3	1.2
13	69.2 ± 19.4	374.2 ± 40.3	742 ± 17	5.4	10.7
14	78.7 ± 10.0	607.1 ± 120.5	642 ± 133	7.7	8.2
15	33.4 ± 15.3	31.3 ± 11.4	114.1 ± 40.7	1.1	3.4
16	56.4 ± 7.1	870.5 ± 305.5	1597 ± 586	15.4	28.3
17	71.7 ± 34.1	130.3 ± 15	11.9 ± 1.4	1.8	6.0
18	303.8 ± 95.7	794.4 ± 134.3	168.9 ± 32.3	2.6	1.8
19	89.7 ± 5.9	749.7 ± 20.5	530 ± 80	8.4	5.9
20	73.2 ± 8.6	216.9 ± 46.8	2300 ± 40	3.0	31.8
21	469.3 ± 69.3	542.5 ± 20.7	121.4 ± 3.4	1.2	3.9
46	27.3 ± 14.5	69.7 ± 23.1	68.5 ± 8.1	2.6	2.5
47	99.8 ± 27.4	219.8 ± 4.1	559 ± 26	2.2	5.6
48	38.9 ± 26.4	35.9 ± 3.5	17.7 ± 5.3	1.1	2.2
49	37.9 ± 14.3	116.8 ± 59.2	20.6 ± 5.3	3.1	1.8
50	160.3 ± 29.1	118 ± 5.6	8.6 ± 5.3	1.4	18.6
51	145.4 ± 26.8	145.4 ± 17.8	6.4 ± 0.8	0.0	22.7
52	365.2 ± 51.8	457.8 ± 37.9	1140 ± 270	1.3	3.1
53	28.1 ± 4.7	320 ± 40.9	560 ± 30	11.4	19.9
54	57.2 ± 12	445.5 ± 55.8	361 ± 8.5	7.8	6.3

* badania receptorowe nowych związków wykonano w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie

rymidyny. Natomiast najkorzystniejszy wpływ na wzrost powinowactwa do receptora 5-HT_{1A} i selektywności miała obecność w części farmakoforowej ligandów podstawników 2-piryminyowego lub 3-trifluorometylofenyloowego związanych z piperazyną.

Wyniki badań zaprezentowane w pracy habilitacyjnej stanowią przedmiot 12 publikacji (patrz wykaz).

Literatura:

1. Glennon R.A., Naiman N.A., Lyon R.A., Titeler M.; *J. Med. Chem.* 31, 1968-1971 (1988).
2. Lyon R.A., Titeler M., McKenny J.D., Magee P.S., Glennon R.A.; *J. Med. Chem.* 29, 630-634 (1986).
3. Glennon R.A., Slusher R.M., Lyon R.A., Titeler M., McKenny J.D.; *J. Med. Chem.* 29, 2375-2380 (1986).
4. Raghupathi R.K., Rydelek-Fitzgerald L., Teitler M., Glennon R.A.; *J. Med. Chem.* 34, 2633-2638 (1991).
5. El-Bermawy M., Raghupathi R., Ingher S.P., Teitler M., Maayani S., Glennon R.A.; *Med. Chem. Res.* 2, 88-95 (1992).
6. Greuel J.M., Glaser T.; *Eur. J. Pharmacol.* 211, 211-219 (1992).
7. Glennon R.A., Naiman N.A., Pierson M. E., Titeler M., Lyon R.A., Herndon J.L., Misenheimer B.; *Drug Dev. Res.* 16, 335-341 (1989).
8. Rydelek-Fitzgerald L., Teitler M., Fletcher P.W., Ismaiel A.M., Glennon R.A.; *Brain Res.* 532, 191-196 (1990).
9. Glennon R.A.; *Drug Dev. Res.* 26, 251-274 (1992).
10. van Steen B.J., van Wijngaarden I., Tulp M. Th. M., Soudijn W.; *J. Med. Chem.* 36, 2751-2760 (1993).
11. van Steen B.J., van Wijngaarden I., Tulp M.Th.M., Soudijn W.; *J. Med. Chem.* 37, 2761-2773 (1994).
12. van Steen B.J., van Wijngaarden I., Tulp M.Th.M., Soudijn W.; *J. Med. Chem.* 38, 4303-4308 (1995).
13. Kuipers W., van Wijngaarden I., Ijzerman A.P.; *Drug Des. Disc.* 11, 231-249 (1994).
14. Kuipers W., van Wijngaarden I., Kruse Ch. G., ter Horst-van Amstel M., Tulp M. Th. M., Ijzerman A.P.; *J. Med. Chem.* 38, 1942-1954 (1995).
15. Kuipers W., Kruse Ch.G., van Wijngaarden I., Standaard P.J., Tulp M. Th. M., Veldman N., Spek A.L., Ijzerman A.P.; *J. Med. Chem.* 40, 300-312 (1997).
16. Zhuang Z.P., Kung M.P., Chumpradit S., Mu M., Kung H.F.; *J. Med. Chem.* 37, 4572-4575 (1994).
17. Trumpp-Kallmeyer S., Hoflack J., Bruinvels A., Hibert M.; *J. Med. Chem.* 35, 3448-3462 (1992).
18. van Wijngaarden I., Tulp M. Th. M., Soudijn W.; *Eur. J. Pharmacol. Mol. Pharmacol. Sect.* 188, 301-312 (1990).
19. Perrone R., Berardi F., Colabufo N.A., Tortorella V., Fiorentini F., Olgiati V., Vanotti E., Govoni S.; *J. Med. Chem.* 37, 99-104 (1994).
20. Perrone R., Berardi F., Colabufo N.A., Leopoldo M., Tortorella V., Fiorentini F., Olgiati V., Ghiglieri A., Govoni S.; *J. Med. Chem.* 38, 942-949 (1995).
21. Perrone R., Berardi F., Leopoldo M., Tortorella V., Fornaretto M.G., Caccia C., Mc Arthur R.A.; *J. Med. Chem.* 39, 3195-3202 (1996).
22. Perrone R., Berardi F., Colabufo N.A., Leopoldo M., Tortorella V., Fornaretto M.G., Caccia C., McArthur R.A.; *J. Med. Chem.* 39, 4928-4934 (1996).
23. Perrone R., Berardi F., Colabufo N.A., Leopoldo M., Tortorella V.; *J. Med. Chem.* 42, 490-496 (1999).
24. Perrone R., Berardi F., Colabufo N.A., Leopoldo M., Tortorella V.; *Bioorg. Med. Chem.*, 8, 873-881 (2000).
25. Perrone R., Berardi F., Colabufo N.A., Leopoldo M., Lacivita E., Tortorella V., Leonardi A., Poggesi E., Testa R.; *J. Med. Chem.* 44, 4431-4442 (2001).
26. Orjales A., Alonso-Cires L., Labeaga L., Corcóstegui R.; *J. Med. Chem.* 38, 1273-1277 (1995).
27. López-Rodríguez M.L., Rosado M.L., Benhamú B., Morcillo M.J., Sanz A.M., Orensanz L., Beneitez M.E., Fuentes J.A., Manzanares J.; *J. Med. Chem.* 39, 4439-4450 (1996).
28. López-Rodríguez M.L., Morcillo M.J., Rosado M.L., Benhamú B., Sanz A.M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6, 689-694 (1996).
29. López-Rodríguez M.L., Rosado M.L., Benhamú B., Morcillo M.J., Fernández E., Schaper K.J.; *J. Med. Chem.* 40, 1648-1656 (1997).
30. López-Rodríguez M.L., Morcillo M.J., Fernández E., Porras E. Murcia M., Sanz A.M., Orensanz L.; *J. Med. Chem.* 40, 2653-2656 (1997).
31. López-Rodríguez M.L., Morcillo M.J., Rovat T.K., Fernández E., Vicente B., Sanz A.M., Hernández M., Orensanz L.; *J. Med. Chem.* 42, 36-49 (1999).
32. López-Rodríguez M.L., Morcillo M.J., Rovat T.K., Fernández E., Sanz A.M., Orensanz L.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8, 581-586 (1998).
33. López-Rodríguez M.L., Morcillo M.J., Fernández E., Porras E. Orensanz L., Beneytez M.E., Manzanares J., Fuentes J.A.; *J. Med. Chem.* 44, 186-197 (2001).
34. Caliendo G., Fiorino F., Grieco P., Perissutti E., Santagada V., Severino B., Bruni G., Romeo R.; *Bioorg. Med. Chem.* 8, 533-538 (2000).
35. Sabb A.L., Vogel R.L., Kelly M.G., Palmer Y., Smith D.L., Andree T.H., Schechter L.E.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11, 1069-1071 (2001).
36. Mokrosz M.J. Charakchieva-Minol S., Kozioł A., Kłodzińska A., Chojnacka-Wójcik E.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11, 1229-1231 (2001).

37. Hibert M.F., Mc Dermott I., Middlemiss D.N., Mir A.K., Fozard J.R.; *Eur. J. Med. Chem.* 24, 31-37 (1989).
38. Zifa E., Fillion G.; *Pharmacol. Rev.* 44, 401-458 (1992).
39. Peroutka S.J.; *J. Neurochem.* 60, 408-416 (1993).
40. Saudou F., Hen R.; *Med. Chem. Res* 4, 16-84 (1994).
41. Humphrey P.P.A.; 5-Hydroxytryptamine receptors and drug discovery. In Serotonin Receptor Subtypes: Pharmacological Significances and Clinical Implications; Langer S.Z. Brunello N., Racagni G., Mendelewicz J. (Eds), Krager, Basel, 1, 129-139 (1992).
42. Herndon J.L., Glennon R.A.; Serotonin Receptors, Agents and Actions. Drug Design for Neuroscience, Kozikowski A.P.(Ed), Raven Press, Ltd., New York, 167-212 (1993).
43. Leonard B.E.; *Int. Clin.Pharmacol.* 9, 7-17 (1994).
44. Howard R.; *Hum. Psychopharmacol.* 11, S83-S93 (1996).
45. Marsden C.A.; The neuropharmacology of serotonin in the central nervous system. In: Selective serotonin Re-uptake Inhibitors. Edition: Feghner J.P. and Boyer W.F., J. Wiley & Sons Ltd New York, 25-140 (1996).
46. Fletcher A., Cliffe I.A., Dourish C.T.; *Trends Pharmacol. Sci.* 14, 441-448 (1993).
47. Hamon M.; *Trends Pharmacol. Sci.* 15, 36-39 (1994).
48. Rasmussen K., Rocco V.P.; Recent progress in serotonin 5-HT_{1A} receptor modulators. Bristol J.A. (Ed), *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Academic Press, New York, 30, 1-9 (1995).
49. Barrett J.E., Vanover K.E.; *Psychopharmacology* 112, 1-12 (1993).
50. Pecknold J.C.; *CNS Drugs* 2, 234-251 (1994).
51. Taylor D.P., Moon S.L.; *Neuropeptides* 19, 15-19 (1991).
52. Levy A.D., van der Kar L.D.; *Life Sci.* 51, 83-94 (1992).
53. Ishizumi K., Kojima A., Antoku F.; *Chem. Pharm. Bull.* 39, 2288-2300 (1991).
54. Galatsis P.; Trends and Perspective. Annual Reports in Medicinal Chemistry, Bristol J.A. (Ed), Academic Press New York, 32, 305-326 (1997).
55. Misztal S., Bojarski A., Maćkowiak M., Boksa J., Bielecka Z., Mokrosz J.L.; *Med. Chem. Res.* 2, 82-87 (1992).
56. Mokrosz M.J., Duszyńska B., Bojarski A.J., Mokrosz J.L.; *Bioorg. Med. Chem.* 3, 533-538 (1995).
57. Peglion J.L., Canton H., Bervoets K., Audinot V., Brocco M., Gobert A., Le Marouille-Girardon S., Millan M.J.; *J. Med. Chem.* 38, 4044-4055 (1995).
58. Cipollina J.A., Ruediger E.H., New J.S., Wire M.E., Shepherd T.A., Smith D.W., Yevich J.P.; *J. Med. Chem.* 34, 3316-3328 (1991).

Wykaz prac wchodzących w zakres habilitacji :

1. Knoch F., Wiedenfeld H., **Herold F.**, Gutkowska B.; Crystal Structure of 4-phenyl-2-[4-[4-(2-pyrimidynyl)-piperazine-1-yl]-butyl]-σ-4,4a-hexahydro-pyrido[1,2-c]pyrimidine-1,3-dione, C₈H₈N₂O₂(C₆H₅)(CH₂)₄(C₄H₈N₂C₄H₃N₂). *Z.Kristallogr.* 210, 899-900 (1995).
2. Wolska I., **Herold F.**; 4-Phenyl-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidine-1,3-dione. *Acta Cryst.* C55, 1950-1952 (1999).
3. **Herold F.**, Wolska I., Helbin E., Król M., Kleps J.; Synthesis and Structure of Novel 4-Arylhexahydro-1H,3H-pyrido[1,2-c]pyrimidine Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* 36, 389-396 (1999).
4. **Herold F.**, Maciejewska D., Wolska I.; Dimers of solid 4-arylhexahydro-1H,3H-pyrido[1,2-c]pyrimidine-1,3-diones. ¹³C CP/MAS NMR, x-ray diffraction and semi-empirical MO studies. *J.Phys.Org.Chem.* 13, 213-220 (2000).
5. Maciejewska D., **Herold F.**, Wolska I.; Structure of 4-(4-Methoxyphenyl)hexahydro-1H,3H-pyrido[1,2-c]pyrimidine in the solid state. *J.Mol. Struc.* 553, 73-77 (2000).
6. Wolska I., **Herold F.**; Structural Investigation of Two 4-Arylhexahydro-1H,3H-pyrido[1,2-c]pyrimidine-1,3-diones. *Z. Naturforsch.* 55b, 1089-1094 (2000).
7. Wolska I., **Herold F.**; Crystal and Molecular Structure of 4-Arylhexahydro-1H,3H-pyrido[1,2-c]pyrimidine-1,3-dione Derivatives. *Z. Naturforsch.* 57b, 1315-1319 (2002).
8. Pisklak M., **Herold F.**, Anulewicz-Ostrowska R., Wawer I.; Structural Studies of 4-aryl-octahydro-pyrido[1,2-c]pyrimidine derivatives. *J.Mol.Struc.* 605, 85-92 (2002).
9. **Herold F.**, Kleps J., Wolska I., Nowak G.; Synthesis of new hexahydro- and octahydro-pyrido[1,2-c]pyrimidine derivatives with an arylpiperazine moiety as ligands for 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *Farmaco* 57, 959-971 (2002).
10. **Herold F.**, Kleps J., Nowak G., Maj M.; Synthesis of new hexahydro- and octahydro-pyrido[1,2-c]pyrimidine derivatives with an arylpiperazine moiety as ligands for 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors Part 2. *Pharmazie*, 59, 1-7 (2004).
11. **Herold F.**, Król M., Kleps J.; Synthesis of new hexahydro- and octahydro-pyrido[1,2-c]pyrimidine derivatives with an arylpiperazine moiety as ligands for 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors Part 3. *Acta Polon. Pharm.-Drug Research*, praca przyjęta do druku.
12. **Herold F.**, Kleps J., Anulewicz-Ostrowska R., Szczesna B.; Synthesis and Molecular Structure of Novel 4-Aryloctahydro-pyrido[1,2-c]pyrimidine Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* 39, 773-782 (2002).

Obrony prac doktorskich

Dziekan I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie uprzejmie zawiadamia, że w dniu **1 kwietnia 2004** roku w sali Senatu w Gmachu Akademii Medycznej przy ul. Żwirki i Wigury 61 w Warszawie, odbędą się publiczne obrony rozpraw doktorskich :

godz.10.35

Lek. Renaty Bokinieć pt. „Ocena przepływów krwi w tętnicach mózgowia oraz tętnicach jamy brzusznej u noworodków matek chorych na cukrzycę”

promotor – dr hab. Krzysztof Czajkowski, prof. nadzw. AM
recenzenci: prof. dr hab. Romuald Biczysko
prof. dr hab. Andrzej Marciński

godz.12.10

Lek. Macieja Ambroziaka pt. „Ocena gojenia złamań trzonów kości piszczelowej leczonych stabilizatorem węglowym”

promotor – prof. dr hab. Andrzej Górecki
recenzenci: prof. dr hab. Wojciech Marczyński
dr hab. Robert Granowski

godz.13.00

Lek. Włodzimierza Wiśniewskiego pt. „Leczenie operacyjne złamań rzepki”

promotor – prof. dr hab. Wojciech M. Kuś
recenzenci: prof. dr hab. Kazimierz Rapała
prof. dr hab. Jan Skowroński

Dziekanat II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie uprzejmie zawiadamia, że w dniu **16 kwietnia 2004 roku** w sali Senatu, Rektorat Akademii Medycznej w Warszawie, ul. Żwirki i Wigury 61 odbędą się publiczne obrony rozpraw doktorskich:

Tematem posiedzenia będą dopuszczenia do obron oraz późniejsze obrony:

godz.11.00

lek. Anna Bogucka – Bonikowska – „Preferencja smaku słodkiego jako marker uzależnienia od alkoholu etylowego i opiatów.”

promotor: Dr hab. med. Przemysław Bieńkowski
recenzenci: Dr hab. med. Marcin Ziółkowski z AM w Bydgoszczy
Prof. dr hab. Adam Płaźnik

godz.12.00

lek. Zbigniew Nowakowski – „Wartość rozpoznawcza metody fotodynamicznej – PDD w ocenie zmian na szyjce macicy i sromie.”

promotor: Prof. dr hab. Jerzy Stelmachów
recenzenci: Prof. dr hab. Anna Kwaśniewska z AM w Lublinie
Prof. dr hab. Sławomir Majewski

godz.12.45

lek. Jarosław Mądzik – „Ocena skuteczności ultrasonografii ze środkiem kontrastowym (sonocystografii mikcyjnej) w rozpoznawaniu odpływów pęcherzowo – moczowodowych u dzieci.”

promotor: Prof. dr hab. Andrzej Marciński
recenzenci: Prof. dr hab. Tadeusz Biegański z Inst. Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
Prof. dr hab. Wiesław Jakubowski

Z pracami można zapoznać się w Bibliotece głównej Akademii Medycznej ul. Oczki 1

Lek. Małgorzata Więclawska*

Klinika Otolaryngologii Oddziału Stomatologii

Promotor: prof. dr hab. med. Andrzej Kukwa

Rola zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w chorobach jamy ustnej, gardła i krtani

Summary

The role of HPV infection in oral cavity, throat and larynx diseases.

Human papillomaviruses (HPV) are well known as a cause of the neoplastic metaplasia in anogenital region. Epidemiologic and molecular biology studies suggest that HPV infection may also associate with cancer initiation in the head and neck area. The common aim of this study was to prove a presence of HPV infection in neoplastic and nonneoplastic diseases in oropharyngeal region. Our findings are based on histopathological studies supported with viral tests and correlation of all these methods as well.

Group of 160 patients treated in our ENT department, was selected on the basis of histopathological examination.

In 155 patients a significant histopathological signs of the HPV infections were confirmed on the bases presence of koilocytosis and koilocytic atypia. Five patients without koilocytosis in all specimens were taken as a control group.

Clinical observations ranged from one to six years.

In our group we performed 111 viral tests before and after treatment. Viral tests were based on a molecular technique: Hybrid Capture I System and PCR methods in 77 patients. Using this methods we proved a presence of HPV remnants in 73% in squamous cells carcinoma diagnosed in our material.

The koilocytic atypia suggested oncogenic type HPV infection.

The majority of HPV positive tests contained the type of virus with „high oncogenic risk” – HPV16. Most of them were diagnosed as a squamous cells carcinoma well differentiated. HPV infection was not seen in epithelium poorly differentiated tumors, although viruses particles were presented directly in surrounding of the epithelial tissue. Patogenesis of HPV infections supports this findings.

According to our study we concluded, that histopathological examination have high value and can be used as a main selection method. On the basis of these we were able to prove a HPV infection and evaluate its dynamic as well as activation of infected tissue.

Streszczenie

Wykazujący tropizm do komórek nabłonka płaskiego wirus HPV znany jest jako czynnik sprawczy raka szyjki macicy, może również odgrywać ważną rolę w etiologii raka płaskonabłonkowego w obrębie głowy i szyi.

Głównym celem pracy było zbadanie częstości współistnienia zakażenia wirusem HPV w chorobach nowotworowych i nienowotworowych jamy ustnej, gardła i krtani za pomocą badań histopatologicznych i testów wirusologicznych oraz ocena wzajemnej korelacji obu tych metod badawczych.

Materiał badawczy prezentowanej pracy stanowiło 160 chorych leczonych w Klinice Laryngologii Oddziału Stomatologii AM: u 155-ciu z nich stwierdzono oznaki morfologiczne zakażenia HPV, a 5-ciu chorych stanowiło kontrolę bez histopatologicznych oznak zakażenia HPV. Czas obserwacji

badanych chorych wynosił od 1 – 6 lat. Badania wirusologiczne mogliśmy przeprowadzić u 77-miu pacjentów spośród tej grupy. W sumie wykonano 111 testów wirusologicznych przed i po leczeniu.

Zgodność rozpoznania zakażenia HPV w obrazach morfologicznych z testami wirusologicznymi wynosiła 73,1%

W naszym materiale obecność atypii koilocytarnej w tkance nowotworowej znacząco sugerowała zakażenie onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Natomiast występowanie innych morfologicznych oznak zakażenia nie wykazywało powiązania z typem wirusa, który je spowodował.

Typ onkogenny HPV16 wykrywano zdecydowanie częściej w rakach o stopniu dojrzałości GI-GII niż w stadium GIII.

Badania histopatologiczne ujawniały oznaki zakażenia

*Streszczenie pracy doktorskiej

HPV w rakach o wysokim stopniu dojrzałości. W rakach nisko zróżnicowanych oznaki tego zakażenia były nieoznaczalne, chociaż niektóre z nich spostrzegano w otaczającym nabłonku nienowotworowym. Fakt ten ma swoje uzasadnienie w patogenezie procesu.

Ogólnie oceniając należy podkreślić dużą wartość i wiarygodność badania histopatologicznego w rozpoznawaniu

zakażenia wirusem HPV. Na podstawie oceny naszego materiału potwierdziliśmy, że może to być metoda diagnostyczna pierwszej selekcji, bowiem poza stwierdzeniem istnienia zakażenia i jego dynamiki można dodatkowo określić aktualny stan morfologiczny tkanek w odpowiedzi na to zakażenie.

*Lek. med. Zbigniew Nowakowski**

Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii

Promotor: Prof. dr hab. Jerzy Stelmachów

Recenzenci: Prof. dr hab. Sławomir Majewski

Prof. dr hab. Anna Kwaśniewska

Wartość diagnostyczna metody fotodynamicznej – PDD w ocenie zmian na szyjce macicy i sromie

Summary

Evaluation of photodynamic diagnosis – PDD in examination of the cervical and vulvar lesion

Objectives: The aim of this study was to evaluate Photodynamic Diagnosis (PDD) effectiveness among patients with cervical and vulvar lesions and comparison to effectiveness of cytology and colposcopy.

Material and methods: 153 patients with cervical and vulvar lesions underwent cytological examination, colposcopy and PDD followed by histologic examination.

Results and conclusion: The efficacy, specificity and sensitivity of PDD are higher than the cytology, colposcopy in diagnosis examination of cervical and vulvar lesions.

Streszczenie

Celem pracy była ocena wydolności metody fotodynamicznej – PDD w rozpoznawaniu zmian na szyjce macicy i sromie oraz określenie jej miejsca i skuteczności wśród dotychczas powszechnie stosowanych technik diagnostycznych.

Materiał stanowiło 153 pacjentki w wieku od 25 do 79 lat, leczonych w Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii II WL z powodu patologii szyjki macicy i sromu.

Materiał podzielono na dwie grupy: grupa I – 124 pacjentki ze zmianami na szyjce macicy (z grupą cytologiczną II, III, IV), grupa II – 29 pacjentek ze zmianami na sromie. U pacjentek w grupie I wykonano badanie: cytologiczne, kolposkopowe, HPV-DNA. U pacjentek w grupie II wykonano

badanie vulvoskopowe. U wszystkich chorych wykonano badanie PDD. Do badania użyto fotouczulacz – Ala 15% krem (chlorowodorek kwasu 5 – aminolewulinowego).

W celu wzbudzenia fluorescencji doprowadzano do tkanek energię w postaci światła laserowego o długości fali 400-420 nm. Za wynik pozytywny uznano zjawisko fluorescencji tkanek. Po przeprowadzeniu badania PDD, pobierano wycinki celowane do badania histologicznego. Oceniono czułość, swoistość, skuteczność, wartość prognostycznie dodatnią i ujemną metod w obu grupach.

Wnioski: Wykazano wyższą skuteczność rozpoznawczą metody fotodynamicznej w rozpoznawaniu zmian złośliwych na części pochwowej szyjki macicy i sromie.

*Streszczenie pracy doktorskiej

*Lek. med. Jarosław Mądzik**

Zakład Radiologii i Radioterapii Pediatricznej

Promotor: Prof. dr hab. med. Andrzej Marciński

Recenzenci: Prof. dr hab. med. Tadeusz Biegański

Prof. dr hab. med. Wiesław Jakubowski

Ocena skuteczności ultrasonografii ze środkiem kontrastowym (sonocystografii mikcyjnej) w diagnostyce odpływów pęcherzowo-moczowodowych u dzieci

Summary

Ultrasonography with contrast medium (voiding sonocystography) in vesico-ureteral reflux diagnosis in children – accuracy assessment

In the period of 1999–2003 in Department of Pediatric Radiology, 83 children between 1 month and 9 years old were examined by sonocystography (ultrasound method) and cystourethrography (X-ray method as reference) simultaneously. Indications for that examinations were follow-up after vesico-ureteral reflux therapy and urinary tract infection. For reflux grading international system commonly used for cystourethrography adapted for sonocystography was used. Results were analyzed by McNemars test. Sensitivity, specificity and accuracy of sonocystography were respectively 75,7%, 90,5% and 87,5%. Sonocystography is as accurate as cystourethrography for vesicoureteral reflux diagnosis in children.

Streszczenie

W latach 1999-2003 w Zakładzie Radiologii Pediatricznej Akademii Medycznej u 83 dzieci w wieku od 1 miesiąca do 9 lat wykonano jednocześnie sonocystografię mikcyjną (metoda ultrasonograficzna) i cystourethrografię mikcyjną (metoda rentgenowska jako referencyjna). Wskazaniem do takich badań była kontrola po leczeniu uprzednio wykrytego odpływu pęcherzowo-moczowodowego lub zakażenie układu moczowego. W określeniu stopnia odpływu stosowano

5-cio stopniową, międzynarodową skalę stosowaną w cystourethrografii mikcyjnej, zaadoptowaną dla potrzeb sonocystografii. Wyniki uzyskane z powyższych badań poddane zostały analizie statystycznej za pomocą testu McNemary. Czułość, swoistość, dokładność dla sonocystografii mikcyjnej wyniosła odpowiednio 75,8%, 90,5% i 87,5%. Sonocystografia mikcyjna jest zatem równie skuteczną metodą, jak cystourethrografia mikcyjna w wykrywaniu i wykluczeniu odpływów pęcherzowo-moczowodowych u dzieci.

*Streszczenie pracy doktorskiej



Twórca największych polskich systemów teleinformatycznych

Od 15 lat PWPT WASKO Sp. z o.o. współpracuje z największymi polskimi przedsiębiorstwami, jednostkami administracji publicznej, służby zdrowia oświaty i edukacji.

Nasza oferta obejmuje między innymi:

- budowę oraz integrację systemów teleinformatycznych,
- wdrażanie systemów archiwizacji i obiegu dokumentów,
- dostawy sprzętu IT i oprogramowania,
- budowę systemów kontroli dostępu, systemów monitoringu środków transportu,
- świadczenie usług serwisu sprzętu IT w trybie 24/7/365,
- dostawę infrastruktury umożliwiającej przeprowadzenie telekonsultacji w czasie rzeczywistym.

Nieustannie inwestujemy w rozwój naszych rozwiązań i kompetencji pracowników, współpracujemy z czołowymi światowymi dostawcami nowoczesnych technologii.

Dzięki sieci oddziałów zlokalizowanych w największych miastach kraju oferujemy wysoki standard obsługi klientów i optymalne terminy realizacji projektów.

PWPT WASKO Sp. z o.o. ul. Berbeckiego 6 44-100 Gliwice
tel.: (32) 33 25 501 fax: (32) 33 25 505 e-mail: wasko@wasko.pl
www.wasko.pl



Cele i metody oraz organizowanie edukacji terapeutycznej w chorobach przewlekłych – przykład chorych na cukrzycę w Polsce

Prof. zw. dr hab. med. Jan Tatoń

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii AM w Warszawie

Edukacyjne przygotowanie pacjenta do intensywnego leczenia można określić za pomocą celów, jakie ma ono spełnić.

Są to:

- przekazanie wiedzy, umiejętności i motywacji psycho – emocjonalnej, które umożliwią bliską i partnerską interakcję pacjenta i lekarza w prowadzeniu zintensyfikowanego leczenia cukrzycy,
- przeciwdziałanie lękowi, znużeniu, depresji, frustracji i zagubieniu przez wykształcenie nawyku aktywnego podejścia do problemów związanych z leczeniem cukrzycy,
- zwiększenie psychicznej odporności pacjenta przez uświadomienie mechanizmów zjawisk związanych z chorobą, wyzwolenie kreatywności w stosunku do siebie i otoczenia i emancypację społeczną,
- zbudowanie i wzmocnienie psychoterapeutycznego kontaktu chorego „z sobą samym” i z otoczeniem, nastawienie altruistyczne zamiast egoistycznego,
- umożliwienie podejmowania zadań ważnych z punktu widzenia jakości życia, osiąganie poczucia autonomii i odpowiedzialności.

Opisanie edukacji chorego na cukrzycę za pomocą tych 5 zadań, jakie ma ona spełniać wskazuje, że oprócz celów operacyjnych, umożliwiających ciągłe i skuteczne działanie kontrolujące cukrzycę, edukacja powinna powodować wytworzenie nowych wartości osobowościowych i moralnych. Stanowi wtedy sposób na pełną, obiektywną i subiektywną adaptację do faktu chorowania na cukrzycę. Dzięki odpowiednio prowadzonej edukacji można uzyskać pożądaną postawę pacjenta, co jest warunkiem uzyskania jego racjonalnych, partnerskich zachowań w procesie intensywnego leczenia (1, 2).

Formowanie programu

Rozpoczęcie edukacji chorego musi wiązać się z zasadniczym pytaniem o praktyczny cel, który chce się osiągnąć. Jest on nieco inny w każdym przypadku cukrzycy. Mając

stale w pamięci długą zazwyczaj listę praktycznych priorytetów, nie należy przy ustalaniu programu dążyć do uwzględnienia obrazu całości problematyki; edukację należy indywidualnie różnicować.

Zarys szczegółowego programu (planu) przedstawia tab. 1.

Partnerski stosunek między lekarzem i pacjentem – warunek intensyfikacji leczenia

Cukrzyca typu 1 wymaga długich lat aktywnego leczenia, zmusza chorych do regularnych kontaktów z różnymi, zmieniającymi się osobami z zespołu terapeutycznego. Ciężar procesu leczenia zostaje w dużej mierze przeniesiony na barki chorego i jego rodziny, gdyż tylko sam chory, dzięki samoobserwacji i samokontroli oraz umiejętnej analizie codziennie zbieranych informacji, zdolny jest powiększyć jego skuteczność. W tej sytuacji warunkiem skuteczności działania staje się wykształcenie silnych mechanizmów motywacyjnych do codziennej realizacji zaleceń lekarskich. Wymogiem podstawowym w uzyskaniu tego typu współpracy chorego jest przekazanie mu właściwego zasobu informacji o chorobie, metodach leczenia, kontroli i samokontroli, o prowadzeniu aktywnego życia i działania w wielu rolach społecznych – w rodzinie lub w środowisku pracy.

W programie nauczania intensywnego leczenia należy uwzględnić (13, 14):

- Konieczność dostarczenia indywidualnie zróżnicowanych informacji dotyczących codziennej samoopieki medycznej, a więc diety, ćwiczeń, leków, samokontrolnych badań domowych, wczesnego rozpoznawania dodatkowych zagrożeń w celu prewencji objawów itd.
- Przekazywanie informacji praktycznych i niezbędnych do realizacji konkretnych zabiegów i działań.
- Konieczność pilnego wysłuchiwania opinii chorych, tak często i tak długo, jak to potrzebne, nie ma bowiem terapii bez dialogu, do którego najlepszym wstępem jest pozytywne nastawienie lekarza na odbiór i wysłuchanie partnera (2, 3).

Tabela 1. Program i plan zajęć z zakresu edukacji terapeutycznej w cukrzycy typu 1 – 5 kolejnych dni

Dzień tygodnia	Plan zajęć
Poniedziałek	<ul style="list-style-type: none"> • Powitanie i omówienie organizacji zajęć • Test wstępny – ankieta • Ogólne wiadomości o cukrzycy • Samokontrola: podstawy teoretyczne i zajęcia praktyczne
Wtorek	<ul style="list-style-type: none"> • Samokontrola – podstawy teoretyczne i zajęcia praktyczne <ul style="list-style-type: none"> – demonstracja suchych testów i glukometrów – wykonanie oznaczeń glukozy we krwi i w moczu – dziennik samokontroli • Dyskusja
Środa	<ul style="list-style-type: none"> • Żywność w cukrzycy <ul style="list-style-type: none"> – podstawy teoretyczne – skład pożywienia, WW*, sztuczne środki słodzące, – zajęcia praktyczne – obliczanie kaloryczności i składu jakościowego posiłków, układanie jadłospisów • Dyskusja
Czwartek	<ul style="list-style-type: none"> • Insulina <ul style="list-style-type: none"> – wiadomości ogólne – preparaty insuliny – rodzaje insulinoterapii, intensywne leczenie, korzyści i ryzyko – kryteria wyrównania cukrzycy – dostosowywanie dawek insuliny – zajęcia praktyczne: strzykawki, peny, nabieranie i mieszanie oraz prawidłowe wstrzykiwanie insuliny, pompy insulinowe • Dyskusja
Piątek	<ul style="list-style-type: none"> • Ostre powikłania cukrzycy <ul style="list-style-type: none"> – hipoglikemia – kwasica ketonowa • Przewlekłe powikłania cukrzycy • Problemy specjalne: ciąża, praca zawodowa itp. • Test końcowy

*WW = posługiwanie się wymiennikami węglowodanowymi

- Właściwy wybór informacji – częstym w praktyce zjawiskiem jest przeładowanie informacjami. Istnieje prawidłowość, że stopień zrozumienia terminologii medycznej przez chorych jest proporcjonalny do czasu trwania cukrzycy, należy jednak zawsze unikać wyrażen niejednoznacznych, niejasnych. Informując, trzeba obserwować chorego, przy pierwszych objawach niezrozumienia u słuchacza, należy wrócić do poprzedniej kwestii, ujmując ją jaśniej.

Pamiętać należy, że lekarz mówi do chorego nie po to, by zdobyć jego podziw, lecz by być zrozumianym.

Program edukacji kształtuje się w zależności od charakteru pacjenta, jego choroby, winien więc być zindywidualizowany. Podstawowym celem jest nauczenie działań, które w leczeniu pacjenta są niezbędne. W prowadzeniu zintensyfikowanego leczenia cukrzycy jest ich wiele – samokontrola, prowadzenie dziennika samokontroli, praktykowanie prozdrowotnego stylu życia, techniczne aspekty podawania i regulacji dawek insuliny, sytuacje nadzwyczajne itd. Zależy również od uwzględnienia w programie nauczania cukrzycy indywidualności pacjenta.

Przygotowując plan nauczania, należy także określić stosunki socjalne, a więc rodzinne, poziom wykształcenia chorego i rodziny, warunki materialne i mieszkaniowe, sytuację życiową, a także oddziaływanie tych czynników na proces leczenia.

Wyniki badań zajmujących się analizą związku między ilością i jakością wiedzy o chorobie a jakością kontroli tej choroby przez pacjentów nie są jednoznaczne. Stosuje się różne techniki porównawcze, badając zarówno parametry metaboliczne, np. – glikemię, hemoglobinę glikowaną, jak i socjologiczne, np. częstość i długość hospitalizacji, obserwację chorobową, osiągnięcia zawodowe, społeczne. Wykazano istnienie zarówno dodatnich, jak i negatywnych relacji.

Można wyliczyć kilka okoliczności ważnych dla uzyskania współpracy chorych. Skuteczny program pedagogicznego działania dla intensywnej terapii wymaga przekonania o jego celowości ze strony chorego: pacjent powinien z zaufaniem akceptować metody działania nakreślone przez lekarza. Wielu pacjentów z różnych względów nie współpracuje właściwie z lekarzem. Mimo iż prawie wszyscy pacjenci z cukrzycą typu 1 akceptują konieczność insulino-

terapii, to jedynie nie więcej aniżeli 50 proc. realizuje ją prawidłowo. Jeszcze mniej, bo poniżej 20 proc., stosuje prawidłowo zalecenia dietetyczne.

Planując nauczanie chorych, należy mieć stale w pamięci, że:

- zdolność do zapamiętywania informacji u pacjentów nie jest wielka, na ogół są zdolni do powtórzenia już 5 min po wizycie jedynie połowy informacji, jakie otrzymują od lekarza,
- jedynie 1/3 informacji medycznych otrzymywanych w czasie pierwszej wizyty jest dobrze zapamiętana,
- dostarczenie informacji ogólnych (np. o koncepcji choroby) nie powoduje zwiększenia zdolności chorego do prawidłowego współdziałania z lekarzem,
- bardzo wielu pacjentów nie rozumie wyrażen medycznych (np. system wymienników, podaż płynów, porcja moczu, elektrolity itp.) – powstaje problem nie tylko jakości treści, ich zakresu, ale również języka.

Dodatkowo wykazano, że wiedzę, którą chorzy otrzymują podczas programowych zajęć prowadzonych w klinice i poradni, pamiętają jeszcze po 8–12 mies., natomiast szybciej zanika pozytywny wpływ nabytych informacji i umiejętności na zachowanie zdrowotne, szczególnie w zakresie nawyków żywieniowych, techniki wstrzykiwania insuliny, pielęgnacji stóp i użębienia. Pacjenci starają się tłumaczyć pogorszenie wyrównania metabolicznego nie tyle rozluźnieniem samokontroli, ile okolicznościami zewnętrznymi, np. brakiem stabilizacji rodzinnej koniecznej do prawidłowego prowadzenia diety, zbyt krótkim czasem trwania poprzedniego szkolenia itp.

Postępowanie pedagogiczne personelu medycznego powoduje, że chory staje się postacią centralną zespołu leczącego. Jego problemy bezpośrednio kształtują działania lekarza, pielęgniarki, dietetyczki, psychologa i interakcje między tymi osobami (6, 12). Działania w zespole leczącym przenikają się znacznie w zakresie kompetencji, tworząc jedną całość, dlatego zespół taki powinien przynajmniej raz w tygodniu omawiać aspekty pedagogiczne pracy. Informacje o chorobie przedstawia się tak, aby uzyskać racjonalną, długotrwałą motywację; mało pożyteczne są krótkie stany pozytywnej motywacji lub też nadmierna, ale przemijająca motywacja, np. do samokontroli.

Edukacja zdrowotna w kontroli zaburzeń psychoemocjonalnych u chorych na cukrzycę

Stany emocjonalne można podzielić na:

- nastroje – emocje o nieznacznym nasileniu i często długim (dni, tygodnie) okresie trwania, np. dobre lub złe samopoczucie, nastrój pozytywny, abnegacja,
- wzruszenia – emocje nagłe i krótkie, skojarzone z reguły z neurovegetatywnymi odczynami, np. zadowolenie, żal,

- bardzo silne, nagłe emocje, z wyraźnymi zmianami zachowania, myślenia i odczynami neuro-vegetatywnymi, np. gniew, złość, uznanie, lęk.

Edukacyjne i psychoterapeutyczne podejście do zmian emocjonalnych powodowanych przez cukrzycę może je racjonalizować dla lepszej jakości leczenia.

Pacjent ze świeżo rozpoznaną cukrzycą to z reguły człowiek głęboko zaniepokojony o życie, o plany, losy rodziny, zawodu, o przyszłość. Zawsze pragnie widzieć w lekarzu osobę, która nie tylko rozumie biologię choroby, ale także jest w stanie rozwiązywać jego problemy emocjonalne i społeczne. Posiada i potrafi wiedzę z tego zakresu praktycznie wykorzystać. Polepsza to adaptację chorego do jego zadań, np. do nowej roli, zapobiega reakcjom nerwicowym i negatywnym psychofizjologicznym wpływom na wyniki leczenia. Dochodzi wtedy do pozytywnej regulacji w strukturze i funkcji osobowości pacjenta (4, 5, 6, 12).

Lekarz zawsze powinien dążyć do ustalenia wiodących cech osobowości pacjenta, w celu ich wykorzystania w praktyce leczniczej.

Należy więc zawsze wiedzieć (4, 6, 13):

- do czego pacjent dąży,
- czy umie określić podstawowe cele życiowe i lecznicze,
- czy umie zrezygnować z doraźnych przyjemności, aby zrealizować odległy główny cel,
- czy odczuwa motywację i zna sposoby osiągnięcia celu,
- jaka jest rzeczywista sprawność jego działania,
- czy potrafi kontrolować pobudzenia emocjonalne związane z chorobą,
- jak zachowuje się w sytuacjach dodatkowego stresu,
- czy dąży do podejmowania zadań trudnych, czy też łatwo się wycofuje,
- czy skupia się na wykonywaniu istoty zadania, czy tylko na zewnętrznym obrazie (jak wypadnie) wykonywania zadań, powstającym w oczach innych ludzi,
- czy ludzi, przedmioty i wydarzenia ocenia tylko z pozycji własnych interesów i korzyści, czy też dostrzega potrzeby innych i angażuje się w ich realizację, czy sprawnie przystosowuje się do zmian zachodzących w bliższym i dalszym środowisku społecznym,
- czy zachowanie przed chorobą i obecnie w podobnych sytuacjach byłoby zbliżone?

W zakres osobowości wchodzi także przekonania, a więc osobiste, zabarwione emocjonalnie opinie, poglądy, także opinie bardziej zobiektywizowane i podstawy, a więc trwała gotowość do reagowania w określony sposób, predyspozycja do określonych zachowań. Są to mechanizmy widzenia siebie i świata. Oczywiście, ulegają one przemianom. Osobowość jest strukturą dynamiczną. Zmienia się w wyniku integrowania, a więc scalania różnych poznawczych i emocjonalno-motywacyjnych mechanizmów, regulujących sto-

sunek jednostki do siebie, choroby, zdrowia i do otoczenia oraz kontrolę własnego działania.

W programach edukacji terapeutycznej dąży się do przeobrażeń osobowości, do jej wzmocnienia. Tworzy się w ten sposób skuteczniejszą terapeutycznie postawę życiową wobec cukrzycy.

Wdraża się postawę, którą można określić następująco:

- Nie lękaj się.
- Umiejętnie radź sobie ze stresem spowodowanym cukrzycą. Możesz cukrzycę skutecznie opanować, zniwelować jej szkodliwy wpływ, osiągnąć cele leczenia, jeśli będziesz inwestować w swoje zdrowie, w zapobieganie i leczenie;
- Możesz do tego celu się przyczynić przez edukację terapeutyczną, prowadzenie samokontroli; staranność, wytrwałość i cierpliwość w realizacji zaleceń leczniczych, lojalność wobec siebie, Twojego zespołu leczącego, rodziny, przyjaciół, a także przez odwagę i uzasadnioną nadzieję.

Zwiększanie odporności psychospołecznej pacjenta

Skuteczność leczenia cukrzycy zawsze zależy od zachowań i działań pacjenta – dziecka, młodzieży, a później dorosłego już człowieka; łączy się więc z charakterem jego sylwetki psychofizycznej. Kształtowanie osobowości odbywa się pod ciągłym naporem faktów istnienia ciężkiej choroby, wpływu zmniejszającej się roli w rodzinie, szkole, grupie rówieśniczej, środowisku pracy i społeczności. Jest interesujące, że wpływ tych faktów może wzbogacać osobowość, pogłębiać i doskonalić etyczny i moralny stosunek do świata i ludzi. Może być jednak inaczej (5, 8, 10, 11).

Dobra kontrola przy obecnie stosowanych metodach leczenia zawsze pojawia się jako wynik celowych zachowań lub prozdrowotnego stylu życia, który chory na cukrzycę realizuje stale i wszędzie, na co dzień, w pracy, w czasie rekreacji. Jest to rutyna postępowania dotycząca programu dnia i dłuższych okresów, a w praktyce diety, wstrzyknięć insuliny, samokontroli metabolicznej. Jej powodzenie w praktyce warunkuje kondycję chorego, jego zdrowie, a więc możliwość wzbogacenia życia i osobowości, jego normalizacji oraz realizację pożądaných wartości i celów życiowych, intelektualnych, emocjonalnych, społecznych i materialnych. Zespół leczący chorego na cukrzycę typu 1 musi więc dysponować umiejętnością interwencji w styl życia i w formowanie prozdrowotnej osobowości.

Jak wynika z przeglądu problemów psychospołecznych rodzących się z faktu zachorowania na cukrzycę typu 1, u osób tych istnieje konieczność zwiększenia psychicznej odporności na stres.

Można wymienić następujące sposoby oddziaływania:

- przekazanie chorym konstruktywnych schematów poznawczych, umiejętności i motywacji do działania na rzecz celów leczniczych. Są to programy edukacji zdrowotnej, samokontroli, rehabilitacji, samopomocy i inne,
- wytworzenie w strukturze myślenia chorych dominujących idei związanych z głównymi celami żywymi i leczniczymi,
- ukierunkowanie regulacji osobowości na stronę społeczną, wytworzenie gotowości do dodania odwagi innym,
- nastawienie zadaniowe motywacji.

Tak więc w zakresie działań poznawczych należy dążyć do rozwiązania takich zadań, jak:

- zrozumienie choroby, jej objawów i celów leczenia;
- wyuczenie się zabiegów służących leczeniu: wstrzyknięć, testowań, sporządzania diety itp.;
- ocena ograniczeń życiowych narzuconych przez chorobę;
- wytworzenie postawy pozytywnej akceptacji dla powyższych potrzeb – także wśród członków rodziny;
- potrzeby wytrenowania w realizacji reżimu leczniczego, w spełnianiu roli leczniczej, asymilacja zachowań leczniczych przez członków rodziny;
- wytworzenie korzystnego i stabilnego stosunku chorego i rodziny z fachowymi, medycznymi opiekunami.

Szkoła dla chorych na cukrzycę

Edukację chorych na cukrzycę można prowadzić w różny sposób (7, 9, 11). Jak już wcześniej wspomniano, może to być:

- – edukacja indywidualna:
 - bez strukturalnego podejścia, wyrywkowa, niepełna, przypadkowa, np. w wyniku uzyskania informacji o cukrzycy w czasie wizyty u lekarza, a także z prasy, radia, telewizji, od innych chorych,
 - ze strukturą programową, bardziej pełna, ale nie zawsze właściwa, np. w wyniku samodzielnego przyswajania wiedzy z dobrze przygotowanego, kompleksowego poradnika dla chorych na cukrzycę,
- edukacja grupowa, na ogół w małych, 6–10-osobowych grupach pacjentów dobranych wg wieku, cech psychospołecznych i medycznych, charakterystyki choroby, celów i metod leczenia. Edukacja ta może być prowadzona w sposób strukturyzowany. Oznacza to, że pacjent odbywa logicznie uporządkowane wg całościowego planu zajęcia uczęszczając do „szkoły dla osób z cukrzycą”. Jest to jedna z najbardziej efektywnych form edukacji. Umożliwia ona:

- przygotowanie chorych na cukrzycę, ich rodzin oraz najbliższego otoczenia do skutecznej i sprawnej realizacji samokontroli i samoopieki w leczeniu choroby,
- upowszechnienie bardziej intensywnych i skutecznych metod leczenia cukrzycy oraz stworzenie warunków dla praktycznego wdrażania postępu do praktyki codziennego leczenia chorych,
- stworzenie pełnych warunków do zapobiegania ostrym i przewlekłym powikłaniom cukrzycy, jak również zapobieganie cukrzycy typu 2 w rodzinach chorych,
- osiąganie konkretnych efektów oszczędnościowych dla instytucji opieki zdrowotnej i samych chorych.

Nauczanie – w szkole z reguły prowadzi zespół złożony z lekarzy, pielęgniarek, dietetyczki, psychologa, pedagoga. Formy edukacyjne obejmują dyskusje w małych grupach, techniki metaplan, panele, burze mózgów, inscenizacje, demonstracje i doświadczenia samokontrolne.

Pedagogika zdrowotna w cukrzycy sięga głęboko, jest fundamentem procesu terapeutycznego – szczególnie o intensywnym charakterze – podobnie jak w innych chorobach przewlekłych – ma przeobrazić hierarchię wartości egzystencjonalnych i wzbogacić osobowość pacjenta tak, aby zbudować nową motywację do pełnego stosowania w codziennym życiu zdobyczy technicznych i organizacyjnych do celów zapobiegawczych i leczniczych. Pacjent zyskuje wtedy uzasadnioną autonomię w swoich decyzjach leczniczych i staje się dobrym partnerem zespołu leczącego.

Literatura

1. Ajzen I., Fishbein M. Understanding Attitudes and Predicting Social Behaviour. Englewood Cliffs N. J.: Prentice Hall, 1980.
2. Balint M. The Doctor, his Patient and the Illness. London: Pitman, 1957.
3. Bott U., Jorgens V., Grusser M. et al. Predictors of glycaemic control in Type 1 diabetic patients after participation in an intensified treatment and teaching programme. Diabetic Med. 1994, 11, 362.

4. Bradley C. Handbook of Psychology and Diabetes. Chur, Switzerland: Harwood Academic Publishers, 1994.

5. Close H., Davies A. G., Goodyer I. M.: Emotional difficulties in diabetes mellitus. Arch. Dis Child 1986, 61, 337.

6. Day J. L., Dodmer C. W., Dunn O. M. Development of a questionnaire identifying factors responsible for successful self-management of insulin-treated diabetes. Diabetic Med. 1996, 13, 564.

7. Day J. L., Rayman G., Hall L., Davies P. 'Learning Diabetes' a multi-media learning package for patients, carers and professionals to improve chronic disease management. Med. Inform 1997, 22, 91.

8. Griffiths R., Jayasuriya R., Jamieson M.: Development of a patient-generated quality of life measure for non-insulin dependent diabetes. Australian Diabetes Educators Association Annual Scientific Meeting, 1997, Canberra.

9. Groen J. J., Pelsers H. E. Newer concepts of teaching, learning and education and their application to the patient-doctor cooperation in the treatment of diabetes mellitus. Ped. Adolesc Endocrinol 1982, 10, 168.

10. Hornquist J. i wsp.: Type II diabetes and Quality of life. A review of the literature. PharmacoEconomics, 1995, 8 (Suppl. 1), 12.

11. Padgett D., Mumford E., Hynes M., Carter R.: Meta-analysis of the effects of educational and psychosocial interventions in management of diabetes mellitus. J. Clin. Epidemiol. 1985, 10, 1007.

12. Thompson G. H., Sunol R.: Expectations as determinants of patient satisfaction: concepts, theory nad evidence, Int. J. Qual Health Care. 1995, 7, 127.

13. Tatoń J., Czech A.: Podręcznik edukacji terapeutycznej, W-wa, PWN, II wyd., 1999.

14. Tatoń J. Czech A. (red.): 2001, Diabetologia, t. I i II, PZWL Warszawa.

NOMINACJE

**16 stycznia 2004 r. Prezydent RP nadał
tytuł naukowy profesora nauk medycznych**

Joannie Matuszkiewicz-Rowińskiej
z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrologii AM

**17 marca 2004 r. Prezydent RP nadał
tytuł naukowy profesora nauk medycznych**

Ryszardowi Gellertowi
z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrologii AM

Prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

Prof. dr hab. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska urodziła się w 1951 roku w Warszawie. Po ukończeniu Liceum Ogólnokształcącego im. Joachima Lelewela w Warszawie, studiowała w latach 1970-76 na I Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie, uzyskując dyplom z wyróżnieniem. Po studiach rozpoczęła pracę w Klinice Chorób Wewnętrznych pod kierunkiem Pana Prof. dr hab. med. Alfreda Sicińskiego, następnie przemianowanej na Katedrę i Klinikę Chorób Wewnętrznych i Nefrologii i prowadzonej przez Pana Prof. dr hab. med. Kazimierza Ostrowskiego, zajmując stanowiska asystenta, starszego asystenta, wykładowcy, adiunkta i – od 1999 – profesora nadzwyczajnego. W 1984 roku uzyskała stopień specjalisty II stopnia z chorób wewnętrznych, w roku 1990 specjalisty nefrologa, a w 1999 roku specjalisty z zakresu medycyny rodzinnej.

W 1989 roku obroniła pracę doktorską pt.: *„Leczenie uderzeniowymi dawkami sterydów chorych z ostrą fazą nefropatii toczniowej przebiegającej z niewydolnością nerek”*, której promotorem był Prof. dr hab. med. Alfred Siciński.

W 1993 roku, uzyskała tytuł dr habilitowanego nauk medycznych, na podstawie dorobku naukowego i pracy pt.: *„Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc w mocznicy za pomocą kalcytoniny i metabolitów witaminy D₃”*, której opiekunem był Prof. dr hab. med. Kazimierz Ostrowski.

Działalność zawodowa

W latach 1983-1991 pełniła w Klinice funkcję ordynatora Ośrodka Dializ, następnie w latach 1992-2002 ordynatora oddziału klinicznego i od października 2002, ponownie ordynatora Ośrodka Dializ. Od 2003 roku jest konsultantem regionalnym dla Mazowsza ds. nefrologii.

Działalność dydaktyczna

Obejmowała ona:

- szkolenie studentów, seminaria, wykłady, przyjmowanie egzaminów,
- szkolenie stażystów podyplomowych z chorób wewnętrznych, rezydentów z medycyny rodzinnej, lekarzy specjalizujących się w dziedzinie chorób wewnętrznych, nefrologii, a także szkolenie przyszłych kierowników ośrodków dializ w zakresie dializoterapii,
- wykłady na kursach podyplomowych, atestatycznych z chorób wewnętrznych i nefrologii, organizowanych przez CMKP, AM,
- wykłady na konferencjach naukowo-szkoleniowych organizowanych przez Towarzystwo Internistów Polskich, Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, Towarzystwo Medycyny Rodzinnej.

- Udział w komisjach egzaminacyjnych na I i II stopień z zakresu chorób wewnętrznych, udział w ogólnopolskiej komisji egzaminacyjnej z zakresu nefrologii.
- Opracowanie ogólnopolskiego programu szkoleniowego dla lekarzy rodzinnych z zakresu osteoporozy i przeszkolenie wykładowców regionalnych (2002).
- Organizacja i prowadzenie internetowego programu konsultacyjno-dydaktycznego dla lekarzy rodzinnych i lekarzy chorób wewnętrznych (od 2001).
- Współudział w organizacji 8 wyjazdowych konferencji szkoleniowych, akredytowanych przez Towarzystwo Internistów Polskich, dotyczących wybranych problemów internistycznych (2003-2004)

Była opiekunem specjalizacji z zakresu nefrologii 11 osób, z zakresu chorób wewnętrznych 10 osób.

Działalność naukowa

1. Publikacje i doniesienia zjazdowe

Publikacje 93 (70 po habilitacji)

Prace oryginalne 43, poglądowe 36, opisy przypadku 3, rozdziały w podręcznikach i skryptach 10, ogólnopolski program szkoleniowy z zakresu osteoporozy – 1

Prace w językach kongresowych 12, w czasopismach objętych listą filadelfijską 6.

Impact Factor 11.14, Index Copernicus 327, Punkty KBN 689, liczba cytowań 28.

Doniesienia zjazdowe 105, w tym 15 przed habilitacją i 90 po habilitacji (36 na zjazdach międzynarodowych).

2. Naukowe tematy badawcze:

1. Projekt badawczy KBN (kierownik projektu): „Substytucyjne leczenie estrogenami kobiet dializowanych z powodu przewlekłej mocznicy” (1995-1997).

2. Projekt badawczy KBN (kierownik projektu): „Ocena antymiażdżycowego wpływu farmakologicznych dawek alfa-tokoferolu u chorych dializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek” (2001-2003).

3. Projekt badawczy KBN (główny wykonawca): „Ocena mineralizacji żuchwy w rozwoju człowieka oraz w patologii u pacjentów po przeszczepieniu nerki allogenicznej pobranej ze zwłok” (2000-2002).

4. Projekt własny AM (kierownik projektu): „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc w mocznicy za pomocą aktywnych metabolitów witaminy D₃” (1992-1994).

5. Projekt własny AM (kierownik projektu): „Gospodarka żelazem u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczoną powtarzanymi hemodializami” (1995-1997).

6. Projekt własny AM (kierownik projektu): „Zaburzenia gospodarki lipidowej w przewlekłej niewydolności nerek a

ryzyko choroby wieńcowej” (1998-2000).

7. Projekt własny AM (kierownik projektu): „Badania nad związkiem pomiędzy wyniszczeniem, miażdżycą a stanem zapalnym u chorych przewlekle dializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek” (2001-2003).

3. Główne kierunki badań i osiągnięcia w pracy naukowej

Główne kierunki badań:

1. Leczenie nefropatii toczniowej.
2. Diagnostyka i leczenie osteodystrofii nerkowej.
3. Zaburzenia metabolizmu żelaza u chorych przewlekle dializowanych.
4. Zaburzenia w obrębie układu rozrodczego u kobiet przewlekle dializowanych.
5. Postęp miażdżycy w schyłkowej niewydolności nerek.

Współpraca naukowa i osiągnięcia w pracy naukowej

1. Klinika Endokrynologii Ginekologicznej i Katedry Płodności i Ginekologii AM w Warszawie – cykl prac poświęconych zaburzeniom w zakresie osi podwzgórze-przysadka-gonady, zmianom patomorfologicznym endometrium i zaburzeniom seksualnym u kobiet w wieku rozrodczym dializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek. Pierwsza na świecie ocena wpływu stosowania estrogeno-progestagenowej hormonalnej terapii zastępczej na układ płciowy i gęstość minerału kostnego u kobiet w okresie rozrodczym z niedoborem estradiolu, przewlekle dializowanych.

2. Zakład Immunologii Klinicznej Instytutu Transplantologii i Zakład Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii – realizacja projektu badawczego KBN: „Ocena antymiażdżycowego wpływu farmakologicznych dawek alfa-tokoferolu u chorych dializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek” (współwykonawcy: Prof.dr hab.med. Andrzej Górski, Prof. dr hab. med. Hanna Wehr) – w grudniu 2003 zakończono badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, obecnie analiza wyników.

3. Division of Nephrology of Queens University, Kingston, Ontario Canada – badania nad wyborem metody dializacyjnej u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. „Comorbidity in patients starting Peritoneal Dialysis and Hemodialysis in Canada and Poland” – w trakcie realizacji.

4. Ośrodki Dializ w Szpitalu Praskim, Szpitalu Urazowym w Warszawie, Wołominie, Radomiu i Płocku – wieloosrodkowe badania pod kierunkiem Kliniki dotyczące:

- Różnych metod leczenia wtórnej do mocznicy nadczynności przytarczyc, w tym: wprowadzenie oryginalnej metody skojarzonego leczenia kalcytoniną i uderzeniowymi dawkami aktywnych metabolitów witaminy D₃ (1989 – 92); pierwsza w Polsce szeroka

ocena doustnego leczenia pulsacyjnego aktywnymi metabolitami witaminy D₃ (1989-96); oraz – opracowanie nowego wariantu leczenia uderzeniowymi dawkami aktywnych metabolitów witaminy D₃, stosowanymi raz w tygodniu (1992-94).

- Przydatności absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnym źródle energii (DEXA), a także niektórych badań biochemicznych w diagnostyce osteodystrofii nerkowej i ocenie skuteczności jej leczenia u chorych we wczesnych stadiach niewydolności nerek oraz przewlekle dializowanych (1989 – 96).
- Problematyki niedokrwistości i gospodarki żelazem u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych powtarzanymi dializami, w tym: wieloczynnikowa ocena leczenia niedokrwistości za pomocą małych dawek podskórnej ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny (rHuEpo) (1990 – 92); ocena przydatności klinicznej poszczególnych testów diagnostycznych, zarówno w podstawowej diagnostyce, jak i w monitorowaniu leczenia preparatami żelaza oraz przewidywaniu na nie odpowiedzi erytropoetycznej; opracowanie oryginalnego indeksu ZPP/logSF, odzwierciedlającego użyczenie żelaza w prekursorach erytrocytów i jednocześnie jego zasoby.
- Czynności układu rozrodczego w schyłkowej niewydolności nerek
- Patogeneza miażdżycy i jej związki ze stanem zapalnym, stresem oksydacyjnym i zaburzeniami czynności śródbłonna naczyniowego w przewlekłej niewydolności nerek (dwie rozprawy doktorskie na ukończeniu).

5. Zakład Chirurgii Stomatologicznej Instytutu Stomatologii AM w Warszawie – współudział w realizacji zakończono w ubiegłym roku, projektu KBN „Ocena mineralizacji żuchwy w rozwoju człowieka oraz w patologii u pacjentów po przeszczepieniu nerki allogenicznej pobranej ze zwłok”, a także w badaniach dotyczących analizy radiometrycznej szczęk oraz parametrów metabolizmu kości w przebiegu osteodystrofii nerkowej.

6. Oddział Dializ w Wołominie – współudział w badaniach czynności osi podwzgórze – przysadka – tarczyca i konwersji obwodowej hormonów tarczycy.

4. Nagrody naukowe

1989 – Nagroda naukowa indywidualna II stopnia Rektora AM w Warszawie za badania nad leczeniem gwałtownie postępującej nefropatii toczniowej pulsacyjnymi dawkami sterydów nadnerczowych.

1994 – Nagroda naukowa indywidualna I stopnia Rektora AM w Warszawie za cykl prac dotyczących postępów nefrologii.

1997 – Nagroda naukowa zespołowa I stopnia Rektora AM w Warszawie za cykl badań dotyczących różnych metod leczenia aktywnymi metabolitami witaminy D₃.

2000 – Nagroda naukowa zespołowa I stopnia Rektora AM w Warszawie za prace dotyczące diagnostyki i leczenia osteodystrofii nerkowej.

2003 – Nagroda naukowa zespołowa II stopnia Rektora AM w Warszawie za cykl badań poświęconych problematyce kostnej.

5. Członkostwo towarzystw naukowych i innych organizacji

- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne – od 1990 roku
- Polskie Towarzystwo Transplantacyjne – od 1999 roku
- European Dialysis and Transplant Association – od 1992 roku
- International Society of Nephrology – od 1995 roku
- American Society of Nephrology – od 1999 roku
- 1990 – 1998 – Sekretarz Komisji Nefrologicznej Komitetu Patofizjologii PAN
- Członek Rady Naukowej Nefrologii i Dializoterapii Polskiej,
- Członek Rady naukowej Standardów Medycznych.

6. Recenzent czasopism naukowych

- Nephrology Dialysis Transplantation
- Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej

7. Działalność w zakresie kształcenia młodej kadry naukowej

Doktoraty: 4 ukończone, 2 otwarte

Recenzje doktorskie 10.

Prof. dr hab. n. med. Ryszard Gellert



Prof. Ryszard Gellert ukończył studia w Akademii Medycznej w Warszawie w roku 1978 i od tego czasu nieprzerwanie pracuje na Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Nefrologii (uprzednio Klinika Chorób Wewnętrznych) Akademii Medycznej w Warszawie – początkowo pod kierunkiem Prof. dr hab. n. med. A. Sicińskiego, a obecnie Prof. dr hab. n. med. K. Ostrowskiego. Specjalizował się w zakresie nefrologii, chorób wewnętrznych oraz medycyny rodzinnej. W latach 1999-2002 był Konsultantem Wojewódzkim w dziedzinie Nefrologii.

Badaniami naukowymi w dziedzinie nefrologii Prof. R. Gellert zajmował się już w czasie studiów. Za udział w pracach zespołu Prof. dr hab. n. med. J. Sadowskiego badającego rolę nerwów nerkowych w regulacji wydalania sodu przez nerki otrzymał nagrodę zespołową sekretarza naukowego PAN. Po rozpoczęciu pracy w Klinice Chorób Wewnętrznych w roku 1978 poświęcił się przede wszystkim badaniom nad poprawą jakości życia pacjentów dializowanych – opublikował prace na temat patofizjologicznych podstaw najczęstszych powikłań hemodializ. Szczególne znaczenie ma odkrycie przez Prof. R. Gellerta, jednocześnie z, i niezależnie od de Vries, zjawiska powiększania się przestrzeni wewnątrzkomórkowej w odpowiedzi na hipowolemię oraz opracowanie sposobu jej minimalizacji. Wdrożenie wyników tych badań do praktyki klinicznej pozwoliło 2,5-krotnie zmniejszyć częstość występowania powikłań hemodializ. Otrzymał za to w Wenecji w roku 1993 wyróżnienie Międzynarodowego Towarzystwa Jakości w Medycynie za najlepsze doniesienie z krajów centralnej i wschodniej Europy.

Pojawienie się komputerów osobistych i rozwój internetu skłoniły Prof. Gellerta do wdrożenia badań nad klinicznymi zastosowaniami informatyki – powstały liczące się prace, publikacje i pionierskie opracowania systemów eksperckich i dydaktycznych, a Klinika stała się pierwszym w Polsce oddziałem przystosowanym całkowicie do pracy, i współpracy, w systemie elektronicznym („paperless department”).

Wykładnikiem znaczenia osiągnięć naukowych, klinicznych i informatycznych Prof. R. Gellerta było wygranie przez niego międzynarodowego konkursu na stanowisko Dyrektora Rejestru Dializ Europejskiego Towarzystwa Nefrologicznego – europejskiej placówki naukowej w Londynie. Z tego okresu (1996-1998) pochodzą ważne dla nefrologii prace epidemiologiczne, w tym przede wszystkim poświęcone nowotworom u dializowanych i leczeniu niedokrwistości w okresie przeddializacyjnym. Jako Dyrektor Rejestru ERA-EDTA Prof. R. Gellert zapoczątkował współpracę naukową z podobnymi organizacjami w Japonii, Kanadzie, USA i Australii. Za zasługi w tworzeniu portugalskiego rejestru nefrologicznego otrzymał tytuł członka honorowego Portugalskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Opierając się na ówczesnych doświadczeniach i wynikach analiz Prof. R. Gellert opracował, po powrocie do Polski w roku 1998, i wdrożył regionalny program zapewnienia miejsc dializacyjnych dla wszystkich potrzebujących, będący częścią stworzonego przez niego programu prewencji schyłkowej niewydolności nerek. Elementy tego ostatniego programu stały się obecnie dostępne w całym kraju. W sumie Prof. R. Gellert opublikował 72 prace o łącznej wartości Impact Factor 55,260. Dotychczas były one cytowane 247 razy.

Działalność naukowa Prof. R. Gellerta ściśle wiąże się z praktyką kliniczną i działalnością na rzecz Kliniki, Uczelni i środowiska. Prof. R. Gellert jest sprawnym organizatorem – stworzył pracownię nefrologii doświadczalnej, unowocześnił oddział dializ i wyposażył go, głównie ze środków pozabudżetowych, stworzył oddział dializ otrzewnowych, unowocześnił metodykę zarządzania stacją dializ, tak że stała się najbardziej wydajną w Polsce przy zachowaniu najwyższej jakości usług. Rozwiązania te zostały powielone w wielu ośrodkach dializ w kraju. Prof. R. Gellert w latach 1994-1996, jako Przewodniczący Rektorskiej Komisji do spraw Informatyzacji stworzył podstawy uczelnianej sieci komputerowej, zdobył środki na przyłączenie Uczelni do internetu i przyczynił się do powstania Zakładu Informatyki Medycznej. Obecnie jest Przewodniczącym Uczelnianej Komisji Wyborczej oraz wiceprzewodniczącym Oddziału Warsza-

wsko-Łódzkiego Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, członkiem Europejskiego Towarzystwa Nefrologicznego (ERA-EDTA), Międzynarodowego Towarzystwa Nefrologicznego (ISN), Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Towarzystwa Internistów Polskich.

Oprócz pracy naukowej, organizacyjnej i diagnostyczno-leczniczej Prof. R. Gellert zajmuje się nauczaniem chorób wewnętrznych i nefrologii studentów naszej Uczelni, również w ramach studiów anglojęzycznych. Włącza się również w prace Koła Naukowego Kliniki. Szczególnie żywą aktywność dydaktyczną wykazuje Prof. R. Gellert w szkoleniu podyplomowym, zwłaszcza w zakresie hemodializoterapii oraz prewencji mocznicy i jej powikłań. Jest w tych dziedzinach uznanym autorytetem i wygłasza wiele wykładów na terenie całego kraju.

KOMUNIKAT

Rankingowe sukcesy AM w Warszawie Pierwsze miejsce dwa razy

Mgr Mariusz Foryś – Rzecznik Rektora AM

Akademia Medyczna w Warszawie zwyciężyła – w kategorii uczelni medycznych – w dwóch prestiżowych rankingach polskich szkół wyższych: *Newsweeka* oraz *Rzeczpospolitej i Perspektyw*.

Pod symptomatycznym tytułem – *Dyplom, który daje pracę*, *Newsweek* (nr 12/2004) ogłosił w marcu wyniki tegorocznego rankingu wyższych uczelni. **W zestawieniu uczelni medycznych pierwsze miejsce zajęła AM w Warszawie.** W rankingu głównym, to jest klasyfikacji wszystkich polskich szkół wyższych, zdecydowanie zwyciężyła **Szkoła Główna Handlowa**; nasza uczelnia uplasowała się na pozycji 25-ej. W grupie uczelni niepaństwowych, najwyżej sklasyfikowano **Polsko-Japońską Szkołę Technik Komputerowych**.

Spośród najbardziej znanych rankingów edukacyjnych, ten publikowany przez redakcję *Newsweeka*, wyróżnia się zastosowaniem jednego tylko kryterium oceny szkół – jest nim ich skuteczność w przygotowaniu absolwentów do zdobycia dobrej pracy.

Bazę dla opracowanej klasyfikacji stanowiły badania ankietowe skierowane do ponad 900 firm i instytucji. Pracownia Badań Społecznych z Sopotu pytała w nich największe polskie firmy o to, kogo najchętniej zatrudniają. Składowe rankingi pokazują też, które uczelnie wykształciły największą liczbę pracowników na stanowiskach kierowniczych i dyrektorskich.

W kilka tygodni później (14 kwietnia 2004), ogłoszono wyniki bodaj najpopularniejszego rankingu szkół wyższych, od kilku lat przygotowywanego wspólnymi siłami przez dziennik „Rzeczpospolita” i miesięcznik edukacyjny „Perspektywy”.



W klasyfikacji wszystkich uczelni, laureatem został Uniwersytet Jagielloński, warszawska Akademia zajęła 8. miejsce, zwyciężając w kategorii uczelni medycznych przed AM w Poznaniu i Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. W porównaniu do wcześniejszego, ten ranking rządzi się innymi prawami – kryteria oceny są 3 składowe, są to: prestiż: 50%, siła naukowa 30% oraz warunki studiowania: 20%.

Odbierając dyplom dla najlepszej polskiej uczelni, Rektor UJ, prof. Franciszek Ziejka, powiedział m. in. „Kluczem do sukcesu jest jakość badań naukowych i procesu edukacyjnego. Jeśli naszym uczelniom nie uda się podnieść na wyższy poziom badań, będą skazane na przeżuwanie tego, co inni wymyślili, nie uzyskają wysokiej pozycji w Europie.

Z kolei dobra dydaktyka zawsze związana jest z osiągnięciami badawczymi uczonych (-)”.

