

BEATA ROSTKOWSKA-NADOLSKA, KRZYSZTOF PREŚ, KRYSTYNA FRĄCZKOWSKA

Zastosowanie 22R-16 α ,17 α -butylidenodioksy-11 β ,21-dihydroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu (22R-bdpd) – wodnego aerozolu donosowego w zapobieganiu i leczeniu polipów nosowych

22R-16 α ,17 α -butylidenodioxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dione (22R-bdpd) – Nasal Water Spray in Prevention and Treatment Nasal Polyposis

Katedra i Klinika Otolaryngologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Wprowadzenie. Jednym z najczęściej stosowanych preparatów w farmakoterapii polipów nosowych jest *budezonid* (22RS-16 α ,17 α -butylidenodioksy-11 β ,21-dihydroksy-1,4-pregnadien-3,20-dion). Preparat jest mieszaniną diaestreoizomerów 22R i 22S w stosunku 1:1, z których izomer 22R ma 2–3-krotnie większą siłę działania przeciwzapalnego niż izomer 22S oraz wykazuje około 2-krotnie większą objętość dystrybucji i 2 razy wyższy klirens osoczowy.

Cel pracy. Przedmiotem badań jest budezonid w którym stosunek diastereoizomerów 22R do 22S wynosi 9 : 1 (22R-bdpd). Należy zaznaczyć, że izomer 22R nie był badany odnośnie do zapobiegania i leczenia polipów nosowych.

Materiał i metody. Badania przeprowadzono u 60 pacjentów, powyżej 18. roku życia, leczonych w Klinice Otolaryngologii AM we Wrocławiu lub ambulatoryjnie w Przychodni Przyklinicznej z powodu nawracających polipów nosa. Chorzy zostali podzieleni na 2 grupy: grupa 1 – chorzy po kilkakrotnej polipektomii nosa, przyjęci do Kliniki Otolaryngologii AM we Wrocławiu w celu polipektomii nosa; leczenie rozpoczynano 2 tygodnie po zabiegu, grupa 2 – 31 chorych z polipami 1° i 2° sięgającymi górnego brzegu małżowiny nosowej dolnej. Badania były przeprowadzone metodą podwójnej ślepej próby. Preparat 22R-bdpd – aerozol wodny – podawano w dawce 400 μ g dziennie przez miesiąc, a następnie 200 μ g dziennie do każdego nozdrza przez 3 miesiące. Po 3 miesiącach złamano kod i zakończono badania z podwójną ślepą próbą. U pacjentów, którzy otrzymywali placebo zastosowano 22R-bdpd.

Wnioski. Preparat 22R-bdpd – aerozol donosowy – pomaga w zapobieganiu i leczeniu polipów nosowych; szczególnie korzystne działanie wykazuje po polipektomiach w zapobieganiu nawracających polipów nosa (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 3, 497–503).

Słowa kluczowe: budezonid R, polipy nosowe.

Abstract

Background. Nasal polyps occur in those patients who have impaired homeostasis of the nasal mucous membrane. The reason of those disturbances is not completely explained. Many reports that have been published recently suggest different factors being involved in the pathogenesis of the nasal-sinusal polyposis (NSP). Surgery is still the most frequent method in NSP treatment. Recurrent nature of NSP provoked development of pharmacological methods of treatment. At present, locally applied steroids are used most frequently. Budesonid R (22R-bdpd) is an inhaled glucocorticosteroid of strong antiinflammatory effect. Chemically is a single active stereoisomer 22R of budesonid.

Material and Methods. A double-blind parallel-group study compared the effect of 22R-bdpd with placebo, in the prophylaxis of nasal polyp recurrence. The study was carried out on the group of 60 patients with nasal polyps, 29 patients after polyps evulsions and 31 patients with small size polyps. In the first group the treatment started 2 weeks after polypectomy. The dosage used was 400 μ g 22R-bdpd daily during first month and next 200 μ g 22R-bdpd daily. After three month the code was broken and the double-blind study was completed. During following 3 months the former placebo group received 22R-bdpd (400 μ g/day).

Results. At every month control the 22R-bdpd treated patients had significantly lower polyp scores than the placebo-treated patients. In the group 1 and 2, in all 22R bdpd treated patients, was found improvement objective nose patency in anterior rhinomanometry. No serious side-effects ascribed to the medication were reported by the patients. **Conclusions.** 22R bdpd water nasal spray demonstrates good clinical effect in prevention and treatment of small size nasal polyps, particularly after polypectomy in prevention of recurrent nasal polyps (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 3, 497–503).

Key words: budesonide R, nasal polyps.

Często nawracające polipy nosowe u tego samego chorego i wynikająca z tego konieczność wielokrotnych zabiegów ich usuwania spowodowały poszukiwanie i wprowadzenie farmakologicznych metod leczenia. W wyniku dotychczasowych badań stwierdzono, że niektóre substancje o budowie steroidowej wykazują działanie hamujące wzrost polipów nosowych [1]. Jednym z najczęściej stosowanych jest budesonid (22RS – 16 α ,17 α -butyліденодиокси-11 β ,21-дihydroksy-1,4-pregnadien-3,20-dion) [2–5]. Preparat ten jest mieszaniną diaastroizomerów 22R i 22S w stosunku 1:1, z których izomer 22R ma 2–3-krotnie większą siłę działania przeciwzapalnego niż izomer 22S oraz wykazuje około 2-krotnie większą objętość dystrybucji i 2 razy wyższy klirens osoczowy. Stereoizometria związków chemicznych jest ważnym czynnikiem wpływającym na ich właściwości biologiczne. Badania nad talidomidem spowodowały konieczność traktowania stereoizomerów jednego związku jako dwóch różnych substancji, dla których prowadzi się oddzielne badania przedkliniczne i kliniczne.

Przedmiotem badań jest budesonid, w którym stosunek diastereoizomerów 22R do 22S wynosi 9 : 1 (22R-bdpd). Należy zaznaczyć, iż izomer 22R nie był badany pod kątem zapobiegania i leczenia polipów nosowych. Preparat ma postać roztworu wodnego, co odróżnia go od innych dostępnych na rynku farmaceutycznym steroidów występujących jako zawiesina wodna.

Celem badań było określenie skuteczności 22R bdpd w leczeniu i zapobieganiu polipów nosowych.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono metodą podwójnej ślepej próby u 60 pacjentów w wieku 36–71 lat, w tym u 47 mężczyzn i 13 kobiet leczonych z powodu nawracających polipów nosa.

Pacjentom podawano 22R-bdpd w roztworze wodnym donosowo w dawce 50 μ g/wziew oraz placebo – taki sam roztwór wodny, lecz bez substancji czynnej.

Preparat składał się z substancji czynnej – 22R-bdpd, stabilizatorów – metylo β -cyklodekstryna

oraz wersenianu dwusodowego, środka konserwującego, izotonizującego oraz wody oczyszczonej.

Przez pierwszy miesiąc stosowano dawkę 2 \times dz. po dwa wziewy do każdego nozdrza, tj. 400 μ g dziennie, a następnie 2 \times dz. po jednym wziewie do każdego nozdrza, tj. 200 μ g dziennie. Po trzech miesiącach złamano kod i zakończono badania z zastosowaniem podwójnej ślepej próby. Następnie u pacjentów, którzy otrzymywali placebo, zastosowano 22R bdpd w dawce 2 \times dz. po dwa wziewy do każdego nozdrza, tj. 400 μ g dziennie przez miesiąc, a następnie 2 \times dz. po jednym wziewie do każdego nozdrza, tj. 200 μ g.

Chorych podzielono na 2 grupy. Grupa 1 – 29 chorych przyjętych do Kliniki Otolaryngologii AM we Wrocławiu w celu leczenia operacyjnego polipów nosa 3°. U wszystkich chorych z tej grupy w przeszłości wykonano 1–6 polipektomii nosa. Do grupy 2 należało 31 chorych z polipami 1° i 2° według skali opisanej przez Lund i Mackay [6]. W tej grupie 18 pacjentów w przeszłości było leczonych operacyjnie 1–7 razy z powodu polipów nosa.

U każdego chorego wykonywano dokładne badanie laryngologiczne przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu. U pacjentów 1 grupy, hospitalizowanych z powodu polipektomii, leczenie rozpoczynano 2 tygodnie po operacji. Pacjenci 2 grupy byli kwalifikowani do leczenia w czasie wizyty kontrolnej – od 3 miesięcy do roku po wykonanych polipektomiach. W 13 przypadkach pacjenci zgłosili się po raz pierwszy w celu rozpoznania. Wszyscy chorzy zgłaszali się do systematycznej kontroli początkowo co 2 tygodnie, następnie co miesiąc. Odbyto w ten sposób 4 wizyty kontrolne, nie licząc pierwszej wizyty. W czasie każdego badania pacjenci byli poddawani badaniu rynologicznemu. Od każdego pacjenta pobierano wymazy z błony śluzowej nosa do badania cytologicznego oraz wykonywano badanie rynomanometryczne przed rozpoczęciem leczenia i po 3 miesiącach stosowania preparatu. Usunięte polipy wysyłano do badania histopatologicznego. Na podstawie tych badań oraz badań cytologicznych określano rodzaj polipów. Do badań kwalifikowano pacjentów z polipami eozynofilowymi. U 26 pacjentów z I grupy podczas zabiegów otwierano zatoki sitowe (u ośmiu techniką endo-

skopową – FESS). U 3 pacjentów zatoki nie były otwierane, ponieważ w badaniu obrazowym nie stwierdzono zmian.

Jako kryterium poprawy klinicznej przyjęto:

1) subiektywną ocenę leczenia przez pacjenta (pacjenci oceniali: drożność nosa, węch, napady kichania i świąd w nosie, bóle głowy oraz obecność wydzieliny według przyjętej skali: 0 – brak danej dolegliwości, 1 – niewielki występujący sporadycznie objaw, 2 – objaw średnio nasilony, 3 – objaw bardzo nasilony;

2) ocenę w przeprowadzanym badaniu rynologicznym i endoskopowym,

3) badanie rynomanometryczne.

Stopień poprawy drożności przewodów nosowych oceniano na podstawie porównania wartości przepływów nosowych w cm^3/s oraz wartości oporów w $\text{Pa}/\text{cm}^3/\text{s}$, przy ciśnieniu 150 Pa w stosunku do wielkości wyjściowych przed leczeniem.

W zależności od uzyskanych wyników przyjęto następującą ocenę:

1. Wynik dodatni:

– grupa 1 – dobra drożność nosa bez obrzęków i patologicznej wydzieliny, napadów kichania i świądu, prawidłowy węch (0), brak polipów w badaniu rynoskopowym i endoskopowym; w badaniu rynomanometrycznym po leczeniu wartości przepływów nosowych większe, a wartości oporów mniejsze.

– grupa 2 – w ocenie subiektywnej objawy określa się w skali – 0 lub 1, zmniejszenie polipów w badaniu rynoskopowym i endoskopowym; w badaniu rynomanometrycznym po leczeniu wartości przepływów nosowych większe, a wartości oporów mniejsze po leczeniu.

2. Wynik pośredni:

– grupa 1 – drożność nieznacznie upośledzona przez obrzęk i/lub wydzielinę patologiczną, występujące napady kichania i świąd nosa (1), brak polipów;

– grupa 2 – niepowiększanie się polipów, objawy oceniane subiektywnie w przyjętej skali o stopniu nasilenia – 1; w badaniu rynomanometrycznym po leczeniu wartości przepływów nosowych oraz oporów podobne do wartości przed leczeniem.

3. Wynik negatywny:

– grupa 1 – obecność polipów, upośledzona drożność nosa a inne oceniane objawy w stopniu nasilenia według przyjętej skali – 2, 3.

– grupa 2 – wzrost liczby i wielkości polipów. W badaniu rynomanometrycznym wartości przepływów nosowych po leczeniu mniejsze w porównaniu z wartościami przed leczeniem. Analizie statystycznej poddano uzyskane wyniki według przyjętego kryterium, a także oddzielnie drożność nosa ocenianą subiektywnie przez pac-

jentów według przyjętej skali oraz drożność nosa obiektywną, ocenianą w rynomanometrii.

Analiza statystyczna była wykonywana za pomocą testu χ^2 Pearsona oraz testu *t*-Studenta. Badania rynomanometryczne wykonywano aparatem Rhinotest MP 500 Allergopharma. Pomiary przeprowadzono przed rozpoczęciem leczenia oraz po 3-miesięcznej kuracji. W grupie 1 początkowy pomiar wykonywano 2 tygodnie po operacji usunięcia polipów.

Wyniki

Wyniki leczenia 22R-bdpd w grupach chorych oraz w grupach kontrolnych przedstawiono w tabeli 1. W grupie 1 po 3-miesięcznej kuracji w 73% (11 pacjentów) uzyskano wynik dodatni. U 4 pacjentów tej grupy (27%) nie stwierdzono polipów, ale obrzęki błony śluzowej i pojawiająca się okresowo wydzielina utrudniały oddychanie przez nos – wynik pośredni. W grupie kontrolnej (14 pacjentów), której podawano placebo po 3-miesięcznej obserwacji u 6 pacjentów (43%) nastąpiło pogorszenie drożności nosa z obrzękiem małżowin i obecnością wydzieliny patologicznej, a u 57% (8 pacjentów) powstały polipy nosowe. W grupie 2 u pacjentów z małymi i średnimi polipami na 16 pacjentów, którym podawano preparat w 75% polipy zmniejszyły się (12 pacjentów) i uzyskano wynik dodatni, w 3 przypadkach natomiast nie powiększyły się – wynik pośredni (18%). W jednym przypadku polipy nieznacznie powiększyły się upośledzając drożność (7%) – wynik negatywny. W grupie kontrolnej (2P) w 27% uzyskano wynik pośredni, polipy nie powiększyły się, ale też się nie zmniejszyły. Obecny był obrzęk i wydzielina utrudniająca oddychanie. W 73% nastąpił wzrost polipów i upośledzenie drożności nosa (wynik negatywny). Różnica w wynikach między grupą chorych leczonych 22R-bdpd i grupą, której podawano placebo była statystycznie istotna ($p < 0,05$).

W grupie 1 (chorzy po polipektomiach) podczas wizyt kontrolnych zarówno pacjenci leczeni 22R-bdpd, jak i placebo początkowo podawali subiektywną dobrą drożność nosa. W miarę upływu czasu w grupie pacjentów, którym podawano 22R-bdpd drożność nosa osiągnęła poziom 0 i utrzymywała się, a pacjenci, którym podawano placebo podawali stopniowe pogorszenie się drożności nosa (ryc. 1). W grupie 2 u pacjentów z małymi i średnimi polipami, początkowo po 2 tygodniach leczenia liczba pacjentów podających poprawę drożności nosa była podobna zarówno w grupie stosującej 22R-bdpd, jak i placebo. Jednak w miarę trwania leczenia, w grupie chorych stosujących placebo drożność nosa pogarszała się (ryc. 2). Po za-

Tabela 1. Wyniki leczenia 22R-bdpd w badanych grupach chorych i w grupach kontrolnych po 3 miesiącach kuracji

Table 1. Results of 22R-bdpd treatment in examined groups of patients and in control groups after 3 months

Grupa (Group)	Liczba pacjentów (No. of patients)	Wyniki (Results)					
		dodatni (positive)		pośredni (medium)		negatywny (negative)	
		n	%	n	%	n	%
1 H	15	11	73	4	27	0	
1 P	14	0	0	6	43	8	57
2 H	16	12	75	3	18	1	7
2 P	15	0		4	27	11	73

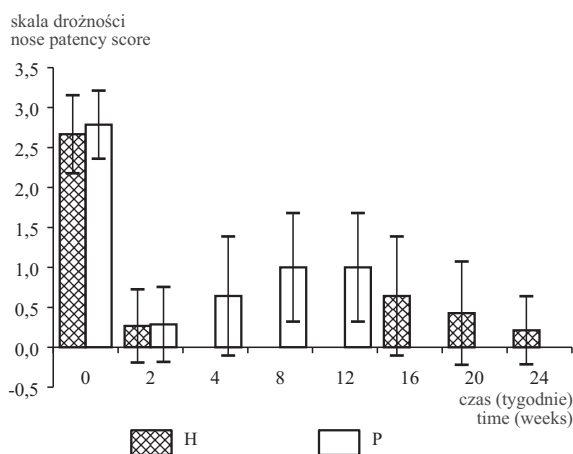
H – grupa leczona 22R-bdpd, P – grupa kontrolna, w której zastosowano placebo.

H – 22R-bdpd treated group, P – placebo treated group.

kończeniu badań z podwójną ślepą próbą u pacjentów, którzy otrzymywali placebo zarówno w 1, jak i w 2 grupie zastosowano terapię 22R-bdpd przez 3 miesiące. U tych pacjentów drożność nosa poprawiała się w miarę upływu czasu, podczas którego stosowano 22R bdpd (ryc. 1, 2).

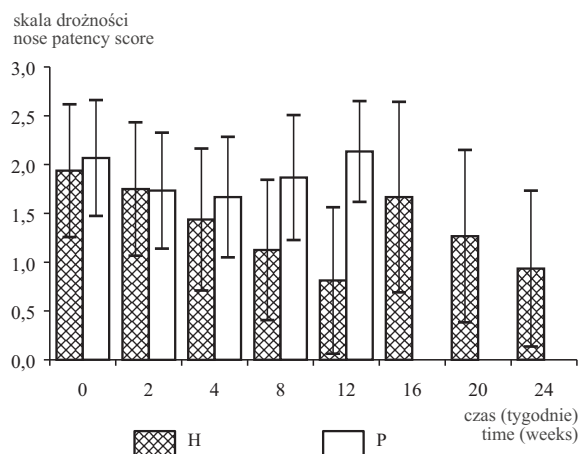
Subiektywną ocenę skuteczności leczenia na podstawie nasilenia ocenianych objawów przez pacjentów w przyjętej skali przedstawia rycina 3. Kichanie wraz ze świądem zmniejszyło się po 3 miesiącach leczenia zarówno w grupach leczonych 22R-bdpd, jak i przyjmujących placebo. Ilość wydzieliny śluzowej lub ropnej zmniejszyła się po podaniu 22R-bdpd znacznie bardziej niż w grupach, którym podawano placebo. Podobne wyniki otrzymano oceniając poprawę węchu (ryc. 3). Różnica w obu przypadkach jest statystycznie istotna. Występowanie bólów głowy natomiast już na początku leczenia nie było znaczące i w obu grupach zastosowane leczenie nie miało wpływu na ich nasilenie.

Ocena drożności nosa za pomocą rymanometrii przedniej jest przedstawiona w tabeli 2. W grupie 1 u wszystkich pacjentów stosujących badany preparat wystąpiła poprawa obiektywnej drożności nosa. U 8 pacjentów (53%) poprawa wynosiła ponad 41%, a u 7 pacjentów (47%) poprawa w stosunku do pomiaru przed leczeniem wynosiła 21–40%. U pacjentów grupy kontrolnej stosującej placebo niewielką poprawę 10–20% stwierdzono u 6 pacjentów, u pozostałych nie wykazano poprawy. W grupie 2 u wszystkich chorych przyjmujących 22R-bdpd stwierdzono poprawę obiektywnej drożności nosa. U 8 pacjentów (50%) poprawa wynosiła 10–20%, u 7 pacjentów (44%) 21–40%, a u 1 pacjenta obiektywna drożność nosa była lepsza ponad 41% w stosunku do pomiaru przed leczeniem. W grupie badanych, którzy otrzymywali placebo brak poprawy zaobserwowano u 14 pacjentów (93%). Różnica w drożności nosa w pomiarach rymanometrycznych między



Ryc. 1. Drożność nosa w przyjętej skali podczas kolejnych wizyt kontrolnych – grupa 1

Fig. 1. Nose patency score during control visits – group 1



Ryc. 2. Drożność nosa w przyjętej skali podczas kolejnych wizyt kontrolnych – grupa 2

Fig. 2. Nose patency score during control visits – group 2

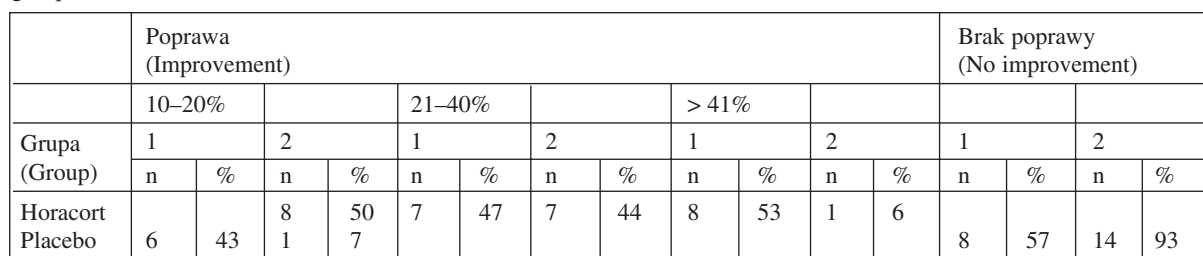


Tabela 3. Wyniki pomiaru oporów całkowitych w Pa/cm³/s przed i po leczeniu w badanych grupach chorych**Table 3.** Results of measurement of total resistance in Pa/cm³/s before and after treatment

Grupa (Group)	R przed leczeniem (R before treatment)		R po leczeniu (R after treatment)			
	średnia (mean)	SD	średnia (mean)	SD	t	p
H	1,14	0,99	0,55	0,17	6,71	p < 0,05
P	0,29	0,24	1,12	0,37	0,96	p > 0,05
H	1,24	1,01	0,59	0,20	5,05	p < 0,05
P	0,31	0,26	0,87	0,28	0,89	p > 0,05

łaniami ubocznymi. Badany preparat 22R-bdpd – donosowy roztwór wodny wydaje się spełniać te warunki. Jego zmniejszona aktywność ogólnoustrojowa przy silnym działaniu miejscowym umożliwia stosowanie nawet u dzieci [11]. W przeprowadzonych wieloośrodkowych badaniach nie obserwowano istotnego hamowania czynności kory nadnerczy i wydzielania endogennego kortyzolu [12–14]. Dotychczas preparat był stosowany w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i astmy oskrzelowej zarówno u dorosłych, jak i dzieci [13–15]. Przeprowadzone badania wykazały, że jest również efektywnym lekiem w zapobieganiu nawracających polipów nosa oraz w terapii polipów I° i 2° sięgających do górnego końca małżowiny nosowej dolnej. Pacjenci po polipektomiach stosujący 22R-bdpd odczuwali lepszą drożność nosa, która utrzymywała się na stałym dobrym poziomie. W grupie pacjentów z polipami już po 4 tygodniach stosowania preparatu zaobserwowano wyraźną poprawę drożności nosa oraz

zmniejszenie ilości patologicznej wydzieliny. Poprawę kliniczną odzwierciedla również normalizacja cystogramów pobieranych z błony śluzowej nosa przed leczeniem i po 3 miesiącach stosowania leku. Podczas wizyt kontrolnych obserwowano zmniejszenie wielkości i liczby polipów, co pozwala sądzić, iż podawana dawka leku była skuteczna. Porównując drożność nosa podawaną przez pacjentów oraz ocenianą w rymomanometrii w obu grupach stwierdza się lepszą skuteczność u pacjentów po polipektomiach.

Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić iż, preparat 22R-bdpd – donosowy roztwór wodny w dawce początkowej 400 µg, a następnie 200 µg wykazał dobre działanie w leczeniu polipów nosowych I° podczas 3-miesięcznej terapii. 22R-bdpd po polipektomiach zapobiegał powstawaniu nawracających polipów nosa. Podczas stosowania 22R-bdpd zaobserwowano znikome działanie uboczne leku.

Piśmiennictwo

- [1] Kanai N, Denburg J, Jordana M, Dolovich J: Nasal polyp inflammation. Effect of topical nasal steroid. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150 (4), 1094–1100.
- [2] Badia I, Lund V: Topical corticosteroids in nasal polyposis, *Drugs* 2001, 61, 5, 573–578.
- [3] Hartwig SI, Linden M, Laureat C, Vargo AK, Lindqvist N: Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy (a double blind clinical trial), *J Laryngol Otol* 1988, 102, 148–151.
- [4] Lildholdt T, Rundercrantz H, Lindqvist N: Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps; a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol* 1995, 20 (1), 26–30.
- [5] Ruhno J, Andersson B, Denburg J, Anderson M, Hitch D, Lapp P, Vanzieleghe M, Dolovich J: A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 86, 946–953.
- [6] Lund VJ, Mackay IS: Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993, 31, 183–184.
- [7] Makowska W, Waloryszak B, Zawadowski J: Wymazy cytologiczne u chorych na atopowy niesezonowy nieżyt nosa. *Otolaryngol Pol* 1991, XLV, 3, 205–207.
- [8] Stammberger H: Surgical treatment of nasal polyps: past, present and future. *Allergy* 1999, 54, Suppl. 53, 7–11.
- [9] Xaubet A, Mullol J, Roca-Ferrer J, Pujols L, Fuentes M, Perez M, Fabra JM, Picado C: Effect of budesonide and nedocromil sodium on IL-6 and IL-8 release from human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respir Med* 2001, 95, 408–414.
- [10] Tingsgaard PK, Arsen PL, Bock T, Lange Vejlsgaard, TOS M: Expression of inter cellular adhesion molecule-1 on the vascular endothelium in nasal polyps before, during and after topical glucocorticoid treatment. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1998, 118, 404–408.
- [11] Piotrowska B, Droszcz W, Madalińska M, Rybicka-Kozłowska E: Badania kliniczne preparatu aerozoluowego Horacort produkowanego w Instytucie Farmaceutycznym w Warszawie. *Pneumonol Alergol Pol* 1994, 62, 1–2, 64–69.

- [12] **Dolatkowski R, Gąsczyk G, Latoś T, Krajewski Z:** Wpływ wziewnej kortykosteroidoterapii na czynność kory nadnerczy na przykładzie preparatów Horacort i Pulmicort, *Pneumonol Alergol Pol* 1993, 61, Supl. 2, 43–48.
- [13] **Gąsczyk G, Latoś T, Dolatkowski R:** Ocena kliniczna skuteczności preparatów Horacort i Pulmicort u dzieci z astmą oskrzelową. *Pneumonol Alergol Pol* 1993, 61, Supl. 2, 18–25.
- [14] **Haluszka J, Kurzawa R, Doniec Z, Jędrys U, Gawel J, Śmieszek J:** Ocena zastosowania preparatu Horacort-Junior w leczeniu astmy oskrzelowej. *Post Aerosoloter* 1993, 1, 174–183.
- [15] **Chmielewska D, Zawadzka-Krajewska A:** Leczenie dzieci chorych na astmę o ciężkim przebiegu. *Przegl Pediatr* 1995, 3, 17–21.

Adres do korespondencji:

Beata Rostkowska-Nadolska
ul. Hermanowska 74
54-314 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.05.2004 r.

Po recenzji: 13.10.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 18.11.2004 r.

Received: 19.05.2004

Revised: 13.10.2004

Accepted: 18.11.2004