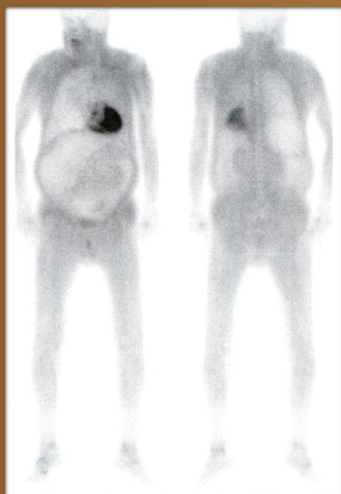


VARIA MEDICA



Hipoglikemia u pacjentów poddanych chirurgii metabolicznej – przegląd literatury

Katarzyna Szmygel, Michał Hoffmann, Justyna Bigda, Łukasz Kaska, Monika Proczko-Stepaniak, Krzysztof Narkiewicz

Zaawansowana mastocytoza układowa – stanowisko ekspertów dotyczące postępowania diagnostycznego i leczniczego

Grzegorz Helbig, Tomasz Sacha, Andrzej Mital, Marek Hus, Bożena Katarzyna Budziszewska, Krystyna Gałązka, Aneta Szudy-Szczyrek, Marta Sobas, Magdalena Zawada, Karolina Chromik

Rozpoznanie i leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą w świetle zmieniających się wytycznych

Monika Mazur-Mucha, Marzena Chrostowska

Amyloidoza serca – właściwe rozpoznanie i nowe terapie na horyzoncie

Katarzyna Holcman, Magdalena Kostkiewicz, Piotr Podolec, Paweł Rubiś



ISSN 2544-4212

Redaktor Naczelny: Tomasz Grodzicki

Rada Naukowa:

Robert Gil
Janusz Gumprecht
Miłosz Jaguszewski
Sławomir Jakima
Anselm G.M. Jünemann
Grzegorz Kamiński
Maciej Krzakowski
Wojciech Leppert
Magdalena Łętowska
Janusz Moryś
Sławomir Murawiec
Krzysztof Narkiewicz
Ryszard Podemski

Danuta Pupek-Musialik
Jarosław Reguła
Adam Reich
Bolesław Rutkowski
Włodzimierz Samborski
Janusz Siebert
Piotr Sieroszewski
Łukasz Szarpak
Tomasz Urbanek
Krzysztof Warzocho
Krystyna Widecka
Beata Wożakowska-Kapłon
Tomasz Zubilewicz

Redaktor prowadzący: Izabela Hallmann

Varia Medica (ISSN 2544-4212) jest czasopismem wydawanym cztery razy w roku przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k. ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
tel.: 58 320 94 94; faks: 58 320 94 60
e-mail: viamedica@viamedica.pl
www.viamedica.pl

Adres Redakcji:

Varia Medica
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
tel.: 58 320 94 94, faks: 58 320 94 60
e-mail: redakcja@viamedica.pl
www.viamedica.pl



Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica, Dział Sprzedaży, ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel.: 58 326 78 05; e-mail: dsk@viamedica.pl
Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Nota prawna: <https://journals.viamedica.pl/>

*Giraldus de Solo, *Varia Medica*, XV w.



SPIS TREŚCI

CHOROBY METABOLICZNE

Hipoglikemia u pacjentów poddanych chirurgii metabolicznej – przegląd literatury

Katarzyna Szmygel, Michał Hoffmann, Justyna Bigda, Łukasz Kaska,
Monika Proczko-Stepaniak, Krzysztof Narkiewicz..... 1

HEMATOLOGIA

Zaawansowana mastocytoza układowa – stanowisko ekspertów dotyczące postępowania diagnostycznego i leczniczego

Grzegorz Helbig, Tomasz Sacha, Andrzej Mital, Marek Hus, Bożena Katarzyna Budziszewska,
Krystyna Gałązka, Aneta Szudy-Szczyrek, Marta Sobas, Magdalena Zawada, Karolina Chromik 8

KARDIOLOGIA

Rozpoznanie i leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą w świetle zmieniających się wytycznych

Monika Mazur-Mucha, Marzena Chrostowska 18

Amyloidoza serca – właściwe rozpoznanie i nowe terapie na horyzoncie

Katarzyna Holcman, Magdalena Kostkiewicz, Piotr Podolec, Paweł Rubiś..... 29

MEDYCYNA PALIATYWNA

Wybór leku w terapii bólu przebijającego, czyli jak przekładać profil farmakokinetyczny leków na praktykę kliniczną

Jarosław Woroń..... 38

Opioidy w praktyce klinicznej

Iwona Zaporowska-Stachowiak, Mary-Tiffany Adannia Oduah, Magdalena Celichowska, Gabriela Dziuba,
Anna Mikołajczak, Maria Perlińska, Martyna Woźniak, Lidia Gorzelinska, Maciej Sopata 43

MEDYCYNA RODZINNA

Rozpoznawanie i leczenie zespołu jelita nadwrażliwego w praktyce lekarza rodzinnego

Krzysztof Adrych, Grażyna Rydzewska 52

Cholera – choroba szczególnie niebezpieczna w krajach popularnych wśród turystów

Krzysztof Korzeniewski 60

NEUROLOGIA

Zaburzenia neurologiczne w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności

Magdalena Sawczuk, Katarzyna Kapica-Topczewska, Jan Kochanowicz, Alina Kułakowska65

TOKSYKOLOGIA

Nowe substancje psychoaktywne w Polsce – co lekarz powinien wiedzieć w 2019 roku?

Gniewko Więckiewicz, Robert Pudło 71

VARIA MEDICA



Szanowni Państwo,

czy w erze epidemii COVID należy mówić i czytać o czymś innym niż wirus, szczepionka etc.? To pytanie zadaje sobie każdy z nas, śledząc przebieg epidemii i obserwując słupki zachorowalności i śmiertelności, a przede wszystkim badając chorych na SOR-ach, oddziałach szpitalnych i w gabinetach lekarskich. Setki publikacji poświęconych epidemii sprawiają, że myślimy głównie o możliwościach zabezpieczenia siebie, najbliższych i chorych oraz możliwościach terapii. Na marginesie warto wspomnieć, że do momentu wydania tego numeru pisma żadna z terapii nie okazała się skuteczna w świetle EBM.

Coraz więcej danych wskazuje na fakt, że zajmując się „COVID-em”, zaniedbaliśmy nieco naszych innych chorych i z tego powodu w mojej ocenie warto zajrzeć do kolejnego numeru „Varia Medica”!

Otyłość nie przestała być problemem w czasie epidemii i choć liczba chorych poddawanych zabiegom bariatrycznym spadła, to przegląd literatury na temat hipoglikemii u pacjentów poddanych chirurgii metabolicznej jest szalenie istotny, gdyż coraz więcej osób przeszło w ostatnich latach takie zabiegi i powinniśmy wiedzieć, co im poradzić w celu zabezpieczenia się i postępowania w razie wystąpienia tego groźnego powikłania.

O leczeniu nadciśnienia tętniczego napisano już bardzo dużo, lecz zmieniające się co roku wytyczne europejskie i polskie wprowadzają pewien szum informacyjny szczególnie w zakresie rozpoczynania terapii, wyboru leków i celów terapeutycznych. Moim zdaniem artykuł Autorów z Gdańska pomoże nam uporządkować wiedzę w tym zakresie.

Rzadkie choroby stanowią ciągły problem ze względu na ich istotę, to znaczy rzadkie występowanie i wynikającą z tego naszą niewiedzę, kiedy należy je podejrzewać i jak dalej postępować. Rozpoznanie kliniczne mastocytozy układowej jest bardzo trudne, gdyż bardzo szeroki może być wachlarz objawów, od banalnych i często lekceważonych, jak: zmęczenie, utrata masy ciała, gorączka, wysypka, bóle brzucha, bóle kostne, aż po objawy zagrażające życiu, jak wstrząs anafilaktyczny. Eksperci w swoim stanowisku zwracają uwagę na to, aby nie lekceważyć tych łagodnych objawów, gdyż konsekwencje mogą być tragiczne dla chorego.

Podobnie problem amyloidozy serca bywa często mylony z niewydolnością na tle przerostu serca wynikającego z nadciśnienia, z pierwotną kardiomiopatią przerostową lub z następstwem choroby wieńcowej. Kluczowe dla właściwego rozpoznania jest przede wszystkim podejrzewanie tego schorzenia, szczególnie, jak piszą Autorzy, sytuacja, w której obserwujemy: „Niewyjaśniony przerost mięśnia lewej komory stwierdzony w badaniu echokardiograficznym, występujący równocześnie z niskim woltażem zespołów QRS w zapisie EKG”.

Dwa artykuły zostały dedykowane terapii bólu. Profesor Jarosław Woron zwraca uwagę na optymalny wybór leku w terapii bólu przebijającego i czynniki, które zaburzają działania leków przeciwbólowych, sprzyjając jego wystąpieniu, natomiast grupa Autorów z Poznania opisuje zalety i wady opioidów.

Na zakończenie tego numeru zostawiliśmy artykuły poświęcone problemom gastroenterologicznym, czyli zespołowi jelita nadwrażliwego i cholerze, zaburzeniom neurologicznym w AIDS oraz substancjom psychoaktywnym. Mimo iż turystyka ostatnio uległa zahamowaniu, to choćby ze względów egzaminacyjnych warto poczytać o cholerze, a substancje psychoaktywne stanowią szczególnie problem w czasach pandemii!



prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki

Hipoglikemia u pacjentów poddanych chirurgii metabolicznej – przegląd literatury

Hypoglycaemia in patients undergoing metabolic surgery – a literature review

Katarzyna Szymgel¹, Michał Hoffmann¹, Justyna Bigda², Łukasz Kaska²,
Monika Proczko-Stepaniak², Krzysztof Narkiewicz¹

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Chirurgia bariatryczna jest obecnie najbardziej skuteczną metodą leczenia otyłości, niezależnie od zastosowanej metody, ponieważ w porównaniu z metodami niechirurgicznymi zapewnia większą redukcję masy ciała oraz kontrolę nad chorobami współtowarzyszącymi, przede wszystkim cukrzycą typu 2. Istotnym powikłaniem zabiegów chirurgii metabolicznej, zarówno u chorych na cukrzycę typu 2, jak i u osób bez cukrzycy, jest występowanie hipoglikemii – we wczesnej fazie pooperacyjnej najczęściej związanej z tak zwanym zespołem poposiłkowym, później (kilka miesięcy lub lat po operacji) spowodowanej endogennym hiperinsulinizmem (PBSH, hipoglikemia występująca po zabiegach bariatrycznych). Częstość występowania PBSH znacznie się waha, wynosząc 0,1–50%, zależnie od przyjętych kryteriów. Patomechanizm tego zjawiska jest wieloczynnikowy i oparty między innymi na nieadekwatnym wydzielaniu inkretyn, w tym przede wszystkim glukagonopodobnego peptydu typu 1, w odpowiedzi na posiłek, zmodyfikowany metabolizm wątrobowy glukozy czy obniżenie stężenia greliny. W związku z brakiem dokładnej wiedzy na temat patofizjologii tego zjawiska brakuje jednoznacznych algorytmów leczenia. Niemniej można wyróżnić trzy opcje terapeutyczne: modyfikację diety, farmakoterapię i leczenie chirurgiczne.

Słowa kluczowe: hipoglikemia, chirurgia metaboliczna, bariatria

Przedrukowano za zgodą z: *Choroby Serca i Naczyń* 2019; 16 (4): 270–277, DOI: 10.5603/ChSiN.2019.0040

Wprowadzenie

Otyłość, według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) to nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie przekraczające jego fizjologiczne potrzeby i możliwości adaptacyjne, które może prowadzić do skutków niekorzystnych dla zdrowia [1]. Najważniejszym i najbardziej rozpowszechnionym kryterium otyłości jest podwyższony wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) większy lub równy 30 kg/m² [2]. Równie ważnym narzędziem definiującym otyłość, zwłaszcza otyłość brzuszną/centralną, jest obwód pasa w centymetrach –

z różnymi punktami odcięcia dla populacji w zależności od regionów świata. Dla Europejczyków kryteria otyłości brzusznej to obwód pasa u kobiet większy lub równy 80 cm, a u mężczyzn większy lub równy 94 cm [2].

Do czynników ryzyka otyłości można zaliczyć czynniki genetyczne, dodatni wywiad rodzinny, nieodpowiednią dietę, brak lub zbyt mały wysiłek fizyczny, siedzący tryb życia, depryzację snu, czynniki socjoekonomiczne i czynniki mikrobiologiczne [2]. Według danych WHO w 2014 roku 1,9 miliarda osób w wieku powyżej 18 lat miało nadwagę, a u ponad 600 milionów rozpoznano otyłość. Liczba osób z nadwagą i otyłością się zwiększa, szczególnie w krajach

rozwijających się o wschodzącej gospodarce. Prognozuje się, że w 2030 roku około 38% światowej populacji osób dorosłych będzie miało nadwagę, a u kolejnych 20% zostanie rozpoznana otyłość.

Z otyłością współistnieje wiele chorób, między innymi cukrzyca typu 2, hiperlipidemia, choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby układu oddechowego, choroby układu kostno-stawowego, choroba refluksowa przełyku, zaburzenia płodności, nietrzymanie moczu, zaburzenia psychiczne (przede wszystkim depresja endogenna). Ponadto obserwuje się wzrost zachorowalności na niektóre nowotwory, w tym nowotwór piersi, endometrium czy jelita grubego. Otyłość wpływa również negatywnie na jakość życia, a oczekiwana długość życia osób z nadwagą lub otyłością jest o 4–7 lat krótsza [2]. Koszty leczenia otyłości oraz związanych z nią chorób są ogromne [3]. Szacuje się, że na świecie koszty te wynoszą 0,7–2,8% wydatków państw na opiekę zdrowotną. Dlatego tak istotne są skuteczne metody leczenia otyłości i związanych z nią chorób [4]. Sama modyfikacja stylu życia może prowadzić do zmniejszenia masy ciała o 5–10%, jednakże po 3–6 miesiącach u większości osób występuje ponowne zwiększenie masy ciała, a osiągnięta masa u ponad 90% osób jest co najmniej równa masie ciała sprzed interwencji [5].

W porównaniu z metodami niechirurgicznymi chirurgia bariatryczna zapewnia większą redukcję masy ciała, a efekt zmniejszenia masy ciała utrzymuje się co najmniej 15–20 lat [6]. Ponadto operacyjne leczenie otyłości zapewnia kontrolę nad chorobami współtowarzyszącymi, przede wszystkim cukrzycą typu 2. Dlatego chirurgia metaboliczna, niezależnie od zastosowanej metody, jest obecnie najbardziej skuteczną metodą leczenia otyłości [7]. Do zabiegu są kwalifikowani dorośli pacjenci: 1) z BMI większym lub równym 40 kg/m², 2) z BMI większym lub równym 35 kg/m² i chorobami współistniejącymi, na przykład cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią. Ponadto Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, *American Diabetes Association*) zaleca rozważenie zabiegu u pacjentów z BMI 30–34 kg/m² i źle kontrolowaną cukrzycą typu 2 mimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego [8]. Liczba pacjentów poddawanych zabiegom chirurgii metabolicznej zwiększa się z roku na rok – w 2013 roku na świecie wykonano 468 609 zabiegów [7]. Do najczęściej wykonywanych procedur zalicza się wyłączenie żołądkowe typu *Roux-en-Y* (RYGB, *Roux-en-Y gastric bypass*) oraz rękawową resekcję żołądka (SG, *sleeve gastrectomy*). Zabieg wyłączenia żołądkowego typu *Roux-en-Y* polega na wytworzeniu zbiornika o objętości 15–20 ml w okolicy podwpustowej żołądka. Następnie zbiornik ten zespala się z wydzieloną pętlą jelita cienkiego, co pozwala na wyłączenie z pasaży pokarmu 60–100 cm przewodu pokarmowego (pozostałą część żołądka, dwunastnicę, początkowy odcinek jelita czczego). Połączenie ominiętego odcinka z przewodem pokarmowym znajduje

się około 100 cm od miejsca zespolenia wytworzonego zbiornika z pętlą jelita cienkiego. Z kolei zabieg SG polega na resekcji do 85% powiększonego żołądka. Rezultatem jest zmniejszenie jego objętości do 150 ml.

Chirurgia bariatryczna a remisja cukrzycy typu 2

Chirurgia metaboliczna przynosi nie tylko poprawę kontroli glikemii u otyłych i nieotyłych chorych na cukrzycę typu 2, ale także całkowitą remisję cukrzycy typu 2 w tej grupie pacjentów. Odsetek osób poddanych operacji bariatrycznej, u których obserwowano remisję cukrzycy typu 2, waha się od 0 do ponad 90% [9]. Według metaanalizy przeprowadzonej przez Buchwald i wsp. [10] poprawa kontroli glikemii lub remisja cukrzycy wystąpiła u 86,6% pacjentów. Z kolei według danych Rao i wsp. [11] 65–93% pacjentów spełniało kryteria remisji, a u Panuzi i wsp. [12] – 27%. Natomiast według najnowszej metaanalizy Rubio-Almanza i wsp. [9] odsetek ten wynosi 43%. Różnice te wynikają przede wszystkim z przyjęcia różnych kryteriów wystąpienia remisji cukrzycy – od kryterium nieprzyjmowania leków przeciwcukrzycowych do kryteriów laboratoryjnych, takich jak podwyższone glikemie na czczo i poposiłkowe, stężenie hemoglobiny glikowanej [13–15]. Obecnie zarówno ADA, jak i Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF, *International Diabetes Federation*) określiły kryteria remisji cukrzycy u pacjentów poddanych zabiegom chirurgii metabolicznej. Według ADA częściowa remisja występuje wtedy, gdy glikemia na czczo mieści się w zakresie 100–125 mg/dl i stężenie hemoglobiny glikowanej nie przekracza 6,5%, natomiast całkowita remisja, gdy glikemia na czczo wynosi poniżej 100 mg/dl, a odsetek hemoglobiny glikowanej poniżej 5,6% [16]. Dodatkowo w obu przypadkach musi być również spełnione kryterium czasowe, tj. co najmniej 12 miesięcy bez leczenia przeciwcukrzycowego. Na różnice odsetka remisji cukrzycy typu 2 po zabiegach bariatrycznych wpływa również rodzaj zabiegu, któremu poddano pacjentów. Według Buchwald i wsp. [10] największy odsetek remisji występował u pacjentów poddanych operacji wyłączenia żółciowo-trzustkowego z ominięciem dwunastnicy (95,1%), następnie – odpowiednio – RYGB (80,3%), SG (79,7%) i założeniu regulowanej opaski żołądkowej (56,7%). Ponadto różnice wyników mogą się wiązać z długością pooperacyjnego okresu obserwacji pacjentów.

Według danych z literatury oraz obserwacji klinicznych remisja lub poprawa kontroli glikemii u otyłych i nieotyłych chorych na cukrzycę typu 2 występuje w ciągu kilku dni do kilku tygodni po operacji bariatrycznej [17–19]. Według badania przeprowadzonego przez Schauer i wsp. [20] u 30% otyłych chorych na cukrzycę typu 2 poddanych zabiegowi RYGB remisja wystąpiła średnio w ciągu 2,8 dnia po zabiegu. Co istotne, u 50% pacjentów poddanych zabiegowi chirurgii metabolicznej efekt ten utrzymuje się ponad 5 lat

[21]. U pozostałych następuje nawrót choroby. Mechanizmy remisji cukrzycy u chorych poddanych operacji bariatrycznej nie są do końca poznane, niemniej wydaje się, że nie zależą od zmniejszenia masy ciała. Pod uwagę jest branych kilka hipotez, między innymi: zmiana stężenia i działania hormonów jelitowych (przede wszystkim hormonów osi inkretynowej, greliny, cholecystokininy, peptydu YY), zmiana stężenia kwasów żółciowych działających w wątrobie poprzez stymulację receptora farnesoidowego X (FXR, *farnesoid X receptor*) oraz TGR5 (*G-protein-coupled bile acid receptor*, Gpbar1) i w ten sposób wpływających na metabolizm glukozy i lipidów [22, 23], zmiana modulacji nerwowej (oś mózg–jelita–wątroba), wzrost stężeń fibroblastycznych czynników wzrostu 19 i 21 (FGF [*fibroblast growth factor*]-19, -21) czy zmiany w mikrobiocie jelitowej. W rezultacie dochodzi do osłabienia insulinooporności oraz zmniejszenia wątrobowej produkcji glukozy. Ponadto następują poprawa funkcji komórek beta wysp trzustkowych, zwiększenie wydzielania insuliny i zwiększenie wykorzystania glukozy. Skutkiem tego, oprócz remisji lub poprawy kontroli glikemii u chorych na cukrzycę typu 2, jest również występowanie hipoglikemii u pacjentów po zabiegu bariatrycznym. Najczęściej po operacjach RYGB i SG.

Hipoglikemia

Definicja, podział i częstość występowania

Hipoglikemia jest definiowana jako występowanie objawów klinicznych (neurovegetatywnych lub neuroglikopenicznych) z jednocześnie niskim stężeniem glukozy we krwi (w zależności od autora i przyjętych kryteriów stężenie glukozy < 50–70 mg/dl) oraz ustąpieniem objawów po wzroście stężenia glukozy we krwi (triada Whipple'a). Objawy neurovegetatywne pojawiają się przy glikemii poniżej 60 mg/dl i zalicza się do nich między innymi: niepokój, drażliwość, nerwowość, osłabienie, wzmożoną potliwość, poszerzenie źrenic, błądzenie powłok. Natomiast do objawów neuroglikopenicznych, które pojawiają się przy stężeniu glukozy we krwi poniżej 50 mg/dl, zalicza się: zaburzenia orientacji, mowy i koordynacji ruchów, splątanie, trudności kojarzenia i myślenia, drgawki, śpiączkę.

Hipoglikemia występująca we wczesnej fazie po zabiegu (do roku) jest związana z tak zwanym zespołem poposiłkowym. Jest on skutkiem zbyt szybkiego przechodzenia hiperosmolalnej treści żołądkowej do jelita cienkiego. Objawy, takie jak: bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka, osłabienie, tachykardia, spadek ciśnienia tętniczego krwi, zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy, typowo pojawiają się kilkanaście, kilkadziesiąt minut po posiłku, zwłaszcza bogatym w węglowodany proste (tzw. wczesny zespół poposiłkowy). W późniejszym okresie, 1–3 godzin po posiłku, występuje hipoglikemia (tzw. późny zespół poposiłkowy). Jest ona rezultatem szybkiego i nieadekwatnego wzrostu stężenia insuliny w odpowiedzi na wzrost glikemii związany

z szybkim wchłanianiem węglowodanów prostych w początkowym odcinku jelita cienkiego. Skuteczną metodą leczenia w tym wypadku jest modyfikacja diety, polegająca przede wszystkim stosowaniu diety o niskim indeksie glikemicznym.

Hipoglikemia (PBSH) spowodowana endogennym hiperinsulinizmem ujawnia się z kolei po kilku miesiącach lub latach po operacji bariatrycznej, najczęściej po wyłączeniu żołądkowym typu *Roux-en-Y* – według danych z literatury czas ten wynosi od 1 do 5 lat. Dane dotyczące częstości występowania PBSH są sprzeczne. Według Marsk i wsp. [24] oraz Kellogg i wsp. [25] częstość występowania ciężkiej hipoglikemii z objawami neurologicznymi u pacjentów po operacjach bariatrycznych wynosiła odpowiednio mniej niż 0,2% i 0,36%. Również według amerykańskiego badania na podstawie danych z bazy BOLD częstość występowania ciężkich hipoglikemii po RYGB była niższa niż 0,1% [26]. Badania te nie były jednak w pełni reprezentatywne: do badania Marsk i wsp. [24] włączono wyłącznie pacjentów z ciężką hipoglikemią, z kolei badanie Kellogg i wsp. [25] było jednoosrodkowe, a baza BOLD zawierała przypadki hipoglikemii samodzielnie zgłaszanych przez pacjenta bez obiektywizacji w badaniach laboratoryjnych. Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w innych badaniach wynosiła 11,6% [27]. Z kolei częstość występowania łagodnej i umiarkowanej hipoglikemii jest znacznie wyższa – bezobjawowa hipoglikemia może dotyczyć 30–50% pacjentów po operacjach bariatrycznych [27, 28].

Kryteria rozpoznania PBSH również nie są ściśle określone, co ma wpływ na opisywane powyżej różnice w częstości występowania tego zjawiska. Hipoglikemia występująca po zabiegach bariatrycznych definiowana jest jako: 1) występowanie objawów klinicznych z jednocześnie niskim stężeniem glukozy we krwi (zależnie od autorów < 50–55 mg/l) oraz ustąpieniem objawów po wzroście stężenia glukozy we krwi (triada Whipple'a) [29], 2) występowanie poposiłkowej hipoglikemii z towarzyszącymi objawami neuroglikopenicznymi co najmniej rok po operacji [25], 3) wystąpienie objawów hipoglikemii po mieszanym posiłku bogatym w węglowodany i brak wystąpienia objawów po mieszanym posiłku z niską zawartością węglowodanów [25].

W związku z brakiem precyzyjnej definicji również metody diagnostyczne nie są ściśle zdefiniowane. W przeszłości głównym testem stosowanym do rozpoznania PBSH był doustny test obciążenia glukozą (z różnym stosowanym obciążeniem: 30–100 g glukozy). Obecnie nie jest już jednak rekomendowany z kilku względów. Po pierwsze zaobserwowano, że u 10% zdrowych osób wynik testu jest dodatni [30], a więc u pacjentów pobariatrycznych mogłoby to również utrudniać właściwą interpretację badania. Ponadto duży ładunek hiperosmolalny może powodować objawy zespołu poposiłkowego, które mogą być mylone z objawami PBSH [31]. Do innych aktualnie stosowanych metod zalicza się stosowanie testów z mieszanym białkowo-

-tłuszczowo-węglowodanowym posiłkiem — niestety tu również brakuje standaryzacji. Od niedawna w diagnostyce PBSH stosowane są również ciągłe systemy monitorowania glikemii (CGMS), dające możliwość pełnego wglądu w glikemii danego pacjenta. Jednakże metoda ta również ma swoje ograniczenia — stężenie glukozy jest mierzone w tkance podskórnej, a nie we krwi. Dokładność urządzenia w określaniu wartości glukozy we krwi w czasie hipoglikemii jest niska [32, 33] — dokładność może być uzyskana zaledwie w 60–73% próbek w zakresie glikemii 40–80 mg/dl [21, 22]. Ponadto urządzenia te mają dość wysoką cenę. Oczywiście idealną metodą diagnostyczną PBSH byłby pomiar stężeń glukozy i insuliny we krwi żyłnej w momencie wystąpienia objawów sugerujących spadek glikemii [34], jednak w zdecydowanej większości przypadków jest to po prostu niemożliwe.

W trakcie diagnostyki PBSH należy pamiętać również o innych możliwych przyczynach hipoglikemii i w związku z tym przeprowadzeniu odpowiedniej diagnostyki różnicowej.

Mechanizm powstawania

Od momentu opisanego przez Service i wsp. w 2005 roku [35] serii 6 przypadków hiperinsulinemicznej hipoglikemii spowodowanej przerostem komórek beta wysp trzustkowych w przebiegu nesidoblastozy powstało wiele koncepcji patofizjologicznego mechanizmu występowania hipoglikemii u pacjentów poddanych zabiegom chirurgii metabolicznej. Sugerowany wówczas przez autorów związek hipoglikemii ze zwiększoną masą komórek beta wysp trzustkowych nie został potwierdzony w innych badaniach.

Obecnie do najbardziej aktualnych teorii powstawania PBSH należy teoria dotycząca nieadekwatnego wydzielania inkretyn, w szczególności glukozozależnego peptydu insulinotropowego (GIP, *glucose-dependent insulinotropic peptide*) i glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), w odpowiedzi na posiłek. Potwierdzono to między innymi w badaniu Goldfine i wsp. [36]. Szybki pasaż składników pokarmowych przez zmieniony operacyjnie przewód pokarmowy powoduje szybki wzrost stężenia glukozy we krwi. Wykazali to Salehi i wsp. [37], wykorzystując w swoich badaniach nad wchłanianiem glukozy u pacjentów po operacjach bariatrycznych znakowaną glukozę. Ten szybki wzrost glikemii w konsekwencji stymuluje komórki L jelita cienkiego do nadmiernego wydzielania GLP-1 [36, 38, 39]. Poprzez łączenie się z receptorami na komórkach beta wysp trzustkowych GLP-1 stymuluje trzustkę do produkcji zbyt dużej ilości insuliny (przełamując? glukozozależny efekt działania inkrety), a poprzez łączenie się z komórkami alfa — hamuje uwalnianie glukagonu [36]. Prowadzi to w rezultacie do spadku stężenia glukozy we krwi. Tę istotną rolę GLP-1 w mechanizmie powstawania PBSH u pacjentów poddanych chirurgii metabolicznej potwierdzili Salehi i wsp. [37] — chorzy z objawami i bez objawów hipoglikemii

zostali poddani testowi z mieszanym białkowo-tłuszczowo-węglowodanowym posiłkiem, jednocześnie zastosowano ciągły wlew soli fizjologicznej albo antagonisty receptora GLP-1 (*exendin-9*). Zablokowanie receptorów GLP-1 przez ich antagonistę (*exendin-9*) spowodowało ustąpienie objawów hipoglikemii oraz wyrównanie wartości glukozy we krwi. Jednak w innym badaniu Abrahamsson i wsp. [40] opisali 5 przypadków ustąpienia hipoglikemii po stosowaniu liraglutynu — analogu GLP-1. Zatem rola inkretyn jest niewątpliwie istotna w mechanizmie powstawania PBSH, niemniej ciągle nie jest ona jednoznacznie wyjaśniona.

Przyczynami wystąpienia u pacjentów po operacjach bariatrycznych PBSH mogą być również zmniejszone stężenie greliny [41], zmodyfikowany metabolizm wątrobowy glukozy, zaburzenia mikrobioty jelitowej czy stężenia kwasów tłuszczowych [42, 43]. Podsumowując, mechanizm PBSH jest złożony i wieloczynnikowy. Konieczne jest zatem prowadzenie dalszych badań nad poznaniem przyczyn występowania tego zjawiska.

Leczenie

W związku z brakiem jasno określonych kryteriów rozpoznania PBSH oraz brakiem dokładnej wiedzy na temat patofizjologii tego zjawiska brakuje jednoznacznych algorytmów leczenia PBSH. Niemniej, opierając się na dotychczas przeprowadzonych badaniach (będących raczej opisami przypadków niż dużymi randomizowanymi badaniami), można wyróżnić 3 opcje terapeutyczne: 1) modyfikację diety, 2) leczenie farmakologiczne, 3) leczenie chirurgiczne.

Modyfikacja diety

Pierwszym krokiem w leczeniu PBSH jest modyfikacja diety, która polega przede wszystkim na ograniczeniu przyjmowanych węglowodanów prostych, na spożywaniu produktów o niskim indeksie glikemicznym, bogatych w błonnik, na spożywaniu produktów węglowodanowych razem z produktami tłuszczowo-białkowymi. Ponadto sugeruje się jedzenie 5–6 mniejszych posiłków dziennie oraz opóźnienie przyjmowania płynów o około 30 minut w stosunku do posiłków stałych. Niektórzy rekomendują również leżenie przez około 30 minut po posiłku.

W dotychczas przeprowadzonych badaniach między innymi przez Kellog i wsp. [25], Meijeren i wsp. [44] czy Bentle i wsp. [45] udowodniono, że stosowanie diety z ograniczeniem, a nawet wykluczeniem węglowodanów powodowało zmniejszenie częstości występowania hipoglikemii w grupie pacjentów pobariatrycznych z PBSH. Niemniej jednak utrzymanie tak restrykcyjnej diety jest trudne.

Farmakoterapia

Kolejną opcją terapeutyczną jest leczenie farmakologiczne. Dotychczas w leczeniu PBSH stosowano akarbozę w dawkach 25–100 mg 3 razy dziennie. Jako inhibitor alfa-glukozydazy akarboza powoduje wolniejsze wchłanianie

węglowodanów w przewodzie pokarmowym, a tym samym spowalnia poposiłkowy wzrost stężenia glukozy we krwi. Ponadto, jak udowodnili Valderas i wsp. [46], redukuje również wydzielanie insuliny i GLP-1. Jednak nie u wszystkich pacjentów lek jest skuteczny, a dodatkowo występują niepożądane objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak wzdęcia, biegunki.

W kilku przypadkach PBSH opisano również terapię antagonistą wapnia – werapamillem stosowanym między innymi w leczeniu guza insulinowego. Niemniej wyniki badań są niespójne [47, 48], a często występujące działania niepożądane (spadek ciśnienia tętniczego, obrzęki kończyn dolnych) stanowią istotne ograniczenie w powszechnym użyciu tego leku.

Terapia analogami somatostatyny (oktreotydem, pasyreotydem, lanreotydem), powszechnie stosowana w leczeniu guzów neuroendokrynych, zwalniająca pasaż pokarmu w przewodzie pokarmowym i zmniejszająca wydzielanie insuliny oraz GLP-1, była opisana w kilku artykułach w leczeniu PBSH. Myint i wsp. [49] w swoim badaniu opisali długoterminowe (4 lata) ustąpienie hipoglikemii przy terapii lanreotydem. Jednak również terapia analogami somatostatyny ma swoje ograniczenia – wysokie koszty, poddawanie pacjentów comiesięcznym głębokim iniekcjom domięśniowym, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony leku, takich jak: biegunki, wydłużenie odstępu QT, kamica pęcherzyka żółciowego.

Kolejnym lekiem stosowany w leczeniu PBSH jest diazoksyd, który poprzez blokowanie ATP-zależnego kanału potasowego w komórkach beta trzustki zmniejsza wydzielanie insuliny [50, 51]. Jednak ze względu na działania

niepożądane (spadek ciśnienia tętniczego, bóle głowy, retencja płynów, obrzęki kończyn dolnych) jego wykorzystanie również jest ograniczone.

Abrahamsson i wsp. [40] opisali ponadto zastosowanie analogu GLP-1 (liraglutytu) w 5 przypadkach PBSH.

Trwają badania kliniczne nad kolejnymi metodami i lekami, które można by zastosować w leczeniu PBSH. Należą do nich między innymi *exendin-9* – antagonistą GLP-1, XOMA 358 – ludzkie monoklonalne przeciwciała czy zastosowanie podskórnego wlewu glukagonu.

Leczenie chirurgiczne

Obecnie do najczęściej stosowanych opcji leczenia PBSH zalicza się: 1) wykonanie gastrostomii do pozostałej części żołądka, 2) odwrócenie zabiegu. Początkowo stosowana częściowa lub całkowita pankreatektomia nie jest już zalecana.

Podsumowanie

Hipoglikemia u pacjentów poddawanych chirurgii metabolicznej jest istotnym powikłaniem operacji. W związku ze wzrostem liczby wykonywanych zabiegów liczba pacjentów z PBSH będzie większa, dlatego tak istotne są dalsze badania nad patofizjologicznymi mechanizmami powstawania tego zjawiska oraz poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Bariatric surgery is currently the most effective method of obesity treatment, regardless of the method used. Compared to non-surgical methods, it ensures greater weight reduction and better control of comorbidities, especially type 2 diabetes. The complication of bariatric surgery, both with and without type 2 diabetes, is the presence of a significant decrease in blood glucose level – hypoglycaemia. In the early postoperative phase, it is mainly hypoglycaemia associated with the so-called ‘dumping syndrome’. Later (months or years after the surgery), it is mainly caused by endogenous hyperinsulinism (PBSH, post-bariatric surgery hypoglycaemia). The incidence of PBSH varies considerably, from 0.1–50% depending on the adopted criteria. The pathomechanism of this phenomenon is multifactorial and based, among others, on inadequate incretins secretion, in particular glucagon-like peptide 1, in response to a meal, modified hepatic glucose metabolism or reduction in ghrelin concentration. Due to incomplete understanding about the pathophysiology of this phenomenon, there are no treatment algorithms. Nevertheless, three therapeutic options can be distinguished: diet modification, pharmacotherapy, and surgical treatment.

Key words: hypoglycemia, metabolic surgery, bariatric surgery

Piśmiennictwo

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000; 894(i-xii): 1–253, indexed in Pubmed: [11234459](#).
2. Hruby A, Hu F. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics.* 2014; 33(7): 673–689, doi: [10.1007/s40273-014-0243-x](#), indexed in Pubmed: [25471927](#).
3. Cawley J, Meyerhoefer C. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. *J Health Econ.* 2012; 31(1): 219–230.
4. Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev.* 2011; 12(2): 131–141, doi: [10.1111/j.1467-789x.2009.00712.x](#), indexed in Pubmed: [20122135](#).
5. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc.* 2007; 107(10): 1755–1767, doi: [10.1016/j.jada.2007.07.017](#), indexed in Pubmed: [17904936](#).
6. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013; 273(3): 219–234, doi: [10.1111/joim.12012](#), indexed in Pubmed: [23163728](#).
7. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, et al. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014, doi: [10.1002/14651858.cd003641.pub4](#), indexed in Pubmed: [25105982](#).
8. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association standards of medical care in diabetes 2017. *J Diabetes.* 2017; 9(4): 320–324, doi: [10.1111/1753-0407.12524](#), indexed in Pubmed: [28070960](#).
9. Rubio-Almanza M, Hervás-Marín D, Cámara-Gómez R, et al. Does metabolic surgery lead to diabetes remission in patients with BMI < 30 kg/m²? a meta-analysis. *Obes Surg.* 2019; 29(4): 1105–1116, doi: [10.1007/s11695-018-03654-x](#), indexed in Pubmed: [30604080](#).
10. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009; 122(3): 248–256.e5, doi: [10.1016/j.amjmed.2008.09.041](#), indexed in Pubmed: [19272486](#).
11. Rao WS, Shan CX, Zhang W, et al. A meta-analysis of short-term outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus and BMI ≤ 35 kg/m² undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *World J Surg.* 2014; 39(1): 223–230, doi: [10.1007/s00268-014-2751-4](#), indexed in Pubmed: [25159119](#).
12. Panunzi S, Gaetano ADe, Carnicelli A, et al. Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery. *Ann Surg.* 2015; 261(3): 459–467, doi: [10.1097/sla.0000000000000863](#), indexed in Pubmed: [25361217](#).
13. García-Caballero M, Valle M, Martínez-Moreno JM, et al. Resolution of diabetes mellitus and metabolic syndrome in normal weight 24–29 BMI patients with one anastomosis gastric bypass. *Nutr Hosp.* 2012; 27(2): 623–631, doi: [10.1590/S0212-16112012000200041](#), indexed in Pubmed: [22732993](#).
14. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(7): 545–552, doi: [10.1016/s2213-8587\(14\)70066-x](#), indexed in Pubmed: [24731535](#).
15. Cui JF, Chen T, Shi L, et al. Gastric bypass surgery in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year follow-up of 58 cases in Chinese. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(3): 4393–4398, indexed in Pubmed: [26064359](#).
16. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care.* 2009; 32(11): 2133–2135, doi: [10.2337/dc09-9036](#), indexed in Pubmed: [19875608](#).
17. Pories WJ, Mehaffey JH, Staton KM. The surgical treatment of type two diabetes mellitus. *Surg Clin North Am.* 2011; 91(4): 821–836, doi: [10.1016/j.suc.2011.04.008](#), indexed in Pubmed: [21787970](#).
18. Cefalu WT, Bray GA, Home PD, et al. Advances in the science, treatment, and prevention of the disease of obesity: reflections from a Editors' Expert Forum. *Diabetes Care.* 2015; 38(8): 1567–1582, doi: [10.2337/dc15-1081](#), indexed in Pubmed: [26421334](#).
19. Ashrafiyan H, Athanasiou T, Li JV, et al. Diabetes resolution and hyperinsulinaemia after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Rev.* 2011; 12(5): e257–e272, doi: [10.1111/j.1467-789x.2010.00802.x](#), indexed in Pubmed: [20880129](#).
20. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2003; 238(4): 467–484, doi: [10.1097/01.sla.0000089851.41115.1b](#), indexed in Pubmed: [14530719](#).
21. Mingrone G, Panunzi S, Gaetano ADe, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2015; 386(9997): 964–973, doi: [10.1016/s0140-6736\(15\)00075-6](#), indexed in Pubmed: [26369473](#).
22. Prawitt J, Abdelkarim M, Stroeve JHM, et al. Farnesoid X receptor deficiency improves glucose homeostasis in mouse models of obesity. *Diabetes.* 2011; 60(7): 1861–1871, doi: [10.2337/db11-0030](#), indexed in Pubmed: [21593203](#).
23. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009; 10(3): 167–177, doi: [10.1016/j.cmet.2009.08.001](#), indexed in Pubmed: [19723493](#).
24. Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, et al. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986–2006 in Sweden. *Diabetologia.* 2010; 53(11): 2307–2311, doi: [10.1007/s00125-010-1798-5](#), indexed in Pubmed: [20495972](#).
25. Kellogg TA, Bantle J, Leslie D, et al. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis.* 2008; 4(4): 492–499, doi: [10.1016/j.soard.2008.05.005](#), indexed in Pubmed: [18656831](#).
26. Sarwar H, Chapman W, Pender J, et al. Hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: the BOLD experience. *Obes Surg.* 2014; 24(7): 1120–1124, doi: [10.1007/s11695-014-1260-8](#), indexed in Pubmed: [24737312](#).
27. Lee CJ, Clark JM, Schweitzer M, et al. Prevalence of and risk factors for hypoglycemic symptoms after gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obesity.* 2015; 23(5): 1079–1084, doi: [10.1002/oby.21042](#), indexed in Pubmed: [25866150](#).
28. Papamargaritis D, Koukoulis G, Sioka E, et al. Dumping symptoms and incidence of hypoglycaemia after provocation test at 6 and 12 months after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2012; 22(10): 1600–1606, doi: [10.1007/s11695-012-0711-3](#), indexed in Pubmed: [22773085](#).
29. Vella A, Service F. Incretin hypersecretion in post-gastric bypass hypoglycemia – primary problem or red herring? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12): 4563–4565, doi: [10.1210/jc.2007-2260](#), indexed in Pubmed: [18056781](#).

30. Lev-Ran A, Anderson RW. The diagnosis of postprandial hypoglycemia. *Diabetes*. 1981; 30(12): 996–999, doi: [10.2337/diab.30.12.996](https://doi.org/10.2337/diab.30.12.996), indexed in Pubmed: [7308588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7308588/).
31. Tack J, Arts J, Caenepeel P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 6(10): 583–590, doi: [10.1038/nrgastro.2009.148](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.148), indexed in Pubmed: [9724252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9724252/).
32. Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, et al. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care*. 2000; 23(8): 1143–1148, doi: [10.2337/diacare.23.8.1143](https://doi.org/10.2337/diacare.23.8.1143), indexed in Pubmed: [10937512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10937512/).
33. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, et al. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 1987; 10(5): 622–628, doi: [10.2337/diacare.10.5.622](https://doi.org/10.2337/diacare.10.5.622), indexed in Pubmed: [3677983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3677983/).
34. Vilarrasa N, Goday A, Rubio M, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia after bariatric surgery: diagnosis and management experience from a Spanish Multicenter Registry. *Obes Facts*. 2016; 9(1): 41–51, doi: [10.1159/000442764](https://doi.org/10.1159/000442764), indexed in Pubmed: [26901345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26901345/).
35. Service FJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med*. 2005; 353(3): 249–254, doi: [10.1056/nejmoa043690](https://doi.org/10.1056/nejmoa043690), indexed in Pubmed: [16034010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034010/).
36. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(12): 4678–4685, doi: [10.1210/jc.2007-0918](https://doi.org/10.1210/jc.2007-0918), indexed in Pubmed: [17895322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17895322/).
37. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio D. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology*. 2014; 146(3): 669–680.e2, doi: [10.1053/j.gastro.2013.11.044](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.044), indexed in Pubmed: [24315990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24315990/).
38. Rabiee A, Magruder J, Salas-Carrillo R, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: unraveling the role of gut hormonal and pancreatic endocrine dysfunction. *J Surg Res*. 2011; 167(2): 199–205, doi: [10.1016/j.jss.2010.09.047](https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.09.047), indexed in Pubmed: [21414635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21414635/).
39. Salehi M, Prigeon RL, D'Alessio DA. Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1-stimulated postprandial insulin secretion in humans. *Diabetes*. 2011; 60(9): 2308–2314, doi: [10.2337/db11-0203](https://doi.org/10.2337/db11-0203), indexed in Pubmed: [21868791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21868791/).
40. Abrahamsson N, Engström B, Sundbom M, et al. GLP1 analogs as treatment of postprandial hypoglycemia following gastric bypass surgery: a potential new indication? *Eur J Endocrinol*. 2013; 169(6): 885–889, doi: [10.1530/eje-13-0504](https://doi.org/10.1530/eje-13-0504), indexed in Pubmed: [24086087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24086087/).
41. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002; 346(21): 1623–1630, doi: [10.1056/nejmoa012908](https://doi.org/10.1056/nejmoa012908), indexed in Pubmed: [12023994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12023994/).
42. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM, et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med*. 2013; 5(178): 178ra41, doi: [10.1126/scitranslmed.3005687](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005687), indexed in Pubmed: [23536013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23536013/).
43. Patti ME, Houten S, Bianco A, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(9): 1671–1677, doi: [10.1038/oby.2009.102](https://doi.org/10.1038/oby.2009.102), indexed in Pubmed: [19360006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19360006/).
44. van Meijeren J, Timmer I, Brandts H, et al. Evaluation of carbohydrate restriction as primary treatment for post-gastric bypass hypoglycemia. *Surg Obes Relat Dis*. 2017; 13(3): 404–410, doi: [10.1016/j.soard.2016.11.004](https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.11.004), indexed in Pubmed: [10.1016/j.soard.2016.11.004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1016/j.soard.2016.11.004).
45. Bantle JP, Ikramuddin S, Kellogg T, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia developing late after gastric bypass. *Obes Surg*. 2007; 17(5): 592–594, doi: [10.1007/s11695-007-9102-6](https://doi.org/10.1007/s11695-007-9102-6).
46. Valderas JP, Ahuad J, Rubio L, et al. Acarbose improves hypoglycemia following gastric bypass surgery without increasing glucagon-like peptide 1 levels. *Obes Surg*. 2011; 22(4): 582–586, doi: [10.1007/s11695-011-0581-0](https://doi.org/10.1007/s11695-011-0581-0), indexed in Pubmed: [22161170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22161170/).
47. Moreira RO, Moreira RBM, Machado NAM, et al. Post-prandial hypoglycemia after bariatric surgery: pharmacological treatment with verapamil and acarbose. *Obes Surg*. 2008; 18(12): 1618–1621, doi: [10.1007/s11695-008-9569-9](https://doi.org/10.1007/s11695-008-9569-9), indexed in Pubmed: [18566871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18566871/).
48. Semple CG, Thomson JA, Beastall GH, et al. Oral verapamil does not affect glucose tolerance in non-diabetics. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 15(5): 570–571, doi: [10.1111/j.1365-2125.1983.tb02094.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb02094.x), indexed in Pubmed: [6860534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6860534/).
49. Myint KS, Greenfield JR, Farooqi IS, et al. Prolonged successful therapy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia after gastric bypass: the pathophysiological role of GLP1 and its response to a somatostatin analogue. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166(5): 951–955, doi: [10.1530/eje-11-1065](https://doi.org/10.1530/eje-11-1065), indexed in Pubmed: [22408121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22408121/).
50. Spanakis E, Gagnoli C. Successful medical management of status post-Roux-en-Y-gastric-bypass hyperinsulinemic hypoglycemia. *Obes Surg*. 2009; 19(9): 1333–1334, doi: [10.1007/s11695-009-9888-5](https://doi.org/10.1007/s11695-009-9888-5), indexed in Pubmed: [19551453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19551453/).
51. Gonzalez-Gonzalez A, Delgado M, Fraga-Fuentes M. Use of diazoxide in management of severe postprandial hypoglycemia in patient after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2013; 9(1): e18–e19, doi: [10.1016/j.soard.2011.05.010](https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.05.010), indexed in Pubmed: [21723202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21723202/).

Zaawansowana mastocytoza układowa – stanowisko ekspertów dotyczące postępowania diagnostycznego i leczniczego

Advanced systemic mastocytosis – experts' statement
on diagnostic and therapeutic approach

Grzegorz Helbig¹, Tomasz Sacha², Andrzej Mital³, Marek Hus⁴, Bożena Katarzyna Budziszewska⁵,
Krystyna Gałązka⁶, Aneta Szudy-Szczyrek⁴, Marta Sobas⁷, Magdalena Zawada², Karolina Chromik¹

¹Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie

³Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

⁴Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁵Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

⁶Katedra Patomorfologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie

⁷Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Streszczenie

Układowa mastocytoza (SM) charakteryzuje się klonalną proliferacją nieprawidłowych komórek tucznych (mastocytów) i ich gromadzeniem w skórze lub innych narządach. Choroba ta występuje z częstością 5–10 przypadków na 1 mln populacji rocznie, zwykle u osób powyżej 30. roku życia. Kryteria rozpoznania choroby obejmują obecność skupisk komórek tucznych w szpiku kostnym, zwiększone stężenie tryptazy w surowicy, wykazanie ekspresji CD25 na komórkach tucznych oraz obecność mutacji KITD816V. W skład zaawansowanych układowych mastocytoz wchodzi i w kręgu zainteresowań hematologa pozostają następujące warianty 1) agresywna układowa mastocytoza; 2) układowa mastocytoza z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN) oraz 3) białaczka z komórek tucznych (MCL). Spośród wymienionych najmniej korzystne rokowanie występuje u chorych na MCL (mediana przeżycia 2 miesiące). Czynniki prognostyczne SM obejmują zarówno parametry kliniczne, laboratoryjne jak i molekularne, a spośród tych ostatnich niekorzystne są mutacje w obrębie genów SRSF2, RUNX1 i ASXL1. Postępowanie terapeutyczne, niezależnie od wariantu SM, powinno obejmować unikanie czynników wywołujących aktywację komórek tucznych oraz leczenie objawów zależnych od mediatorów, jeśli jest taka potrzeba. W przypadku wystąpienia cech uszkodzenia narządowego zależnego od nacieku komórkami tuczными lekiem pierwszego wyboru powinna być midostauryna, która wykazuje skuteczność u około 60% pacjentów. Inne możliwości terapeutyczne obejmują kładrybinę i [peg]interferon alfa. Jedynym sposobem wyleczenia SM jest przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych. W pracy przedstawiono aktualne poglądy na proces diagnostyczny i leczniczy tej rzadkiej jednostki chorobowej.

Słowa kluczowe: mastocytoza układowa, tryptaza, komórki tuczne, KITD816V, midostauryna, kładrybina, przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych, rokowanie

Przedrukowano za zgodą z: *Hematologia* 2019; 10 (3): 113–123, DOI: 10.5603/Hem.2019.0029

Wprowadzenie

Mastocytoza stanowi odrębną jednostkę chorobową w ramach klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku i charakteryzuje się klonalną proliferacją nieprawidłowych komórek tucznych (mastocytów) i ich gromadzeniem w skórze lub innych narządach. Wyróżnia się trzy główne podtypy choroby w zależności od lokalizacji komórek tucznych, manifestacji klinicznej i przebiegu: 1) mastocytozę skórą (CM, *cutaneous mastocytosis*) występującą u dzieci i ograniczoną do skóry, 2) mastocytozę układową (SM, *systemic mastocytosis*), która jest najczęstsza, dotyczy dorosłych i może, ale nie musi, przebiegać z zajęciem skóry oraz 3) białaczkę z komórek tucznych (MCL, *mast cell leukemia*).

Przedstawione w niniejszym opracowaniu wytyczne i zalecenia obejmują tylko te jednostki, które wymagają zastosowania leczenia prowadzonego przez hematologa i wchodzą w skład zaawansowanych układowych mastocytoz (AdvSM, *advanced systemic mastocytosis*) tj. 1) agresywną układową mastocytozę (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*), 2) układową mastocytozę z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN, *systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm*) oraz 3) MCL [1].

Klasyfikacja układowej mastocytozy

Klasyfikacja SM jest następująca:

- indolentna układowa mastocytoza (ISM, *indolent systemic mastocytosis*) – najczęstsza, o łagodnym przebiegu, nie stwierdza się objawów „C” ani towarzyszącego nowotworu układu krwiotwórczego, wobec czego nie wymaga leczenia hematologicznego i nie jest omawiana w niniejszym opracowaniu;
- ASM – występuje jeden lub większa liczba objawów „C”. Nie stwierdza się cech MCL;
- SM-AHN – spełnia kryteria zarówno SM, jak i AHN zgodnie z definicją jednostek chorobowych według WHO;
- MCL – spełnione są kryteria typowe dla SM. Trepanobiopsja szpiku kostnego wykazuje rozlany, gęsty naciek atypowych i niedojrzałych komórek tucznych. W biopsji aspiracyjnej szpiku komórki tuczne stanowią co najmniej 20%. W postaci klasycznej MCL 10% lub więcej komórek tucznych stwierdza się we krwi obwodowej, natomiast w wariacie aleukemicznym – poniżej 10%. Objawy „C”, świadczące o uszkodzeniu narządów przez nacieki mastocytarne, dużej agresji choroby i konieczności wdrożenia leczenia cytotoredukcyjnego, są definiowane w następujący sposób:
- nieprawidłowa funkcja szpiku objawiająca się cytopenią w zakresie co najmniej jednej linii komórkowej: (granulocytoza $< 1 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny [Hb] < 10 g/dl, liczba płytek krwi [PLT, *platelets*] $< 100 \times 10^9/l$);

- powiększenie wątroby w badaniu przedmiotowym ze wzrostem aktywności enzymów wątrobowych, wodobrzuszem i/lub nadciśnieniem wrotnym;
- zajęcie układu kostnego z dużymi ogniskami osteolizy z towarzyszącymi patologicznymi złamaniami lub bez nich (uwaga! osteoporoza z złamaniami kości nie jest objawem „C”);
- powiększenie śledziony w badaniu przedmiotowym z hipersplenizmem;
- zaburzenia wchłaniania z utratą masy ciała;
- zagrażające życiu uszkodzenie innego narządu lokalnym naciekiem komórek tucznych [1].

Epidemiologia

Częstość występowania mastocytozy szacuje się na 5–10 przypadków na 1 mln osób ogólnej populacji rocznie. Choroba może wystąpić w każdym wieku, jednak postaci AdvSM występują tylko u dorosłych, zwykle powyżej 3. dekadę życia, z taką samą częstością u obu płci lub niewielką przewagą występowania u kobiet [2]. Wyniki opublikowane na podstawie danych ponad 3000 chorych zgłoszonych do Europejskiego Rejestru Chorych na Mastocytozę (ECNM, *European Competence Network on Mastocytosis*) w latach 2012–2018, wskazują, że przypadki ISM stanowią 60–70% wszystkich SM, natomiast jednostki wchodzące w skład AdvSM to niecałe 20%, w tym SM-AHN (12%), ASM (5%) i MCL (2%). Pozostałe 10% to przypadki CM [3]. Nieco odmienne są wyniki przedstawione przez autorów amerykańskich; ISM stanowiło w nich 46% wszystkich przypadków SM, ale zdecydowanie większy w porównaniu z danymi europejskimi, był odsetek chorych na SM-AHN (40%) oraz ASM (12%). Porównywalne wyniki uzyskano w odniesieniu do MCL (1%).

Przewidywane całkowite przeżycie (OS, *overall survival*) pacjentów dorosłych z SM, włączając wszystkie podtypy choroby, jest krótsze o 3–5 lat w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem wieku i płci. Różnice występują natomiast w momencie analizy poszczególnych wariantów. W przypadku chorych na ISM przeżycie jest porównywalne z przeżyciem w grupie kontrolnej, z medianą wynoszącą 198 miesięcy. Ryzyko transformacji do ostrej białaczki (AL, *acute lymphoma*) lub ASM wynosi odpowiednio poniżej 1% i 3%. Dla chorych na ASM mediana OS to 41 miesięcy, przy czym ryzyko transformacji do AL mieści się na poziomie 5%. Te same dane dla grupy chorych na SM-AHN wynoszą odpowiednio 24 miesiące i 13%, jednak jest to zmienne i zależne od towarzyszącego nowotworu układu krwiotwórczego. Najdłuższy OS obserwuje się u chorych na SM i obecnością nowotworu mieloproliferacyjnego (SM-MPN, *systemic mastocytosis with myeloproliferative neoplasm*), najkrótszy zaś w przypadku SM-AL. Białaczkę z komórek tucznych cechuje najgorsze rokowanie, z medianą przeżycia około 2 miesięcy [4].

Patogeneza

Wystąpienie mastocytozy wiąże się z obecnością autoaktywującej mutacji somatycznej w obrębie genu *KIT*, kodującego białko receptorowe o aktywności kinazy tyrozynowej. Fizjologicznie ekspresja białka *KIT* ulega zmniejszeniu w momencie różnicowania hematopoetycznych komórek progenitorowych do dojrzałych linii komórkowych z wyjątkiem komórek tucznych, które utrzymują na swojej powierzchni wysoką ekspresję tego białka. Wzajemne oddziaływanie między *KIT* a jego ligandem – czynnikiem wzrostu komórek macierzystych (*SCF*, *stem cell factor*) odgrywa istotną rolę w regulacji proliferacji, dojrzewania i przeżycia komórek tucznych [5]. Obecność mutacji somatycznej w obrębie genu *KIT*, szczególnie mutacji *D816V*, stwierdza się w około 90% przypadków SM u dorosłych, niezależnie od podtypu choroby. Pozostałe mutacje genu *KIT* występują sporadycznie (*V560G*, *D815K*, *D816Y*). Nie wyjaśniono do końca, czy obecność samej tylko mutacji *KIT* wystarcza do wystąpienia mastocytozy. Na podstawie różnorodności objawów i przebiegu choroby wydaje się, że konieczne są dodatkowe mutacje, jakkolwiek wyniki dotychczasowych badań pozostają są jednoznaczne. Tym niemniej w części przypadków wykazano obecność mutacji w obrębie genu supresorowego *TET2* oraz *RAS* [6, 7].

Manifestacja kliniczna

U chorych na SM obserwuje się szeroki wachlarz objawów, które można przyporządkować do następujących kategorii:

- objawy ogólne pod postacią zmęczenia, utraty masy ciała, gorączki;

- objawy związane z zespołem aktywacji komórek tucznych (wstrząs anafilaktyczny, świąd skóry, wysypka, obrzęki, bóle głowy, ból brzucha, utraty przytomności, szybkie bicie serca, obniżone ciśnienie tętnicze, ból w klatce piersiowej i wiele innych);
- manifestacja skórna (najczęściej pokrzywka/wysypka barwnikowa);
- objawy ze strony układu kostno-szkieletowego (bóle kości, stawów i mięśni, złamania patologiczne).

Nasilenie objawów jest zmienne indywidualnie. Wraz z zaawansowaniem choroby słabiej są wyrażone objawy zespołu aktywacji komórek tucznych (dominują u chorych na ISM), przeważają natomiast objawy wynikające z naciekania narządów (czyli objawy „C”) [8].

Kryteria rozpoznania

Podstawą rozpoznania SM są wytyczne WHO z 2016 roku i można je postawić, jeśli pacjent spełnia jedno duże kryterium i jedno małe kryterium lub trzy małe kryteria (tab. 1) [1]. Rozpoznanie SM jest szczególnie trudne u chorych, u których nie obserwuje się charakterystycznej wysypki barwnikowej. Biopsja narządowa zwykle dotyczy szpiku kostnego ze względu na bezpieczeństwo zabiegu i łatwy dostęp. Sporadycznie przeprowadza się biopsję wątroby czy kości. U każdego pacjenta z podejrzeniem SM konieczne jest wykonanie wymienionych i opisanych niżej badań.

Rozmaz krwi obwodowej

Konieczna jest dokładna ocena rozmazu krwi obwodowej w kierunku obecności komórek tucznych lub towarzyszącego nowotworu hematologicznego. Należy zwrócić

Tabela 1. Kryteria rozpoznania mastocytozy układowej (SM) (źródło [1])

Table 1. Diagnostic criteria for systemic mastocytosis (SM) (source [1])

Kryterium duże	Kryteria małe
Obecność wielogniskowych skupień komórek tucznych (≥ 15 komórek tucznych w skupieniu) w szpiku kostnym lub innym narządzie poza skórą	<p>W trepanobiopsji lub innym narzędziu poza skórą > 25% komórek tucznych ma wrzecionowaty kształt/ /atypową morfologię lub > 25% wszystkich komórek tucznych w aspiracie szpiku kostnego wykazuje morfologię niedojrzałą lub atypową</p> <p>Wykrycie mutacji punktowej <i>D816V</i> genu <i>KIT</i> w szpiku kostnym, krwi obwodowej lub materiale pobranym z innego narządu poza skórą</p> <p>Wykazanie ekspresji antygenu CD25 z obecnością antygenu CD2 lub bez niego na komórkach tucznych izolowanych ze szpiku kostnego, krwi obwodowej lub innego narządu poza skórą</p> <p>Wykazanie zwiększonego stężenia tryptazy w surowicy krwi > 20 ng/ml (z wyjątkiem przypadków, w których stwierdzono obecność towarzyszącego nowotworu układu krwiotwórczego)</p>
Rozpoznanie SM: 1 kryterium duże + 1 małe lub 3 małe	

uwagę na obecność dysplazji, monocytocyzy czy eozynofilii. W przypadku podejrzenia MCL konieczne jest określenie odsetka krążących we krwi obwodowej komórek tucznych.

Biopsja aspiracyjna szpiku

Celem oceny cytomorfologicznej szpiku kostnego jest wykrycie obecności atypowych, najczęściej wrzecionowatych (nowotworowych) i/lub dobrze zróżnicowanych (prawidłowych) i/lub niedojrzałych komórek tucznych (promastocytów), określenie ich odsetka, jak również wykluczenie lub potwierdzenie obecności towarzyszącego nowotworu hematologicznego.

Trepanobiopsja

Badanie histologiczne powinien wykonać doświadczony histopatolog w ośrodku referencyjnym. Ocena histologiczna szpiku jest bowiem najważniejszym badaniem w procesie diagnostycznym SM. Skupienia komórek tucznych w szpiku kostnym, często w lokalizacji przynacziowej i przybeleczkowej, są patognomiczne dla SM, stanowiąc duże kryterium diagnostyczne tej choroby. Mogą być niezauważone, szczególnie gdy morfologia komórek tucznych jest nietypowa, mastocycyzie towarzyszy inny nowotwór hematologiczny lub nasilone włóknienie. Ocena histopatologiczna szpiku w kierunku SM wymaga więc zastosowania właściwych markerów immunohistochemicznych, a mianowicie tryptazy mastocytarnej, co pozwala na wykrycie nawet niewielkiej populacji komórek tucznych, nie wystarcza jednak do różnicowania między prawidłowymi a nowotworowymi komórkami tucznymi [8, 9]. Inne konieczne barwienia immunohistochemiczne, służące do wiarygodnej oceny nowotworowego charakteru komórek tucznych, obejmują KIT/CD117 oraz CD25. Opcjonalna pozostaje ocena cytoplazmatycznej i/lub powierzchniowej ekspresji CD30 (Ki-1), obecnej na części komórek tucznych, zwłaszcza u chorych na ASM i MCL. Zastosowanie barwienia immunohistochemicznego CD34 pozwala na ocenę odsetka blastów, istotną zwłaszcza u chorych na SM-AHN. Histopatologiczna ocena trepanobiopsatu pozwala także na ocenę stopnia i rodzaju włóknienia, które jest nasilone szczególnie w postaciach zaawansowanych SM [8–12]. W ostatnich latach coraz częściej stosuje się również określenie immunokspresji ligandu dla receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, *programmed-death receptor 1*) [13].

Badanie histologiczne szpiku pozwala także na ewentualne wykrycie towarzyszącego nowotworu hematologicznego, co ma potencjalne znaczenie przy wyborze sposobu dalszego postępowania terapeutycznego. Stanowi ono, w większości przypadków SM, konieczne uzupełnienie oceny rozmazów krwi obwodowej i szpiku. Znaczący naciek szpiku przez komórki tuczne może „maskować” obecność innego nowotworu hematologicznego, który ujawni się dopiero po zmniejszeniu ich odsetka wskutek wdrożonego leczenia.

Sytuacja odwrotna również może mieć miejsce, to znaczy zastosowanie chemioterapii z powodu innego nowotworu hematologicznego doprowadzi do „odblokowania” szpiku i wykazania obecności skupisk komórek tucznych [14].

Immunofenotypizacja komórek tucznych

Wykazanie ekspresji antygenu CD25 z koekspresją CD2 lub bez tej koekspresji na klonalnych komórkach tucznych metodą cytometrii przepływowej stanowi cenne uzupełnienie badań immunohistochemicznych. Opcjonalne badania obejmują analizę ekspresji innych antygenów, na przykład CD30 [15].

Badania molekularne

Obecność somatycznej mutacji *D816V* w eksonie 17 genu *KIT* występuje w 80–90% przypadków SM. Badanie molekularne powinno być wykonane w referencyjnym laboratorium genetycznym rekomendowaną metodą ilościowej polimerazowej reakcji łańcuchowej z użyciem oligonukleotydów allelo-specyficznych (ASO-qPCR, *allele-specific oligonucleotide – quantitative polymerase chain reaction*) o czułości około 0,01% lub innej metody o podobnej czułości. Wykrywalność mutacji, a tym samym prawdopodobieństwo wykrycia mutacji, można zwiększyć poprzez wysortowanie nowotworowych komórek tucznych metodą cytometrii przepływowej lub separacji magnetycznej [16, 17]. Materiałem do badania może być krew obwodowa, szpik kostny lub bloczek parafinowy zabezpieczonej tkanki utrwalonej w formalinie, pod warunkiem że tkanka nie podlegała odwapnieniu lub odwapnienie wykonano z zastosowaniem EDTA (kwasu wersenowego). Inne metody utrwalenia materiału lub dekalcyfikacji są przyczyną zbyt niskiej czułości molekularnej oceny mutacji *KIT* i nie powinny być wykorzystywane. Niewykrycie mutacji *D816V* w badaniu z krwi obwodowej w przypadku obecności innych kryteriów rozpoznania SM powinno być wskazaniem do wykonania badania ze szpiku kostnego. W 5–10% przypadków nie wykrywa się mutacji *KITD816V*. Przyczyn takiej sytuacji może być kilka 1) mutacja jest faktycznie obecna, ale z powodu niewielkiego odsetka komórek tucznych w badanym materiale i niewystarczającej czułości metody wynik jest negatywny, 2) u pacjenta występują inne mutacje niż *D816V* w kodonie 816, na przykład *D816H* czy *D816Y*, lub mutacje są obecne jeszcze w innym eksonie genu *KIT* i 3) pacjent nie ma mutacji w obrębie genu *KIT* (typ „dziki”). W przypadku niewykrycia mutacji *KITD816V* u pacjenta z niewielkim odsetkiem komórek tucznych w szpiku kostnym należy rozważyć ocenę tej mutacji w innym narządzie. Alternatywnie można wykonać sekwencjonowanie genu *KIT* metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*), jednak czułość w tym przypadku wynosi 5–10%. Badanie w kierunku mutacji *KITD816V* należy wykonać w momencie rozpoznania choroby, a w przypad-

ku postaci zaawansowanych wymagających leczenia może być ono powtórzone, jednak znaczenie kliniczne takiego ponownego badania wymaga jeszcze potwierdzenia [8].

Mutacja *KITD816V* może być także wykrywana ze zmienną częstością w innych niż mastocyty komórkach, na przykład w komórkach linii mieloidalnej lub limfoidalnej. Dotyczy to zwłaszcza postaci AdvSM i niektórych podtypów AHN, na przykład przewlekłej białaczki mielomonocytovej czy MPN [18, 19].

W celu oceny molekularnych czynników prognostycznych w niektórych laboratoriach wykonuje się panel genetyczny z zastosowaniem NGS. Najczęściej są wykrywane nieprawidłowości obejmujące geny *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *JAK2*, *N/KRAS*, *CBL* i *EZH2*. W zaawansowanych wariantach SM dodatkowe zaburzenia molekularne obserwuje się u 90% pacjentów. Obecnie uważa się, że występowanie samej tylko mutacji *KITD816V* wystarcza do rozwoju ISM, natomiast w wariantach zaawansowanych SM konieczne jest współwystępowanie innych nieprawidłowości [20].

Badania cytogenetyczne

Wykonanie klasycznego badania cytogenetycznego ze szpiku kostnego ma znaczenie głównie u chorych na SM-AHN [14].

Ocena stężenia tryptazy w surowicy

Wysokie stężenie tryptazy w surowicy obserwuje się we wszystkich podtypach SM, jednak jest ono szczególnie zwiększone (> 200 ng/ml) w wariantach zaawansowanych. Należy jednak zaznaczyć, że stężenie tryptazy w surowicy może być zwiększone także w przebiegu ostrej białaczki szpikowej, przewlekłej białaczki szpikowej czy zespołu mielodysplastycznego, co zmniejsza użyteczność diagnostyczną tego parametru u chorych na SM-AHN [21]. Do oznaczenia stężenia tryptazy w surowicy zaleca się metodę fluoroimmunoenzymatyczną za pomocą aparatu UniCAP 100 (Phadia, Uppsala, Szwecja), zakres norm to 5,6–11,4 ng/ml.

Czynniki prognostyczne

U chorych na AdvSM zidentyfikowano zarówno laboratoryjne, kliniczne, jak i molekularne czynniki wpływające niekorzystnie na rokowanie. Na podstawie analizy wielowariantowej 383 pacjentów z rejestrów, zarówno europejskich, jak i amerykańskich, wyodrębniono kilka czynników rokowniczych. Zalicza się do nich wiek powyżej 60 lat (1 pkt), stężenie Hb poniżej 10 g/dl (1 pkt), liczbę PLT poniżej $100 \times 10^9/l$ (1 pkt), obecność jednej mutacji spośród *SRSF2*, *ASXL1* i/lub *RUNX1* (S/A/R) (1 pkt) lub obecność dwóch lub większej liczby spośród tych mutacji (2 pkt.). Na podstawie pięciu powyższych parametrów wyróżniono trzy grupy ryzyka u pacjentów: niskie (0–1 pkt.) z medianą OS

nieosiągniętą; pośrednie (2 pkt.) z medianą 3,9 roku; wysokie (3–5 pkt.) z medianą 1,9 roku. Wykazano, że badane zmienne wpływają również na ryzyko transformacji białaczkowej [22]. Podobny model prognostyczny zaproponowali badacze z *Mayo Clinic*; oprócz takich czynników, jak wiek, stężenie Hb i liczba PLT, niekorzystny wpływ na OS miało zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej, natomiast do mutacji zwiększonego ryzyka zaliczono *RUNX1*, *ASXL1* i *NRAS* [23]. Spośród innych czynników niekorzystnie rokujących należy wymienić zaburzenia cytogenetyczne, tj. złożony kariotyp czy monosomię chromosomu 7, ponadto obecność mutacji w obrębie genu *CBL*, wykrycie mutacji *D816V* w obrębie innych hematopoetycznych linii komórkowych poza mastocytami czy zwiększona liczba mutacji innych niż *D816V* [8]. Zwiększone stężenie IL2Ra/CD25 w osoczu jest także niezależnym czynnikiem prognostycznym zarówno u chorych na AdvSM, jak i u chorych na ISM [24].

Leczenie

We wszystkich wariantach AdvSM początkowe leczenie powinno być ukierunkowane na unikanie czynników wyzwalających zespół aktywacji mastocytów oraz leczenie objawów zależnych od mediatorów. Należy podkreślić, że obecność co najmniej jednego objawu „C” stanowi wskazanie do wdrożenia terapii cytotredukcyjnej, dlatego ocena wskazań powinna być bardzo wnikliwa. Zawsze należy wykluczyć inne przyczyny odpowiedzialne za występowanie objawów, szczególnie dotyczy to zmian kostnych, które są trudne do interpretacji. W przypadkach wątpliwych istotne jest wykonanie badania histologicznego zajętego narządu. Szczególnie trudny pozostaje wybór sposobu leczenia u chorych na SM-AHN, u których należy określić, który komponent choroby wymaga pilniejszej interwencji. W przypadku dominacji SM leczenie jest podobne jak u chorych na ASM i chorych na MCL. W innej sytuacji celem terapii powinna być AHN [25].

Obecnie w leczeniu AdvSM jest zarejestrowany tylko jeden lek – doustny inhibitor wielokinazowy – midostauryna (*Rydapt*[®]), w odniesieniu do którego toczy się postępowanie refundacyjne. Niezależnie od tego, w sytuacjach wyjątkowych i uzasadnionych klinicznie, istnieje możliwość uzyskania leczenia poprzez Program Kontrolowanego Dostępu – w tym celu zaleca się kontakt z działem medycznym podmiotu odpowiedzialnego.

Badaniem rejestracyjnym midostauryny objęto 89 chorych (16 na ASM, 57 na SM-AHN oraz 16 na MCL), którzy otrzymali lek w dawce 100 mg 2 razy/dobę. Wskaźnik odpowiedzi w całej grupie wyniósł 60%, w tym tak zwaną dużą odpowiedź – definiowaną jako całkowite ustąpienie co najmniej jednego objawu „C” – uzyskało 45% leczonych. Nie obserwowano całkowitych remisji (CR, *complete remission*). Efekt terapeutyczny obserwowano niezależnie od wariantu

SM, rodzaju wcześniejszego leczenia oraz statusu mutacji *KITD816V*. Mediany OS i przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wyniosły, odpowiednio, 29 miesięcy i 14 miesięcy, przy czym najdłuższe OS i PFS uzyskano u chorych na ASM, a najkrótsze 4 chorych na MCL (jednak 3-krotnie dłuższe niż w grupie historycznej). Czynniki wpływającymi korzystnie na OS były wariant mastocytozy inny niż MCL i co najmniej 50-procentowa redukcja odsetka komórek tucznych w szpiku. U ponad 50% leczonych midostauryną wykazano obniżenie stężenia tryptazy w surowicy, zmniejszenie nacieku mastocytarnego w szpiku i wielkości śledziony. Nie zanotowano istotnych działań niepożądanych; spośród niehematologicznych 3.-4. stopnia dominowały objawy ze strony przewodu pokarmowego, tj. nudności, wymioty i biegunka (6–8%). Objawy hematologiczne 3. i 4. stopnia obejmowały nasilenie wcześniejszej lub wystąpienie po raz pierwszy neutropenii (24%), niedokrwistości (41%) i małopłytkowości (29%) [26]. Analizę wpływu mutacji *KITD816V* oraz profilu molekularnego S/A/R na wyniki leczenia midostauryną u 38 chorych z AdvSM niedawno opublikowali badacze niemieccy. Odsetki wszystkich odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) i OS były znacząco statystycznie lepsze u chorych S/A/R(-) niż w grupie S/A/R(+) oraz u pacjentów z co najmniej 25-procentową redukcją ładunku allelicznego *KITD816V* (vs. < 25%) [27].

Oprócz zastosowania midostauryny w leczeniu pierwszego wyboru u nowo zdiagnozowanych chorych na AdvSM lek ten można podać w przypadku nieskuteczności wcześniejszego leczenia kładrybiną (2-CdA, *2-chlorodeoxyadenosine*), pegylowanym (peg) interferonem alfa lub innymi lekami cytoredukcyjnymi. Nie jest ustalona rola midostauryny jako leku podtrzymującego po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSC, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Kładrybina, do czasu pojawienia się na rynku midostauryny, stanowiła opcję pierwszego wyboru, biorąc pod uwagę dużą skuteczność obserwowaną we wszystkich wariantach AdvSM. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie wynoszą 50–60% w zależności od wariantu SM i są nieco wyższe u chorych na SM-AHN w porównaniu z chorymi na ASM. Nie przeprowadzono dotychczas badania *head-to-head*, w którym porównano by skuteczność 2-CdA ze skutecznością midostauryny. Podobnie jak w przypadku midostauryny, nie zanotowano przypadków CR po leczeniu 2-CdA [4, 28]. Wyniki leczenia 2-CdA były podobne (ORR 66%) do przedstawionych powyżej w analizie przeprowadzonej u 9 chorych leczonych w trzech polskich ośrodkach [dane niepublikowane]. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosi od roku do ponad 2 lat zależnie od badania. Lek jest podawany w dawce 0,14 mg/kg mc. w 2-godzinnej infuzji dożylniej lub podskórnej przez 5 dni co 4–12 tygodni. Uważa się, że lek ten — ze względu na profil działania — powinien być

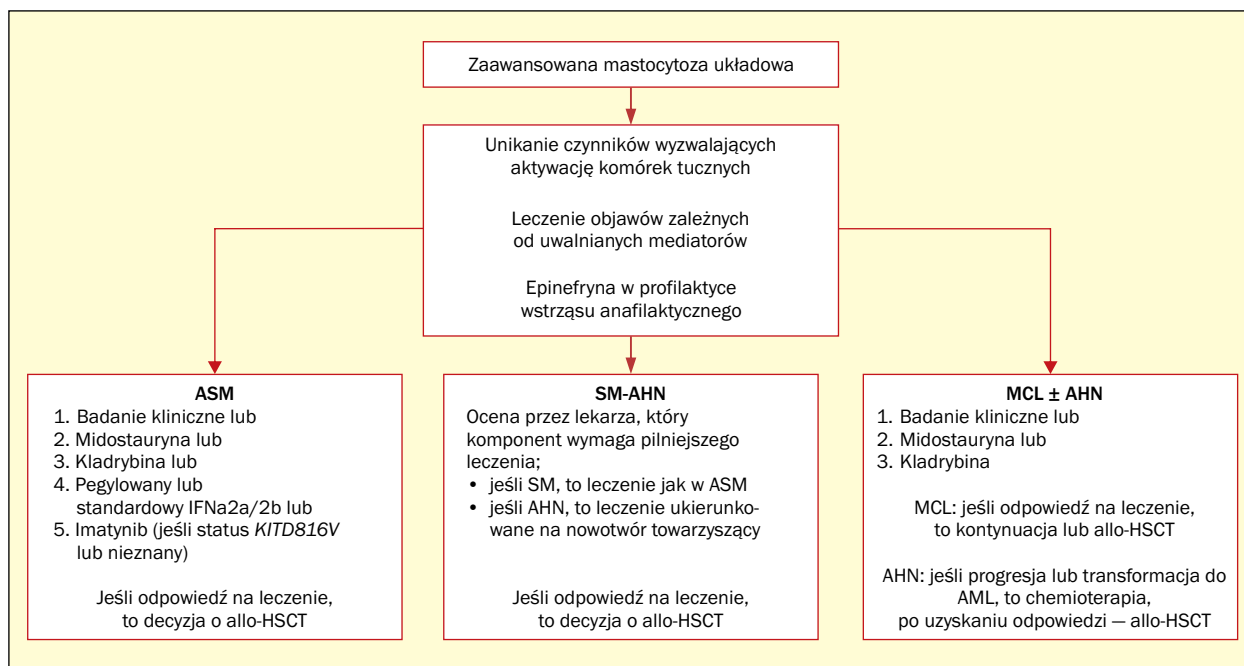
stosowany w celu szybkiej redukcji masy choroby. Należy jednak zwrócić uwagę na działania niepożądane, zwłaszcza limfopenię, neutropenię i związane z tym ryzyko ciężkich infekcji oportunistycznych [4, 28].

Interferon alfa, zarówno w postaci standardowej, jak i pegylowanej, wykazuje skuteczność we wszystkich wariantach SM, jednak uzyskanie odpowiedzi wymaga dłuższego czasu (nawet do roku). Leki te zmniejszają objawy związane z aktywacją mastocytów, ograniczają nasilenie wysypki skórnej, wpływają korzystnie na zmiany kostne, w mniejszym stopniu natomiast powodują ustąpienie objawów „C”. Odsetki odpowiedzi w wariantach AdvSM wynoszą w przypadkach ASM i SM-AHN odpowiednio 60% i 45%. Zalecane dawki standardowego interferonu alfa wynoszą 1–3 milionów jednostek (MU, *million units*) 3–5 razy w tygodniu. Dodatkowo podaje się 30–60 mg prednizonu. Ograniczeniem stosowania interferonu jest jego toksyczność, która obejmuje objawy grypopodobne, mielosupresję, zaburzenia funkcji tarczycy, powikłania autoimmunologiczne oraz depresję [29]. Brakuje zaleceń dotyczących stosowanych dawek pegylowanej postaci interferonu.

Imatynib jest zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia chorych na ASM bez mutacji *KITD816V* lub jeśli status mutacji pozostaje nieznany. Wyniki niewielkiej analizy wskazują na ORR na poziomie 50% [30]. Lek ten natomiast jest bardzo skuteczny u chorych na SM z towarzyszącą eozynofilią i mutacją *FIP1L1-PDGFR*A [31].

Hydroksymocznik wykazuje niewielką aktywność u chorych na SM z ORR na poziomie 19% i długością trwania odpowiedzi około roku [25].

Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych stanowi jedyną opcję wyleczenia chorego na AdvSM. Wyniki leczenia zależą od wariantu choroby i zastosowanego kondycjonowania. Największą jak dotychczas analizą objęto 57 pacjentów z medianą wieku 46 lat. Wskaźnik odpowiedzi wynosił 70%, a CR po transplantacji uzyskano u 28% chorych. Trzyletni OS w całej grupie wynosił 57%, przy czym najlepsze wyniki obserwowano u chorych na SM-AHN (74%). Niekorzystnym czynnikiem prognostycznym był wariant MCL (3-letni OS — 17%). Odnotowano korzyści ze stosowania leczenia mieloablacyjnego w porównaniu z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności. Śmiertelność związana z leczeniem wynosiła 20% po jednym roku [32]. W aktualnych zaleceniach sugeruje się, że procedura allo-HSCT powinna być rozważana w tej grupie chorych, nie ma jednak jednoznacznych ustaleń odnośnie tego, czy pacjenci, którzy uzyskali efekt po leczeniu midostauryną, powinni kontynuować przyjmowanie tego leku, czy też być skierowani na transplantację, a jeśli, tak to w którym momencie. Najmniej wątpliwości budzą przypadki MCL, w przypadku których mediana przeżycia jest krótka i allo-HSCT stanowi



Rycina 1. Opcje leczenia w zaawansowanej mastocytozie układowej (źródła [8, 25]); ASM – agresywna układowa mastocytoza; IFN α 2a/2b – interferon alfa 2a/2b; allo-HSCT – przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych; SM-AHN – układowa mastocytoza z towarzyszącym nowotworem hematologicznym; MCL – białaczka z komórek tucznych; AML – ostra białaczka szpikowa

Rycina 1. Treatment options for advanced systemic mastocytosis (sources [8, 25]); ASM – aggressive systemic mastocytosis; IFN α 2a/2b – interferon alpha 2a/2b; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; SM-AHN – systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm; MCL – mast cell leukemia; AML – acute myeloid leukemia

jedyny sposób wyleczenia po wcześniejszej próbie cytoredukcji i uzyskania odpowiedzi. Podobnie wygląda sytuacja u chorych na SM-AHN, gdy transplantacja jest wymagana z powodu komponentu AHN [33]. Algorytm postępowania leczniczego przedstawiono na rycinie 1.

W fazie badań klinicznych jest kilka obiecujących leków. Należy do nich selektywny inhibitor KIT i PDGFR α – awaprytinib. Dotychczasowe wyniki wskazują na jego dużą skuteczność z ORR na poziomie 83%, w tym 17% chorych uzyskało CR [34]. We wczesnej fazie badań pozostaje inny inhibitor kinazowy – DCC-2618 [35].

Inne badane leki, tj. dazatynib, nilotinib czy brentuksymab wedotin, mimo teoretycznych przesłanek nie są skuteczne u chorych na AdvSM [14, 36].

Kryteria odpowiedzi na leczenie

Kryteria odpowiedzi opublikowano w 2013 roku i obejmują monitorowanie następujących parametrów: 1) nacieku szpiku przez komórki tuczne (biopsja szpiku); 2) stężenia tryptazy w surowicy; 3) objawów „C”; 4) rozmiarów wątroby i śledziony oraz ocenę morfologii krwi (tab. 2) [37].

Dotychczas nie potwierdzono znaczenia wykrywania alleli *KIT D816V* w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie [14].

Perspektywy na przyszłość

1. Szersze zastosowanie techniki NGS w celu lepszego zrozumienia podłoża genetycznego choroby, jak również dynamiki odpowiedzi na leczenie i progresji choroby
2. Kontynuacja badań klinicznych z zastosowaniem bardziej selektywnych inhibitorów KIT.
3. Wprowadzenie do leczenia terapii skojarzonych obejmujących leki o różnych mechanizmach działania w celu zwiększenia skuteczności
4. Ustalenie miejsca allo-HSCT w leczeniu zaawansowanej układowej mastocytozy w dobie terapii ukierunkowanych

Konflikt interesów

GH, AM, TS, MH, BKB, ASS wchodzi w skład komitetu doradczego (*Advisory Board*) firmy Novartis, wykłady sponsorowane dla firmy Novartis. KG, MZ, MS – wykłady sponsorowane dla firmy Novartis. KC – brak konfliktu interesów.

Tabela 2. Kryteria odpowiedzi na leczenie (źródło [37])

Table 2. Response criteria (source [37])

Parametr	Całkowita remisja (CR, complete remission)	Częściowa remisja (PR, partial remission)	Poprawa kliniczna (CI, clinical improvement)	Stabilizacja choroby (SD, stable disease)	Progresja choroby (PD, progression of disease)
Komórki tuczne w szpiku kostnym lub innym narządzie	Brak gęstych agregatów komórek tucznych	Redukcja o $\geq 50\%$	Ustąpienie $1 \geq$ objawu „C” w przypadku braku kryteriów CR/PR/PD [#]	Nie są spełnione kryteria CR, PR, CI lub PD	Pogorszenie w porównaniu ze stanem wyjściowym w zakresie ≥ 1 objawu „C” lub zwiększenie wymiaru śledziony
Stężenie tryptazy w surowicy	< 20 ng/ml*	Redukcja o $\geq 50\%$ *			
Objaw „C”	Całkowite ustąpienie wszystkich objawów „C”** oraz hepatosplenomegalii, jeśli była obecna	Ustąpienie ≥ 1 objawu „C”**			
Cytopenia	Remisja we krwi obwodowej: ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ z prawidłowym rozmazem, Hg ≥ 11 g/dl i liczba PLT $\geq 100 \times 10^9/l$	Wymagane wszystkie 3 powyższe kryteria			
Interpretacja	Wszystkie 4 kryteria muszą być spełnione i odpowiedź utrzymuje się ≥ 12 tygodni	Wszystkie 3 kryteria muszą być spełnione i odpowiedź utrzymuje się ≥ 12 tygodni w przypadku braku kryteriów CR i PD	Odpowiedź utrzymuje się ≥ 12 tygodni		Objawy utrzymują się ≥ 8 tygodni

*Tylko jeśli stężenie tryptazy w surowicy przed leczeniem wynosiło > 40 ng/ml; ** biopsja szpiku kostnego lub innego narządu może być konieczna; [#]odpowiedź CI powinna być utrzymana nawet wtedy, gdy nastąpi utrata 1 lub większej liczby kryteriów „C”, ale pacjent nie spełnia kryteriów PD, natomiast pogorszenie w zakresie 1 lub większej liczby objawów „C” oznacza, że pacjent spełnia kryteria PD; ANC (absolute neutrophil count) – bezwzględna liczba neutrofilów; Hb – hemoglobina; PLT (platelets) – płytki krwi

Abstract

Systemic mastocytosis (SM) is characterized by clonal proliferation of abnormal mast cells and their accumulation in skin and/or other organs. The annual incidence of SM is between 5–10 new cases per million population and it usually occurs above 30 years of age. The diagnostic criteria include the detection of aggregates of mast cells in bone marrow, an increased serum tryptase level, the expression of CD25 on the mast cells and the presence of somatic mutation within the *KITD816V*. An advanced SM encompasses three variants with which hematologists should be familiar with 1) aggressive SM (ASM), 2) SM with an associated hematological neoplasm (SM-AHN) and 3) mast cell leukemia (MCL). Among them MCL has the worst prognosis with median survival of 2 months. The prognostic factors in SM include both clinical, laboratory and molecular parameters, but the latter are of special interest. The adverse prognosis is associated with the mutations within the genes: *SRSF2*, *RUNX1* and *ASXL1*. The therapeutic approach independently from SM variant, should be aimed at avoidance of known triggers of mast cell activation and anti-mediator therapy as needed. Midostaurin with overall response rate of 60% should be the first-line choice when the symptoms of organ dysfunction occurs. The other treatments comprise cladribine and [peg]interferon alpha. The only curative therapy for SM is allogeneic stem cell transplantation. In this manuscript we present the current views on diagnostic and therapeutic approach for patients with this rare entity.

Key words: systemic mastocytosis, tryptase, mast cells, *KITD816V*, midostaurin, cladribine, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, prognosis

Piśmiennictwo

- Horny HP, Metcalfe DD, Akin C. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. ed. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research and Cancer (IARC), Lyon 2017: 62–69.
- Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014; 34(2): 283–295, doi: [10.1016/j.jiac.2014.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.01.003), indexed in Pubmed: [24745674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24745674/).
- Valent P, Oude Elberink JNG, Gorska A, et al. Study Group of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). The Data Registry of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): set up, projects, and perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(1): 81–87, doi: [10.1016/j.jaip.2018.09.024](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.09.024), indexed in Pubmed: [30416055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30416055/).
- Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009; 113(23): 5727–5736, doi: [10.1182/blood-2009-02-205237](https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-205237), indexed in Pubmed: [19363219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19363219/).
- Valent P, Spanblöchl E, Sperr WR, et al. Induction of differentiation of human mast cells from bone marrow and peripheral blood mononuclear cells by recombinant human stem cell factor/kit-ligand in long-term culture. *Blood*. 1992; 80(9): 2237–2245, indexed in Pubmed: [1384799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1384799/).
- Soucie E, Hanssens K, Mercher T, et al. In aggressive forms of mastocytosis, TET2 loss cooperates with c-KITD816V to transform mast cells. *Blood*. 2012; 120(24): 4846–4849, doi: [10.1182/blood-2011-12-397588](https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-397588), indexed in Pubmed: [23074272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23074272/).
- Tefferi A, Levine RL, Lim KH, et al. Frequent TET2 mutations in systemic mastocytosis: clinical, KITD816V and FIP1L1-PDGFR α correlates. *Leukemia*. 2009; 23(5): 900–904, doi: [10.1038/leu.2009.37](https://doi.org/10.1038/leu.2009.37), indexed in Pubmed: [19262599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19262599/).
- Gotlib J, Gerds AT, Bose P, et al. Systemic mastocytosis, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16(12): 1500–1537, doi: [10.6004/jnccn.2018.0088](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0088), indexed in Pubmed: [30545997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545997/).
- Horny HP, Valent P. Histopathological and immunohistochemical aspects of mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002; 127(2): 115–117, doi: [10.1159/000048180](https://doi.org/10.1159/000048180), indexed in Pubmed: [11919419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11919419/).
- Jordan JH, Walchshofer S, Jurecka W, et al. Immunohistochemical properties of bone marrow mast cells in systemic mastocytosis: evidence for expression of CD2, CD117/Kit, and bcl-x(L). *Hum Pathol*. 2001; 32(5): 545–552, doi: [10.1053/hupa.2001.24319](https://doi.org/10.1053/hupa.2001.24319), indexed in Pubmed: [11381374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11381374/).
- Sotlar K, Horny HP, Simonitsch I, et al. CD25 indicates the neoplastic phenotype of mast cells: a novel immunohistochemical marker for the diagnosis of systemic mastocytosis (SM) in routinely processed bone marrow biopsy specimens. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28(10): 1319–1325, doi: [10.1097/01.pas.0000138181.89743.7b](https://doi.org/10.1097/01.pas.0000138181.89743.7b), indexed in Pubmed: [15371947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371947/).
- Sotlar K, Cerny-Reiterer S, Petat-Dutter K, et al. Aberrant expression of CD30 in neoplastic mast cells in high-grade mastocytosis. *Mod Pathol*. 2011; 24(4): 585–595, doi: [10.1038/modpathol.2010.224](https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.224), indexed in Pubmed: [21186345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21186345/).
- Hatch EW, Geeze MB, Martin C, et al. Variability of PD-L1 expression in mastocytosis. *Blood Adv*. 2018; 2(3): 189–199, doi: [10.1182/bloodadvances.2017011551](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017011551), indexed in Pubmed: [29378725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378725/).
- Shomali W, Gotlib J. The new tool “KIT” in advanced systemic mastocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; 2018(1): 127–136, doi: [10.1182/asheducation-2018.1.127](https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.127), indexed in Pubmed: [30504301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504301/).
- Pardanani A, Kimlinger T, Reeder T, et al. Bone marrow mast cell immunophenotyping in adults with mast cell disease: a prospective study of 33 patients. *Leuk Res*. 2004; 28(8): 777–783, doi: [10.1016/j.leukres.2003.10.035](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2003.10.035), indexed in Pubmed: [15203275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15203275/).
- Sotlar K, Fridrich C, Mall A, et al. Detection of c-kit point mutation Asp-816 \rightarrow Val in microdissected pooled single mast cells and leukemic cells in a patient with systemic mastocytosis and concomitant chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Res*. 2002; 26(11): 979–984, doi: [10.1016/s0145-2126\(02\)00041-3](https://doi.org/10.1016/s0145-2126(02)00041-3), indexed in Pubmed: [12363464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12363464/).
- Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood*. 2006; 108(7): 2366–2372, doi: [10.1182/blood-2006-04-015545](https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-015545), indexed in Pubmed: [16741248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16741248/).
- Valent P, Spanblöchl E, Sperr WR, et al. Induction of differentiation of human mast cells from bone marrow and peripheral blood mononuclear cells by recombinant human stem cell factor/kit-ligand in long-term culture. *Blood*. 1992; 80(9): 2237–2245, indexed in Pubmed: [1384799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1384799/).
- Sotlar K, Colak S, Bache A, et al. Variable presence of KIT-D816V in clonal haematological non-mast cell lineage diseases associated with systemic mastocytosis (SM-AHNMD). *J Pathol*. 2010; 220(5): 586–595, doi: [10.1002/path.2677](https://doi.org/10.1002/path.2677), indexed in Pubmed: [20112369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20112369/).
- Schwaab J, Schnittger S, Sotlar K, et al. Comprehensive mutational profiling in advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2013; 122(14): 2460–2466, doi: [10.1182/blood-2013-04-496448](https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-496448), indexed in Pubmed: [23958953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23958953/).
- Sperr WR, El-Samahi A, Kundi M, et al. Elevated tryptase levels selectively cluster in myeloid neoplasms: a novel diagnostic approach and screen marker in clinical haematology. *Eur J Clin Invest*. 2009; 39(10): 914–923, doi: [10.1111/j.1365-2362.2009.02184.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02184.x), indexed in Pubmed: [19522836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19522836/).
- Jawhar M, Schwaab J, Álvarez-Twose I, et al. MARS: Mutation-Adjusted Risk Score for Advanced Systemic Mastocytosis. *J Clin Oncol*. 2019; 37(31): 2846–2856, doi: [10.1200/JCO.19.00640](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00640), indexed in Pubmed: [31509472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31509472/).
- Pardanani A, Shah S, Mannelli F, et al. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Adv*. 2018; 2(21): 2964–2972, doi: [10.1182/bloodadvances.2018026245](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018026245), indexed in Pubmed: [30413432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413432/).
- Pardanani A, Finke C, Abdelrahman RA, et al. Increased circulating IL-2Ra (CD25) predicts poor outcome in both indolent and aggressive forms of mastocytosis: a comprehensive cytokine-phenotype study. *Leukemia*. 2013; 27(6): 1430–1433, doi: [10.1038/leu.2013.11](https://doi.org/10.1038/leu.2013.11), indexed in Pubmed: [23318958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23318958/).
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2019; 94(3): 363–377, doi: [10.1002/ajh.25371](https://doi.org/10.1002/ajh.25371), indexed in Pubmed: [30536695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30536695/).
- Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016; 374(26): 2530–2541, doi: [10.1056/NEJMoa1513098](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513098), indexed in Pubmed: [27355533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27355533/).

27. Jawhar M, Schwaab J, Naumann N, et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: D816V and other molecular markers. *Blood*. 2017; 130(2): 137–145, doi: [10.1182/blood-2017-01-764423](https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-764423), indexed in Pubmed: [28424161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28424161/).
28. Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood*. 2015; 126(8): 1009–1016, doi: [10.1182/blood-2014-12-614743](https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-614743), indexed in Pubmed: [26002962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26002962/).
29. Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol*. 2002; 119(4): 1090–1097, doi: [10.1046/j.1365-2141.2002.03944.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03944.x), indexed in Pubmed: [12472593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12472593/).
30. Alvarez-Twose I, Matito A, Morgado JM, et al. Imatinib in systemic mastocytosis: a phase IV clinical trial in patients lacking exon 17 mutations and review of the literature. *Oncotarget*. 2017; 8(40): 68950–68963, doi: [10.18632/oncotarget.10711](https://doi.org/10.18632/oncotarget.10711), indexed in Pubmed: [28978170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28978170/).
31. Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFRα fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003; 102(9): 3093–3096, doi: [10.1182/blood-2003-05-1627](https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1627), indexed in Pubmed: [12842979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12842979/).
32. Ustun C, Arock M, Kluin-Nelemans HC, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol*. 2014; 32(29): 3264–3274, doi: [10.1200/JCO.2014.55.2018](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.2018), indexed in Pubmed: [25154823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25154823/).
33. Ustun C, Gotlib J, Popat U, et al. Consensus opinion on allogeneic hematopoietic cell transplantation in advanced systemic mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(8): 1348–1356, doi: [10.1016/j.bbmt.2016.04.018](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.04.018), indexed in Pubmed: [27131865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27131865/).
34. Deininger MW, Gotlib J, Robinson WA, et al. Avapritinib (BLU-285), a selective KIT inhibitor, is associated with high response rate and tolerable safety profile in advanced systemic mastocytosis (AdvSM): results of a phase 1 study. *HemaSphere*. 2018; 257(Suppl 1): abstract.
35. Schneeweiss M, Peter B, Bibi S, et al. The KIT and PDGFRA switch-control inhibitor DCC-2618 blocks growth and survival of multiple neoplastic cell types in advanced mastocytosis. *Haematologica*. 2018; 103(5): 799–809, doi: [10.3324/haematol.2017.179895](https://doi.org/10.3324/haematol.2017.179895), indexed in Pubmed: [29439183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29439183/).
36. Gotlib J, Baird JH, George TI, et al. A phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with CD30-positive advanced systemic mastocytosis. *Blood Adv*. 2019; 3(15): 2264–2271, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000152](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000152), indexed in Pubmed: [31350306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31350306/).
37. Gotlib J, Pardanani A, Akin C, et al. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2013; 121(13): 2393–2401, doi: [10.1182/blood-2012-09-458521](https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-458521), indexed in Pubmed: [23325841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23325841/).

Rozpoznanie i leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą w świetle zmieniających się wytycznych

Diagnosis and treatment of hypertension in diabetic patients according to changes in guidelines

Monika Mazur-Mucha, Marzena Chrostowska

Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca to obok nikotynizmu, otyłości i hipercholesterolemii najważniejsze czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego. Często występują jednocześnie, co pogarsza rokowanie pacjentów. Aktualne wytyczne towarzystw naukowych różnią się wartościami ciśnienia, od których włącza się leczenie farmakologiczne, pokrywają się natomiast w kwestii celów leczenia nadciśnienia tętniczego dla chorych na cukrzycę. W opublikowanych w 2017 roku wytycznych *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* zaproponowano rozpoznawanie i włączanie terapii przy wartościach ciśnienia tętniczego powyżej 130/80 mm Hg. W wytycznych *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH)* z 2018 roku jako próg włączania terapii hipotensyjnej zaleca się wartość 140/90 mmHg dla, natomiast jako cel leczenia – obniżanie ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mmHg, jeśli pacjenta dobrze to toleruje. Wyjątek stanowią pacjenci powyżej 65. roku życia, dla których zaleca się utrzymanie skurczowego ciśnienia tętniczego w granicach 130–140 mm Hg. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 roku zaktualizowano według zaleceń ESC/ESH. W pracy omówiono zmiany zaleceń w ostatnich 20 latach oraz podano przykłady badań klinicznych wpływających na te zmiany. Omówiono także optymalizację leczenia nadciśnienia tętniczego w cukrzycy. Wśród leków hipotensyjnych podstawą są leki blokujące układ renina–angiotensyna, **inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagoniści receptora AT₁** dla angiotensyny II, w połączeniu z antagonistą wapnia lub/i diuretykiem. Jest również coraz więcej danych na temat pozytywnego wpływu leków hipoglikemizujących, zwłaszcza inhibitorów kotransporteru sodowo-glukozowego 2, na profil ciśnienia tętniczego.

Słowa kluczowe: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, terapia

Przedrukowano za zgodą z: *Choroby Serca i Naczyń* 2019; 16 (4): 229–239, DOI: 10.5603/ChSiN.2019.0035

Wprowadzenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*) pozostają główną przyczyną zgonów zarówno w Polsce, jak i na świecie. Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca to obok nikotynizmu, otyłości i hipercholesterolemii najważ-

niejsze czynniki zwiększające ryzyko zachorowania. Choroby te często występują jednocześnie, co pogarsza rokowanie pacjentów. W celu podkreślenia istotności omawianego problemu przybliżono dane epidemiologiczne wskazujące, jak dużej części światowego społeczeństwa dotyczy problem współistnienia cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Celem

niniejszej pracy jest przedstawienie i porównanie wytycznych towarzystw naukowych dotyczących rozpoznawania i kryteriów wyrównania nadciśnienia tętniczego w cukrzycy. Przedstawiono wyniki najważniejszych badań klinicznych, które wpływały na zmiany zaleceń. Omówiono także kwestię zarówno doboru optymalnego leczenia hipotensyjnego w cukrzycy, jak i wpływu leków hipoglikemizujących na profil ciśnienia tętniczego.

Epidemiologia

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca to jedne z najważniejszych czynników podwyższonego ryzyka CV. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) rocznie około 17 milionów osób na świecie umiera z przyczyn CV (1/3 wszystkich zgonów). Nadciśnienie jest odpowiedzialne za około 45% zgonów w przebiegu choroby niedokrwiennej serca oraz około 51% w przebiegu udaru mózgu. Szacuje się, że około 40% osób dorosłych po 25. roku życia choruje na nadciśnienie tętnicze. Co ciekawe, jest to problem globalny, dotyczący zarówno krajów rozwiniętych, jak i rozwijających się [1]. Według badań populacyjnych 30–35% osób w Polsce choruje na nadciśnienie tętnicze. Po uwzględnieniu tylko osób dorosłych (w wieku 18–90 lat) liczba ta sięga około 40% [2]. Cukrzyca to problem, który dotyczy około 8,5% światowej populacji. Szacuje się, że wraz ze stanem przedcukrzycowym jest to przyczyna około 3,7 miliona zgonów na świecie rocznie [3]. Liczba chorujących na cukrzycę zwiększyła się gwałtownie od lat 80. ubiegłego wieku z 3,6% do 8,8% wśród dorosłych mężczyzn i z 4,7% do 8,2% wśród dorosłych kobiet [4]. W Polsce około 3 miliony osób choruje na cukrzycę, co stanowi 8% populacji kraju [5]. Analizując powyższe dane jedynie pod kątem rachunku prawdopodobieństwa wystąpienia cukrzycy oraz nadciśnienia jednocześnie, można by założyć, że taka kombinacja dotyczy około 3,2% światowej populacji. W rzeczywistości koegzystencja tych jednostek chorobowych jest o wiele częstsza, co wynika między innymi ze wspólnych czynników ryzyka (otyłość, nieodpowiednia dieta, siedzący tryb życia itd.) czy patofizjologii (hiperinsulinemia wpływa stymulując na układ współczulny, wzmacnia zatrzymywanie sodu w organizmie, hiperglikemia przyspiesza rozwój sztywności naczyń obwodowych itd.). Na podstawie danych brytyjskich od 39% do nawet 80% chorych na cukrzycę ma również nadciśnienie tętnicze (rozbieżności wynikają z odmiennych kryteriów rozpoznania nadciśnienia w różnych badaniach oraz różnic wieku chorych kwalifikowanych do oceny) [6]. Uważa się, że dane dotyczące występowania nadciśnienia tętniczego w cukrzycy mogą być niedoszacowane ze względu na występowanie u tych chorych nadciśnienia maskowanego (prawidłowe ciśnienie w pomiarach gabinetowych, nieprawidłowe w całodobowym pomiarze ciśnienia tętniczego [ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*

lub/i w pomiarach domowych [HBPM, *home blood pressure monitoring*]) [7].

Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów obciążonych cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym

Pacjenta ze współistniejącymi nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą zalicza się do grupy chorych wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka CV, niezależnie od występowania innych czynników ryzyka [8]. Wiodącą przyczyną zgonu chorych na cukrzycę są powikłania CV, odpowiadające za około 2/3 zgonów w tej grupie. W analizie ryzyka CV chorych na cukrzycę nie jest zalecane posługiwanie się skalą ryzyka SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) ze względu na duży wpływ cukrzycy jako pojedynczego czynnika pogarszającego rokowanie, którego w tej skali nie uwzględniono. Dla osób obciążonych cukrzycą zaproponowano odrębne tabele oceny całkowitego ryzyka CV [9]. W przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego i cukrzycy niekorzystne skutki tych chorób kumulują się. Występowanie nadciśnienia tętniczego u chorego na cukrzycę potencjalizuje ryzyko wystąpienia powikłań mikronaczyniowych, takich jak retinopatia czy nefropatia [10]. Wiodącą przyczyną nefropatii i schyłkowej przewlekłej choroby nerek w krajach rozwiniętych jest nefropatia cukrzycowa, a kolejną nefropatia nadciśnieniowa, które wyprzedzają od kilku lat kłębuszkowe zapalenie nerek [11]. U chorych na cukrzycę często obserwuje się brak nocnego obniżenia ciśnienia tętniczego, co po części może być tłumaczone zwiększoną sztywnością naczyń. Wykazano, że pacjentów obciążonych nadciśnieniem i jednocześnie chorych na cukrzycę cechuje o 35% wyższe ryzyko udaru mózgu niż osoby bez cukrzycy [12]. Skuteczne obniżanie ciśnienia tętniczego oraz prawidłowa kontrola glikemii to udowodnione na podstawie wielu badań klinicznych czynniki zmniejszające całkowite ryzyko zgonu z przyczyn CV, a także obniżające ryzyko wystąpienia powikłań tych chorób [13–15].

Rozpoznawanie nadciśnienia tętniczego i włączanie jego leczenia w cukrzycę

Tematem wielu kontrowersji i dyskusji naukowych są zarówno wartości ciśnienia, od których włączano leczenie farmakologiczne, jak i docelowe ciśnienie tętnicze u pacjentów z nadciśnieniem i współistniejącą cukrzycą.

Pierwszym badaniem, w którym dowiedziono, że dobra kontrola ciśnienia jest równie ważna jak dobra kontrola glikemii w ograniczeniu powikłań u chorych na cukrzycę, było UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*). W badaniu tym większe obniżenie ciśnienia tętniczego wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia makroangiopatii i mikroangiopatii cukrzycowej. Stwierdzono, że obniżenie ciśnienia tętniczego o 10 mm Hg

zmniejszało ryzyko zgonu związanego z cukrzycą o 17%, śmiertelność całkowitą o 12%, ryzyko zawału serca 12%, a udaru o 19%. Redukcja ryzyka zgonu związanego z cukrzycą wynosiła 32% [13].

Pod koniec lat 90. ubiegłego wieku oraz na początku obecnego stulecia dominował pogląd, że normy ciśnienia tętniczego dla chorych na cukrzycę powinny być bardziej rygorystyczne od norm dla pozostałej populacji. Najczęściej rekomendowano dążenie do ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg. Poglądy te opierano na wynikach dużych badań klinicznych, takich jak HOT (*Hypertension Optimal Treatment*), HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*) czy późniejsze ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*) [14–16].

W badaniu HOT celem leczenia była kontrola rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) poniżej 90 mm Hg, poniżej 85 mm Hg, lub mniej niż 80 mm Hg zależnie od grupy, do której przypisano pacjenta. Pierwszym włączanym lekiem w badaniu była felodipina, następnie w przypadku nieosiągnięcia celów terapeutycznych w danej grupie dołączano kolejne leki (inhibitor konwertazy angiotensyny [ACE, *angiotensin-converting enzyme*] – ramipril lub beta-adrenolityk). Po ponad 3-letniej obserwacji u chorych na cukrzycę wykazano obniżenie ryzyka wystąpienia dużego powikłania CV o 51% w grupie docelowego DBP poniżej 80 mm Hg w porównaniu z grupą z docelowym ciśnieniem poniżej 90 mm Hg [16].

W badaniu ADVANCE chorych na cukrzycę, niezależnie od występowania nadciśnienia tętniczego, przy randomizacji przydzielano do grupy leczonej aktywnie – otrzymującej preparat złożony (perindopril + indapamid) lub do grupy przyjmującej placebo. Głównymi punktami końcowymi były wystąpienie powikłań makro- (zawał serca, udar mózgu) i mikronaczyniowych (pojawienie się lub progresja nefropatii albo/i retinopatii). W grupie leczonej aktywnie wystąpiło istotnie mniej incydentów wieńcowych, istotnie zmniejszyło się w niej także ryzyko wystąpienia powikłań nerkowych cukrzycy [15]. Co więcej, w otwartej 10-letniej obserwacji tych pacjentów stwierdzono, że leczenie hipotensyjne połączeniem perindoprilu z indapamidem skutkuje utrzymaniem istotnych korzyści klinicznych w zakresie zmniejszenia śmiertelności całkowitej oraz CV [17].

Przełomowy w kwestii zmiany zaleceń był rok 2009, w którym ukazało się nowe stanowisko ekspertów europejskich [18, 19]. Po ponownym przeanalizowaniu wyników dużych, randomizowanych badań klinicznych podano w wątpliwość dążenie do niższych wartości ciśnienia tętniczego u osób obciążonych cukrzycą niż w populacji ogólnej. Dowodzą, że nie ma wystarczających dowodów na to, że takie postępowanie pozytywnie wpływa na przeżywalność chorych. Wskazano na słabe punkty badań, które stały się podwaliną poprzednich zaleceń. W badaniu ADVANCE korzyści z leczenia hipotensyjnego były istotne u tych pacjentów, u których początkowe skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP,

systolic blood pressure) wynosiło 140 mm Hg lub więcej, ale nie u pacjentów z SBP poniżej tej wartości. W badaniu HOT natomiast najmniejszą częstość występowania incydentów CV zaobserwowano przypadku SBP 138 mm Hg i DBP 82 mm Hg. Za utrzymaniem wyższych zalecanych wartości ciśnienia tętniczego przemawiała także hipoteza krzywej J, zgodnie z którą obniżenie ciśnienia poniżej określonej wartości spowoduje, ryzyko CV ponownie zacznie wzrastać.

W 2010 roku ukazały się wyniki badania ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk In Diabetes*), w którym pacjentów przydzielono do grup „intensywnej”, w której celem było osiągnięcie SBP poniżej 120 mm Hg oraz „konwencjonalnej” z celem pośrednim, jakim było SBP poniżej 140 mm Hg. Punkt końcowy badania stanowiło wystąpienie incydentu CV; zaobserwowano wzrost ryzyka CV u pacjentów, u których uzyskano obniżenie SBP poniżej 120 mm Hg [20]. Ponadto w tym samym roku została opublikowana retrospektywna analiza badania INVEST (*International Verapamil SR-Trandolapril Study*), w której porównano wystąpienie incydentów CV u chorych na cukrzycę zakwalifikowanych do tego badania. Pacjentów podzielono na trzy grupy zależnie od osiągniętych wartości SBP: ponad 140 mm Hg – grupę braku kontroli, 130–140 mm Hg – grupę standardowej kontroli, poniżej 130 mm Hg – grupę ścisłej kontroli. Okazało się, że ryzyko wystąpienia incydentu CV było najniższe w grupie standardowej kontroli ciśnienia (130–140 mm Hg); w pozostałych dwóch grupach ryzyko było wyższe (zjawisko krzywej J) [21].

W celu rozstrzygnięcia wątpliwości co do rozpoznawania i włączania terapii u chorych z nadciśnieniem tętniczym zaprojektowano i przeprowadzono duże prospektywne badanie SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*). Porównano w nim dwie strategie leczenia – zgodną ówczesnymi zaleceniami (cel terapii SBP < 140 mm Hg) oraz „intensywną” (cel terapii SBP < 120 mm Hg). Do badania kwalifikowano osoby, których średnie roczne ryzyko CV oceniano na około 2%. Wyniki opublikowano w 2015 roku. Wykazano, że ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (zawał serca, udar mózgu, niewydolność krążenia lub zgon z przyczyn CV) w grupie leczonej intensywnie było o 25% niższe niż w grupie leczonej standardowo [22]. Na tej podstawie wysnuto wniosek, że terapia hipotensyjna powinna być włączana przy ciśnieniu przekraczającym 130/80 mm Hg, zaś docelowe ciśnienie tętnicze powinno wynosić poniżej 130/80 mm Hg.

W 2017 roku ukazały się nowe amerykańskie wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*, w których powrócono do zalecania intensywnego obniżania ciśnienia tętniczego i wcześniejszego rozpoznawania (przy wartościach 130/80 mm Hg) nadciśnienia u chorych na cukrzycę, powołując się na wyniki badania SPRINT oraz ponowną analizę badania ACCORD, w której

wykazano mniejszą liczbę przypadków przerostu lewej komory w grupie ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego (< 120 mm Hg) [23]. Metaanaliza wykonana przez zespół pod przewodnictwem prof. Reboldi [24], obejmująca 73 913 chorych cukrzycą, wykazała obniżenie ryzyka udaru mózgu o 39% w przypadku utrzymywania ciśnienia tętniczego poniżej 130 mm Hg, choć nie dowiedziono takiej korzyści w odniesieniu do zawału serca. W ślad za zmianami w wytycznych amerykańskich zmieniono także docelowe wartości ciśnienia tętniczego w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), które opublikowano w 2018 roku [25]. W maju 2019 roku ukazały się najnowsze wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), w których podtrzymano zalecenie dążenia do wartości ciśnienia poniżej 130/80 mm Hg u chorych na cukrzycę [26]. Ani w zaleceniach europejskich, ani w polskich nie przychyłono się jednak do wcześniejszego rozpoczynania terapii farmakologicznej. Co więcej, kontrowersje wzbudza metoda wykonywania pomiarów ciśnienia tętniczego w badaniu SPRINT. Pomiar wykonywano 3-krotnie za pomocą automatycznie zaprogramowanego urządzenia 5 minut po opuszczeniu gabinetu przez lekarza/pielęgniarkę. Metoda ta pozwalała na uniknięcie tak zwanego efektu „białego fartucha”, w wyniku którego pomiary ciśnienia tętniczego, w opinii ekspertów, mogą być zawyżone nawet o 20 mm Hg w przypadku SBP [27]. Biorąc pod uwagę fakt, że w poprzednich badaniach klinicznych, na których opierały się zalecenia, pomiarów dokonywano w obecności personelu medycznego, trudno porównywać ze sobą otrzymane rezultaty. Uwagę zwraca również fakt, że w codziennej praktyce klinicznej pomiary ciśnienia tętniczego zwykle wykonuje się w obecności lekarza/pielęgniarki, odmiennie niż w protokole badania SPRINT [27]. By potwierdzić/wykluczyć różnicę między pomiarami nadzorowanymi (w obecności personelu medycznego) a pomiarami nienadzorowanymi, niezbędne jest przeprowadzenie badań porównawczych. Obecnie w europejskich oraz w polskich wytycznych pozostawiono możliwość indywidualizacji celów terapii zależnie od wieku oraz tolerancji pacjenta. Pierwszym celem jest ciśnienie poniżej 140/90 mm Hg; w przypadku dobrej tolerancji kolejny krok to obniżenie ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg, ale nie poniżej 120/70 mm Hg.

W tabeli 1 zestawiono wytyczne wybranych towarzystw naukowych – ich zmiany w ostatnich 20 latach oraz akronimy najważniejszych badań klinicznych, które wpłynęły na kolejne zmiany zaleceń.

Leczenie nadciśnienia tętniczego w cukrzycy

Podstawą leczenia zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i cukrzycy jest postępowanie niefarmakologiczne. Zaleca się codzienny umiarkowany wysiłek fizyczny dostosowany do możliwości/innych obciążeń pacjenta. Niezwykle ważna jest prawidłowa dieta, w której zaleca się, aby węglowodany (przede wszystkim złożone) stanowiły 55–60% całkowitego zapotrzebowania energetycznego, tłuszcze (głównie naturalne, roślinne) około 30%, a białko 0,8–1,0 g/kg mc./dobę (pozostałe 10–15%). Chorzy z nefropatią powinni spożywać mniejsze ilości białka (< 8,0 g/kg mc./d.). Należy dążyć do utrzymania prawidłowej masy ciała, a w przypadku nadwagi/otyłości konieczne jest podjęcie próby jej normalizacji [57].

Zarówno dla chorych na cukrzycę, jak i ze stanem przedcukrzycowym optymalnymi lekami w terapii nadciśnienia tętniczego są te o korzystnym/neutralnym profilu metabolicznym. Można do nich zaliczyć inhibitory ACE, ARB oraz antagonistów wapnia (CCB, *calcium channel blockers*). Większość towarzystw naukowych jest zgodna co do tego, że optymalnym leczeniem pierwszego wyboru w nadciśnieniu tętniczym dla chorego na cukrzycę jest terapia skojarzona. Podstawą, ze względu na działanie nefro- i kardioprotekcyjne, są inhibitory ACE lub ARB, leki drugiego wyboru to CCB lub/i diuretyki tiazydopodobne.

Antagoniści układu renina–angiotensyna to grupy leków szczególnie zalecane w przypadku współwystępowania mikroalbuminurii lub białkomoczu. Strategię tę przetestowano między innymi w badaniu ADVANCE (perindopril + indapamid) czy MARVAL (*MicroAlbuminuria Reduction with VAL-sartan*), w których wykazano dużą skuteczność w obniżaniu ryzyka powikłań makro- oraz mikronaczyniowych [15, 58]. Natomiast w badaniu ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) porównano skuteczność stosowania bezanaprilu (inhibitor ACE) w skojarzeniu z CCB lub diuretykiem tiazydowym u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem CV (rozpoznana cukrzyca u ok. 60% uczestników). Badanie zakończyło się przedwcześnie z powodu odnotowania mniejszej częstości powikłań CV ze zgonem włącznie w grupie poddanej terapii skojarzonej z CCB oraz niemal 2-krotnie większej liczby przypadków progresji przewlekłej choroby nerek w grupie przyjmującej diuretyk [59]. W przypadku chorych na cukrzycę i z prawidłową funkcją nerek korzystniejszy profil metaboliczny wykazują diuretyki tiazydopodobne. Chorzy z zaburzoną czynnością nerek, z obrzękami obwodowymi w przebiegu niewydolności

Tabela 1. Zestawienie wytycznych towarzystw naukowych dotyczące zalecanych wartości ciśnienia tętniczego w rozpoznawaniu nadciśnienia tętniczego oraz celów terapeutycznych (opracowano na podstawie [18, 23, 25, 26, 28–56])

Standard/ /rok	JNC		ACC/AHA		ADA		ESC/ESH		PTD		PTNT	
	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel
2019									140/90 mm Hg	SBP 120–130 mm Hg, jeśli tolerowane; wiek ≥ 65, 130–139 mm Hg DBP 70–80 mm Hg	140/90 mm Hg	SBP 120–130 mm Hg, jeśli tolerowane; wiek ≥ 65, 130–139 mm Hg DBP 70–80 mm Hg
2018					140/90 mm Hg	SBP 120–130 mm Hg, jeśli tolerowane: wiek ≥ 65, 130–139 mm Hg DBP 70–80 mm Hg			140/90 mm Hg	140/90 mm Hg		
2017												
2016												
2015												
2014									140/90 mm Hg	140/80–85 mm Hg Nefropatia: SBP 120–130 mm Hg/ DBP 70–80 mm Hg	140/90 mm Hg	140/85 mm Hg
2013									140/90 mm Hg	140/90 mm Hg Nowo rozpoznane, bez powikłań narządowych, próba < 130/80 mm Hg	140/90 mm Hg	140/90 mm Hg
2012									140/90 mm Hg	140/80 mm Hg, nie poniżej wartości 120/70 mm Hg	140/90 mm Hg	140/90 mm Hg

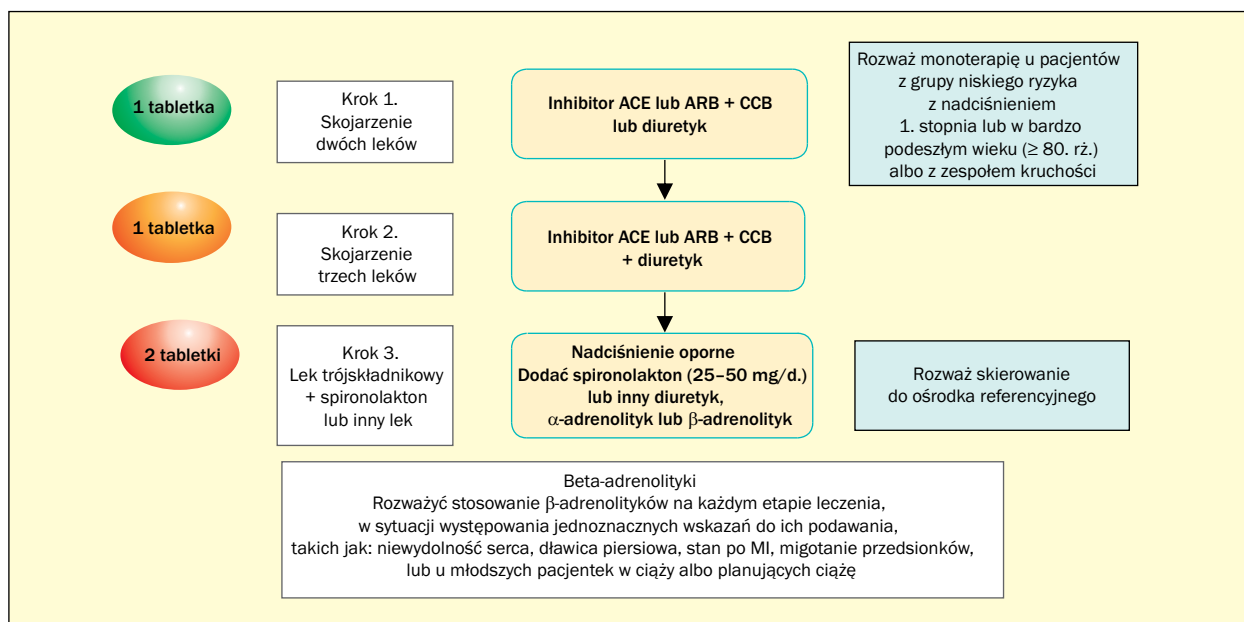
ACCORD
— reanaliza
SPRINT
2017

130/80 mm Hg
130/80 mm Hg

Tabela 1 cd. Zestawienie wytycznych towarzystw naukowych dotyczące zalecanych wartości ciśnienia tętniczego w rozpoznawaniu nadciśnienia tętniczego oraz celów terapeutycznych (opracowano na podstawie [18, 23, 25, 26, 28–56])

Standard/ /rok	JNC		ACC/AHA		ADA		ESC/ESH		PTD		PINT	
	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel
2011									140/90 mm Hg	140/90 mm Hg Dobowa utrata białka z moczem > 1 g < 125/75 mm Hg Nowo rozpoznane nadciśnienie tętnicze, bez powikłań narządowych, próba < 130/80 mm Hg	140/90 mm Hg	140/90 mm Hg
2010			ACCORD 2010 INVEST 2010		130/80 mm Hg	130/80 mm Hg			130/80 mm Hg	130/80 mm Hg Dobowa utrata białka z moczem > 1 g < 125/75 mm Hg		
2009							140/90 mm Hg	140/90 mm Hg	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg Dobowa utrata białka z moczem > 1 g < 125/75 mm Hg		
2008			HOT 2009 ADVANCE 2011	} reanaliza					130/80 mm Hg	130/80 mm Hg		130/85 mm Hg
2007							130/80 mm Hg	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg		
2006					130/80 mm Hg	130/80 mm Hg			130/80 mm Hg	130/80 mm Hg		
2005							130/80 mm Hg	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg		
2004												
2003	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg					130/80 mm Hg	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg		
2002					130/80 mm Hg	130/80 mm Hg			130/80 mm Hg	130/80 mm Hg		
1997	130/85 mm Hg	130/85 mm Hg										

Zakreślono wytyczne, w których zostały wprowadzone zasadnicze zmiany rozpoznawania i wartości docelowych w leczeniu. W ramkach zamieszczono akronimy najważniejszych badań klinicznych, które wpłynęły na zmiany zaleceń – opis w tekście; JNC – Joint National Committee; ACC/AHA – American College of Cardiology/American Heart Association; ADA – American Diabetes Association; ESC (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; ESH (European Society of Hypertension) – Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego; PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; PINT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego; SBP (systolic blood pressure) – skurczowe ciśnienie tętnicze; ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; SPRINT – Systolic Blood Pressure Intervention Trial; INVEST – International Verapamil SR-Trandolapril Study; HOT – Hypertension Optimal Treatment; ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular disease; PreterAx and DiamicroN Controlled Evaluation



Rycina 1. Algorytm leczenia hipertensyjnego u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą (na podstawie [25]); ACE (*angiotensin-converting enzyme*) – konwertaza angiotensyny; CCB (*calcium channel blocker*) – antagonistą wapnia; HF (*heart failure*) – niewydolność serca; MI (*myocardial infarction*) – zawał serca; AF (*atrial fibrillation*) – migotanie przedsionków

serca (HF, *heart failure*), często wymagają zastosowania diuretyków pętlowych.

Wraz ze zmianą wartości docelowych ciśnienia tętniczego u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą zmieniła się też strategia leczenia farmakologicznego. Po pierwsze terapię farmakologiczną włącza się u wszystkich chorych na cukrzycę, gdy ciśnienie tętnicze przekracza 140/90 mm Hg. Po drugie, zgodnie z wytycznymi ESH/ESC i PTNT, rozpoczyna się od terapii skojarzonej, najlepiej w jednej tabletkie. W 1. kroku włącza się terapię skojarzoną – lek blokujący układ renina–angiotensyna (inhibitor ACE lub ARB) w połączeniu z CCB lub diuretykiem; w 2. kroku stosuje się trójlekową terapię skojarzoną inhibitorem ACE lub ARB w połączeniu z CCB i diuretykiem. Szacuje się, że u ponad 80% pacjentów osiągnięć się zadowalającą kontrolę ciśnienia tętniczego, stosując terapię dwu- względnie trójskładnikową, jak już wspomniano, optymalnie w jednej tabletkie. Kolejnym lekiem hipertensyjnym dołączonym do terapii powinien być antagonistą aldosteronu (spironolakton; ryc. 1).

Chorzy na cukrzycę często są obciążeni chorobami układu CV wymagającymi stosowania beta-adrenolityków (choroba niedokrwienna serca, stan po zawale serca, HF, tachyarytmie itd.). Wtedy optymalne połączenie leków to inhibitor ACE lub ARB z beta-adrenolitykiem. Istnieją przesłanki, aby u tych pacjentów wybierać beta-adrenolityki wazodylatacyjne ze względu na ich właściwości naczyniorozszerzające (karwedilol – blokada receptorów alfa₁,

nebiwolol – wzrost produkcji tlenku azotu), korzystny wpływ na parametry metaboliczne i funkcję śródbłonna [60].

Pacjenci z cukrzycą i nadciśnieniem często wymagają 3 lub większej liczby leków hipertensyjnych. W przypadku występowania opornego nadciśnienia tętniczego warto rozważyć badanie w kierunku obturacyjnego bezdechu sennego, jednej z częstszych przyczyn nadciśnienia tętniczego wtórnego, zwłaszcza u chorych na cukrzycę [61].

Wpływ leków hipoglikemizujących na ciśnienie tętnicze

Zagadnienie optymalnego leczenia nadciśnienia tętniczego u chorego na cukrzycę jest obecne w zaleceniach od wielu lat. Stosunkowo nowszym zagadnieniem jest wpływ leków hipoglikemizujących na kontrolę ciśnienia tętniczego. Metformina, lek pierwszego wyboru u chorych na cukrzycę typu 2, na podstawie danych z metaanalizy [62] zespołu pod przewodnictwem prof. Wulffele obniża ciśnienie tętnicze, ale wpływ ten jest niewielki i nie osiąga progu istotności statystycznej.

Pośród nowych leków hipoglikemizujących szczególne dobre rezultaty w badaniach klinicznych osiągnięto w odniesieniu do inhibitorów kotarsportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2, *sodium-glucose cotransporter 2*). W badaniu EMPA-REG (*Empagliflozin – Removing Excess Glucose*) dotyczącym empagliflozyny wykazano nie tylko pozytywny wpływ na ciśnienie tętnicze, ale tak-

że na obniżenie całkowitej śmiertelności z przyczyn CV [63]. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze udowodniono także w przypadku dapagliflozyny i kanagliflozyny [64, 65]. Wszystkie trzy korzystnie oddziałują na układ CV, a ta ostatnia wpływa pozytywnie również na przebieg nefropatii cukrzycowej [65, 66].

Leki inkretynowe (agoniści glukagopodobnego peptydu 1 [GLP-1, *glucagon-like peptide 1*] oraz inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 [DPP-4, *dipeptidyl peptidase 4*]) wykazują korzystny, ale niewielki wpływ na ciśnienie tętnicze (często nieosiągający progu istotności statystycznej) [67, 68]. Niemniej agonistów GLP-1 cechuje również pożądany wpływ na powikłania CV (np. liraglutyd w badaniu LEADER [*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results trial*]) [69].

Podsumowanie

Optymalizację leczenia u chorych z nadciśnieniem tętniczym analizowano w wielu wieloośrodkowych badaniach klinicznych. Za każdym razem, gdy – jak się mogło

wydawać – wiadomo było już niemal wszystko, okazywało się, że wyniki kolejnych obserwacji przynoszą oprócz odpowiedzi także kolejne pytania i dają podłoże do dalszego dyskursu. W zmieniających się w czasie zaleceniach dotyczących rozpoznawania i włączania leczenia w nadciśnieniu tętniczym widoczne są rozbieżności wynikające z mnogości danych pochodzących z badań klinicznych. Warto znać aktualne wytyczne oraz najnowsze doniesienia z dużych prób klinicznych, aby zalecać jak najskuteczniejszą terapię. W codziennej praktyce klinicznej należy jednak dopasować działania indywidualnie do potrzeb każdego chorego, biorąc także pod uwagę współistniejące czynniki, takie jak wiek, preferencje w zakresie terapii czy możliwości finansowe pacjenta.

Leczenie farmakologiczne włącza się, gdy ciśnienie tętnicze przekracza 140/90 mm Hg, zaś ciśnienie docelowe u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą wynosi poniżej 130/80 mm Hg. Zalecane leki powinny być kardio- i nefroprotektoryjne; stosuje się terapię skojarzoną. Podstawa to leki blokujące układ renina-angiotensyna w połączeniu z CCB lub diuretykiem.

Abstract

Hypertension and diabetes are, after smoking, obesity and hypercholesterolemia, the most important cardiovascular risk factors. It is common for these diseases to coexist, which leads to a poorer prognosis. There are differing medical association guidelines regarding the values of blood pressure when treatment should start, but instructions are consistent with the goals of treatment for diabetic patients. The guidelines published in 2017 by the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) suggest a value of 130/80 mm Hg for both diagnosis and starting treatment. The European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH) guidelines published in 2018 recommend a value of 140/90 mm Hg when we should start therapy, with the goal of treatment below 130/80 mm Hg, but only if drug tolerance is good. The exception is patients aged over 65, for whom we should maintain systolic blood pressure in the range 130–140 mm Hg. The new Polish 2019 guidelines from the Polish Diabetology Association (PTD, *Polskie Towarzystwo Diabetologiczne*) and the Polish Society of Hypertension (PTNT, *Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego*) have been adjusted to align with the ESC/ESH guidelines. In this article, we look at changes in the guidelines over the last 20 years. We also look back at the clinical trials which have had the biggest impact on the guidelines. We describe the optimal treatment of hypertension in diabetic patients. Among all the hypotensive drugs recommended as a first choice are angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin AT₁ receptor blockers, together with calcium channel blockers and/or diuretics. There is increasing evidence regarding the positive influence of diabetic drugs on blood pressure, especially sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

Key words: diabetes mellitus, hypertension, treatment

Piśmiennictwo

1. WHO. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. World Health Organization, Geneva 2013.
2. Zdrojewski T, Drygas W, Naruszewicz M, Kawecka-Jaszcz K, Jankowski P. Nadciśnienie tętnicze w populacji ogólnej. In: Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E, Prejbisz A. ed. Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015: 1–17.
3. WHO. Global report on diabetes. World Health Organization, Geneva 2016.
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016; 387(10027): 1513–1530, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8), indexed in Pubmed: [27061677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27061677/).

5. Kalbarczyk WP, Okopień B. Cukrzyca. Gdzie jesteśmy? Dokąd zmierzamy? Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Instytut Ochrony Zdrowia, Warszawa 2018.
6. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol.* 2005; 42(Suppl 1): S17–S25, doi: [10.1007/s00592-005-0177-z](https://doi.org/10.1007/s00592-005-0177-z), indexed in Pubmed: [15868115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15868115/).
7. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J.* 2014; 35(46): 3304–3312, doi: [10.1093/eurheartj/ehu016](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu016), indexed in Pubmed: [24497346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24497346/).
8. Narkiewicz K. Pułapki w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. *Choroby Serca i Naczyń.* 2016; 13(1): 28–32.
9. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Szostak-Węgierek D, Szostak WB. Profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych. <https://kardiologia.mp.pl/publikacje/postepy/168227.prewencja-chorob-sercowo-naczyniowych-postepy-2016-2017> (4.07.2019).
10. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diab.* 2011; 29(3): 116–122, doi: [10.2337/diaclin.29.3.116](https://doi.org/10.2337/diaclin.29.3.116).
11. Renke M, Parszuto J, Rybacki M, et al. Przewlekła choroba nerek – istotne informacje dla lekarza medycyny pracy. *Med Pr.* 2018; 69(1): 67–75.
12. Berthet K, Neal BC, Chalmers JP, et al. Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study Collaborative Group. Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS trial. *Blood Press.* 2004; 13(1): 7–13, indexed in Pubmed: [15083634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15083634/).
13. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998; 317(7160): 703–713, indexed in Pubmed: [9732337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9732337/).
14. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet.* 2000; 355(9200): 253–259, indexed in Pubmed: [10675071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10675071/).
15. Patel A, MacMahon S, Chalmers J. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2007; 370(9590): 829–840, doi: [10.1016/s0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61303-8), indexed in Pubmed: [17765963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765963/).
16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *The Lancet.* 1998; 351(9118): 1755–1762, doi: [10.1016/s0140-6736\(98\)04311-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)04311-6).
17. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014; 371(15): 1392–1406, doi: [10.1056/NEJMoa1407963](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407963), indexed in Pubmed: [25234206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25234206/).
18. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press.* 2009; 18(6): 308–347, doi: [10.3109/08037050903450468](https://doi.org/10.3109/08037050903450468), indexed in Pubmed: [20001654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20001654/).
19. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009; 27(11): 2121–2158, doi: [10.1097/HJH.0b013e328333146d](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328333146d), indexed in Pubmed: [19838131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19838131/).
20. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362(17): 1575–1585, doi: [10.1056/NEJMoa1001286](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286), indexed in Pubmed: [20228401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228401/).
21. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA.* 2010; 304(1): 61–68, doi: [10.1001/jama.2010.884](https://doi.org/10.1001/jama.2010.884), indexed in Pubmed: [20606150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20606150/).
22. Cushman WC, Whelton PK, Fine LJ, et al. SPRINT Study Research Group. SPRINT trial results: latest news in hypertension management. *Hypertension.* 2016; 67(2): 263–265, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.115.06722](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.115.06722), indexed in Pubmed: [26553234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26553234/).
23. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(19): e127–e248, doi: [10.1016/j.jacc.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006).
24. Reboli G, Gentile G, Angeli F, et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens.* 2011; 29(7): 1253–1269, doi: [10.1097/HJH.0b013e3283469976](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283469976), indexed in Pubmed: [21505352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21505352/).
25. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension] [Article in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2019; 77(2): 71–159, doi: [10.5603/KP.2019.0018](https://doi.org/10.5603/KP.2019.0018), indexed in Pubmed: [30816983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30816983/).
26. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. *Nadciśn Tętn Prakt.* 2019; 5(1): 1–86.
27. Kjeldsen SE, Mancia G. Unobserved automated office blood pressure measurement in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT): systolic blood pressure treatment target remains below 140 mmHg. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016; 2(2): 79–80, doi: [10.1093/ehjcvp/pvw002](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw002), indexed in Pubmed: [27533517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27533517/).
28. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997; 157(21): 2413–2446, doi: [10.1001/archinte.1997.00440420033005](https://doi.org/10.1001/archinte.1997.00440420033005), indexed in Pubmed: [9385294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9385294/).
29. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 42(6): 1206–1252, doi: [10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2), indexed in Pubmed: [14656957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14656957/).
30. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014; 311(5): 507–520, doi: [10.1001/jama.2013.284427](https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427), indexed in Pubmed: [24352797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24352797/).
31. Pearson TA, Blair S, Daniels S, et al. AHA Guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. *Circulation.* 2002; 106(3): 388–391, doi: [10.1161/01.cir.0000020190.45892.75](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000020190.45892.75).
32. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. American Heart Association, American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes

- Association. *Circulation*. 2007; 115(1): 114–126, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179294](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179294), indexed in Pubmed: [17192512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17192512/).
33. Weber MA, Schiffrin E, White W, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. *J Clin Hypertens*. 2013; 16(1): 14–26, doi: [10.1111/jch.12237](https://doi.org/10.1111/jch.12237).
 34. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care*. 2008; 31(Suppl 1): S12–S54, doi: [10.2337/dc08-s012](https://doi.org/10.2337/dc08-s012), indexed in Pubmed: [18165335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18165335/).
 35. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40(9): 1273–1284, doi: [10.2337/dci17-0026](https://doi.org/10.2337/dci17-0026), indexed in Pubmed: [28830958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28830958/).
 36. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21(6): 1011–1053, doi: [10.1097/00004872-200306000-00001](https://doi.org/10.1097/00004872-200306000-00001), indexed in Pubmed: [12777938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12777938/).
 37. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007; 28(12): 1462–1536, doi: [10.1093/eurheartj/ehm236](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm236), indexed in Pubmed: [17562668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17562668/).
 38. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Press*. 2014; 23(1): 13–16, doi: [10.3109/08037051.2014.868629](https://doi.org/10.3109/08037051.2014.868629), indexed in Pubmed: [24359485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24359485/).
 39. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2005. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2004; 5(Suppl D): D13–D15.
 40. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2006. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2006; 7(Suppl A): A14–A16.
 41. Czech A, Grzeszczak W, Gumprecht J, et al. Zespół ds. opracowania „Zaleceń”. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2007. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2007; 8(Suppl A): A16–A18.
 42. Zespół ds. opracowania „Zaleceń”. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2008. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2008; 9(Suppl A): A16–A17.
 43. Czech A, Cypryk K, Czupryniak L, et al. Zespół ds. opracowania „Zaleceń”. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2009. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2009; 10(Suppl A): A10–A11.
 44. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2010. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2010; 11(Suppl A): A15–A16.
 45. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2011. *Diabetol Prakt*. 2011; 12(Suppl A): A17–A18.
 46. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2012. *Diabetol Klin*. 2012; 1(Suppl A): A17–A19.
 47. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2013. *Diabetol Klin*. 2013; 2(Suppl. A): A19–A21.
 48. Czech A, Cypryk K, Czupryniak L, et al. Zespół ds. Zaleceń. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Klin*. 2014; 3(Suppl A): A20–A22.
 49. Czech A, Cypryk K, Czupryniak L, et al. Zespół ds. Zaleceń. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2015. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Klin*. 2015; 4(Suppl A): A20–A22.
 50. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. Zespół ds. Zaleceń. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2016. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Klin*. 2016; 5(Suppl A): A21–A23.
 51. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. The Writing Group. 2017 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Diabetol Klin*. 2017; 6(Suppl A): A24–A26, doi: [10.5603/DK.2017.0001](https://doi.org/10.5603/DK.2017.0001).
 52. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. Zespół ds. Zaleceń. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2018. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2018; 4(1): A29–A31.
 53. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. The Writing Group. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetol*. 2019; 8(1): A29–A31, doi: [10.5603/dk.2019.0001](https://doi.org/10.5603/dk.2019.0001).
 54. Grodzicki T, Gryglewska B, Tomasik T, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce. *Nadciś Tętn*. 2008; 12(5): 317–342.
 55. Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś Tętn*. 2011; 15(2): 55–82.
 56. Tykarski A, Narkiewicz K. ea. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś Tętn Prakt*. 2015; 1(1): 1–70.
 57. Czech A, Rubiec A, Bernas M. Praktyczne aspekty niefarmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2. *Przew Lek*. 2003; 6(4): 66–77.
 58. Viberti G, Wheeldon NM. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002; 106(6): 672–678, doi: [10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a), indexed in Pubmed: [12163426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12163426/).
 59. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375(9721): 1173–1181, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)62100-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62100-0), indexed in Pubmed: [20170948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20170948/).
 60. Brzezińska U, Tykarski A. Nadciśnienie tętnicze u pacjentów z cukrzycą – kiedy i jaki β-adrenolityk? *Nadciś Tętn*. 2005; 9(5): 400–411.
 61. Gaciong Z, Wolf J, Narkiewicz K. Obturacyjny bezdech senny i nadciśnienie tętnicze. *Pneumonol Alergol Pol*. 2007; 75(Suppl 1): 57–61.
 62. Wulfelé MG, Kooy A, de Zeeuw D, et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med*. 2004; 256(1): 1–14, doi: [10.1111/j.1365-2796.2004.01328.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01328.x), indexed in Pubmed: [15189360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15189360/).
 63. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2

- diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015; 38(3): 420–428, doi: [10.2337/dc14-1096](https://doi.org/10.2337/dc14-1096), indexed in Pubmed: [25271206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271206/).
64. Weber MA, Mansfield T, Cain V, et al. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(3): 211–220, doi: [10.1016/s2213-8587\(15\)00417-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00417-9), indexed in Pubmed: [26620248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620248/).
65. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(7): 644–657, doi: [10.1056/NEJMoa1611925](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925), indexed in Pubmed: [28605608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605608/).
66. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380(24): 2295–2306, doi: [10.1056/NEJMoa1811744](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744), indexed in Pubmed: [30990260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30990260/).
67. von Eynatten M, Gong Y, Emser A, et al. Efficacy and safety of linagliptin in type 2 diabetes subjects at high risk for renal and cardiovascular disease: a pooled analysis of six phase III clinical trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2013; 12: 60, doi: [10.1186/1475-2840-12-60](https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-60), indexed in Pubmed: [23570327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23570327/).
68. Robinson LE, Holt TA, Rees K, et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013; 3(1), doi: [10.1136/bmjopen-2012-001986](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001986), indexed in Pubmed: [23355666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23355666/).
69. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 311–322, doi: [10.1056/NEJMoa1603827](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827), indexed in Pubmed: [27295427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295427/).

Amyloidoza serca – właściwe rozpoznanie i nowe terapie na horyzoncie

Cardiac amyloidosis – state-of-the-art diagnosis and emerging therapies

Katarzyna Holcman¹ , Magdalena Kostkiewicz^{1, 2} , Piotr Podolec^{1, 2} , Paweł Rubiś¹ 

¹Oddział Kliniczny Chorób Serca i Naczyń Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

²Zakład Medycyny Nuklearnej Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II

Streszczenie

Amyloidoza serca (CA), uważana w przeszłości za chorobę rzadką, obecnie jest coraz częściej rozpoznawana dzięki zwiększonej świadomości klinicznej oraz dostępnym zaawansowanym metodom diagnostycznym. Może ona występować zaskakująco często w szczególnych populacjach pacjentów – wśród osób z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, jako fenokopia kardiomiopatii przerostowej oraz wśród starszych pacjentów z ciężką stenozą aortalną. Kluczową rolę w patogenezie amyloidozy odgrywa odkładanie się w macierzy pozakomórkowej tkanek i narządów depozytów nieprawidłowo sfałdowanych, nierozpuszczalnych białek. Mimo dużej liczby patogennych cząsteczek, to dwa ich rodzaje odpowiadają za ponad 95% przypadków CA – amyloidozę łańcuchów lekkich immunoglobulin (AL) i amyloidozę transtyretynową (ATTR). Niedawna zmiana paradygmatu w diagnozowaniu CA bez konieczności wykonywania biopsji endomiokardialnej dokonała się wraz z postępem technologicznym w obrazowaniu i rozwoju nowych protokołów badania scyntygraficznego. Pozytywne obrazowanie scyntygraficzne z użyciem znaczników klasycznie stosowanych w obrazowaniu układu kostnego, w przypadku braku wykrywalnego białka monoklonalnego w surowicy lub moczu, pozwala na nieinwazyjną diagnozę ATTR. Wczesna identyfikacja chorych jest kluczowa w kontekście poprawy rokowania, zwłaszcza pacjentów z AL, u których postęp choroby podstawowej od czasu zajęcia serca jest dramatycznie szybki. Obserwuje się ogromny rozwój nowych leków przeznaczonych dla pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu ATTR, która w przyszłości ma szansę stać się chorobą uleczalną. W poniższym artykule przedstawiono ostatnie postępy w diagnostyce i leczeniu CA.

Słowa kluczowe: amyloidoza, amyloidoza łańcuchów lekkich immunoglobulin, amyloidoza transtyretynowa, transtyretyna, kardiomiopatia, niewydolność serca

Przedrukowano za zgodą z: Folia Cardiologica 2019; 14 (6): 616–624, DOI: 10.5603/FC.2019.0115

Wstęp

Amyloidoza serca (CA, *cardiac amyloidosis*), uważana w przeszłości za chorobę rzadką, jest obecnie coraz częściej rozpoznawana dzięki zwiększonej świadomości klinicznej oraz dostępnym zaawansowanym metodom diagnostycznym. Kluczową rolę w patogenezie amyloidozy

odgrywa odkładanie się w macierzy pozakomórkowej różnych tkanek i narządów depozytów nieprawidłowo sfałdowanych, nierozpuszczalnych białek. Obecnie jest znanych ponad 30 różnych białek prekursorowych, natywnych lub zmutowanych, które mogą tworzyć włókna amyloidowe i, w wyniku gromadzenia się w tkankach, prowadzić do rozwoju amyloidozy systemowej [1–3]. Mimo tak dużej

liczby patogennych białek, to dwa ich rodzaje odpowiadają za ponad 95% przypadków CA – amyloidozę łańcuchów lekkich immunoglobuliny (AL, *light-chain amyloidosis*) i amyloidozę transtyretynową (ATTR, *transthyretin amyloidosis*) [4]. Pozostałe, niezwykle rzadkie typy amyloidu, które mogą powodować CA, to amyloid A, apolipoproteina AI, łańcuch ciężki i przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*). Gromadzenie się amyloidu w sercu, z jednej strony, powoduje zaburzenie gospodarki wapniowej komórki, co wiedzie do dysfunkcji mitochondriów oraz błony komórkowej, aktywacji wolnych rodników tlenu i w efekcie śmierci komórki [3, 4]. Z drugiej strony, gromadzące się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej miokardium włókna amyloidu powodują stopniowe pogarszanie funkcji rozkurczowej, a w bardziej zaawansowanych stadiach – także funkcji skurczowej, co prowadzi do powstania fenotypu kardiomiopatii przerostowej (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*) lub kardiomiopatii restrykcyjnej (RCM, *restrictive cardiomyopathy*) [5–8].

Epidemiologia i prezentacja kliniczna

Zapadalność na AL, najczęstszy podtyp amyloidozy układowej (70–80%), mieści się w granicach 1–1,5 przypadku/100 tys. osób rocznie [9]. Na chorobę najczęściej zapadają mężczyźni powyżej 65. roku życia [10]. Białko prekursorowe stanowią monoklonalne wolne łańcuchy lekkie immunoglobulin (FLC, *free light chains*) lambda lub kappa produkowane przez patologiczny rozrost plazmocytowy w szpiku kostnym [11]. Typ AL jest bardziej agresywny niż ATTR; mediana przeżycia nieleczonych chorych, u których występują objawy kardiomiopatii, wynosi mniej niż 6 miesięcy, dlatego wczesna identyfikacja tych pacjentów ma kluczowe znaczenie dla wydłużenia przeżycia [12].

Fizjologicznie syntetyzowana w wątrobie transtyretyna (TTR), znana również jako prealbumina, jest transporterem dla tyroksyny i retinolu. Nieprawidłowe sfałdowanie TTR prowadzi do amyloidogenezy. Wyróżnia się dwie postaci ATTR – nabytą ATTR typu dzikiego (ATTRwt, ATTR *wild-type*), określaną mianem amyloidozy starczej, oraz formę dziedziczną (ATTRm, ATTR *mutant*). W niedawnych doniesieniach literaturowych wykazano ryzyko częstszego występowania choroby w szczególnych populacjach pacjentów: 13% wśród osób z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*), 5% wśród chorych na HCM oraz 16% wśród pacjentów z ciężką stenozą aortalną kwalifikowanych do zabiegu przezskórnej implantacji zastawki aortalnej (TAVI, *transcatheter aortic valve implantation*) [13–15]. Amyloidozę transtyretynową typu dzikiego najczęściej dotyczy starszych mężczyzn z niewydolnością serca (HF, *heart failure*), niejednokrotnie współwystępującą z zespołem cieśni nadgarstka i stenozą kręgosłupa lędźwiowego [16]. Dziedziczna autosomalnie dominująca postać

ATTRm rozwija się na podłożu mutacji genu *TTR*. Obecnie jest znanych ponad 120 typów patogennych wariantów *TTR*, wykazujących zmienność etniczną i geograficzną, co przekłada się na zróżnicowany obraz kliniczny choroby oraz rokowanie. U pacjentów z ATTRm występują objawy kardiomiopatii, w zależności od typu mutacji, w 30.–50. roku życia, a w obraz kliniczny może być często wpisana polineuropatia czuciowo-ruchowa [17]. Średni czas przeżycia od rozpoznania choroby to 2–6 lat [18].

Obecnie w Polsce nie ma wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących występowania ATTR, a opublikowane doniesienia ograniczają się do niewielkiej liczby przypadków [19].

Aktualne postępowanie diagnostyczne w amyloidozie serca

Elektrokardiografia

U pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy w miarę postępu choroby może dojść do rozwoju charakterystycznym zmian w elektrokardiogramie (EKG). Występuje niskie napięcie zespołów QRS – poniżej 0,5 mV w odprawieniach kończynowych oraz poniżej 1,0 mV w odprawieniach przedsercowych. Typowe są zmiany odcinka ST-T podobne do występujących w przebiegu niedokrwienia mięśnia sercowego – o fenotypie pseudozawału, przy braku istotnego zwężenia naczyń wieńcowych. Niewyjaśniony przerost mięśnia lewej komory stwierdzony w badaniu echokardiograficznym, występujący równocześnie z niskim woltażem zespołów QRS w zapisie EKG, jest charakterystyczną cechą kardiomiopatii amyloidowej. Choć powyższe zjawiska elektrokardiograficzne są traktowane jako „czerwone flagi” diagnostyczne, to nie są wystarczająco czułe, aby jednoznacznie potwierdzić rozpoznanie [20]. Ponadto, w związku z procesem włóknienia ściany przedsionków i układu bodźcotwórczo-przewodzącego, obserwuje się zaburzenia przewodnictwa oraz relatywnie często (7–25%) rozwija się trzepotanie i migotanie przedsionków [21].

Echokardiografia

Badanie echokardiograficzne odgrywa niezwykle istotną rolę w diagnozowaniu CA. Na wczesnym etapie choroby w badaniu jest widoczna postępująca dysfunkcja rozkurczowa lewej komory, funkcja skurczowa jest obniżona w bardzo zaawansowanym stadium choroby. Klasyczny fenotyp CA odpowiada RCM, cechuje się zwiększoną grubością mięśnia lewej komory, niepowiększoną jamą lewej komory, rozstrzenią przedsionków, cechami podwyższonego ciśnienia napełniania. Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) obniża się z postępowaniem choroby, a także może dochodzić do przejścia HFpEF w znacznie cięższą postać – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*). Inne cechy CA obejmują przerost prawej komory,

obecność płynu w worku osierdziowym, pogrubienie przegrody międzyprzedsionkowej, pogrubienie zastawek serca oraz występowanie skrzeplin wewnątrzsercowych [17].

Dzięki rozwojowi zaawansowanej technologii w dziedzinie echokardiografii ocena odkształcania podłużnego (ang. *longitudinal strain*) stała się podstawowym narzędziem do oceny deformacji miokardium, które początkowo oceniano w rezonansie magnetycznym serca (CMR, *cardiac magnetic resonance*). Technika śledzenia markerów akustycznych (ang. *speckle-tracking*) pozwala na ocenę globalną (GLS, *global longitudinal strain*) oraz segmentalną skracania, a względne oszczędzanie skracania segmentów koniuszkowych lewej komory uważa się za znak rozpoznawczy CA, jest to tak zwany objaw *apical sparing* (ryc. 1). Względny wierzchołkowy wskaźnik skracania podłużnego pozwala na zróżnicowanie CA z innymi przyczynami przerostu lewej komory (czułość 93% i swoistość 82%) [22].

Rezonans magnetyczny

Obrazowanie metodą CMR jest przydatnym narzędziem diagnostycznym u pacjentów z podejrzeniem CA. Typowo, poza cechami morfologicznymi serca, obserwuje się rozproszone, podwiersdziowe późne wzmocnienie gadolinu (LGE, *late gadolinium enhancement*) po podaniu środka kontrastowego. Taki obraz cechuje się doskonałą czułością, wynoszącą 93% w odniesieniu do CA, jednak nie pozwala różnicować różnych rodzajów samego amyloidu [23].

Diagnostyka radioizotopowa – nowy algorytm diagnostyczny

Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) stała się kluczową techniką w identyfikacji pacjentów z ATTR. W badaniu wykorzystuje się radioizotop technetu 99m oraz znaczniki klasycznie stosowane w badaniu kości: kwas 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksylowy (DPD, *3,3-diphosphono-1,2 propanodicarboxylic acid*), kwas metylenodifosfoniowy (MDP, *methylenediphosphonic acid*), pirofosforan (PYP, *pyrophosphate*). Należy podkreślić, że to badanie wykonuje się na podstawie zróżnicowanych protokołów obrazowania kości, z różnymi kryteriami diagnostycznymi, co może utrudniać bezpośrednie porównanie wyników dotychczas przeprowadzonych badań [24–27].

Wykorzystanie tej nieinwazyjnej metody w różnicowaniu sercowej amyloidozy AL i ATTR zwalidowali Perugini i wsp. [24]. Ponadto autorzy ci wprowadzili wykorzystywaną do tej pory 4-stopniową skalę opartą na ocenie wychwyty znacznika w zakresie kości, serca i tkanek miękkich (ryc. 2) [24]. W badaniu, do którego włączono 1217 pacjentów, uwzględniającym obrazowanie metodą SPECT zarówno z zastosowaniem ^{99m}Tc-PYP, jak i ^{99m}Tc-DPD, negatywny wynik wykluczał ATTR w 99% przypadków. Specyficzność pozytywnego obrazu wynosiła 86%, co wiązało się z występowaniem niewielkiego wychwyty znacznika u pacjentów z postacią

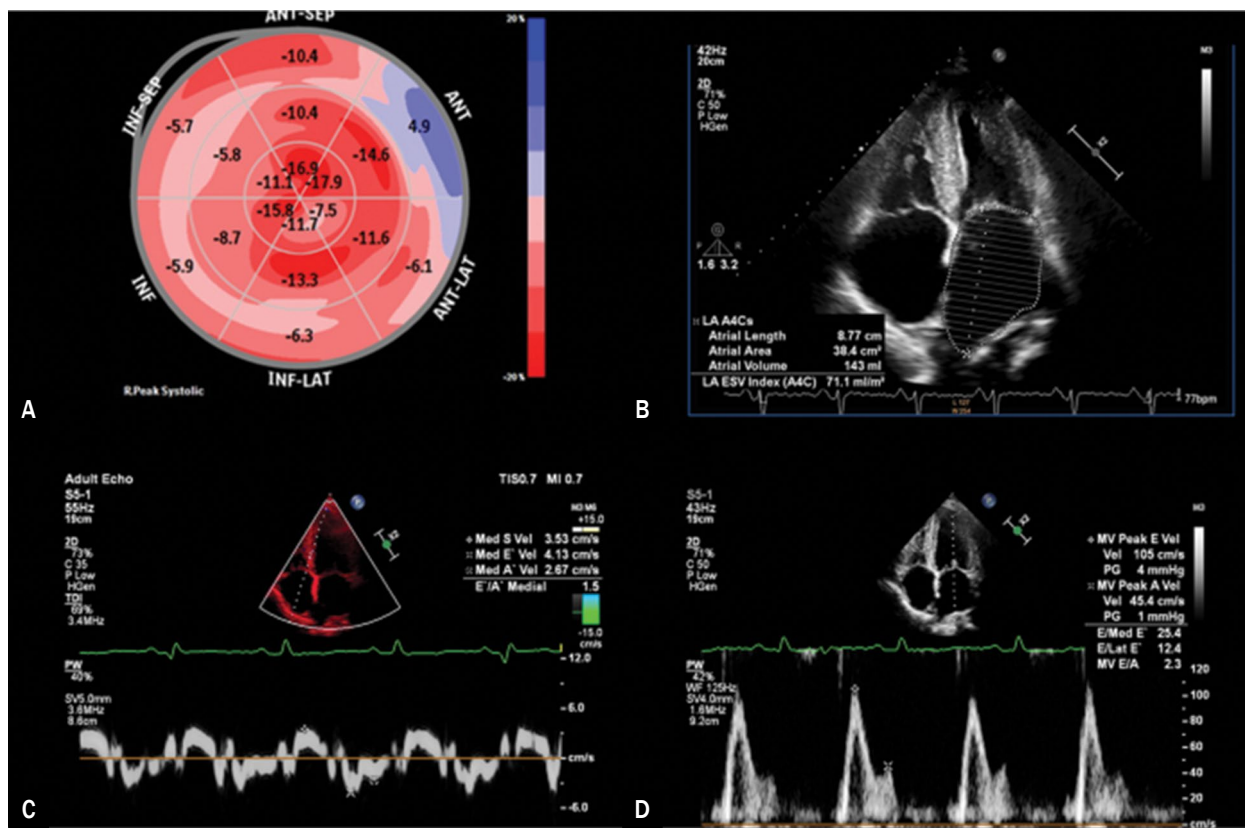
AL [28]. Zaproponowano połączenie pozytywnego wyniku scyntygrafii kości z brakiem obecności białka monoklonalnego we krwi lub moczu, co wiązało się z wzrostem specyficzności do 100% [24]. Podobnie SPECT z PYP cechuje się 88-procentową czułością i specyficznością w wykrywaniu sercowej amyloidozy ATTR. Po wprowadzeniu współczynnika serce–przeciwległe płuco, przy punkcie odcięcia ponad 1,6, czułość wynosiła 91%, a swoistość 92% [29]. Obecnie wiadomo, że wychwyty znacznika w SPECT koreluje z przerostem mięśnia lewej komory obserwowanym w badaniu echokardiograficznym, ale zmiany scyntygraficzne mogą być zaobserwowane na wcześniejszym etapie choroby, kiedy grubość mięśnia nie przekracza punktu odcięcia 12 mm [30]. Opracowanie tej techniki obrazowej pozwoliło wdrożyć diagnostykę różnicową niewyjaśnionego przerostu mięśnia lewej komory w większych populacjach – w badaniu uwzględniającym 12 521 pacjentów, u których wykonano SPECT kości, częstość występowania CA oceniono na 0,36% [31].

Niedawna zmiana paradygmatu w diagnozowaniu CA dokonała się wraz z postępem technologicznym w obrazowaniu. Pozytywny wynik obrazowania SPECT kości, a konkretnie 2. lub 3. stopień wychwyty znacznika, w przypadku braku wykrywalnego białka monoklonalnego w surowicy lub moczu pozwala na nieinwazyjną diagnozę ATTR (ryc. 3) [28]. Konwencjonalna histopatologia i typowanie amyloidu są nadal niezbędne w przypadkach niespełniających takich kryteriów diagnostycznych.

Histologia

Badaniem potwierdzającym w sposób bezpośredni obecność amyloidu jest biopsja tkanki tłuszczowej brzucha; rzadziej wykonuje się biopsję innych miejsc, głównie w przypadku współistnienia objawów zajęcia tych narządów. Niska czułość aspiracji tkanki tłuszczowej z powłok brzusznych, wynosząca odpowiednio 84% w przypadku AL, 15% w przypadku ATTRwt i 45% w przypadku ATTRm, może prowadzić do opóźnienia rozpoznania [32]. Aby potwierdzić odkładanie się amyloidu w mięśniu sercowym, wykonuje się biopsję prawej komory, obecnie w coraz rzadszych przypadkach ze względu na wprowadzony algorytm diagnostyki nieinwazyjnej.

W badaniu histopatologicznym pobranego materiału amyloid wykrywa się w barwieniu czerwienią Kongo, która w charakterystyczny sposób wybarwia amyloid na czerwono. W świetle spolaryzowanym amyloid przybiera kolor jabłkowo-zielony (dwójłomność). Dalsze typowanie amyloidu można przeprowadzić na podstawie analizy struktury depozytów amyloidowych w badaniu immunohistochemicznym, spektrometrii masowej lub immunomikroskopii elektronicznej, co ma ważne znaczenie w ustalaniu rozpoznania typu amyloidozy i w konsekwencji doboru odpowiedniej terapii. Należy jednak zauważyć, że badania pozwalające na typowanie amyloidu cechują się ograniczoną dostępnością



Rycina 1. Echokardiograficzne cechy amyloidozы serca: **A.** Technika śledzenia markerów akustycznych (ang. *speckle-tracking*), widoczna zachowana funkcja skracania segmentów koniuszkowych oraz obniżona funkcja skracania segmentów podstawnych – objaw *apical sparing*; **B.** Projekcja koniuszkowa czterojamowa, widoczne klasyczne cechy amyloidozы serca – niepowiększona lewa komora, powiększenie przedsionków, pogrubienie mięśnia lewej komory, ziarnista echostruktura mięśnia; **C.** Tkankowa echokardiografia dopplerowska – niska wczesnorozkurczowa prędkość przegrodowej części pierścienia mitralnego; **D.** Przepływ przez zastawkę mitralną zarejestrowany metodą Dopplera pulsacyjnego – dysfunkcja rozkurczowa lewej komory III stopnia

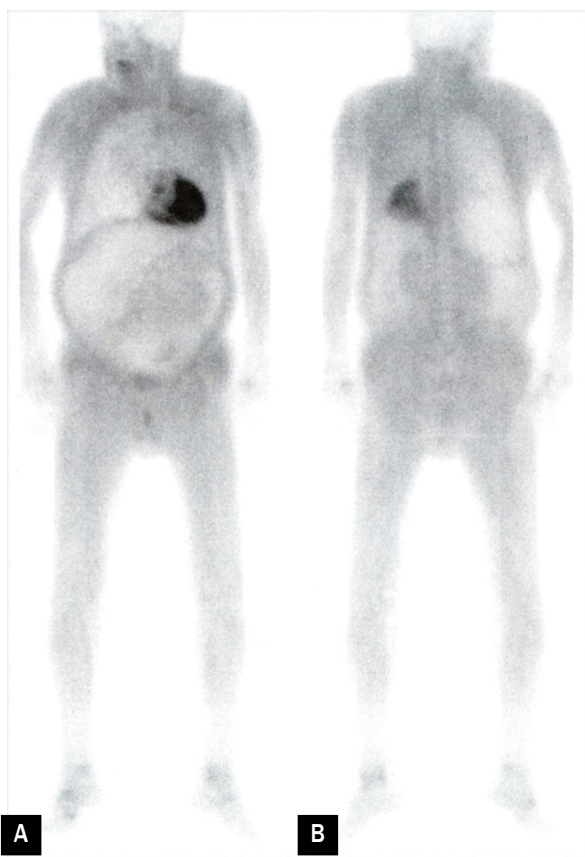
w pojedynczych pracowniach patomorfologicznych, dlatego w praktyce klinicznej w polskich warunkach stosowane są relatywnie rzadko.

Terapia w amyloidozie serca

Leczenie powikłań sercowo-naczyniowych

Zarówno śródmiąższowa akumulacja amyloidu, jak i podścierniowe zwłóknienie wtórne do niedokrwienia wiedzie do zmian morfologicznych i funkcjonalnych w sercu. Infiltracja amyloidu prowadzi do jednoczesnego pogrubienia ścian, przy zachowanej prawidłowej lub nawet zmniejszonej objętości lewej komory, a co za tym idzie – do rozwoju nasilonej dysfunkcji rozkurczowej. Zaburzona funkcja przedsionków może dodatkowo upośledzać rozkurczowe napełnianie komór. Powyższe patologiczne zmiany powodują zmniejszenie objętości wyrzutowej ze znacznym podwyższeniem ciśnienia wewnątrzsercowego [17].

Większość leków stosowanych w HFrEF może być szkodliwa w powodu unikalnej patologii amyloidozы. Działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) oraz antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin AT₁ receptor blockers*; tzw. sartany) wiąże się z ryzykiem wywołania głębokiego niedociśnienia z powodu aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron z powodu dysfunkcji autonomicznej. Ponadto beta-adrenolityki mogą być szkodliwe, ponieważ zmniejszają pojemność minutową serca wtórną do obniżenia częstości rytmu serca i ujemnego działania inotropowego. Należy unikać stosowania antagonistów wapnia, a także nparstnicy, ponieważ wiążą się nieodwracalnie z włóknami amyloidowymi i mogą powodować poważne działania niepożądane [33, 34]. Leki moczopędne pozostają lekami pierwszego rzutu. Skuteczność wykazuje połączenie diuretyków pętlowych i antagonistów receptora mineralokortykoidowego [17]. W przebiegu migotania przedsionków, które dotyczy dużej części pacjentów z CA,



Rycina 2A, B. Obraz badania scyntygraficznego planarnego po podaniu izotopu technetu 99m z kwasem 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksylovym ($^{99m}\text{Tc-DPD}$, *technetium-99m-3,3-diphosphono-1,2 propanodicarboxylic acid*). Uwidoczniono znacznie wzmożone gromadzenie się znacznika w stopniu 3. – silny wychwyt w rzucie serca z bardzo osłabionym lub nieobecnym sygnałem kostnym; wynik pozytywny w odniesieniu do amyloidozy transtyretynowej (ATTR, *transthyretin amyloidosis*), w tym przypadku wywołanej mutacją genu transtyretyny (TTR)

niezwykle istotna jest kontrola rytmu serca. Należy unikać stosowania antagonistów wapnia, beta-adrenolityków, z kolei największe bezpieczeństwo stosowania wykazuje amiodaron [17].

Leczenie amyloidozy AL

Celem terapii amyloidozy AL pozostaje eliminacja klonalnych plazmacytów wytwarzających łańcuch lekki immunoglobulin [35]. Niezwykle istotna przed rozpoczęciem leczenia jest klasyfikacja chorych do grup ryzyka, najczęściej według skali *Mayo Clinic*, w której są uwzględnione stężenia enzymów sercowych i różnica między stężeniami FLC kappa i lambda w surowicy [36]. W grupie niskiego ryzyka u młodszych chorych eksperci rekomendują terapię dużymi dawkami melfalanu wspartą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego z ewentualnym leczeniem konsolidującym

bortezomibem. W najliczniejszej (70% pacjentów) grupie średniego ryzyka standardem leczenia hematologicznego jest chemioterapia melfalanem i deksametazonem, a także według schematów opartych na bortezomibie. Natomiast w grupie wysokiego ryzyka zaleca się chemioterapię o zredukowanej intensywności. W leczeniu postaci nawrotowej oraz odpornej amyloidozy AL podstawą schematów terapeutycznych stanowią leki immunomodulujące, a także inhibitory proteasomu nowej generacji, bendamustyna oraz przeciwciała monoklonalne [35]. W szczególnych przypadkach u chorych na amyloidozę AL możliwe jest przeszczepienie narządów, między innymi nerek oraz serca [35].

Leczenie amyloidozy ATTR

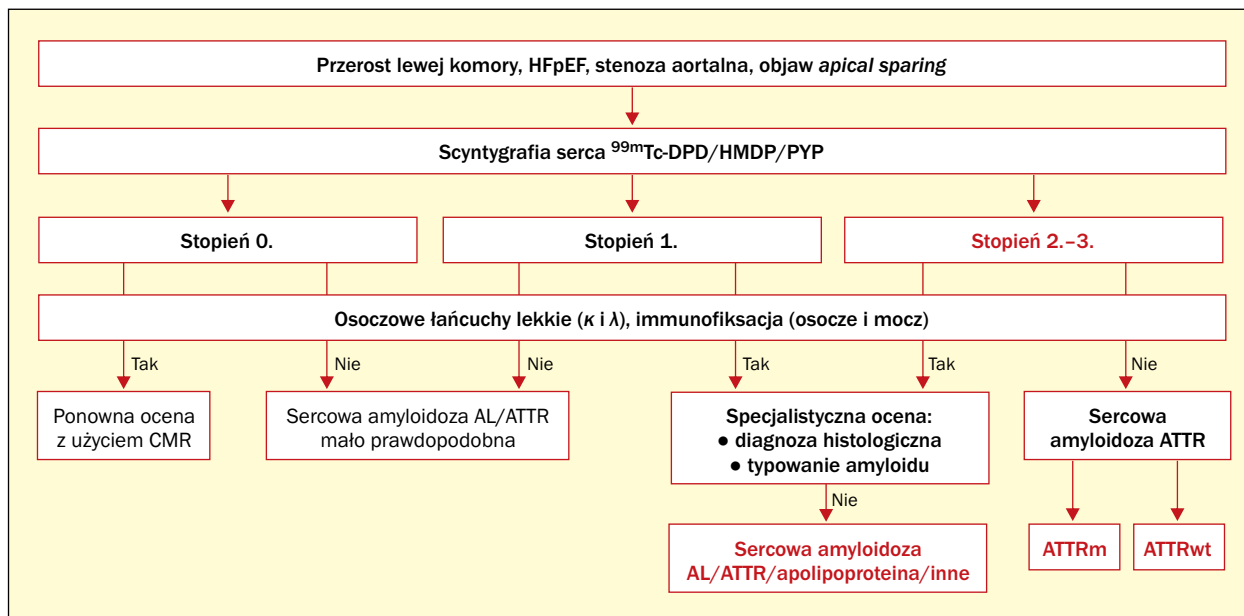
Przeszczepienie narządów

Wiązano nadzieje z przeszczepieniem wątroby jako obiecującą strategią leczenia ATTRm, która mogłaby usunąć źródło krążącego patogennego białka TTR [37]. Niestety wykazano, że po izolowanym przeszczepieniu wątroby występuje poważne ryzyko rozwoju postępującej kardiomiopatii amyloidowej [38, 39]. Dlatego, według *International Society for Heart and Lung Transplantation*, u młodych pacjentów z ATTRm należy rozważyć jednoczesne przeszczepienie serca i wątroby, aby zapobiec progresji choroby ogólnoustrojowej. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku z dominacją objawów HF (typ dziki lub wariant Val122Ile) należy rozważyć izolowane przeszczepienie serca [39].

Terapia genowa

Patisiran to ukierunkowana na ekspresję TTR cząsteczka krótkiego interferencyjnego RNA (siRNA). W randomizowanym, trwającym 18 miesięcy badaniu III fazy APOLLO (*The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis*; NCT01960348), służącym ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania patisiranu w grupie 225 chorych z neuropatią, wykazano, że pacjentów z ATTRm leczonych patisiranem w porównaniu z grupą kontrolną cechują lepsza jakość życia i mniej nasilone objawy neurologiczne. Dodatkowo w podgrupie pacjentów z kardiomiopatią lek obniżył stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) oraz wpływał korzystnie na remodeling lewej komory. Natomiast trzeba podkreślić, że badanie APOLLO dotyczyło pacjentów z neuropatycznymi wariantami ATTRm, a skuteczność i bezpieczeństwo leku w grupie pacjentów z kardiomiopatią dopiero muszą zostać zweryfikowane [40–42].

Inotersen to antysensowny oligonukleotyd TTR zakłócający jej syntezę w hepatocytach. W randomizowanym 66-tygodniowym badaniu III fazy NEURO-TTR (*Efficacy and Safety of Inotersen in Familial Amyloid Polyneuropathy*; NCT01737398) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo



Rycina 3. Modyfikacja własna algorytmu nieinwazyjnej diagnostyki amyloidozy serca (na podstawie [28]); HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; ^{99m}Tc-DPD (*technetium-99m-3,3-diphosphono-1,2-propanodikarboksylic acid*) – izotop technetu 99m i kwas 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksylicy; HMDP (*acidhydroxymethylene diphosphonate*) – hydroksymetylenodifosfonian; PYP (*pyrophosphate*) – pirofosforan; CMR (*cardiac magnetic resonance*) – rezonans magnetyczny serca; AL (*light chain amyloidosis*) – amyloidoza łańcuchów lekkich; ATTR (*transthyretin amyloidosis*) – amyloidoza transtyretynowa; ATTRm (ATTR mutant) – ATTR typu zmutowanego; ATTRwt (ATTR wild-type) – ATTR typu dzikiego

stosowania leku dawkowanego 300 mg podskórnie raz w tygodniu w grupie 172 pacjentów z rodzinną polineuropatią amyloidową. Dowiedziano w nim, że inotersen ogranicza objawy neurologiczne i poprawia jakość życia, jednak najczęstszymi działaniami niepożądanymi były kłębuszkowe zapalenie nerek (3%) i zagrażająca życiu małopłytkowość (3%) [43].

Terapia stabilizująca tetrametry

W 2018 roku opublikowano wyniki przełomowego badania – ATTR-ACT (*Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy*; NCT01994889), w którym pacjentów z sercową postacią ATTR poddano leczeniu tafamidem [44]. Tafamidis jest pochodną benoksazolu, który selektywnie i silnie wiąże się z natywną tetrameryczną TTR, co uniemożliwia jej dysocjację do monomerów. Przebadano 441 chorych na kardiomiopatię amyloidozową w przebiegu ATTR, którzy byli losowo przydzielani (2:1:2) do leczenia tafamidem w dawce 80 mg lub 20 mg albo do przyjmowania placebo, a następnie obserwowani przez 30 miesięcy. Autorzy stwierdzili istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności i pilnych hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby w grupie leczonych tafamidem. Ponadto chorzy leczeni aktywnie cechowali się lepszą wydolnością fizyczną i poprawą jakości życia. Wprowadzenie tafamidisu

do leczenia jest pierwszą realną szansą na wydłużenie życia pacjentów z sercową postacią ATTR, zważywszy na brak jakiegokolwiek innej dostępnej terapii przyczynowej w przebiegu tej choroby. Tafamidis to już również lek zarejestrowany w leczeniu pacjentów z objawową polineuropatią ATTR [45].

Diflunisal to niesteroidowy lek przeciwzapalny, który ma zdolność stabilizowania tetramerów TTR *in vitro*. W randomizowanym badaniu III fazy 130 pacjentów z ATTR z objawową polineuropatią przypisano losowo do przyjmowania diflunisalu w dawce 500 mg/dobę lub placebo, a następnie obserwowano przez 2 lata [46]. W badaniu tym wykazano, że diflunisal zmniejszył postęp objawów neurologicznych, aczkolwiek nie wykazano korzystnego działania w zakresie kardiomiopatii. Choć ta stosunkowo duża dawka diflunisalu była dobrze tolerowana w tym badaniu, to jego działanie jako inhibitora cyklooksygenazy cechuje potencjał powodowania uszkodzenia nerek i przewodu pokarmowego, ponadto retencji płynów i trudności w kontroli ciśnienia tętniczego. Potencjalne działania niepożądane pozostają poważnym problemem terapeutycznym.

Lek AG10 ma podobną budowę miejsca wiązania tyroksyny jak działający przeciwoamyloidogennie protekcyjny wariant Thr119Met, wiążąc się specyficznie z tetramerym TTR, co hamuje jego dysocjację. W badaniu *in vitro* dowiedziano, że lek ten powodował silniejszą stabilność

tetrameryczną TTR niż tafamidis i diflunisal [47]. W randomizowanym badaniu II fazy (NCT03458130) potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność stosowania AG10 u pacjentów z kardiomiopatią ATTRwt oraz ATTRm; rozpoczęto już badanie III fazy [48].

Terapia wpływająca na degradację amyloidu

Doksycyklina oraz kwas taurourodeoksycholowy (TUDCA, *tauroursodeoxycholic acid*) degradowują złoże TTR, ponadto są już opublikowane nieliczne doniesienia o ich działaniu łagodzącym postęp ATTR [49, 50]. Badanie (*Tolerability and Efficacy of a Combination of Doxycycline and TUDCA in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy*; NCT01855360), służące ocenie tolerancji i skuteczności skojarzenia doksycykliny (100 mg doustnie 2 x/d.) i TUDCA (250 mg doustnie 3 x/d.) u 38 pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu ATTRm lub ATTRwt przez okres obserwacji 18 miesięcy, niedawno się zakończyło, jednak wyniki nie zostały jeszcze opublikowane.

Galusan epigallokatechiny to organiczny związek chemiczny z grupy flawonoidów, występujący w znacznej ilości w zielonej herbacie, który może hamować tworzenie włókien amyloidowych TTR i dezagregować złoże amyloidu [51]. W dwóch niewielkich badaniach obserwacyjnych trwających 12 miesięcy wykazano, że konsumpcja zielonej herbaty zmniejszyła masę lewej komory o 6–13% ocenianą

w badaniu CMR u pacjentów z ATTRwt [52, 53]. Badane są również przeciwciała wiążące się selektywnie z cząsteczkami amyloidu, które mogłyby być zastosowane poprzez immunoterapeutyczne usuwanie złogów z kluczowych narządów, w tym wątroby, u pacjentów z amyloidozą układową [54].

Wnioski

Zarówno właściwe rozpoznanie, jak i leczenie CA stanowi wyzwanie, nawet dla wielospecjalistycznych zespołów specjalizujących się w leczeniu HF. Rozwój nowych technik obrazowych oraz idąca za tym zmiana algorytmu diagnostycznego zaowocowały w ostatnich latach wieloma doniesieniami na temat częstszego występowania ATTR w szczególnych subpopulacjach pacjentów – ze stenozą aortalną, u starszych osób z niewyjaśnionym przerostem lewej komory, HCM czy HFpEF. Wczesna identyfikacja chorych jest kluczowa w kontekście poprawy rokowania, zwłaszcza pacjentów z AL, u których postęp choroby podstawowej od czasu zajęcia serca jest dramatycznie szybki bez wdrożenia leczenia przyczynowego. Ponadto obecnie następuje ogromny rozwój nowych leków przeznaczonych do leczenia ATTR, w szczególności wykazano działanie tafamidisu poprawiające przeżycie pacjentów z kardiomiopatią na tle ATTR, która w przyszłości może się stać chorobą uleczalną.

Abstract

Cardiac amyloidosis (CA), which used to be considered a rare disease, is now increasingly recognised due to increased clinical awareness and the availability of advanced diagnostic techniques. CA can occur unexpectedly frequently in particular patient populations: among patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, as a phenocopy of hypertrophic cardiomyopathy, and among older patients with severe aortic stenosis. The deposition of abnormally folded, insoluble proteins in the extracellular matrix of tissues and organs plays a key role in the pathogenesis of amyloidosis. Despite the large number of pathogenic molecules, two types account for more than 95% of CA cases: immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) and transthyretin amyloidosis (ATTR). A recent paradigm shift in the diagnosis of CA, without the need for performing endomyocardial biopsy, has occurred as a result of technological advances in imaging and the development of new scintigraphy protocols. A combination of positive scintigraphic examination performed with bone-avid tracers and the absence of detectable monoclonal protein in serum or urine justifies a non-invasive diagnosis of ATTR. Early identification of affected patients remains crucial in order to improve prognosis, especially in patients with AL, in whom progression of the disease from the moment of heart involvement is extremely swift without causal treatment. There has recently been an exponential development of novel agents designed for patients with cardiomyopathy in the course of ATTR, which as a result, hopefully, in the future could become a curable disease. In the following article we present recent advances in the diagnosis and treatment of CA.

Key words: amyloidosis, light-chain amyloidosis, transthyretin amyloidosis, transthyretin, cardiomyopathy, heart failure

Piśmiennictwo

- Milani P, Merlini G, Palladini G. Novel therapies in light chain amyloidosis. *Kidney Int Rep.* 2018; 3(3): 530–541, doi: [10.1016/j.ekir.2017.11.017](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.11.017), indexed in Pubmed: 29854961.
- Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid.* 2005; 12(1): 1–4, doi: [10.1080/13506120500032196](https://doi.org/10.1080/13506120500032196), indexed in Pubmed: 16076605.
- Zhang C, Huang X, Li J. Light chain amyloidosis: Where are the light chains from and how they play their pathogenic role? *Blood Rev.* 2017; 31(4): 261–270, doi: [10.1016/j.blre.2017.03.002](https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.03.002), indexed in Pubmed: 28336182.
- Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol.* 2015; 24(6): 343–350, doi: [10.1016/j.carpath.2015.07.008](https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.07.008), indexed in Pubmed: 26361138.
- Kagan BL, Azimov R, Azimova R. Amyloid peptide channels. *J Membr Biol.* 2004; 202(1): 1–10, doi: [10.1007/s00232-004-0709-4](https://doi.org/10.1007/s00232-004-0709-4), indexed in Pubmed: 15702375.
- Kadowaki H, Nishitoh U, Urano F, et al. Amyloid beta induces neuronal cell death through ROS-mediated ASK1 activation. *Cell Death Differ.* 2005; 12(1): 19–24, doi: [10.1038/sj.cdd.4401528](https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401528), indexed in Pubmed: 15592360.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. American Heart Association, Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee, Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups, Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006; 113(14): 1807–1816, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.106.174287](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.106.174287), indexed in Pubmed: 16567565.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008; 29(2): 270–276, doi: [10.1093/eurheartj/ehm342](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342), indexed in Pubmed: 17916581.
- Quock TP, Yan T, Chang E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018; 2(10): 1046–1053, doi: [10.1182/bloodadvances.2018016402](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016402), indexed in Pubmed: 29748430.
- Milani P, Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018; 10(1): e2018022, doi: [10.4084/MJHID.2018.022](https://doi.org/10.4084/MJHID.2018.022), indexed in Pubmed: 29531659.
- Lyczkowska-Piotrowska J, Salomon-Perzyński A, Końska A, et al. Doksyklina w terapii amyloidozy układuwej z zajęciem serca. *Hematologia.* 2018; 9(3): 202–207, doi: [10.5603/hem.2018.0027](https://doi.org/10.5603/hem.2018.0027).
- Sperry BW, Ikram A, Hachamovitch R, et al. Efficacy of chemotherapy for light-chain amyloidosis in patients presenting with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(25): 2941–2948, doi: [10.1016/j.jacc.2016.03.593](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.593), indexed in Pubmed: 27339491.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015; 36(38): 2585–2594, doi: [10.1093/eurheartj/ehv338](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338), indexed in Pubmed: 26224076.
- Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2017; 38(38): 2879–2887, doi: [10.1093/eurheartj/ehx350](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx350), indexed in Pubmed: 29019612.
- Damy T, Costes B, Hagège AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J.* 2016; 37(23): 1826–1834, doi: [10.1093/eurheartj/ehv583](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv583), indexed in Pubmed: 26537620.
- Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid.* 2016; 23(1): 58–63, doi: [10.3109/13506129.2015.1135792](https://doi.org/10.3109/13506129.2015.1135792), indexed in Pubmed: 26852880.
- Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail.* 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1002/ehf2.12518](https://doi.org/10.1002/ehf2.12518), indexed in Pubmed: 31553132.
- Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2012; 126(10): 1286–1300, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915), indexed in Pubmed: 22949539.
- Rubiś P, Dziewięcka E, Holcman K, et al. Nowe metody diagnostyki amyloidozy serca. Seria przypadków amyloidozy transtyretynowej. *Hematologia.* 2018; 9(3): 254–264, doi: [10.5603/hem.2018.0032](https://doi.org/10.5603/hem.2018.0032).
- Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, et al. Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *Int J Cardiol.* 2016; 214: 477–481, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.04.030](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.030), indexed in Pubmed: 27093686.
- Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol.* 2005; 95(4): 535–537, doi: [10.1016/j.amjcard.2004.10.028](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.10.028), indexed in Pubmed: 15695149.
- Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart.* 2012; 98(19): 1442–1448, doi: [10.1136/heartjnl-2012-302353](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302353), indexed in Pubmed: 22865865.
- Patel AR, Kramer CM. Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017; 10(10 Pt A): 1180–1193, doi: [10.1016/j.jcmg.2017.08.005](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.08.005), indexed in Pubmed: 28982571.
- Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(6): 1076–1084, doi: [10.1016/j.jacc.2005.05.073](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073), indexed in Pubmed: 16168294.
- Kristen AV, Scherer K, Buss S, et al. Noninvasive risk stratification of patients with transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014; 7(5): 502–510, doi: [10.1016/j.jcmg.2014.03.002](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.03.002), indexed in Pubmed: 24726252.
- Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013; 6(2): 195–201, doi: [10.1161/CIRCIMAGING.112.000132](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000132), indexed in Pubmed: 23400849.
- Harb SC, Haq M, Flood K, et al. National patterns in imaging utilization for diagnosis of cardiac amyloidosis: a focus on Tc99m-pyrophosphate scintigraphy. *J Nucl Cardiol.* 2017; 24(3): 1094–1097, doi: [10.1007/s12350-016-0478-3](https://doi.org/10.1007/s12350-016-0478-3), indexed in Pubmed: 27016106.

28. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016; 133(24): 2404–2412, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612), indexed in Pubmed: [27143678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27143678/).
29. Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis. *JAMA Cardiol*. 2016; 1(8): 880–889, doi: [10.1001/jamacardio.2016.2839](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2839), indexed in Pubmed: [27557400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27557400/).
30. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; 4(6): 659–670, doi: [10.1016/j.jcmg.2011.03.016](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.03.016), indexed in Pubmed: [21679902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21679902/).
31. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(5): 531–532, doi: [10.1016/j.jcmg.2014.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.03.004), indexed in Pubmed: [24831216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24831216/).
32. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2017; 38(24): 1905–1908, doi: [10.1093/eurheartj/ehx047](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx047), indexed in Pubmed: [28605421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605421/).
33. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest*. 1993; 104(2): 618–620, doi: [10.1378/chest.104.2.618](https://doi.org/10.1378/chest.104.2.618), indexed in Pubmed: [8339658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8339658/).
34. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 1981; 63(6): 1285–1288, doi: [10.1161/01.cir.63.6.1285](https://doi.org/10.1161/01.cir.63.6.1285), indexed in Pubmed: [7014028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7014028/).
35. Jamrozik K, Milani P, Puła B, et al. Diagnostyka i leczenie amyloidozy AL. *Hematologia*. 2018; 9(3): 181–195, doi: [10.5603/hem.2018.0024](https://doi.org/10.5603/hem.2018.0024).
36. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012; 30(9): 989–995, doi: [10.1200/JCO.2011.38.5724](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724), indexed in Pubmed: [22331953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22331953/).
37. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet*. 1991; 40(3): 242–246, doi: [10.1111/j.1399-0004.1991.tb03085.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1991.tb03085.x), indexed in Pubmed: [1685359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1685359/).
38. Dubrey SW, Davidoff R, Skinner M, et al. Progression of ventricular wall thickening after liver transplantation for familial amyloidosis. *Transplantation*. 1997; 64(1): 74–80, doi: [10.1097/00007890-199707150-00014](https://doi.org/10.1097/00007890-199707150-00014), indexed in Pubmed: [9233704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9233704/).
39. Olofsson BO, Backman C, Karp K, et al. Progression of cardiomyopathy after liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *Transplantation*. 2002; 73(5): 745–751, doi: [10.1097/00007890-200203150-00015](https://doi.org/10.1097/00007890-200203150-00015), indexed in Pubmed: [11907421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11907421/).
40. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018; 379(1): 11–21, doi: [10.1056/NEJMoa1716153](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153), indexed in Pubmed: [29972753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972753/).
41. Minamisawa M, Claggett B, Adams D, et al. Association of pPatisiran, an RNA interference therapeutic, with regional left ventricular myocardial strain in hereditary transthyretin amyloidosis: the APOLLO study. *JAMA Cardiol*. 2019; 4(5): 466–472, doi: [10.1001/jamacardio.2019.0849](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0849), indexed in Pubmed: [30878017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30878017/).
42. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation*. 2019; 139(4): 431–443, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831), indexed in Pubmed: [30586695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586695/).
43. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018; 379(1): 22–31, doi: [10.1056/NEJMoa1716793](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793), indexed in Pubmed: [29972757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972757/).
44. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018; 379(11): 1007–1016, doi: [10.1056/NEJMoa1805689](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689), indexed in Pubmed: [30145929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145929/).
45. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012; 79(8): 785–792, doi: [10.1212/WNL.0b013e3182661eb1](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182661eb1), indexed in Pubmed: [22843282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22843282/).
46. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(24): 2658–2667, doi: [10.1001/jama.2013.283815](https://doi.org/10.1001/jama.2013.283815), indexed in Pubmed: [24368466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24368466/).
47. Penchala SC, Connelly S, Wang Yu, et al. AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110(24): 9992–9997, doi: [10.1073/pnas.1300761110](https://doi.org/10.1073/pnas.1300761110), indexed in Pubmed: [23716704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716704/).
48. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, et al. Transthyretin stabilization by AG10 in symptomatic transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(3): 285–295, doi: [10.1016/j.jacc.2019.03.012](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.012), indexed in Pubmed: [30885685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30885685/).
49. Cardoso I, Saraiva MJ. Doxycycline disrupts transthyretin amyloid: evidence from studies in a FAP transgenic mice model. *FASEB J*. 2006; 20(2): 234–239, doi: [10.1096/fj.05-0509com](https://doi.org/10.1096/fj.05-0509com), indexed in Pubmed: [16449795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16449795/).
50. Obici L, Cortese A, Lozza A, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid*. 2012; 19(Suppl 1): 34–36, doi: [10.3109/13506129.2012.67850](https://doi.org/10.3109/13506129.2012.67850), indexed in Pubmed: [22551192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22551192/).
51. Ferreira N, Saraiva MJ, Almeida MR. Epigallocatechin-3-gallate as a potential therapeutic drug for TTR-related amyloidosis. *PLoS One*. 2012; 7(1): e29933, doi: [10.1371/journal.pone.0029933](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029933), indexed in Pubmed: [22253829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22253829/).
52. aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 6319–6325, doi: [10.2147/DDDT.S96893](https://doi.org/10.2147/DDDT.S96893), indexed in Pubmed: [26673202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26673202/).
53. Kristen AV, Lehrke S, Buss S, et al. Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: an observational report. *Clin Res Cardiol*. 2012; 101(10): 805–813, doi: [10.1007/s00392-012-0463-z](https://doi.org/10.1007/s00392-012-0463-z), indexed in Pubmed: [22584381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22584381/).
54. Richards DB, Cookson LM, Barton SV, et al. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med*. 2015; 373(12): 1106–1114, doi: [10.1056/NEJMoa1504942](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504942), indexed in Pubmed: [26176329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26176329/).

Wybór leku w terapii bólu przebijającego, czyli jak przekładać profil farmakokinetyczny leków na praktykę kliniczną

Drug selection in the treatment of breakthrough pain: how the pharmacokinetic profile of drugs is to be translated into clinical practice

Jarosław Woroń

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków

Streszczenie

Ból przebijający (BTP), nazywany także epizodycznym bądź incydentalnym, występuje u znacznego odsetka chorych na nowotwory (40–60%). Ból przebijający u chorych na nowotwory cechuje szybki wzrost (w okresie kilkudziesięciu sekund bądź kilku minut) i znaczne natężenie w skali numerycznej zawsze powyżej 5 oraz ograniczony czas trwania, najczęściej do około 60 minut. Wybór leku w praktyce klinicznej powinien być oparty na dokładnej znajomości patomechanizmu bólu przebijającego i parametrów farmakokinetycznych stosowanych leków.

Słowa kluczowe: ból przebijający, leczenie, farmakokinetyka leków

Przedrukowano za zgodą z: *Palliative Medicine Practice* 2019; 13 (4): 216–220

(Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Woroń J., Drug selection in the treatment of breakthrough pain: how the pharmacokinetic profile of drugs is to be translated into clinical practice. *Palliat. Med. Pract.* 2019; 13 (4): 211–215, DOI: 10.5603/PMPI.2019.0021. Należy cytować wersję pierwotną.)

Wstęp

Ból przebijający (BTP, *breakthrough pain*), nazywany także epizodycznym bądź incydentalnym, występuje u znacznego odsetka (40–60%) chorych na nowotwory [1–4]. Klinicznie wyróżniono dwa rodzaje BTP: **spontaniczny**, w którym trudno wskazać jasno identyfikowalne czynniki wywołujące, i **incydentalny**, w którym epizody bólowe związane są ze sprecyzowanymi czynnikami wywołującymi, zależnymi i niezależnymi od pacjenta. Ta dwojakość czynników wywołujących implikuje podział bólu incydentalnego na: **dobrowolny**, który wywołany jest przez określone aktywności zależne od pacjenta, na przykład czynności higieniczne, zmiana pozycji w łóżku, ruch, i **niedobrowolny**, który wywołany jest przez czynniki niezależne od woli pacjenta,

na przykład kaszel, kichnięcie, defekację. Ból przebijający spontaniczny stanowi około 39% wszystkich epizodów BTP, natomiast incydentalny około 44%. U około 17% chorych występuje ból mieszany, czyli połączenie bólu samoistnego i incydentalnego. Maksymalne natężenie bólu narasta średnio przez około 3–15 minut (zakres < 1–240 min) dla wszystkich epizodów BTP. Średnie tempo narastania jest szybsze w bólu incydentalnym niż w bólu spontanicznym i wynosi, odpowiednio 10 minut i 20 minut. Średni czas trwania nieleczonych epizodów BTP wynosi około 60 minut (zakres < 1 min do 8 godz.). Natomiast mediana liczby epizodów bólu przebijającego wynosi 3 na dobę (zakres 2 na 7 dni do 24/dobę). Natężenie bólu przebijającego z reguły oscyluje wokół 7 w skali numerycznej (NRS, *numerical rating scale*).

Adres do korespondencji: Jarosław Woroń, Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedry Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków, ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków, e-mail: farmakologiadwupraktyce@woroń.eu

Znajomość cech charakterystycznych dla BTP i umiejętność różnicowania jego rodzajów, na podstawie czynników wywołujących, odgrywa istotną rolę w klinice, bowiem pozwala na odróżnienie BTP od epizodów bólu, które pojawiają się podczas miareczkowania dawki opioidu stosowanego do leczenia przewlekłego bólu nowotworowego [5, 6] i od bólu końca dawki. Ból końca dawki występuje u około 15–20% pacjentów i wynika bezpośrednio z okresu półtrwania analgetyku zastosowanego w leczeniu bólu podstawowego, który implikuje odpowiednie odstępy czasowe pomiędzy kolejnymi dawkami leku [3]. Należy mieć świadomość, że wiele leków i suplementów diety może zaburzać okres półtrwania analgetyków stosowanych w leczeniu bólu podstawowego. Taka sytuacja może dotyczyć na przykład morfiny i oksykodonu, które eliminowane są głównie przez nerki. Obydwa leki są słabymi zasadami, co powoduje w praktyce, że diuretyki pętlowe, zwłaszcza furosemid, i leki zakwaszające mocz (witamina C w dużych dawkach, żurawina) mogą znacznie skracać czas ich działania przeciwbólowego [7–9]. W przypadku wystąpienia bólu końca dawki należy zwiększyć dawkę analgetyku lub skrócić odstępy czasowe pomiędzy kolejnymi podaniami leku.

W porównaniu z pacjentami, u których nie stwierdzono BTP, chorzy z rozpoznaniem bólu przebijającego częściej wykazują zaburzenia funkcjonowania, wyższy poziom lęku i depresji oraz znacznie gorszą jakość życia. Co więcej, w tej grupie pacjentów zwiększeniu ulega zużycie leków nasennych i innych grup leków psychotropowych, co w konsekwencji może doprowadzić do pogorszenia skuteczności terapii przeciwbólowej i wzrost ryzyka występowania niekorzystnych interakcji z analgetykami [7–9].

Strategia postępowania w BTP powinna opierać się na dokładnym rozpoznaniu rodzaju bólu i jego przyczyn. Leczenie epizodów bólu przebijającego wymaga zastosowania dodatkowych analgetyków, które charakteryzuje optymalny profil farmakokinetyczny w odniesieniu do różnych rodzajów BTP [8]. W przeciwnym razie leczenie bólu przebijającego będzie nieskuteczne, przy zwiększonym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych lub zwiększonym ryzykiem uzależnienia. Dodatkowa trudność w doborze odpowiedniego leku wynika z faktu, że różne rodzaje BTP mogą występować naprzemiennie u jednego pacjenta, dlatego wybór leczenia powinien opierać się nie tylko na analizie jednej cechy BTP, na przykład szybkości narastania epizodu bólowego, ale także obejmować możliwy czas trwania i liczbę epizodów w okresie doby i ich częstotliwość w dłuższej perspektywie czasowej, na przykład 7 dni.

Jak farmakokinetykę leków przełożyć na praktykę kliniczną

Mając na względzie cechy BTP, a zwłaszcza jego nasilenie, w wyborze leczenia należy preferować „silne” analgetyki opioidowe. W warunkach polskich jednym z naj-

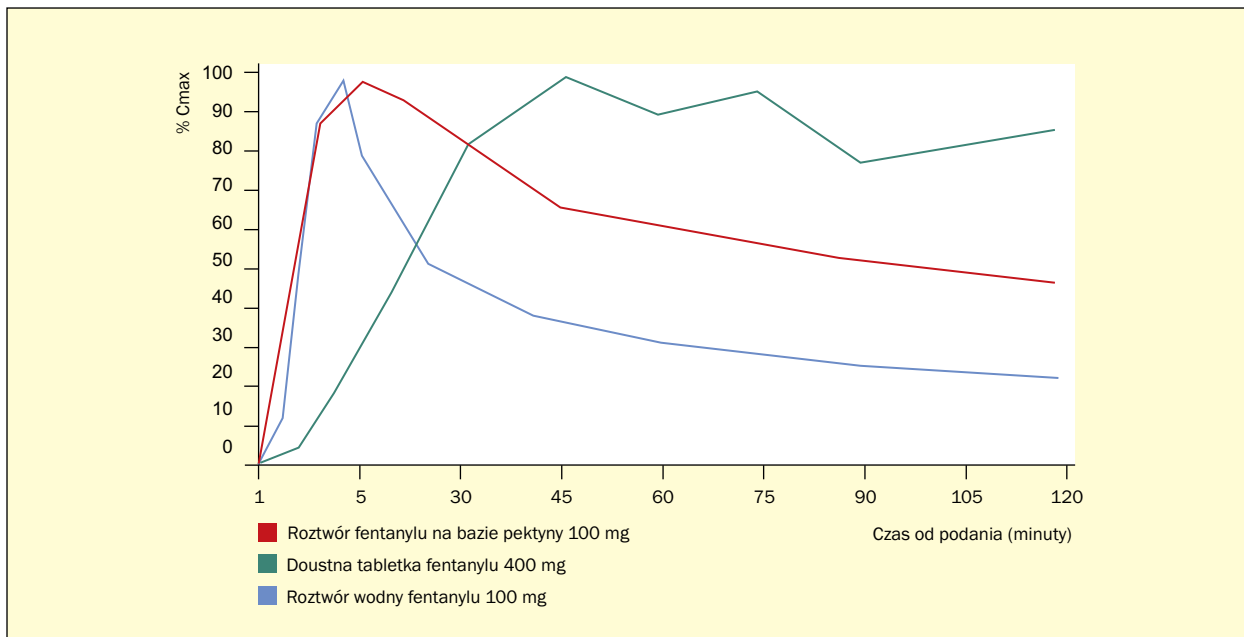
częściej stosowanych leków jest morfina podawana drogą doustną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, znacznie rzadziej w postaci roztworu wodnego. Wadą tej drogi stosowania morfiny jest niska biodostępność, znaczny efekt pierwszego przejścia i długi początek działania, który występuje dopiero po 30–40 minutach od podania, co w odniesieniu do charakterystyki BTP istotnie ogranicza skuteczność leczenia różnych rodzajów bólu przebijającego. Z praktycznego punktu widzenia „doustna” morfina może być skuteczna w leczeniu bólów incydentalnych dobrowolnych. Wówczas pacjent mając świadomość zbliżającej się aktywności wywołującej ból, powinien z odpowiednim wyprzedzeniem otrzymać szybko działającą morfinę drogą doustną. Należy jednak dodać, że podanie leku mające na celu wyprzedzenie bólu jest związane z ryzykiem przyjęcia „opioidu bez potrzeby”, ponieważ nie zawsze spodziewany bodziec będzie wywoływał BTP.

Skuteczność przeciwbólowa produktów morfiny o natychmiastowym uwalnianiu stosowanych drogą doustną w pierwszych 30 minutach od podania jest tożsama z efektem placebo, dlatego u większości chorych z BTP, zwłaszcza w epizodach o nieprzewidywalnym początku i czasie trwania, można mówić o „pseudo analgetycznym” efekcie działania szybko działającej morfiny, który może być bardziej związany z samoistnym ustąpieniem bólu niż z efektem analgetycznym.

U pacjentów hospitalizowanych, w przypadku wystąpienia bólu przebijającego można podawać dodatkowe dawki morfiny drogą dożylną, którą cechuje szybki początek działania przeciwbólowego (ok. 5–8 min). Jednak droga dożylna jest trudna do zastosowania u pacjentów przebywających w domu i nierzadko prowadzących normalną aktywność. Okres półtrwania morfiny zmniejsza skuteczność pojedynczej dawki w przypadku epizodów bólu przebijającego o częstotliwości występowania powyżej 4 godzin w ciągu dnia. Także takie czynniki, jak utrudnione połykanie, nudności i wymioty mogą ograniczać lub uniemożliwić doustną drogę podania leku. Należy rozważyć zastosowanie szybko działającej morfiny także w przypadku działań niepożądanych wywołanych przez opioidy stosowane w leczeniu bólu podstawowego. Dodatkowa dawka morfiny może bardzo znacznie nasilać występowanie zapań poopiodowych.

W większości rodzajów BTP skuteczną alternatywą dla „doustnej” szybko działającej morfiny stanowią produkty fentanylu podawane drogą donosową, podjęzykową lub podpoliczkową [1–3]. W praktyce klinicznej istotne jest, aby pamiętać o różnicach parametrów farmakokinetycznych poszczególnych produktów i czynnikach wpływających na drogę podania leku, co pozwala na wybór skutecznej terapii dostosowanej do indywidualnych potrzeb i preferencji pacjenta [1–3, 8, 9].

Na rycinie 1 przedstawiono farmakokinetykę różnych produktów fentanylu stosowanych w leczeniu BTP. Mając na uwagę cechy BTP bardzo istotny w wyborze leku jest T_{max} .



Rycina 1. Farmakokinetyka preparatów fentanylu stosowanego w terapii bólu przebijającego

Tabela 1. Parametry farmakokinetyczne produktów leczniczych zawierających fentanyl przeznaczonych do stosowania w leczeniu bólu przebijającego

Parametr farmakokinetyczny	Instanyl Roztwór wodny fentanylu	PecFent Roztwór fentanylu na bazie pektyny	Vellofent Tabletka fentanylu	Effentora Tabletka fentanylu
Droga podania	Donosowa	Donosowa	Podjęzykowa	Podpoliczkowa
Biodostępność z miejsca podania	89%	60%	70%	65%
Czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy wyrażony w minutach (T_{max})	9–15	15–21	50	47
Początek efektu przeciwbólowego, względny czas latencji wyrażony w minutach	5	5	10	15
Okres półtrwania wyrażony w godzinach	3–4	15–25	12	22

czyli szybkość osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w kompartmentcie centralnym (C_{max}). Dotyczy to zwłaszcza bólów przebijających incydentalnych niedobrowolnych i spontanicznych o szybkim czasie narastania i silnym natężeniu. Mając na względzie czas trwania pojedynczych epizodów BTP, istotny jest odpowiedni okres półtrwania, który zapewni skuteczną analgezję zarówno krótkich (do 60 min), jak i dłuższych epizodów BTP. Okres półtrwania odgrywa także istotną rolę w przypadku występowania kilku epizodów BTP dziennie zwłaszcza, kiedy odstępy pomiędzy kolejnymi napadami bólu wynoszą kilka godzin. W takich przypadkach odpowiednio długi okres półtrwania może

pozwoić na ograniczenie przyjęcia kolejnej dawki opioidu przez pacjenta.

Ograniczenie konieczności przyjmowania kolejnych dawek leku odgrywa istotną rolę w zmniejszeniu ryzyka rozwoju ewentualnego uzależnienia. Szybki czas osiągnięcia C_{max} gwarantuje szybki początek działania, jednak jest także czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju uzależnienia. Efekt ten spotęgowany jest dodatkowo w przypadku szybkiego spadku C_{max} , które może skutkować skróceniem działania terapeutycznego poniżej czasu trwania pojedynczego epizodu BTP lub serii kilku epizodów następujących szybko po sobie. Może to doprowadzić do sytuacji, w której

Tabela 2. Charakterystyka bólu przebijającego a wybór leku

Lek stosowany w leczeniu bólu przebijającego	Jak farmakokinetyka leku wpływa na wybór w praktyce klinicznej
Instanyl	Z uwagi na postać leku brak procesu uwalniania, następuje szybkie wchłanianie. Ponadto, dystrybucja fentanylu do struktur ośrodkowego układu nerwowego (OUN) następuje nie tylko poprzez wchłanianie leku do kompartmentu centralnego (układ krążenia), ale także poprzez bezpośrednią dystrybucję leku do OUN poprzez struktury spłotów naczyniowych i struktury układu nerwowego. Dlatego jest to skuteczne rozwiązanie w sytuacji, kiedy natężenie bólu przebijającego narasta bardzo szybko. Po podaniu donosowym lek charakteryzuje wysoka biodostępność i szybki początek analgezji (ok. 5 min). Niestety, bardzo krótki okres działania (< 1 godz.) ogranicza zastosowanie leku w dłuższych epizodach BTP lub w przypadku kilku epizodów następujących po sobie w krótkich odstępach czasowych. Szybki wzrost i spadek maksymalnego stężenia C_{max} może zwiększać ryzyko uzależnienia, zwłaszcza w epizodach BTP narastających wolniej lub trwających dłużej niż czas działania leku, kiedy może dochodzić do nieprawidłowego stosowania leku przez pacjenta
PecFent	Donosowy roztwór fentanylu na bazie pektyny. Po aplikacji leku dochodzi do interakcji pektyny i jonów wapnia obecnych w błonie śluzowej nosa w wyniku czego tworzy się żel, który utrzymuje fentanyl w miejscu podania, uniemożliwiając ściekanie do gardła i połknięcie. Żel pektynowy zapewnia szybkie T_{max} przekładające się na szybki początek analgezji (5 min) i wydłuża czas wchłaniania całej dawki fentanylu, co przekłada się na dłuższą stabilizację C_{max} na poziomie terapeutycznym tak, aby nie dochodziło do szybkich wahań stężenia fentanylu w czasie. Szybki efekt przeciwbólowy umożliwia stosowanie PecFentu w bólach przebijających o szybkim czasie narastania. Stabilne C_{max} na poziomie terapeutycznym przez około 90 minut zapewnia skuteczność leku także w leczeniu dłuższych epizodów bólowych lub kilku krótkich epizodów oddzielonych przerwą czasową. Szybki początek działania, stabilne C_{max} na poziomie terapeutycznym i długi okres półtrwania zwiększają skuteczność leku w różnych rodzajach BTP przez co zmniejszają ryzyko nieprawidłowego zastosowania i nadużywania leku, a w konsekwencji do rozwoju uzależnienia. Dodatkowo, żel pektynowy uniemożliwia wchłanianie kolejnych dawek fentanylu aplikowanych niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, co również znacząco ogranicza ryzyko rozwoju uzależnienia. Z punktu widzenia farmakokinetycznego wydaje się, że roztwór wodny fentanylu na bazie pektyny jest uniwersalnym rozwiązaniem w leczeniu większości rodzajów BTP
Vellofent	Lek występuje w formie tabletki podawanej podjęzykowo. Po aplikacji tabletki rozpuszcza się przez okres około 25 minut. Uwalnianie fentanylu z tabletki może być zaburzone w przypadku kserostomii, zapalenia śluzówki jamy ustnej i stosowania obwodowo działających leków antycholinergicznyc. Około 50% leku zostaje połknięte i ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego. Lek charakteryzuje długi T_{max} przy równocześnie średnio długim okresie półtrwania. W związku z niejednorodnym i rozłożonym w czasie wchłanianiem, możliwy jest nieprzewidywalny wzrost stężenia nieadekwatny do czasu trwania epizodu bólu przebijającego. Właściwości farmakokinetyczne pozwalają na zastosowanie leku w leczeniu bólu o średnim czasie narastania i dłuższym czasie trwania
Effentora	Lek może być podawany zarówno drogą podjęzykową, jak i podjęzykową. W pierwszej fazie po podaniu z tabletki uwalniany jest kwas cytrynowy i CO_2 przez co następuje zakwaszenie środowiska jamy ustnej. Niższe pH sprzyja jonizacji i rozpuszczaniu fentanylu z tabletki. W miarę upływu czasu CO_2 jest eliminowane, co powoduje wzrost pH. Dzięki temu rozpuszczony fentanyl przechodzi w formę niejonizowaną i jest dostępny do wchłaniania przez błonę śluzową. Złożony proces uwolnienia i wchłaniania fentanylu z tabletki przekłada się na spowolnienie osiągnięcia C_{max} . Jedyne około 50% fentanylu zawarte w tabletkie wchłania się przez śluzówkę jamy ustnej, pozostała część zostaje połknięta i powoli wchłania się z przewodu pokarmowego, podlegając efektowi pierwszego przejścia, co może powodować nieprzewidywalne wahania stężenia rozłożone w czasie po podaniu tabletki. Lek charakteryzuje długi okres osiągnięcia stężenia maksymalnego w surowicy i długi okres półtrwania, co implikuje jego wybór w leczeniu bólu przebijającego o wolnym czasie narastania i długim czasie trwania

pacjent zastosuje dodatkową dawkę leku bez zachowania wymaganej przerwy pomiędzy dawkami. Wielokrotna, szybka zmiana C_{max} stanowi dodatkowy istotny czynnik wystąpienia uzależnienia.

Nieprawidłowa ordynacja leku przez pacjenta może także zwiększać ryzyko uzależnienia w przypadku długiego T_{max} , które jest nieadekwatne do czasu narastania epizodu BTP. W takich sytuacjach pacjent próbując „poprawić” efekt przeciwbólowy, sięga po kolejną dawkę leku, zwiększając C_{max} ponad „wymiarczkowane” stężenie terapeutyczne

leku. Wzrost stężenia opioidu nieadekwatny do zapotrzebowania wynikającego z epizodów bólu przebijającego może także wystąpić w przypadku połknięcia części fentanylu zawartego w produktach przezśluzówkowych. Wchłanianie z przewodu pokarmowego jest związane z efektem pierwszego przejścia, co może spowodować nieprzewidywalne skoki stężenia w stosunku do stężenia uzyskanego drogą przezśluzówkową. W konsekwencji może wystąpić nieadekwatny do zapotrzebowania wzrost stężenia opioidu. Ze względu na różne formułacje fentany-

Tabela 3. Kliniczne kryteria wyboru fentanylu stosowanego w leczeniu bólu przebijającego

Charakterystyka bólu przebijającego	Proponowany wybór leku
Bardzo krótki czas narastania bólu przebijającego i krótki czas trwania	Donosowy roztwór fentanylu lub donosowy roztwór fentanylu na bazie pektyny
Krótki czas narastania bólu przebijającego i dłuższy czas trwania epizodu bólu przebijającego	Donosowy roztwór fentanylu na bazie pektyny, fentanyl podjęzykowy
Wolny czas narastania bólu przebijającego i przedłużony okres trwania epizodu bólu	Donosowy roztwór fentanylu na bazie pektyny, fentanyl podjęzykowy lub podpoliczkowy

lu przeznaczonego do leczenia BTP, w wyborze optymalnej terapii należy uwzględnić także czynniki bezpośrednio wpływające na możliwe drogi podania. Kserostomia występuje u 78–82% chorych na nowotwory, niedoczynność gruczołów ślinowych (u 82–83% pacjentów) i zapalenia śluzówki jamy ustnej u 20–40% chorych poddawanych chemioterapii mogą uniemożliwiać wybór drogi podjęzykowej lub podpoliczkowej. Z kolei krwawienie z nosa może zaburzać wchłanianie z roztworów donosowych. W tabeli 1 przedstawiono parametry farmakokinetyczne poszczególnych leków zawierających fentanyl dostępnych na polskim rynku.

Z praktycznego punktu widzenia dla wyboru analgetyku odpowiedniego do charakterystyki BTP istotny jest nie tylko początek działania, ale także stabilność stężenia leku w stanie stacjonarnym i okres półtrwania [1, 2, 7–9]. Częstym błędem jest stosowanie buprenorfiny drogą podjęzykową w leczeniu bólu przebijającego. Brak skuteczności tej postaci leku jest związany z czasem, po jakim od podania leku osiąga stężenie maksymalne (C_{max}). Parametr ten w istotny sposób decyduje o początku skutecznej analgezji, a dla buprenorfiny podawanej drogą podjęzykową wynosi 90 minut. Całkowity efekt przeciwbólowy jest zależny od całkowitej ekspozycji na lek, przez którą rozumiane jest pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia w czasie. W tabeli 2 zebrano informacje będące pomocne w wyborze odpowiedniego leku w zależności od charakterystyki bólu przebijającego.

W tabeli 3 przedstawiono propozycje stosowania poszczególnych postaci szybko działającego fentanylu na podstawie charakterystyki bólu przebijającego.

Podsumowanie

Wybór leku w terapii bólu przebijającego powinien podlegać indywidualizacji. Znajomość profilu PK/PD pozwala na optymalny wybór skutecznego i bezpiecznego produktu

lecniczego [1, 2, 9]. Warto pamiętać, że fentanyl stosowany w leczeniu bólu przebijającego można łączyć z innymi opioidami, także z buprenorfiną, która do dawki pułapowej wykazuje charakterystykę agonisty receptora μ . Nie zalecane jest jedynie łączenie fentanylu z nalbufiną [1, 2, 5, 8, 9]. Ponieważ BTP może wykazywać inny patomechanizm niż ból podstawowy, w praktyce klinicznej dawka opioidu stosowana w leczeniu BTP raczej nie stanowi odpowiedniego ułamka (odsetka) dawki stosowanej w leczeniu bólu podstawowego. Złożoność zjawisk, które prowadzą do wystąpienia epizodu bólu przebijającego, raczej wykluczają takie proste przeliczenia. Kluczowa pozostaje dokładna ocena kliniczna bólu w kontekście innych objawów występujących u pacjenta, sytuacji psychologicznej, socjalnej i duchowej [2–5].

Piśmiennictwo

1. Dobrogowski J, Wordliczek J. Leczenie bólu. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2017.
2. Malec-Milewska M, Woron J. Kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2017.
3. Hanna M, Żylicz Z. Cancer Pain. Springer, New York 2014.
4. Novotna S, Valentova K, Fricova J, et al. ETHYFYL Study Group. A randomized, placebo-controlled study of a new sublingual formulation of fentanyl citrate (fentanyl ethypharm) for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. Clin Ther. 2014; 36(3): 357–367, doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.006, indexed in Pubmed: 24508417.
5. Woron J. Chory na nowotwór. Interakcje analgetyków i leków stosowanych w terapii objawów współtowarzyszących. Medical Education, Warszawa 2019.
6. Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL, Malone PM. Pharmacotherapy Principles & Practice. Mc Graw Hill Education, New York 2019.
7. Rosenthal LD, Burchum JR. Pharmacotherapeutics for Advances Practice Providers. Elsevier, St. Louis 2018.
8. DiPiro JT, Talbert LR, Yee GC. Pharmacotherapy, a Pathophysiologic Approach. Mc Graw Hill Education, New York 2017.
9. Wirfs MJ. Prescribing Drug Therapy. Springer Publishing Company, New York 2019.

Opioidy w praktyce klinicznej

Opioids in clinical practice

Iwona Zaporowska-Stachowiak^{1,2}, Mary-Tiffany Adannia Oduah³, Magdalena Celichowska⁴,
Gabriela Dziuba⁴, Anna Mikołajczak⁴, Maria Perlińska⁴, Martyna Woźniak⁴,
Lidia Gorzelinska², Maciej Sopata²

¹Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Oddział Medycyny Paliatywnej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³English Students' Research Association, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁴Studenckie Towarzystwo Naukowe, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Leczenie bólu przyczynia się do poprawy jakości życia. Opioidy są powszechnie przepisywanymi lekami przeciwbólowymi. Działania niepożądane stosowania opioidów zależą od drogi podania, dawkowania, metabolizmu leków, chorób współistniejących i ogólnego stanu pacjenta. Pomimo wielu korzystnych efektów, opioidy mogą prowadzić do zwiększonej śmiertelności w przypadku wystąpienia niewydolności serca, zawału serca, obrzęku płuc i POChP. W niniejszym artykule omówiono poszczególne zastosowania leków opioidowych. Opioidy wywołują immunosupresję i mogą wchodzić w interakcje lekowe, zwłaszcza podczas politerapii lub polipragmazji.

Słowa kluczowe: działania niepożądane, analgezja, morfina, opioidy, leczenie bólu

Przedrukowano za zgodą z: Palliative Medicine Practice 2019; 13 (4): 229–236

(Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Zaporowska-Stachowiak I., Oduah M.-T. A., Celichowska M., Dziuba G., Mikołajczak A., Perlińska M., Woźniak M., Gorzelinska L., Sopata M., Opioids in clinical practice.

Palliat. Med. Pract. 2019; 13 (4): 221–228, DOI: 10.5603/PMPI.2019.0024. Należy cytować wersję pierwotną.)

Wstęp

Opioidy obejmują wszystkie substancje działające na receptory opioidowe: naturalne opiaty, półsyntetyczne alkaloidy maku, ich syntetyczne pochodne i endogenne peptydy. Naturalne opiaty obejmują: kodeinę, morfinę, oripawinę, pseudomorfinę, tebainę. Półsyntetyczne opioidy to: oksykodon, hydromorfon, oksymorfon, hydrokodon i heroina. Opioidy syntetyczne są modyfikowane chemicznie w taki sposób, aby odtworzyć naturalnie występujące substancje i obejmują tramadol, fentanyl, buprenorfinę, tapentadol, metadon, leworfanol, propoksyfen, loperamid i petydynę (meperydyna). Endogenne opioidy obejmują endorfiny, en-

kefaliny, dynorfiny i endomorfiny. Białka prekursorowe i endomorfiny występujące w ośrodkowym układzie nerwowym w obszarach, które uczestniczą w regulacji bólu, odgrywają rolę w warunkach dużego stresu, takich jak ból. Opioidy mogą odgrywać rolę agonistów, agonistów częściowych lub antagonistów na swoich receptorach [1, 2].

Typy receptorów opioidowych obejmują: receptory opioidowe typu μ (MOR, μ opioid receptor), receptory opioidowe typu δ (DOR, δ opioid receptor), κ -receptory (KOR, κ opioid receptor) i receptory opioid receptor-like (ORL-1). Receptor opioidowy typu μ charakteryzuje się największym powinowactwem do endorfin i jest odpowiedzialny za analgezję, fizyczne uzależnienie, depresję oddechową, miodę, euforię

i zmniejszoną motorykę przewodu pokarmowego. Receptor typu δ wykazuje najwyższe powinowactwo do enkefalin oraz funkcję przeciwbólową, przeciwdepresyjną, wywołującą drgawki oraz uzależnienie fizyczne. κ -receptor wykazuje najwyższe powinowactwo do dynorfin i jest odpowiedzialny za: analgezję, depresję, diurezę, miozę, sedację, działanie przeciwdrgawkowe i dysocjacyjne. Receptor ORL-1 wykazuje najwyższe powinowactwo do nocyceptyny. Odpowiada za: niepokój, depresję, przyswajanie wiedzy i parkinsonizm. Receptory opioidowe są obecne w mózgu, rdzeniu kręgowym i splotach nerwów wewnątrzoponowych przewodu pokarmowego i układu moczowo-płciowego.

Mechanizm działania opioidów

Agoniści opioidowi wiążą się ze specyficznymi receptorami sprzężonymi z białkami G (GPCR, *G protein-coupled receptors*) i modulują osadzanie wewnątrzkomórkowe Ca^{2+} . Zamykają one kanały Ca^{2+} na presynaptycznych końcówkach nerwowych, hamując uwalnianie neuroprzekazników (np. glutamianu), a także hamują neurony postsynaptyczne poprzez otwarcie kanałów K^+ [3]. Efekty fizjologiczne są ściśle uzależnione od rodzaju receptora. Wszystkie rodzaje receptorów opioidowych znajdują się w rogu tylnym rdzenia kręgowego (na neuronach transmisyjnych i na pierwotnych neuronach aferentnych, które przekazują im informację dotyczącą odczuwanego bólu). Opioidy hamują transmisję z rogów tylnych rdzenia kręgowego i uwalnianie pobudzających przekazników z pierwotnych neuronów aferentnych. Agoniści opioidowi działają zarówno na drogach wstępujących, jak i zstępujących.

Opioidy działają zarówno stymulująco, jak i hamująco na różne funkcje [1]. Pobudzają one nerw błędny, chemoreceptory w *area postrema* (po których na początku leczenia występują nudności i wymioty), ośrodek okulomotoryczny, układ antynocyceptywny, mięsień gładki w przewodzie pokarmowym (po którym następuje opóźnione opróżnianie żołądka i zaparcia spastyczne) oraz w drogach żółciowych i moczowych (po czym następuje upośledzenie funkcji oddawania moczu). Z drugiej strony opioidy zmniejszają odczuwanie bólu, czujność, odruch kaszlu, przyczyniają się do zaburzeń oddychania (ryzyko depresji oddechowej) oraz wpływają na ośrodek wymiotny (efekt przeciwwymiotny wywołany powtarzającymi się dawkami opioidów) (ryc. 1). Opioidy mogą również powodować:

- bradykardię (meperydyna jako jedyna powoduje tachykardię poprzez działanie przeciwmuskarynowe) i niedociśnienie;
- zmniejszony przepływ krwi w nerkach;
- zmniejszoną kurczliwość macicy;
- stymulację uwalniania hormonu antydiuretycznego (ADH), prolaktyny i somatotropiny oraz hamowanie uwalniania hormonu luteinizującego;

- uwalnianie histaminy z komórek tucznych, powodujące zaczerwienienie skóry, nagrzewanie, pocenie się i świąd;
- immunosupresja.

Stosowanie leków opioidowych niesie ze sobą ryzyko rozwoju tolerancji, uzależnienia psychicznego i fizycznego.

Wskazania do stosowania opioidów

Wskazania dotyczące stosowania opioidów przedstawiono w tabeli 1 [1, 4]. W czasie ciąży opioidy mogą przenikać przez łożysko, co może oddziaływać na płód. Stosowanie opioidów może wydłużyć poród, zmniejszając napięcie macicy [1]. W przypadku kolek żółciowych i nerkowych, opioidy mogą zwiększać napięcie mięśni gładkich, co z kolei przyczynia się do nasilenia bólu. W takim przypadku konieczne jest podanie większych dawek opioidów, aby skutecznie złagodzić ból [1]. W przypadku ostrego obrzęku płuc stosuje się morfinę dożylną w celu zmniejszenia uczucia niepokoju, obciążenia wstępnego i następczego serca (tab. 1). Morfina jest szczególnie pomocna w leczeniu niedokrwienia mięśnia sercowego z obrzękiem płuc (leczenie furosemidem).

Opioidy, na przykład buprenorfina, kodeina, hydromorfon, metadon, morfina, oksykodon, tramadol są stosowane w leczeniu pacjentów, u których rozpoznano nowotwór i ból nienowotworowy [5]. Stosowanie doustnej morfiny lub przezskórnych plastrów fentanylu jest powszechnie stosowane w leczeniu bólu u pacjentów chorych na nowotwory (tab. 1) [6]. W leczeniu przewlekłego bólu należy wykonywać częste kontrole i badania przesiewowe moczu [7]. Inne wskazania do zastosowania opioidów obejmują duszność, kaszel, biegunkę, znieczulenie ogólne, znieczulenie miejscowe oraz odstawienie leku. U chorych intubowanych i wentylowanych sedację uzyskuje się, stosując dożylnie fentanyl, sufentanyl, morfinę lub midazolam [8].

Kodeinę stosuje się w leczeniu przewlekłego kaszlu, jednakże może wystąpić nagromadzenie śluzu prowadzące do niedrożności dróg oddechowych. W leczeniu biegunki stosuje się difenoksylat i loperamid, ponieważ mają one mniejszy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy w porównaniu z surowym opium. Meperydyna działająca na receptor alfa-2-adrenergiczny jest najskuteczniejszym opioidem zmniejszającym drżenie. W znieczuleniu ogólnym opioidy stosuje się ze względu na ich właściwości przeciwbólowe, przeciwlękowe i uspokajające. Opioidy zmniejszają depresję sercowo-naczyniową podczas operacji wysokiego ryzyka [1].

W znieczuleniu miejscowym opioidy podawane są do przestrzeni zewnątrzoponowych lub podpajęczynówkowych rdzenia kręgowego. Świąd występuje u prawie 50% pacjentów, którzy otrzymywali opioidy dooponowo [9]. Znieczulenie miejscowe z zastosowaniem opioidów jest również wskazane w przypadku chorych przebywających

Tabela 1. Drogi podawania leków i wskazania do stosowania opioidów [8, 15–18]

Opioid	Formuła	Droga podania	Wskazania	Komentarze
Tramadol	Tabletki o natychmiastowym uwalnianiu i tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	Doustnie	Ból, szczególnie w przypadku czynnika neuropatycznego	Interakcje lekowe Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego w skojarzeniu z metoklopramidem, selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, linezolidem, inhibitorami monoaminooksydazy
	Roztwór	Dożylnie, podskórnie, domięśniowo		
	Czopek	Doodbytniczo		
	Krople	Doustnie		
	Kapsułka	Doustnie		
Kodeina	Syrop, Roztwór, Tabletki	Doustnie	Kaszel, biegunka	10% jest metabolizowane do morfiny.
Morfina	Roztwór (do wstrzykiwania)	Dożylnie, podskórnie, domięśniowo, dokregosłupowo (dokregosłupowo w przypadku blokady przykręgowej PVB, ED, dokregosłupowo)	Ostry obrzęk płuc, ból (także w zaburzeniach czynności wątroby), Znieczulenie ogólne (lek uzupełniający) zawał serca	Podawać stopniowo
	Gazik z roztworem z ampułki	Miejscowo	Owrzodzenie, odleżyny	Wchłanianie ogólnoustrojowe może być znaczne
	Nebulizator z roztworem z ampułek.	Aerozol	POChP, duszność	Sprzeczne dane co do skuteczności
	Roztwór	Doustnie	Zapalenie błony śluzowej, ból umiarkowany–silny, kaszel	W przypadku stosowania miejscowego, możliwe jest znaczne wchłanianie ogólnoustrojowe
	Tabletki o natychmiastowym uwalnianiu i tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu (12-godz. i 24-godz.)	Doustnie	Ból umiarkowany–silny	Podawać stopniowo
	Czopek	Doodbytniczo	Ból	Podawać stopniowo
	Żel 2%	Miejscowo	Leczenie ran i wrzodów, zapalenie błony śluzowej	Znaczne wchłanianie ogólnoustrojowe może stanowić istotne ryzyko Dobra kontrola bólu z ograniczoną ilością skutków ubocznych
Fentanyl	Plastry	Przezskórne	Ból (również w przypadku zaburzeń czynności nerek i u pacjentów dializowanych)	Początek działania: 12 godz.; pełna skuteczność: po 72 godz. Zakończenie działania: 12 godz. po odstawieniu
	Roztwór	Dożylnie		Leczenie silnego bólu w warunkach szpitalnych, gdy konieczna jest szybka ulga w bólu
	Aerozol do nosa	Donosowo		Ból przebijający
	Tabletki	Podjęzykowo lub przezpoliczkowo		Ból przebijający
	Pastyłka do ssania/Lizak	Przezpoliczkowo, przezśluzówkowo		Ból przebijający

→

Tabela 1. (cd.) Drogi podawania leków i wskazania do stosowania opioidów [8, 15–18]

Opioid	Formuła	Droga podania	Wskazania	Komentarze
Buprenorfina	Plastry	Przez skórę	Ból, zwłaszcza z czynnikiem neuropatycznym (także u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dializowanych)	Uzależnienie od opioidów u osób uzależnionych
	Roztwór	Dożylnie		
	Tabletka	Podjęzykowo		
Oksykodon	Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu	Doustnie	Ból	Mniej skutków ubocznych niż morfina
	Roztwór	Dożylnie, ED, dokręgosłupowo		
Oksykodon/nalokson	Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu	Doustnie	Ból u pacjentów z zaparciem opioidowym, opornym na środki przeczyszczające	
Tapentadol	Tabletka o natychmiastowym uwalnianiu i tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu	Doustnie	Ból, szczególnie w przypadku czynnika neuropatycznego	
Petydyna	Roztwór	Dożylnie, domięśniowo, podskórnie		Działanie parasympatolityczne w bólu występującym w przebiegu kolki Metabolizowane do neurotoksycznej norpetydyny (nie do stosowania przewlekłego)
Metadon	Syrop, tabletka	Doustnie	Uzależnienie od innych metod leczenia opioidami, ból umiarkowany do silnego (skuteczny w bólu neuropatycznym), kaszel	Metabolizm i duże indywidualne zróżnicowanie T _{1/2} – konieczne jest staranne miareczkowanie. T _{1/2} dawki pojedynczej = 4–6 godz. przy podawaniu pozajelitowo, 12–18 godz. doustnie; dawki powtarzane = 12–48 godz. [1]. Dobra alternatywa dla pacjentów otrzymujących wysokie dawki opioidów [2]

na oddziałach intensywnej terapii, ponieważ zapewnia ono lepszą kontrolę bólu i ma mniej działań niepożądanych niż leczenie ogólnoustrojowe [10]. Opioidy zmniejszają wrażliwość neuronów w ośrodkach oddechowych, co osłabia czynność płuc, w związku z czym morfina jest stosowana w leczeniu objawowym duszności.

Miareczkowanie opioidów pozwala określić dawkę, przy której zmniejsza się duszność bez zahamowania pracy ośrodka oddechowego – powszechnie stosowanej morfiny w pojedynczej dawce 2,5–5 mg (doustnie). Lek może być również stosowany do inhalacji. Morfina powoduje zmniejszenie objętości oddechowej, zmniejszoną odpowiedź na hiperkapnię, mniejsze zużycie tlenu oraz zwiększoną tolerancję wysiłku u chorych na POChP [11–13]. Metadon, buprenorfina i buprenorfina w połączeniu z naloksonem są stosowane w leczeniu pacjentów z uzależnieniem od leków opioidowych (tab. 1) [1, 14].

Interakcje lekowe

Leki przeciwbólowe na bazie opioidów mogą wchodzić w interakcje lekowe, zwłaszcza u pacjentów, którzy są jednocześnie leczeni dużą liczbą leków (politerapia, polipragmazja). Jednoczesne stosowanie niektórych leków z opioidami może powodować depresję OUN, zwiększoną sedację i mieć wpływ na układ krążenia. Inhibitory monoaminooksydazy mogą wywoływać hiperpireksję. Ostatnio podkreśla się, że jednoczesne stosowanie opioidów i doustnych inhibitorów płytkowego receptora P2Y₁₂ ma negatywny wpływ na ochronę przeciwzakrzepową w ostrych zespołach wieńcowych z powodu zahamowania opróżniania żołądka spowodowanego opioidami i opóźnienia w przeciwplatekownym działaniu inhibitorów receptorów ADP [1]. Wpływ opioidów na doustne inhibitory P2Y₁₂ przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Efekty jednoczesnego stosowania opioidów z doustnymi inhibitorami płytkowego receptora P2Y12 [19, 20]

Lek	Działanie	Aktywacja	Siła działania	Wskazania	Wpływ równoczesnego stosowania z morfiną na biodostępność
Klopidogrel	Przedlek	Hydroliza przez esterazy do nieaktywnego (85%) metabolitu, reszta (15%) – dwa etapy w wątrobie przez CYP2C19 i CYP2C19 – główny i paraoksonaza-1 (PON-1) – drugorzędny	+	Dusznicza bolesna niestabilna Zawał serca bez uniesienia odcinka ST w połączeniu z aspiryną Zawał serca z uniesieniem odcinka ST Świeży zawał serca Udar Obwodowa choroba naczyń krwionośnych	Nieodwracalny inhibitor Morfina spowalnia wchłanianie klopidogrelu, obniża stężenie aktywnego metabolitu w osoczu o 34%, opóźnia i zmniejsza wpływ klopidogrelu na płytki krwi u zdrowych ochotników
Prasugrel	Przedlek	Hydroliza przez esterazy, następnie jeden etap w wątrobie przez CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 oraz CYP2D6	++	Ostry zespół wieńcowy Dusznicza bolesna Zawał serca	Nieodwracalny inhibitor Morfina obniżyła maksymalne stężenie w osoczu metabolitu prasugrelu aktywnego o 31% i opóźniła rozpoczęcie maksymalnego zahamowania formowania się czopu płytkowego o 10 min
Ticagrelor	Aktywny		+++	Ostry zespół wieńcowy Zawał mięśnia sercowego Incydenty sercowo-naczyniowe	Odwracalny inhibitor Morfina zmniejsza i opóźnia efekty działania ticagreloru, ale nie wydaje się obniżać działania przeciwplatekcyjnego u zdrowych ochotników. Morfina opóźnia wchłanianie ticagreloru i jego aktywny metabolit o 1h oraz obniża poziom ticagreloru i jego aktywnego metabolitu w osoczu o 25–31%

Przeciwwskazania i czynniki ryzyka związane ze stosowaniem opioidów

W procesie leczenia bólu nie ma przeciwwskazań do właściwego miareczkowania opioidów u pacjentów objętych opieką paliatywną [21]. U pozostałych pacjentów istnieją następujące przeciwwskazania:

- ostry brzuch,
- ostra biegunka (wywołana przez *Clostridium difficile*),
- ostra choroba wątroby,
- gastropareza,
- porażenna niedrożność jelita,
- stosowanie inhibitorów MAO w ciągu ostatnich 2 tygodni,
- uraz głowy,
- depresja oddechowa,
- obturacyjna choroba dróg oddechowych,
- guz chromochłonny nadnerczy.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu opioidów w następujących okolicznościach:

- niewydolność nadnerczy;
- nadużywanie alkoholu i/lub narkotyków w wywiadzie;
- astma i POChP – pacjenci z upośledzoną czynnością płuc – opioidy mogą prowadzić do ostrej niewydolności oddechowej. Jednak opioidy są skuteczne w leczeniu POChP i raka płuc, ponieważ łagodzą duszność i ból. Są one podawane doustnie i pozajelitowo [22];
- choroby dróg żółciowych;
- zaparcia;
- majaczenie;
- padaczka;
- hipowolemia, po której następuje niedociśnienie;
- niedoczynność tarczycy;
- nieswoiste zapalenie jelit;
- zapalenie trzustki;
- przerost prostaty;

- stosowanie czystych agonistów ze słabymi agonistami częściowymi może prowadzić do zmniejszenia analgezji (podczas gdy buprenorfina w odpowiednich dawkach zapewnia analgezję);
- pacjenci z urazami głowy – retencja dwutlenku węgla na skutek depresji oddechowej prowadzi do wewnątrzczaszkowej wazodilatacji. U pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym mogą wystąpić śmiertelne zmiany w funkcjonowaniu mózgu (dotyczy pacjentów paliatywnych);
- w czasie ciąży płód może uzależnić się fizycznie i przejawiać objawy odstawienia (podczas porodu podaje się pojedyncze dawki petydyny);
- pacjenci z upośledzoną czynnością wątroby lub nerek – możliwe nagromadzenie metabolitów morfiny. Morfina może być stosowana w niewydolności wątroby; fentanyl, metadon i buprenorfina w niewydolności nerek;
- pacjenci cierpiący na choroby endokrynologiczne: chorzy cierpiący na chorobę Addisona i obrzęk śluzowaty mogą wykazywać długotrwałe i przesadne reakcje na opioidy. Należy stosować zmniejszone dawki;
- pacjenci zażywający opioidy nie powinni prowadzić pojazdów.

Czynniki ryzyka wystąpienia uzależnienia psychicznego od opioidów:

- przypadki nadużywania substancji przez pacjenta lub członka rodziny w wywiadzie;
- młody wiek;
- problemy z prawem w przeszłości;
- środowiska wysokiego ryzyka;
- problemy z pracodawcami, rodziną i przyjaciółmi w przeszłości;
- skłonności do podejmowania ryzyka i/lub do poszukiwania silnych wrażeń;
- palenie papierosów i stosowanie używek;
- depresja i/lub lęki w przeszłości;
- doświadczenie przemocy w dzieciństwie w wywiadzie;
- liczne czynniki stresogenne [23].

Długotrwałe przyjmowanie opioidów może prowadzić do rozwoju tolerancji na analgetyczny efekt opioidów, któremu towarzyszy powolny rozwój tolerancji na działania niepożądane [24]. Tolerancji na działanie opioidów można zapobiec poprzez jednoczesne przyjmowanie ketaminy [25].

Opioidy o podwójnym mechanizmie działania

Tapentadol pełni funkcję agonisty receptorów opioidowych typu μ w OUN i inhibitora wychwytu zwrotnego noradrenaliny w zstępującym układzie antynocycetywnym i dlatego jest pomocny zarówno w leczeniu bólu nocycetywnego, jak i neuropatycznego. Tapentadol nie wymaga aktywacji metabolicznej, ponieważ występuje tylko w jednym enancjomerze.

Tramadol jest antagonistą receptora opioidowego typu μ , o mniejszym powinowactwie wobec receptorów typu δ i κ (40% aktywności). Ponadto, blokuje wychwyt serotoniny i noradrenaliny w rdzeniu kręgowym (60% aktywności). W przeciwieństwie do tapentadolu, jest on metabolizowany w wątrobie do O-desmetylotramadolu. Jest on zasadniczo bezpieczny i skuteczny, jednak jednoczesne stosowanie metoklopramidu może spowodować wystąpienie napadów. W przypadku dużych dawek tramadol może również powodować wystąpienie zespołu serotoninowego.

Opioidy „w pigułce” i kontrowersje wokół stosowania wybranych opioidów

Kodeina powstaje poprzez metylowanie morfiny, jest obecna w niewielkich ilościach w opium. Wykazuje 10-krotnie słabsze działanie przeciwbólowe niż morfina, ponieważ około 10% jest demetylowane w wątrobie do morfiny, która powoduje właściwą analgezję. Kodeina działa przede wszystkim przeciwkaszlowo oraz w niewielkim stopniu uspokajająco i przeciwbólowo poprzez receptor typu μ (MOR) w mózgu. Wskazania do leczenia kodeiną obejmują suchy, uporczywy kaszel i umiarkowany ból. Ze względu na zahamowanie odruchu kaszlu nadaje się raczej do leczenia kaszlu suchego [26]. Co ciekawe, skuteczność kodeiny w leczeniu kaszlu u chorych na POChP nie jest większa niż w przypadku stosowania placebo [27].

Kodeina, w połączeniu z analgetykami nieopiodowymi, takimi jak paracetamol, aspiryna lub ibuprofen, może wykazywać znacznie silniejsze działanie przeciwbólowe. Wykazano, że kodeina/paracetamol u dorosłych jest skuteczna i bezpieczna w przypadku ostrego i przewlekłego bólu nocycetywnego, jak również u pacjentów z urazami. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów pediatrycznych, ponieważ kodeina może być podawana wyłącznie dzieciom powyżej 12. roku życia. W przypadku stosowania kodeiny/paracetamolu w tonsillektomii należy ocenić ryzyko wystąpienia polimorfizmu genetycznego (CYP450) na podstawie metabolizmu kodeiny związanego z CYP450 i jego zmienności genetycznej [28].

Dihydrokodeina (DHC) to półsyntetyczny analog kodeiny, o działaniu 2-krotnie silniejszym niż kodeina, jeśli jest stosowany pozajelitowo, i nieco silniejszym w przypadku stosowania doustnego. W porównaniu z morfiną, dihydrokodeina jest 6-krotnie słabsza [29]. Dihydrokodeina należy do grupy słabych opioidów stosowanych na ból od łagodnego do umiarkowanego (stopień 2 drabiny analgetycznej WHO). Odgrywa ona rolę w leczeniu umiarkowanego, przewlekłego bólu, a także kaszlu, biegunki i uzależnienia od opioidów [30, 31]. Charakteryzuje się lepszą analgezją, zmniejszonymi objawami: zmęczenia, zaburzeń snu, nudności, wymiotnymi, oraz lepszym apetytem w porównaniu z tramadolem [32]. W niektórych badaniach pojedyncze dawki 30 mg i 60 mg dihydrokodeiny nie zapewniły pożą-

danej analgezji w bólu pooperacyjnym, natomiast ibuprofen w dawce 400 mg zapewniał analgezję statystycznie lepszą [33]. Dihydrokodeina jest również centralnie działającym czynnikiem zmniejszającym odruch kaszlu, skutecznym w łagodzeniu kaszlu u pacjentów z nowotworem płuc [34].

Morfina. Działanie morfiny może być modyfikowane przez jednoczesne podawanie diklofenaku i innych leków wpływających na UGT2B7 (enzym uczestniczący w glukuronizacji morfiny – głównego szlaku metabolicznego leku). Drugi szlak metabolizmu morfiny odbywa się za pośrednictwem CYP2D6, dlatego substraty enzymu (amitryptylina, duloksetyna, haloperydol, metoklopramid, ondansetron, oksykodon, paroksetyna, risperidon, sertralina, tamoksyfen, tramadol, trazodon, wenlafaksyna) mogą wpływać na skuteczność morfiny. Inhibitory CYP2D6 (amiodaron, fluoksetyna, haloperidol, metadon, paroksetyna, sertralina) mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Znaczenie kliniczne wyżej wymienionego zagadnienia jest nieznane.

W wielu badaniach odnotowano zwiększone ryzyko umieralności u pacjentów z niewydolnością serca otrzymujących morfinę [36–37]. Morfina wykazuje działanie przeciwbólowe u pacjentów z zawałem serca, a także obniża ciśnienie krwi i średnie ciśnienie tętnicze mierzone na tętnicy ramiennej u tych pacjentów. Rejestr CRUSADE wykazał wyższą częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (NSTEACS) leczonych klopidogrelem i jednocześnie morfiną dożylną [38]. U pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST morfina nie wiązała się ze znaczącym wzrostem częstości występowania poważnych, niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE) [39]. Jednak istotne interakcje mogą wystąpić w przypadku jednoczesnego stosowania tikagreloru [40, 51]. Ponadto, następuje spowolnione opróżnianie żołądka, co może skutkować opóźnionym wchłanianiem klopidogrelu [42]. U chorych z obrzękiem płuc wykazano, że morfina wpływa na 30-dniową śmiertelność [36, 37, 43–45]. Vozoris i wsp. wykazali zwiększoną liczbę powikłań oddechowych oraz śmiertelność u pacjentów z POChP [46]. Niemniej jednak, morfina poprawiła czynność oddechową i tolerancję wysiłku u tych chorych [47].

Oksykodon, agonista receptorów μ i κ (skuteczność w bólu wisceralnym) jest substratem receptorów CYP3A4 (główny) i CYP2D6 (drugorzędny) i dlatego może wchodzić w interakcje lekowe. Oksykodon może być stosowany wraz z morfiną i hydromorfonem jako opioid pierwszego rzutu w leczeniu umiarkowanego do silnego bólu u pacjentów chorych na nowotwory [48–50]. Ponadto, oksykodon jest zalecany w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego [51]. W przypadku zaburzeń czynności wątroby lub nerek należy zmniejszyć dawki oksykodonu.

Buprenorfina, częściowy agonista receptorów μ , agonista ORL-1 i antagonistą receptorów beta. Jednak w dawkach terapeutycznych buprenorfina działa jak agonista receptora

opiodowego, ponieważ w dawkach do 32 mg na dobę nie występuje efekt pułapowy analgezji [52]. Ze względu na rozległą glukuronizację i znacznie mniejszy metabolizm CYP3A4, buprenorfina ulega efektowi pierwszego przejścia i charakteryzuje się niewielkim ryzykiem wystąpienia interakcji lekowych. Jednakże jednoczesne podawanie haloperydolu, lewomepromazyny lub środków przeciwnadciśnieniowych może powodować niedociśnienie. Inne opioidy (agoniści receptorów μ) mogą zwiększać efekt przeciwbólowy buprenorfiny. Buprenorfina nie jest zalecana w leczeniu ostrego lub przerywanego bólu u pacjentów, którzy nie byli do tej pory leczeni opioidami [25]. Buprenorfina wykazuje korzystny efekt pułapowy w przypadku depresji oddechowej, w wyniku czego depresja oddechowa występuje jedynie przy stosowaniu dużych dawek.

Tapentadol wykazuje podwójny mechanizm działania; funkcjonuje jako agonista receptora opiodowego typu μ (MOR) w OUN i inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny w zstępującym układzie antynocyceptywnym, a zatem jest pomocny zarówno w leczeniu bólu nocycceptywnego, jak i neuropatycznego. Tapentadol nie wymaga aktywacji metabolicznej, ponieważ występuje tylko w jednym enancjomerze.

Metadon jest metabolizowany przez CYP3A4 i CYP2B6, dlatego inhibitory enzymów (amiodaron, klarytromycyna, diklofenak, diltiazem, flukonazol w dużej dawce, haloperydol, werapamil lub/i klopidogrel, fluoksetyna, sertralina) mogą zwiększyć ryzyko toksyczności leku. Induktory enzymów (karbamazepiny, klonazepam, deksametazonu, fentanyl, haloperidolu, ketaminy, midazolamu, omeprazolu, oksykodonu, risperidonu, wenlafaksyny, diklofenaku, ketaminy) mogą zmniejszać skuteczność metadonu. W metabolizmie metadonu uczestniczą również CYP1A2 i CYP2D6, ale w mniejszym stopniu. Ostatnio odkryto związek między stosowaniem metadonu, a występowaniem arytmii, czyli częstoskurczu komorowego (VT). Głównym mechanizmem występowania częstoskurczu komorowego jest wydłużenie QT, dlatego podawanie metadonu musi być poprzedzone korektą zaburzenia gospodarki elektrolitowej. Jeżeli spodziewana dzienna dawka przekroczy 100 mg doustnie, zaleca się monitorowanie elektrokardiograficzne [53].

Wnioski

1. Prawidłowe miareczkowanie dawki opioidów jest kluczowe dla uniknięcia depresji oddechowej wywołanej przez te leki.
2. Buprenorfina w dawce terapeutycznej działa jako agonista receptora opiodowego typu μ i może być podawana jednocześnie z innymi agonistami receptora opiodowego typu μ .
3. Jednoczesne podawanie ketaminy z opioidami zmniejsza zapotrzebowanie na opioidy, co powoduje konieczność zmniejszenia dawek opioidów i zapobiega rozwojowi tolerancji na opioidy.

4. W przypadku zaburzeń czynności nerek należy stosować fentanyl, buprenorfinę lub metadon.
5. Preparaty morfiny do stosowania miejscowego (roztwór, żel, gaza, aerozol) mogą zminimalizować ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. W przypadku stosowania na dużych powierzchniach skóry, ran lub błon śluzowych, morfina może powodować sedację.
6. Interakcje między lekami oraz pomiędzy lekami a żywnością (sok grejpfrutowy) powinny być brane pod uwagę u pacjentów otrzymujących jednocześnie środki psychoaktywne działające na OUN, IMAO, leki antypsychotyczne i ksenobiotyki metabolizowane przez CYP450 i glikoproteinę P.
7. Opóźnienie w opróżnianiu żołądka spowodowane opioidami może ograniczyć lub zniwelować działanie leków przeciwpłytkowych.

Piśmiennictwo

1. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. McGraw-Hill Medical 2012.
2. Drug Actions: Basic Principles and Therapeutic Aspects, Mutschler. Hartmut .
3. Liman AG, Gauthier ME. Pharmacology of opioid drugs (basic principles). In: Portenoy RK, Bruera E. ed. Opioids in palliative care. Oxford University Press, New York 1997.
4. Coppes OJ, Sang CN. Indications for Opioid Antagonists. *Curr Pain Headache Rep.* 2017; 21(6): 30, doi: 10.1007/s11916-017-0630-z, indexed in Pubmed: 28547246.
5. Leś J, Grzesiak J, Sokół-Kobielska E. Pain therapy Part V. Cancer pain article-4a89b590-2c7c-437d-8951-70a89b807.
6. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, et al. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 7: CD012592, doi: 10.1002/14651858.CD012592.pub2, indexed in Pubmed: 28683172.
7. Jamison RN, Mao J. Opioid Analgesics. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(7): 957-968, doi: 10.1016/j.mayocp.2015.04.010, indexed in Pubmed: 26141334.
8. Gommers D, Bakker J. Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview. *Crit Care.* 2008; 12 Suppl 3: S4, doi: 10.1186/cc6150, indexed in Pubmed: 18495055.
9. Rubio-Haro R, Morales-Sarabia J, Ferrer-Gomez C, et al. Regional analgesia techniques for pain management in patients admitted to the intensive care unit. *Minerva Anestesiol.* 2019; 85(10): 1118-1128, doi: 10.23736/S0375-9393.19.13447-5, indexed in Pubmed: 30945513.
10. Jennings AL, Davies AN, Higgins JPT, et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax.* 2002; 57(11): 939-944, doi: 10.1136/thorax.57.11.939, indexed in Pubmed: 12403875.
11. Abernethy AP, Currow DC, Frith P, et al. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ.* 2003; 327(7414): 523-528, doi: 10.1136/bmj.327.7414.523, indexed in Pubmed: 12958109.
12. Senderovich H, Yendamuri A. Management of Breathlessness in Palliative Care: Inhalers and Dyspnea-A Literature Review. *Rambam Maimonides Med J.* 2019; 10(1), doi: 10.5041/RMMJ.10357, indexed in Pubmed: 30332384.
13. Cohen B, Preuss CV. Opioid Analgesics [Updated 2019 Apr 3], indexed in Pubmed: 29083658.
14. Leppert W, Krajnik M, Wordliczek J. Delivery systems of opioid analgesics for pain relief: a review. *Curr Pharm Des.* 2013; 19(41): 7271-7293, doi: 10.2174/138161281941131219130127, indexed in Pubmed: 23489205.
15. Cohen B, Preuss CV. Opioid Analgesics. [Updated 2019 Apr 3]., indexed in Pubmed: 29083658.
16. Miyazaki T, Satou S, Ohno T, et al. Topical morphine gel for pain management in head and neck cancer patients. *Auris Nasus Larynx.* 2014; 41(5): 496-498, doi: 10.1016/j.aml.2014.05.016, indexed in Pubmed: 24931629.
17. Giannopoulos G, Deftereos S, Kolokathis F, et al. P2Y12 Receptor Antagonists and Morphine: A Dangerous Liaison? *Circ Cardiovasc Interv.* 2016; 9(9), doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004229, indexed in Pubmed: 27586412.
18. Anderson IB, Kearney TE. Use of methadone. *West J Med.* 2000; 172(1): 43-46, doi: 10.1136/ewjm.172.1.43, indexed in Pubmed: 10695444.
19. Cavallari LH, Jeong H, Bress A. Role of cytochrome P450 genotype in the steps toward personalized drug therapy. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2011; 4: 123-136, doi: 10.2147/PGPM.S15497, indexed in Pubmed: 23226058.
20. Dickman A. Drugs in Palliative Care. Oxford Medicine Online. 2012, doi: 10.1093/med/9780199660391.001.0001.
21. Jamison RN, Mao J. Opioid Analgesics. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(7): 957-968, doi: 10.1016/j.mayocp.2015.04.010, indexed in Pubmed: 26141334.
22. Dumas EO, Pollack GM. Opioid tolerance development: a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *AAPS J.* 2008; 10(4): 537-551, doi: 10.1208/s12248-008-9056-1, indexed in Pubmed: 18989788.
23. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, et al. CRUSADE Investigators. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J.* 2005; 149(6): 1043-1049, doi: 10.1016/j.ahj.2005.02.010, indexed in Pubmed: 15976786.
24. Kao D, Bucher Bartelson B, Khatri V, et al. Trends in reporting methadone-associated cardiac arrhythmia, 1997-2011: an analysis of registry data. *Ann Intern Med.* 2013; 158(10): 735-740, doi: 10.7326/0003-4819-158-10-201305210-00008, indexed in Pubmed: 23689766.
25. Brown R, Kraus C, Fleming M, et al. Methadone: applied pharmacology and use as adjunctive treatment in chronic pain. *Postgrad Med J.* 2004; 80(949): 654-659, doi: 10.1136/pgmj.2004.022988, indexed in Pubmed: 15537850.
26. Mattia C, Coluzzi, F. A look inside the association codeine-paracetamol: clinical pharmacology supports analgesic efficacy. *Eur Rev Medical Pharmacological Sciences* 2015; 19: 507-516. PMID: 25720726.
27. Leppert W. Dihydrocodeine as an opioid analgesic for the treatment of moderate to severe chronic pain. *Curr Drug Metab.* 2010; 11(6): 494-506, doi: 10.2174/138920010791636211, indexed in Pubmed: 20540693.
28. Leppert W, Majkovic M. The impact of tramadol and dihydrocodeine treatment on quality of life of patients with cancer pain. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(12): 1681-1687, doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02422.x, indexed in Pubmed: 20946274.

29. Robertson JR, Raab GM, Bruce M, et al. Addressing the efficacy of dihydrocodeine versus methadone as an alternative maintenance treatment for opiate dependence: A randomized controlled trial. *Addiction*. 2006; 101(12): 1752–1759, doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01603.x, indexed in Pubmed: 17156174.
30. Leppert W, Majkowicz M. The impact of tramadol and dihydrocodeine treatment on quality of life of patients with cancer pain. *Int J Clin Pract*. 2010; 64(12): 1681–1687, doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02422.x, indexed in Pubmed: 20946274.
31. Robertson JR, Raab GM, Bruce M, et al. Addressing the efficacy of dihydrocodeine versus methadone as an alternative maintenance treatment for opiate dependence: A randomized controlled trial. *Addiction*. 2006; 101(12): 1752–1759, doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01603.x, indexed in Pubmed: 17156174.
32. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Single dose dihydrocodeine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(4): CD002760, doi: 10.1002/14651858.CD002760, indexed in Pubmed: 11034754.
33. Bolser DC. Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129(1 Suppl): 238S–249S, doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.238S, indexed in Pubmed: 16428717.
34. Finnerup N, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015; 14(2): 162–173, doi: 10.1016/s1474-4422(14)70251-0.
35. de Alencar Neto JN. Morphine, Oxygen, Nitrates, and Mortality Reducing Pharmacological Treatment for Acute Coronary Syndrome: An Evidence-based Review. *Cureus*. 2018; 10(1): e2114, doi: 10.7759/cureus.2114, indexed in Pubmed: 29581926.
36. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, et al. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emergency Medicine Journal*. 2008; 25(4): 205–209, doi: 10.1136/emj.2007.050419.
37. Miró Ò, Gil V, Peacock WF. Morphine in acute heart failure: good in relieving symptoms, bad in improving outcomes. *J Thorac Dis*. 2017; 9(9): E871–E874, doi: 10.21037/jtd.2017.08.22, indexed in Pubmed: 29221365.
38. Dahan A, Yassen A, Romberg R, et al. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not analgesia. *Br J Anaesth*. 2006; 96: 627–632, doi: 10.1093/bja/ael051, indexed in Pubmed: 16547090.
39. Bonin M, Mewton N, Roubille F, et al. CIRCUS Study Investigators. Effect and Safety of Morphine Use in Acute Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(4), doi: 10.1161/JAHA.117.006833, indexed in Pubmed: 29440010.
40. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J*. 2016; 37(3): 245–252, doi: 10.1093/eurheartj/ehv547.
41. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, et al. CRUSADE Investigators. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J*. 2005; 149(6): 1043–1049, doi: 10.1016/j.ahj.2005.02.010, indexed in Pubmed: 15976786.
42. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(7): 630–635, doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.068, indexed in Pubmed: 24315907.
43. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, et al. Heart Failure Survey in Israel (HFSIS) Investigators. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Card Care*. 2011; 13(2): 76–80, doi: 10.3109/17482941.2011.575165, indexed in Pubmed: 21627393.
44. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. A critical appraisal of the morphine in the acute pulmonary edema: real or real uncertain? *J Thorac Dis*. 2017; 9(7): 1802–1805, doi: 10.21037/jtd.2017.06.58, indexed in Pubmed: 28839968.
45. Sosnowski MA. Review article: lack of effect of opiates in the treatment of acute cardiogenic pulmonary oedema. *Emerg Med Australas*. 2008; 20(5): 384–390, doi: 10.1111/j.1742-6723.2008.01113.x, indexed in Pubmed: 18973635.
46. Vozoris NT, Wang X, Fischer HD, et al. Incident opioid drug use among older adults with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 81(1): 161–170, doi: 10.1111/bcp.12762, indexed in Pubmed: 26337922.
47. Abdallah SJ, Wilkinson-Maitland C, Saad N, et al. Effect of morphine on breathlessness and exercise endurance in advanced COPD: a randomised crossover trial. *Eur Respir J*. 2017; 50(4), doi: 10.1183/13993003.01235-2017, indexed in Pubmed: 29051274.
48. Caraceni A, Davies A, Poulain P, et al. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 58–68.
49. Corli O, Forliani I, Roberto A, et al. *Ann Oncol*. 2016; 27: 1107–1115.
50. Rigamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. *Ann Oncol*. 2012; 23(Suppl 7): 139–154.
51. Misiólek H, Zajączkowska R, Daszkiewicz A. Postoperative pain management – 2018. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2018.
52. Smith J, Owen E, Earis J, et al. Effect of codeine on objective measurement of cough in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(4): 831–835, doi: 10.1016/j.jaci.2005.09.055, indexed in Pubmed: 16630941.
53. Bolser DC, Davenport PW. Codeine and cough: an ineffective gold standard. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007; 7(1): 32–36, doi: 10.1097/ACI.0b013e3280115145, indexed in Pubmed: 17218808.

Rozpoznawanie i leczenie zespołu jelita nadwrażliwego w praktyce lekarza rodzinnego

The diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome in the practice of a family physician

Krystian Adrych¹, Grażyna Rydzewska^{2,3}

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

³Zakład Profilaktyki Chorób Przewodu Pokarmowego Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

Zespół jelita nadwrażliwego (ZJN) jest częstą, dokuczliwą, przebiegającą na ogół z licznymi nawrotami chorobą, która pomimo dobrego rokowania istotnie pogarsza jakość życia osób nią dotkniętych. Choroba ta występuje na całym świecie, ale zdecydowanie częściej w krajach wysokorozwiniętych. Przyczyna choroby jest wieloczynnikowa, a ważną rolę odgrywają zaburzenia interakcji jelitowo-mózgowych. Mikrobiota jelitowa to zasadniczy element tych interakcji. Najważniejszym objawem ZJN są bóle brzucha związane z defekacją, zmianą rytmu wypróżnień lub zmianą konsystencji stolca. Nie istnieją potwierdzające testy diagnostyczne, dlatego zaleca się, aby rozpoznanie tej choroby było oparte na kryteriach diagnostycznych, obecnie Kryteriach Rzymskich IV. W leczeniu najważniejsza jest modyfikacja stylu życia, w tym unikanie stresów, dobra relacja lekarza i pacjenta, zalecenia dietetyczne, u osób z nadwagą – redukcja masy ciała, regularny, umiarkowany wysiłek fizyczny oraz u wybranych pacjentów probiotyki, a w postaci umiarkowanej i ciężkiej farmakoterapia w zależności od objawów dominujących z leczeniem psychologicznym.

Słowa kluczowe: zespół jelita nadwrażliwego, nowe wytyczne, kryteria rzymskie, lekarz rodzinny, probiotyki

Przedrukowano za zgodą z: Forum Medycyny Rodzinnej 2019; 13 (6): 269–278

Zespół jelita nadwrażliwego (ZJN) to przewlekła, czynnościowa choroba, w której dominującym objawem są nawracające bóle brzucha mające związek z defekacją lub ze zmianą częstości wypróżnień i/lub konsystencji oddawanych stolców [1, 2]. Choroba ta występuje na całym świecie, chociaż zdecydowanie częściej w krajach wysokorozwiniętych. Obecnie uważa się, że dotyczy około 11% populacji ogólnej [3, 4]. Zespół jelita nadwrażliwego może się pojawić w każdym wieku, chociaż najczęściej występuje u ludzi stosunkowo młodych w trzeciej i czwartej dekadzie

życia, a dwukrotnie częściej dotyczy kobiet [5]. Pacjenci z zespołem jelita nadwrażliwego mogą prezentować objawy sugerujące inne, czasami niebezpieczne choroby, a przez to są narażeni na niepotrzebne wykonywanie procedur wysoce inwazyjnych np. zabiegów chirurgicznych (3-krotnie częściej usuwa się u nich pęcherzyk żółciowy, dwukrotnie częściej wyrostek robaczkowy i macicę oraz 1,5-raza częściej wykonuje zabiegi w obrębie kręgosłupa), mimo że występowanie tych chorób jest podobne jak w populacji ogólnej [6, 7]. Ponadto osoby z ZJN często nadinterpretują objawy kliniczne

i przez to mają obawę o występowanie u nich nowotworu złośliwego. Przyczyna zespołu jelita nadwrażliwego jest – w odróżnieniu od coraz lepiej definiowanej patogenezы – nieznana. Postuluje się, że w rozwoju ZJN uczestniczą różnorodne czynniki, między innymi: genetyczne, społeczne, psychologiczne, immunologiczne, dietetyczne, nieprawidłowa motoryka przewodu pokarmowego, nadwrażliwość trzewna, a także dysregulacja ośrodkowego układu nerwowego [1, 8–10]. W wieloczynnikowej patogenezы ZJN istotne znaczenie odgrywa interakcja (oś) mózgowo-jelitowa, która jest pobudzana przez różnorodne bodźce wpływające na układ nerwowy i/lub przewód pokarmowy, ale jej zasadniczy element to mikrobiota jelitowa [11] – nowo wyodrębniony narząd, który jest złożony z wielu bilionów różnorodnych drobnoustrojów (na ogół bakterii i wirusów) zasiedlających przewód pokarmowy. Równowaga ilościowa i jakościowa w obrębie mikrobioty jelitowej jest niezmiernie ważna dla utrzymania zdrowia, a wytworzona przez wieki symbioza odgrywa istotną rolę w regulacji procesów trawiennych, metabolicznych, immunologicznych, motorycznych oraz prawidłowym funkcjonowaniu osi jelitowo-mózgowej. Obecnie uważa się, że zaburzenie tej równowagi, czyli dysbioza odgrywa kluczową rolę w rozwoju ZJN. W wyniku dysbiozy ilość korzystnych dla zdrowia szczepów bakterii ulega redukcji, co prowadzi do rozwoju patogennej mikroflory i może spowodować zaburzenia przewodu pokarmowego. W ZJN stwierdzono zmniejszenie ilości korzystnych dla zdrowia szczepów bakterii z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, a nadmiar bakterii wpływających negatywnie na organizm człowieka [9]. *Lactobacillus* stanowią najliczniejszą grupę bakterii tworzących mikrobiotę jelitową i mających zdolność do produkcji kwasu mlekowego, a na przykład *Lactobacillus plantarum* to korzystny gatunek bakterii występujący w przewodzie pokarmowym zdrowego człowieka i wielu produktach roślinnych od kilkunastu tysięcy lat [12, 13]. Ponadto z zaburzeniami mikrobiomu wiąże się tak zwany poinfekcyjny ZJN, występujący u 8–31% osób, które przebyły zakażenie żołądkowo-jelitowe w ciągu ostatnich 12 miesięcy [14]. Stres psychiczny, który często towarzyszy pacjentom z ZJN może pogłębiać nieprawidłowe sprzężenie zwrotne pomiędzy przewodem pokarmowym a ośrodkowym układem nerwowym [15]. Może to wpływać negatywnie na nastrój, zachowanie oraz na doznania bólowe i oddawanie stolca. U większości osób z ZJN szukających pomocy stwierdza się wysoki poziom lęku, zaburzenia nerwicowe lub objawy depresyjne. Należy także podkreślić, że skłonność do rodzinnego występowania ZJN oraz przeprowadzone badania wśród bliźniąt potwierdzają udział czynników genetycznych w tej chorobie. Zespół jelita nadwrażliwego jest przyczyną zarówno bardzo dużej liczby wizyt w gabinetach lekarzy rodzinnych i u gastroenterologów, jak i często istotnych dylematów diagnostyczno-terapeutycznych. Z pomocą przychodzą nowe rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne: zagraniczne, które zostały opublikowane w 2016 roku, oraz

Tabela 1. Nowe kryteria rozpoznawania zespołu jelita nadwrażliwego – Kryteria Rzymskie IV

Nawracający ból brzucha przez co najmniej jeden dzień w tygodniu występujący regularnie przez ostatnie 3 miesiące, któremu towarzyszą co najmniej dwie z następujących cech:

- związany z defekacją
- związany ze zmianą częstotliwości wypróżnień
- związany ze zmianą konsystencji stolca

*kryteria muszą być spełnione przez ostatnie 3 miesiące, z początkiem objawów co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem; **brak objawów alarmujących

polskie z 2018 roku [2, 16]. Nowe wytyczne zawierają między innymi świeżo opracowane kryteria diagnostyczne tej choroby, tak zwane Kryteria Rzymskie IV, które są najnowszą aktualizacją kryteriów diagnostycznych zaburzeń czynnościowego przewodu pokarmowego i w wyczerpujący sposób przedstawiają także możliwości leczenia ZJD (tab. 1).

Według nowych kryteriów, w obrazie klinicznym u osób z ZJN dominującym objawem są nawracające bóle brzucha, które występują na ogół w ciągu dnia i wiążą się z wypróżnieniem i/lub zmianą częstości wypróżnień i/lub ze zmianą konsystencji stolca. U chorych z ZJN pojawiają się także naprzemienne zaparcia i biegunka, uczucie dyskomfortu lub pełności, wzdęcia, skurcze w jamie brzusznej, parcie na stolec, uczucie niepełnego wypróżnienia z wydalaniem śluzu. Dolegliwości często nasilają się po posiłku, przez co pacjenci z ZJN podejrzewają, że spożycie przez nich wielu produktów jest szkodliwe. Dotyczy to zwłaszcza słabo wchłaniających, łatwo fermentujących, krótkołańcuchowych węglowodanów i polioli (FODMAPs) [17–19]. Dotychczas nie udowodniono znaczenia w patogenezы ZJN nadwrażliwości na gluten i alergii pokarmowej. Bóle brzucha są niecharakterystyczne, o różnej i zmiennej lokalizacji, ale najczęściej umiejscowione w podbrzuszu, w przeciwieństwie do objawowej choroby uchyłkowej, w której na ogół są zlokalizowane w lewym dole biodrowym, lub dyspepsji czynnościowej z lokalizacją bólu w nadbrzuszu. Nowe zalecenia jednoznacznie wskazują, że rozpoznanie ZJN powinno być oparte na kryteriach diagnostycznych, ich obecnie najnowszej modyfikacji, czyli Kryteriach Rzymskich IV. Koncepcja polegająca na potwierdzaniu rozpoznania ZJN przez wykluczenie innych chorób jest nieuzasadniona. Ponadto duża grupa pacjentów zgłasza różnorodne, inne objawy jelitowe i pozajelitowe, które mogą ułatwiać rozpoznanie ZJN (tab. 2).

Na podstawie stopnia uformowania stolca (skala Briostolska) ZJN można podzielić na cztery postacie kliniczne: 1) zaparciowa; 2) biegunkowa; 3) mieszana; 4) niesklasyfikowana [2]. Zgodnie z najnowszymi kryteriami ZJN z dominującym zaparciem stwierdza się, jeżeli powyżej 25% wypróżnień ma uformowanie typu 1 i 2 (twarde bryłki podobne do orzechów i stolce w kształcie kielbasy lub posklejane bryłki) i jednocześnie poniżej 25% wyróżnień

Tabela 2. Objawy wzmacniające rozpoznanie ZJN oraz objawy alarmujące o innych groźnych chorobach organicznych

Objawy wzmacniające rozpoznanie ZJN	Objawy alarmujące o innych chorobach
Uczucie parcia w odbycie, wzdęcia	Chudnięcie
Uczucie niepełnego wypróżnienia	Krew w stolcu
Zmiana liczby oddawanych stolców	Gorączka
Nieprawidłowo uformowany stolec	Objawy występujące w nocy
Wysilek przy defekacji, obecność śluzu	Wodobrzusze lub opór w jamie brzusznej
Bóle głowy, migrena, bóle mięśniowe	Anemia
Znużenie, przewlekłe zmęczenie	Wiek > 45 lat
Zaburzenia snu i/lub seksualne	Antybiotykoterapia
Zaburzenia psychiczne (depresja)	Płeć męska oraz obciążenie genetyczne nowotworami
Zaburzenia w oddawaniu moczu	

ma uformowanie typu 6 i 7 (kłaczkowate drobiny o nieregularnych brzegach, maziste i całkowicie płynne), [2]. Z kolei zespół jelita nadwrażliwego z dominującą biegunką rozpoznaje się, gdy powyżej 25% wypróżnień ma uformowanie typu 6 i 7, a jednocześnie poniżej 25% wypróżnień ma uformowanie typu 1 i 2, zaś ZJD typu mieszanego rozpoznaje się, gdy pacjent zgłasza występowanie w ilości powyżej 25% wypróżnień z uformowaniem zarówno typu 1 i 2 jak 6 i 7 [2]. Pozostałe przypadki zalicza się do postaci niesklasyfikowanej [2]. Warto nadmienić, że w trakcie przebiegu choroby u większości osób poszczególne typy ZJN zmieniają się. Rozpoznanie zespołu jelita nadwrażliwego wyłącznie na podstawie kryteriów diagnostycznych nie zawsze jest łatwe. Wymaga bardzo uważnej oceny klinicznej z dogłębnym przeprowadzeniem wywiadu oraz wnikliwym badaniem przedmiotowym. Należy dążyć do minimalizowania zlecanych badań, ponieważ nie istnieją potwierdzające testy diagnostyczne. Badania dodatkowe uznane przez ekspertów za wartościowe to morfologia krwi, CRP (*C-reactive protein*), TSH (*thyroid stimulating hormone*) oraz kolonoskopia u osób po 50. roku życia. Ponadto w postaci biegunkowej ZJN należy wykonać badanie przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej w klasie IgA z oznaczeniem całkowitej ilości IgA w surowicy (ok. 10% ludzi ma niedobór), jako test przesiewowy w kierunku celiakii, coraz częściej diagnozowanej dopiero u osób powyżej 18. roku życia. W diagnostyce różnicowej może być przydatny test oddechowy w celu rozpoznania zespołu rozrostu flory bakteryjnej jelita cienkiego (SIBO, *small intestinal bacterial overgrowth*), który występuje u 30–85% pacjentów z ZJN. W przypadku stwierdzenia objawów alarmujących obowiązuje przeprowadzenie diagnostyki różnicowej zgodnie z istniejącymi standardami postępowania.

Do tej pory nie udało się jednoznacznie ustalić przyczyny choroby, zatem nie ma możliwości leczenia przyczynowego

i skutecznego wyleczenia ZJN. Z powodu dobrego stanu ogólnego u większości pacjentów z ZJN oraz niestwierdzenia u tych osób odchyłań w badaniach dodatkowych dolegliwości są bagatelizowane przez wielu lekarzy, co jest przyczyną ich dodatkowej frustracji i poszukiwania kolejnych specjalistów z nadzieją uzyskania pomocy. Tymczasem najważniejszym elementem terapii jest utrzymywanie dobrej relacji pomiędzy lekarzem a pacjentem poprzez budowę wzajemnego zaufania oraz wyjaśnienia mu łagodnego charakteru choroby i dobrego rokowania co do życia. Ważne jest, aby zwłaszcza na pierwszej wizycie poświęcić więcej czasu i przedstawić pacjentowi kilka wskazówek dotyczących modyfikacji stylu życia, zachęcać do zwiększania aktywności fizycznej (spacery, uprawianie sportu), walki ze stresem, dbania o dobry sen oraz przestrzegania najważniejszych zaleceń dietetycznych [2, 16, 20]. Wpływ diety na przebieg tej choroby jest nadal badany, a zalecenia żywieniowe nie są jednoznaczne. Większość osób z ZJN skarży się, że objawy nasilają się po spożyciu wielu produktów. Znaczenie może mieć nie tylko zawartość konkretnych składników diety, ale także sama objętość danego posiłku. Na początku w celu uzyskania ogólnej poprawy warto przez 6 tygodni stosować dietę z małą zawartością fermentujących cukrów prostych i polioli, tak zwaną dietę low-FODMAP (dostępna w internecie). Z kolei podstawą leczenia ZJN, a w szczególności postaci zaparciowej jest stosowanie błonnika rozpuszczalnego (warzywa, owoce, babka jajowata, babka płesznik), a nie jak przed laty błonnika nierozpuszczalnego (otręby), który może nasilać dolegliwości bólowe i wzdęcia [2, 16]. Dawka błonnika nie została jednoznacznie określona, ale sugeruje się stosowanie go w ilości 10–25 g na dobę [16]. U osób z nietolerancją laktozy konieczne jest ograniczenie mleka i nabiału w codziennej diecie. W badaniach z randomizacją, które przeprowadzono u pacjentów z ZJN, dotyczących stosowania diety bezglutenowej, nie wykazano jej przewagi

nad placebo, dlatego nie powinna być zalecana o osób z ZJN [16]. Nie rekomenduje się także diety eliminacyjnej opartej na badaniu przeciwciał przeciwko różnorodnym składnikom pokarmowym [16]. W łagodnej postaci ZJN powyżej opisane postępowanie może być wystarczające do uzyskania znaczącej poprawy klinicznej. Z kolei w umiarkowanej i ciężkiej postaci ZJN konieczne są dalsze kroki terapeutyczne. Ponieważ pojawiły się nowe informacje dotyczące istotnego wpływu mikrobioty na przebieg ZJN prowadzącego do nieprawidłowej interakcji jelitowo-mózgowej, istnieje potrzeba jej modyfikacji. Można to osiągnąć za pomocą probiotyków, psychobiotyków lub antybiotyków, na przykład ryfaksyminy α . Probiotyki to żywe drobnoustroje, które, podawane w odpowiednich ilościach, wywierają korzystny efekt zdrowotny [21]. Zalicza się do nich głównie bakterie produkujące kwasy mlekowe z rodzajów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* oraz drożdżaki *Saccharomyces boulardii* [22]. Każdy ze szczepów powinien być dokładnie przebadany w celu określenia jego klinicznej skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania. Nowe rekomendacje zalecają rozważne stosowanie przebadanych pod względem skuteczności i bezpieczeństwa szczepów probiotyków [2, 16]. Opublikowana w 2014 roku metaanaliza obejmująca 37 badań z randomizacją wykazała, że u pacjentów z ZJN przyjmowanie probiotyków przez dłużej niż tydzień zwiększało w porównaniu z placebo prawdopodobieństwo ustąpienia lub złagodzenia objawów, wzdęcia i częstości oddawania gazów jelitowych, ale wiązało się z nieco większą częstością występowania objawów niepożądanych [22]. Niestety, większość badań miała różne punkty końcowe, oceniające wybrane aspekty, co uniemożliwia ich dokładne porównanie i skutkuje potrzebą przeprowadzenia metodą podwójnie ślepej próby dużego, wielośrodkowego, badania klinicznego obejmującego dużą grupę chorych. Najwięcej badań poświęcono *Lactobacillus plantarum* 299v, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium infantis* 35624 oraz wybranej mieszance probiotyków. Krótkie omówienie tych badań przedstawiono w polskich rekomendacjach z 2018 roku dotyczących postępowania w ZJD [16]. Na szczególną uwagę zasługuje badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby przez grupę gastroenterologów z Polski u 40 pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego [23]. Podstawowym celem tego badania była ocena wpływu probiotyku (*Lactobacillus plantarum* 299v) na objawy ZJN. U wszystkich osób z grupy badanej stwierdzono istotne w porównaniu z grupą placebo zmniejszenie częstości występowania i intensywności bólów brzucha [23]. Po dokładnym przeanalizowaniu objawów ZJN, 95% pacjentów otrzymujących probiotyk wskazało na poprawę funkcjonowania przewodu pokarmowego, a w grupie otrzymującej placebo odsetek ten wyniósł tylko 15% [23]. Wpływ tego probiotyku na zmniejszenie wzdęcia oraz bólu brzucha został potwierdzony także przez autorów zagranicznych w dużym, wykonanym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym kontrolowanym placebo w grupie

214 pacjentów z ZJN [24]. Po czterech tygodniach przyjmowania *Lactobacillus plantarum* 299v częstotliwość bólu brzucha obniżyła się o ponad 50%, w porównaniu z niemal 14% osób otrzymujących placebo. Ponadto u osób przyjmujących probiotyk obserwowano zmniejszenie częstości występowania wzdęć oraz uczucia niepełnego wypróżnienia w porównaniu z placebo. Z przeprowadzonych badań autorzy wyciągnęli wniosek, że *Lactobacillus plantarum* 299v wpływa na zmniejszenie natężenia objawów zespołu jelita nadwrażliwego [23, 24].

Z kolei w badaniu obejmującym 122 chorych z ZJN, w którym jako probiotyk podawano *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75, uzyskano poprawę kliniczną u 52% osób, a w grupie otrzymującej placebo u 21% badanych [25]. Z przeprowadzonych badań wynika, że skuteczność probiotyków jest szczepozależna. Zdecydowana większość probiotyków to suplementy diety lub środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego. W tabeli 3 przedstawiono, zgodnie z polskimi rekomendacjami [16], probiotyki o prawdopodobnym korzystnym wpływie na objawy zespołu jelita drażliwego i dostępnych w rejestrze Głównego Inspektoratu Sanitarnego (<https://rejestrzp.gis.gov.pl>) w Polsce. Ostatnie rekomendacje, które uwzględniają doniesienia naukowe, pokazują, że w celu zmniejszenia nasilenia objawów ZJN ogółem zaleca się stosowanie wybranych preparatów z mięty pieprzowej w przeliczeniu na miligramy olejku miętowego w ilości 180–225 mg olejku 2 × na dobę od 2 do 12 tygodni [2, 16, 26]. Olejek z mięty pieprzowej wpływa na relaksację mięśni gładkich, moduluje czucie trzewne, działa przeciwzapalnie i przeciwbakteryjnie, a także moduluje zaburzenia psychosocjalne [26]. Jest on stosunkowo bezpieczny, bowiem nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych, a od kilku miesięcy jest także na rynku polskim dostępny preparat mięty pieprzowej przeznaczony do stosowania u pacjentów z ZJN. W przypadku braku poprawy po omówionych sposobach leczenia w celu zmniejszenia objawów może być konieczne zastosowanie różnorodnych leków w zależności od postaci klinicznej oraz stopnia ciężkości zespołu jelita drażliwego. Możliwości leczenia ZJD przedstawiono w tabeli 4.

Rozpoczynając terapię farmakologiczną, należy brać pod uwagę wysoki efekt placebo u osób z chorobami na tle czynnościowym, zwłaszcza u pacjentów z ZJN. W leczeniu należy stosować terapię ukierunkowaną do dominujących objawów klinicznych chorego. W niezaparciowej postaci tej choroby (biegunkowa, mieszana, niesklasyfikowana) w celu zmniejszenia objawów ogólnie oraz złagodzenia nasilenia wzdęcia i/lub biegunki rekomenduje się stosowanie ryfaksyminy α doustnie przez 14 dni w dawce 3 lub 4 × 400 mg/dobę [2, 16, 27, 28]. Ryfaksymina α jest niewchłanianym antybiotykiem o szerokim spektrum działania (bakterie G[+], G[-], tlenowe i beztlenowe) określanym jako eubiotyk, ponieważ korzystnie moduluje skład mikrobioty jelitowej. Najważniejszymi badaniami, które potwierdziły skuteczność ryfaksyminy α w le-

Tabela 3. Wykaz szczepów probiotycznych o możliwym korzystnym wpływie na zespół jelita nadwrażliwego (wg wytycznych polskich [16]) i dostępnych na rynku polskim (w rejestrze <https://rejestrzp.gis.gov.pl>)

Nazwa szczepu	Dawkowanie
Monoszczepy	
<i>Bacillus coagulans</i> GBI	15 × 10 ⁷ , 3 × dziennie
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	10 ⁸ CFU 1 × dziennie
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	1 × 10 ¹⁰ 1 do 2 × dziennie
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5 × 10 ⁹ CFU 2 × dziennie
Mieszanki	
<i>Streptococcus thermophilus</i> DSM24731	450 × 10 ⁹ CFU 1–2 × dziennie
<i>Bifidobacterium longum</i> DSM24736	
<i>Bifidobacterium breve</i> DSM24732	
<i>Bifidobacterium infantis</i> DSM24737	
<i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM24735	
<i>Lactobacillus plantarum</i> DSM24730	
<i>Lactobacillus paraasei</i> DSM24733	
<i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i> DSM24734	
* <i>Lactobacillus animalis subsp. lactis</i> BB-12, <i>L. acidophilus</i> LA-5, <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i> LBY-27, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	4 × 10 ⁹ CFU 2 × dziennie

*mieszanka probiotyczna dostępna na rynku, ale nie jest uwidoczniona w rejestrze GIS (<https://rejestrzp.gis.gov.pl/>); CFU – colony-forming unit

Tabela 4. Możliwości leczenia zespołu jelita nadwrażliwego

Metody niefarmakologiczne	Farmakoterapia
Zalecenia dietetyczne	Antybiotyki/eubiotyki (ryfaksymina α)
Zmiana stylu życia	Leki spasmolityczne i cholinolityczne
Dobra relacja lekarz – pacjent	Leki przeciwdepresyjne
Probiotyki	Leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid)
Leczenie psychologiczne	Leki przeczyszczające (<i>laktuloza</i> , <i>makrogole</i> -PEG)
Leczenie uzupełniające i alternatywne	Nowe leki działające na receptory (w większości niedostępne w Polsce): <ul style="list-style-type: none"> • aktywujący kanały chlorkowe (Lubiproston) • antagonist receptoru 5-HT3 (Alosetron) • agonista receptoru 5-HT4 (Prukalopryd) • agonista cykazy guanylowej (Linaklotyd) • mieszany regulator opioidowy (Eluksadolina)

czeniu ZJN, były Target 1 i 2, a w terapii nawrotów u osób, które odpowiedziały na leczenie wstępne – badanie Target 3, które dopuszcza leczenie cykliczne u tych pacjentów w odstępach 4-tygodniowych [27, 28]. Z kolei w poinfekcyjnym ZJN, zespole nakładania się objawów z chorobą uchyłkową i/lub SIBO zaleca się również stosowanie ryfaksyminy α jak u pacjentów z ZJN.

Należy podkreślić, że w leczeniu wszystkich postaci ZJD najczęściej są stosowane leki rozkurczowe (hioscyna, dro-taweryna, alweryna, pinaweryna, dicyklomina, otylonium, cymetropium mebeweryna, trimebutyna) [2, 16, 29–32]. Leki rozkurczowe to duża grupa preparatów działających w różnych mechanizmach, o różnej skuteczności, stosun-

kowo bezpiecznych, niedających istotnych powikłań po ich stosowaniu.

W przypadku braku poprawy po powyżej omówionych sposobach leczenia, zwłaszcza u chorych z zaburzeniami emocjonalnymi (np. somatyzacja, nerwica, depresja) w celu zmniejszenia objawów ogółem konieczne może być zastosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (silne zalecenia, wysoka siła dowodów) lub selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (słabe zalecenia, niska siła dowodów) [2, 16, 17, 33, 34]. Preferowane jest leczenie za pomocą trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (amitryptylina, nortryptylina, imipramina), które umożliwiają zmniejszenie dolegliwości bólowych, niezależnie od poprawy nastroju. Dodatkowo, dzięki mechanizmom antycholinergicznym wpływają na zwolnienie pasażu, co jest korzystne w postaci biegunkowej ZJN, a ostrożność należy zachować w postaci zaparciowej zespołu jelita nadwrażliwego. Polskie rekomendacje sugerują stosowanie tych leków w jak najmniejszych dawkach przez okres 4–12 tygodni, chociaż maksymalny czas ich stosowania nie został jednoznacznie określony [16]. Zasadniczo, jeżeli leczenie jest skuteczne i dobrze tolerowane – może być kontynuowane dłużej.

W ostatnich latach zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego, w tym ZJD są uważane za manifestację zaburzeń interakcji osi mikrobiota–jelito–mózg, a to prowadzi do zaburzeń czucia trzewnego i motoryki. Powszechnie stosowanym, lekiem jedynie w postaci biegunkowej ZJD jest nadal loperamid [16] stosowany w celu zmniejszenia nasilenia biegunki, ale niewpływający na ogólne zmniejszenie objawów tej choroby.

Jeżeli modyfikacje dietetyczne nie przyniosą poprawy w ZJD z dominującym zaparciem – według ostatnich rekomendacji sugeruje się stosowanie preparatów glikolu polietylenowego (makrogole) w celu zmniejszenia zaparcia [2, 16]. Niestety podobnie jak loperamid nie wpływają one na złagodzenie objawów ZJD ogółem, zatem są przeznaczone do stosowania jedynie pomocniczo. Nowym lekiem, a prze-

znaczonym do leczenia ciężkiej postaci zaparciowej ZJN (zmniejsza także objawy ogółem) lub uporczywych zaparcí jest lubiproston, który działa poprzez zwiększanie wydzielania chlorku sodu i wody przez enterocyty i kolonocyty, a to wpływa na przyspieszenie pasażu jelitowego [35, 36].

Nowymi lekami, które są jeszcze niedostępne w Polsce, a mają udowodnioną skuteczność w ciężkich przebiegach choroby, poprzez działanie na różne receptory jelitowe są: 1) leki przeznaczone do leczenia postaci zaparciowej ZJD (linaklotyd i plekanatyd), 2) leki dedykowane do leczenia postaci biegunkowej ZJD (aloseptron i eluksadolina) [37–40]. Aloseptron hamuje wydzielanie i motorykę okrężnicy oraz zmniejsza poziom czucia trzewnego [39]. Ze względu na bardzo groźne działania niepożądane (ciężkie zaparcia, ostre niedokrwienie jelita grubego) obecnie aloseptron zaleca się wyłącznie kobietom z ciężką, niereagującą na inne formy leczenia postacią biegunkową ZJN. Eluksadolina jest agonistą receptora mu-opioidowego i antagonistą receptora delta-opioidowego, który umożliwia miejscowe działanie na system jelitowego unerwienia [40]. W ten sposób prowadzi do zmniejszenia biegunki u chorych z postacią biegunkową ZJN, nie wywołując przy tym objawów niepożądanych typowych dla opioidów.

Zespół jelita drażliwego jest najczęstszym, przewlekłym schorzeniem gastroenterologicznym, z jakim spotyka się lekarz rodzinny w podstawowej opiece zdrowotnej. Jednoznaczna przyczyna choroby nie jest znana, zatem nie ma możliwości trwałego wyleczenia, toteż objawy często nawracają. Patogeneza jest wieloczynnikowa, a u podłoża ZJN leży zaburzenie różnorodnych mechanizmów, z których jednym z najważniejszych jest upośledzenie interakcji w obrębie osi mikrobiota–jelito–mózg, co prowadzi do zmian motoryki przewodu pokarmowego oraz nadwrażliwości trzewnej. Leczenie zespołu jelita drażliwego jest wieloetapowe, uzależnione od stopnia nasilenia objawów. Obejmuje postępowanie ogólne, modyfikacje dietetyczne, farmakoterapię, w razie konieczności pomoc psychologiczną, a u wybranych chorych terapie uzupełniające.

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common troublesome and frequently relapsing condition which despite a good prognosis significantly impairs the patient's quality of life. The disease occurs all over the world but is especially prevalent in highly developed countries. The cause of the disease is multifactorial but important role plays gut-brain axis. The most important symptom of IBS is abdominal pain related to defecation, associated with a change in bowel habits or a change in stool consistency. As there are no confirmatory diagnostic tests it is recommended that the diagnosis be based on diagnostic criteria, currently The Rome IV criteria. Treatment of the disease consists primarily of lifestyle interventions, including avoidance of stress, developing a good doctor-patient relationship, dietary modification, weight reduction in overweight patients, regular moderate exercise as well as probiotics in selected patients. In moderate to severe forms of disease pharmacologic treatment is used to address predominant symptoms.

Key words: irritable bowel syndrome, new guidelines, family medicine, probiotics

Piśmiennictwo

- Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016 [Epub ahead of print]; 150: 1262–1279, doi: [10.1053/j.gastro.2016.02.032](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032), indexed in Pubmed: [27144617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144617/).
- Lacy BE, Mearin F, Chang L. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1393–1407.
- Canavan C, West J, Card T, et al. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014; 6(9): 71–80, doi: [10.2147/CLEP.S40245](https://doi.org/10.2147/CLEP.S40245), indexed in Pubmed: [24523597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24523597/).
- Stachowska E, Maciejewska D, Ryterska K, et al. Abdominal Pain and Disturbed Bowel Movements are Frequent among Young People. A Population Based Study in Young Participants of the Woodstock Rock Festival in Poland. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018; 27(4): 379–383, doi: [10.15403/jgld.2014.1121.274.pol](https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.274.pol), indexed in Pubmed: [30574619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30574619/).
- Bartnik W, Chojnacki J, Paradowski L, et al. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w zespole jelita nadwrażliwego. *Gastroenterol Klin*. 2009; 1: 9–17.
- Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology*. 2002; 122(4): 1140–1156, doi: [10.1053/gast.2002.32392](https://doi.org/10.1053/gast.2002.32392), indexed in Pubmed: [11910364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11910364/).
- Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multi-variable analysis. *Gastroenterology*. 2004; 126(7): 1665–1673, doi: [10.1053/j.gastro.2004.02.020](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.02.020), indexed in Pubmed: [15188159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15188159/).
- El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(25): 7621–7636, doi: [10.3748/wjg.v21.i25.7621](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i25.7621), indexed in Pubmed: [26167065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26167065/).
- Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014; 146(6): 1500–1512, doi: [10.1053/j.gastro.2014.02.037](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.037), indexed in Pubmed: [24583088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24583088/).
- Boeckxstaens G, Camilleri M, Sifrim D, et al. Fundamentals of neurogastroenterology: physiology/motility – sensation. *Gastroenterology*. 2016 [Epub ahead of print], doi: [10.1053/j.gastro.2016.02.030](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.030), indexed in Pubmed: [27144619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144619/).
- Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013; 62(1): 159–176, doi: [10.1136/gutjnl-2012-302167](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302167), indexed in Pubmed: [22730468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22730468/).
- Mangell P, Nejdfofs P, Wang M, et al. Lactobacillus plantarum 299v inhibits Escherichia coli-induced intestinal permeability. *Dig Dis Sci*. 2002; 47(3): 511–516, doi: [10.1023/a:1017947531536](https://doi.org/10.1023/a:1017947531536), indexed in Pubmed: [11911334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11911334/).
- Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1305–1318, doi: [10.1053/j.gastro.2016.02.028](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.028), indexed in Pubmed: [27144620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144620/).
- Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017; 152(5): 1042–1054.e1, doi: [10.1053/j.gastro.2016.12.039](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.039), indexed in Pubmed: [28069350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28069350/).
- Qin HY, Cheng CW, Tang XD, et al. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(39): 14126–14131, doi: [10.3748/wjg.v20.i39.14126](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14126), indexed in Pubmed: [25339801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25339801/).
- Pietrzak A, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A, et al. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w zespole jelita nadwrażliwego. *Gastroenterology Rev*. 2018; 13(4): 167–196.
- Sayuk GS, Gyawali CP. Irritable bowel syndrome: modern concepts and management options. *Am J Med*. 2015; 128(8): 817–827, doi: [10.1016/j.amjmed.2015.01.036](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.01.036), indexed in Pubmed: [25731138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25731138/).
- McIntosh K, Reed DE, Schneider T, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut*. 2017; 66(7): 1241–1251, doi: [10.1136/gutjnl-2015-311339](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311339), indexed in Pubmed: [26976734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26976734/).
- Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and a probiotic restores bifidobacterium species: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2017; 153(4): 936–947, doi: [10.1053/j.gastro.2017.06.010](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.010), indexed in Pubmed: [28625832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28625832/).
- Johannesson E, Simrén M, Strid H, et al. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(5): 915–922, doi: [10.1038/ajg.2010.480](https://doi.org/10.1038/ajg.2010.480), indexed in Pubmed: [21206488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21206488/).
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8): 506–514, doi: [10.1038/nrgastro.2014.66](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66), indexed in Pubmed: [24912386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24912386/).
- Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(10): 1547–61; quiz 1546, 1562, doi: [10.1038/ajg.2014.202](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.202), indexed in Pubmed: [25070051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070051/).
- Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299v in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13(10): 1143–1147, doi: [10.1097/00042737-200110000-00004](https://doi.org/10.1097/00042737-200110000-00004), indexed in Pubmed: [11711768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11711768/).
- Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(30): 4012–4018, doi: [10.3748/wjg.v18.i30.4012](https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i30.4012), indexed in Pubmed: [22912552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22912552/).
- Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, et al. Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life—a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(10): 1123–1132, doi: [10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x), indexed in Pubmed: [21418261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21418261/).
- Cash BD, Epstein MS, Shah SM. A novel delivery system of peppermint oil is an effective therapy for irritable bowel syndrome symptoms. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(2): 560–571, doi: [10.1007/s10620-015-3858-7](https://doi.org/10.1007/s10620-015-3858-7), indexed in Pubmed: [26319955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26319955/).
- Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011; 364(1): 22–32, doi: [10.1056/NEJMoa1004409](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1004409), indexed in Pubmed: [21208106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208106/).
- Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2016; 151(6): 1113–1121, doi: [10.1053/j.gastro.2016.08.003](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.003), indexed in Pubmed: [27528177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528177/).

29. Rai RR, Dwivedi M, Kumar N. Efficacy and safety of drotaverine hydrochloride in irritable bowel syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Saudi J Gastroenterol.* 2014; 20(6): 378–382, doi: [10.4103/1319-3767.145331](https://doi.org/10.4103/1319-3767.145331), indexed in Pubmed: [25434320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25434320/).
30. Zheng L, Lai Y, Lu W, et al. Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(7): 1285–1292.e1, doi: [10.1016/j.cgh.2015.01.015](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.01.015), indexed in Pubmed: [25632806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25632806/).
31. Hou X, Chen S, Zhang Y, et al. Quality of life in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), assessed using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride or pinaverium bromide: results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Investig.* 2014; 34(11): 783–793, doi: [10.1007/s40261-014-0233-y](https://doi.org/10.1007/s40261-014-0233-y), indexed in Pubmed: [25258162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25258162/).
32. Ducrotte P, Grimaud JC, Dapoigny M et al. On-demand treatment with alverine citrate/simeticone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: results of a randomized pragmatic study. *Int J Clin Pract.* 2014, 68(2): 245–254.
33. Agger JL, Schröder A, Gormsen LK, et al. Imipramine versus placebo for multiple functional somatic syndromes (STreSS-3): a double-blind, randomised study. *Lancet Psychiatry.* 2017; 4(5): 378–388, doi: [10.1016/S2215-0366\(17\)30126-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30126-8), indexed in Pubmed: [28408193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28408193/).
34. Talley NJ, Kellow JE, Boyce P, et al. Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci.* 2008; 53(1): 108–115, doi: [10.1007/s10620-007-9830-4](https://doi.org/10.1007/s10620-007-9830-4), indexed in Pubmed: [17503182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17503182/).
35. Cryer B, Drossman DA, Chey WD, et al. Analysis of Nausea in Clinical Studies of Lubiprostone for the Treatment of Constipation Disorders. *Dig Dis Sci.* 2017; 62(12): 3568–3578, doi: [10.1007/s10620-017-4680-1](https://doi.org/10.1007/s10620-017-4680-1), indexed in Pubmed: [28849329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28849329/).
36. Chang L, Chey WD, Drossman D, et al. Effects of baseline abdominal pain and bloating on response to lubiprostone in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44(10): 1114–1122, doi: [10.1111/apt.13807](https://doi.org/10.1111/apt.13807), indexed in Pubmed: [27669680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27669680/).
37. Yang Y, Fang JY, Guo X, et al. Mo1646 Efficacy and Safety of Linaclotide in Patients With IBS-C: Results From a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in China and Other Regions. *Gastroenterology.* 2016; 150(4): S741, doi: [10.1016/s0016-5085\(16\)32517-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(16)32517-3).
38. Brenner DM, Fogel R, Dorn SD, et al. Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: results of two phase 3 randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113(5): 735–745, doi: [10.1038/s41395-018-0026-7](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0026-7), indexed in Pubmed: [29545635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29545635/).
39. Camilleri M, Chey WY, Mayer EA, et al. A randomized controlled clinical trial of the serotonin type 3 receptor antagonist alosetron in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med.* 2001; 161(14): 1733–1740, doi: [10.1001/archinte.161.14.1733](https://doi.org/10.1001/archinte.161.14.1733), indexed in Pubmed: [11485506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11485506/).
40. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, et al. Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med.* 2016; 374(3): 242–253, doi: [10.1056/NEJMoa1505180](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505180), indexed in Pubmed: [26789872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26789872/).

Cholera – choroba szczególnie niebezpieczna w krajach popularnych wśród turystów

Cholera: a particularly dangerous disease in countries popular among tourists

Krzysztof Korzeniewski

Zakład Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej Wojskowego Instytutu Medycznego
Polskie Towarzystwo Medycyny Morskiej, Tropikalnej i Podróży

Streszczenie

Cholera jest ostrą chorobą zakaźną przewodu pokarmowego spowodowaną spożyciem żywności (najczęściej owoców morza) lub wody zanieczyszczonej bakterią *Vibrio cholerae*. Należy do chorób szczególnie niebezpiecznych – nieleczona może w ciągu kilkunastu godzin doprowadzić do zgonu. Cholera jest wysoce zaraźliwa. Źródłem infekcji są również wydaliny zakażonych bezobjawowo. Według Światowej Organizacji Zdrowia, około 90% zakażeń, zwłaszcza wśród ludności miejscowej w rejonach endemicznego występowania choroby, przebiega bezobjawowo lub łagodnie i bez diagnostyki mikrobiologicznej nie można ich odróżnić od chorób biegunkowych o innej etiologii. Inaczej jednak obraz kliniczny choroby może przebiegać u osób pochodzących z krajów o wysokich standardach sanitarnych, które, przybywając do regionów strefy klimatu gorącego charakteryzujących się ciężkimi warunkami środowiskowymi, stykają się z lokalną mikroflorą stanowiącą realne zagrożenie dla zdrowia i życia przyjezdnych. W związku z coraz dynamiczniej rozwijającym się ruchem turystycznym na świecie oraz wyjazdami Polaków do krajów, w których dochodzi do masowych zachorowań na cholere (Dominikana, Kenia, Tanzania), zasadne staje się omówienie tej jednostki chorobowej, ze szczególnym zwróceniem uwagi na działania profilaktyczne.

Słowa kluczowe: cholera, turyści, profilaktyka

Przedrukowano za zgodą z: Forum Medycyny Rodzinnej 2019; 13 (6): 279–284

Wstęp

Cholera to ostra choroba zakaźna przewodu pokarmowego wywołana przez przecinkowca *Vibrio cholerae*. Należy do chorób szczególnie niebezpiecznych, nieleczona w ciągu kilkunastu godzin może doprowadzić do zgonu. Do zakażenia dochodzi drogą fekalno-oralną w wyniku spożycia zanieczyszczonej wody lub żywności (najczęściej ryby, skorupiaki), rzadko poprzez bezpośredni kontakt z chorym lub nosicielem. Za wywołanie cholery u człowieka odpowiedzialne są przecinkowce grup serologicznych O1 i O139. Serotyp *V. cholerae* O1 występuje pod postacią dwóch biotypów: klasycznego i *El Tor*. Każdy z nich posiada trzy

serotypy: *Inaba*, *Ogawa* i *Hikojima*. Uważa się, że biotyp klasyczny jest odpowiedzialny za wystąpienie poprzednich sześciu pandemii cholery. Za ostatnią, siódmą pandemię, która rozpoczęła się w 1961 roku w Indonezji i trwa do chwili obecnej, odpowiedzialny jest biotyp *El Tor*. Przecinkowiec cholery O139 został po raz pierwszy wyizolowany w 1992 roku w Indiach i w Bangladeszu i wciąż jest odpowiedzialny za zachorowania na kontynencie azjatyckim, podczas kiedy *V. cholerae* O1 został rozpowszechniony na całym świecie.

Cholera jest wysoce zaraźliwa. Źródłem infekcji są również wydaliny zakażonych bezobjawowo. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*)

około 90% zakażeń, zwłaszcza wśród ludności miejscowej w rejonach endemicznego występowania choroby, przebiega bezobjawowo lub łagodnie i bez diagnostyki mikrobiologicznej nie można ich odróżnić od chorób biegunkowych o innej etiologii [1]. Inaczej jednak choroba może przebiegać u osób pochodzących z krajów o wysokich standardach sanitarnych, którzy, przybywając do regionów strefy klimatu gorącego charakteryzujących się ciężkimi warunkami środowiskowymi stykają się z lokalną mikroflorą, stanowiącą realne zagrożenie dla zdrowia i życia przyjezdnych. W związku z coraz dynamiczniej rozwijającym się ruchem turystycznym na świecie oraz wyjazdami Polaków do krajów, w których dochodzi do powstawania ognisk epidemicznych oraz masowych zachorowań na cholere wśród ludności miejscowej (Dominikana, Kenia, Tanzania), zasadne staje się omówienie tej jednostki chorobowej, ze szczególnym zwróceniem uwagi na działania profilaktyczne.

Epidemiologia

Światowa Organizacja Zdrowia szacuje występowanie cholery na świecie na 1,3–4 miliony zakażeń oraz 21–143 tysiące zgonów rocznie [2, 3]. W 2015 roku (ostatni pełny raport WHO) potwierdzono laboratoryjnie ponad 172 tysiące przypadków choroby w 42 krajach (16 krajów w Afryce [Burundi, Demokratyczna Republika Konga, Ghana, Kamerun, Kenia, Malawi, Mozambik, Niger, Nigeria, Somalia, Sudan Południowy, Tanzania, Togo, Uganda, Wybrzeże Kości Słoniowej, Zimbabwe] – 71 176 zachorowań; 13 krajów w Azji [Afganistan, Bahrajn/import, Birma, Chiny, Indie, Irak, Iran, Japonia/import, Kuwejt/import, Malezja, Nepal, Oman/import, Tajlandia] – 64 590 zachorowań; 6 krajów w Europie [przypadki importowane we Francji, Hiszpanii, Norwegii, Szwajcarii, Szwecji, Wielkiej Brytanii] – 22 zachorowania; 6 krajów w obu Amerykach [Dominikana, Haiti, Kanada/import, Kuba, Meksyk, USA] – 36 664 zachorowania; 2 importowane zachorowania w Australii), w tym 1304 zgony (w 23 krajach). W 2015 roku 80% wszystkich przypadków choroby na świecie wystąpiło w Afganistanie (58 064 zachorowań), Haiti (36 045), Demokratycznej Republice Konga (19 182), Kenii (13 291) i Tanzanii (11 563) [4]. W 2016 roku WHO raportowała potwierdzone laboratoryjnie 132 tysiące zachorowania w 38 krajach, w tym 2420 zgony [2]. Do 2017 roku najwięcej przypadków cholery raportowano na Haiti, gdzie od wybuchu epidemii w październiku 2010 roku do połowy sierpnia 2017 roku wykryto ponad 813 tysięcy zachorowań, w tym 9676 zgonów [5]. W kwietniu 2017 roku największa epidemia cholery w ciągu ostatniej dekady wybuchła w Jemenie; do sierpnia 2019 roku raportowano ponad 2 miliony zachorowań, w tym ponad 3700 zgonów [6].

Ogniska epidemiczne cholery są wykrywane nie tylko w rejonach konfliktów zbrojnych i klęsk żywiołowych, ale również w krajach popularnych wśród Polaków pod

zwygodem turystycznym. Należą do nich bez wątpienia Dominikana w Ameryce Środkowej oraz Kenia i Tanzania w Afryce Wschodniej [7].

Zachorowania na Dominikanie są efektem epidemii w sąsiednim Haiti z 2010 roku. Początkowo były to zakażenia importowane (191 przypadków w 2010 roku), by już rok później przybrać postać licznych ognisk epidemicznych na terenie całego kraju (20 851 zachorowań, w tym 336 zgonów w 2011 roku). W ostatnim okresie liczba zachorowań spada (1159 w 2016; 123 w 2017; 118 w 2018; 13, w tym 1 zgon w 2019) [8], niemniej w związku ze złą sytuacją epidemiologiczną utrzymującą się na Haiti, należy liczyć się ze stałym zagrożeniem zawlekania zakażeń przecinkowcem cholery na Dominikanę.

Zachorowania na cholere w Kenii są efektem epidemii w sąsiedniej Somalii i napływem somalijskich uchodźców. Przypadki choroby wykrywa się zarówno na wybrzeżu Oceanu Indyjskiego, jak i w interiorze, w tym w stolicy kraju, Nairobi. W 2018 roku raportowano 5782 zachorowania (w tym 78 zgonów), w 2019 roku (do 10.11.2019) 4708 zachorowań (w tym 37 zgonów), głównie w hrabstwach Garrisa, Kajiado, Kisumu, Mandera, Makueni, Nairobi i Wajir [9].

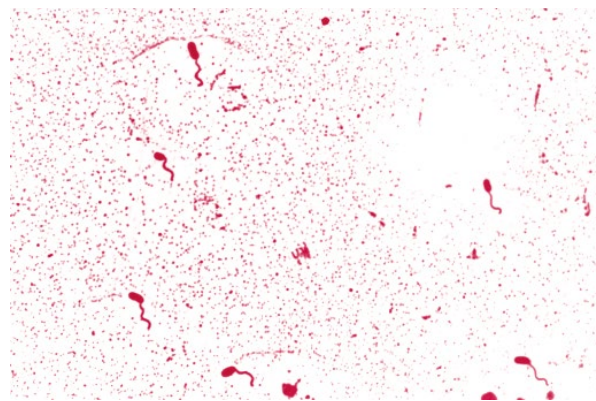
Zachorowania na cholere w Tanzanii występują zarówno nad Oceanem Indyjskim, w tym na Zanzibarze, jak również w interiorze, w tym w regionie Aruszy i Kilimandżaro, a więc w najpopularniejszych turystycznych rejonach kraju. Źródłem zakażenia są głównie uchodźcy z Demokratycznej Republiki Konga i Burundi (4578 zachorowań w 2015 roku). W 2016 roku na terenie kraju raportowano ponad 11 tysięcy przypadków cholery, w 2017 roku – 4895 (w tym 99 zgonów), w 2018 roku – 4777 (w tym 84 zgony), w pierwszej połowie 2019 roku – 424 przypadki (w tym 8 zgonów) [10]. W 2017 roku zakażenia przecinkowcem cholery zawlekło do swojego kraju dwóch turystów z Czech wypoczywających na Zanzibarze [11].

Obraz kliniczny

Okres wylegania jest bardzo krótki i trwa od kilkunastu godzin do 5 dni (średnio 2–3 dni). Nie obserwuje się objawów prodromalnych choroby. W klasycznej postaci cholery objawy pojawiają się nagle i narastają dość gwałtownie. Charakterystyczna jest intensywna biegunka bez bólów brzucha oraz bez uczucia parcia na stolec. Chory nie gorączkuje, mogą wystąpić wymioty bez towarzyszących nudności. Z czasem pojawiają się kurczowe bóle mięśni. Stolce szybko tracą typowy kształt i zapach, stają się płynne, odbarwione, o mdłej woni. Nie zawierają domieszki krwi. Określony biotyp *Vibrio cholerae* warunkuje ciężkość przebiegu choroby. Gdy czynnikiem etiologicznym jest biotyp *El Tor*, u pacjentów mogą wystąpić objawy atypowe. Obfite, opalizujące, płynne stolce w przebiegu cholery przypominają wodę po płukaniu ryżu (*rice water stools*) (ryc. 1).



Rycina 1. Rice water stool od pacjenta chorującego na cholere. Źródło: Centers for Disease Control and Prevention



Rycina 2. Przecinkowce *Vibrio cholerae* w obrazie mikroskopowym. Źródło: William A. Clark. Centers for Disease Control and Prevention

W ciągu 24 godzin może dojść do oddania 30 litrów wodnistej stolca o wysokiej zawartości przecinkowców *Vibrio* spp. Późnym objawem są wymioty, po których mogą nastąpić wzmożone pragnienie, drżenia mięśniowe, chrypka oraz bezmocz. Objawy kliniczne związane z ciężkim odwodnieniem mogą się ujawnić po 24 godzinach od pierwszych symptomów choroby, zwłaszcza w przypadku braku odpowiedniego leczenia. Temperatura ciała jest prawidłowa bądź nieznacznie podwyższona. Rozwijają się objawy wstrząsu hipowolemicznego oraz ostrej niewydolności nerek. Może im towarzyszyć splątanie, dezorientacja oraz drgawki hipoglikemiczne. Ciężkość przebiegu choroby oraz związana z nią śmiertelność zależą od stopnia odwodnienia. Bez uzupełniania płynów oraz elektrolitów dochodzi do kwasicy i szybkiego pogorszenia stanu chorego. Odporność po zachorowaniu jest krótkotrwała [1].

Rozpoznanie

Rozpoznanie odbywa się na podstawie obrazu klinicznego i badań diagnostycznych. Podstawą rozpoznania jest znalezienie przecinkowców cholery w kale (badanie w mikroskopii świetlnej) (ryc. 2), a także metodą hodowli (ryc. 3). Niezwykle użyteczne, zwłaszcza w przypadku braku możliwości zastosowania wymienionych metod diagnostycznych oraz w ogniskach masowych zachorowań, są szybkie testy immunochromatograficzne (RDTs, *Rapid Diagnostic Tests*). W celu identyfikacji biotypu *Vibrio cholerae* O1 trzeba przestrzegać określonych zasad. O ile biotyp *El Tor* jest możliwy do wykrycia w okresie nawet do kilku miesięcy od wystąpienia objawów choroby, postać klasyczną można zidentyfikować jedynie do 5 dni od chwili wniknięcia patogenu do organizmu. Przeciwciała IgA i IgM w surowicy są podwyższone, szczególnie u chorych zakażonych biotypem *El Tor*. Nadmierna utrata potasu prowadzi do nasilenia objawów kwasicy metabolicznej [1].



Rycina 3. Hodowla przecinkowców *Vibrio cholerae*. Źródło: Centers for Disease Control and Prevention

Leczenie

Rewolucja w leczeniu cholery na świecie nastąpiła z chwilą wprowadzenia zasad nawadniania doustnego. Obecnie ponad 80% chorych może być skutecznie leczonych przy zastosowaniu doustnej metody nawadniania. W leczeniu choroby zastosowanie znajdują preparaty roztworów glukozy-elektrolitowych. Ilość przyjmowanych pły-

nów powinna być regulowana ilością oddawanych stolców i weryfikowana w dwugodzinnych odstępach. W 2001 roku WHO oraz UNICEF zarekomendowały wprowadzenie nowej formuły doustnych płynów nawadniających (ORS, *oral rehydration solution*): NaCl – 3,5 g, cytrynian sodu – 2,9 g, chlorek potasu – 1,5 g i glukoza – 20 g; całość rozpuszczona w litrze wody). Płyny nawadniające ORS charakteryzują się zmniejszoną osmolarnością, są rekomendowane zarówno w leczeniu dzieci, jak i dorosłych odwodnionych w następstwie biegunki wywołanej *Vibrio cholerae*. W ciężkich przypadkach niezbędne jest nawadnianie drogą dożylną. Powszechnie stosowane płyny do nawadniania dożylnego to roztwory wodne chlorku sodu, dwuwęglan sodu, chlorek potasu. Ciężkość odwodnienia powinna być oceniana na podstawie objawów klinicznych. W przypadku pacjentów o średnim nasileniu objawów podaje się 5 litrów płynów na każde 50 kg masy ciała. W leczeniu farmakologicznym stosuje się między innymi tetracykliny, które przyjmowane w dawce 1 g dziennie przez 5 dni skracają okres trwania biegunki (przeciwwskazaniem jest stosowanie u kobiet w ciąży i dzieci poniżej 12. r.ż.) oraz ułatwiają oczyszczanie światła jelita w przypadku zakażenia biotypem *El Tor*. Wykazano również skuteczność pojedynczej dawki tetracyklin (1 g lub 2 g) w przypadku nawrotu bezobjawowej bakteriemii [1].

Zapobieganie

Działania prewencyjne przeciw cholercie polegają przede wszystkim na poprawie warunków sanitarnych i zabezpieczeniu przed zanieczyszczeniem fekaliami wody i żywności. Przebywając w kraju o niskich standardach sanitarnych, należy szczególnie dbać o higienę osobistą, każdorazowo myć ręce po skorzystaniu z toalety. W odniesieniu do higieny żywności i żywienia należy kierować się zasadą: wyparz, ugotuj, obierz, albo zapomnij. Skuteczną formą profilaktyki jest doustna szczepionka inaktywowana.

Obecnie na rynku są dostępne, rekomendowane przez WHO, szczepionki trzech producentów z różnych krajów: Dukoral (Szwecja), Shanchol (Indie) i Euvichol (Korea Płd.). Wszystkie wymagają podania u dorosłych dwóch dawek do pełnej protekcji. Ponieważ są to szczepionki doustne, należy pamiętać o zasadach przyjmowania: co najmniej 1 godzinę przed i 1 godzinę po wypiciu szczepionki wstrzymujemy się od spożywania posiłków i picia płynów.

Shanchol i Euvichol są szczepionkami wykorzystywanymi w masowych akcjach wyszczepiania ludności w krajach rozwijających się, prowadzonych przez Global OCV Stockpile. Obie szczepionki są stosowane u pacjentów powyżej 1. r.ż., co najmniej 2 tygodnie pomiędzy dwiema dawkami; odporność utrzymuje się przez 3 lata, po czym należy podać jedną dawkę przypominającą. Zarówno Shanchol, jak i Euvichol zawierają szczepy *V. cholerae* O1 i O139 bez podjednostki rekombinantu toksyny B (rCTB) [2].

W Polsce zarejestrowana jest szczepionka Dukoral (dedykowana głównie dla osób podróżujących do krajów endemicznego i epidemicznego występowania cholery), zawierająca inaktywowane szczepy *V. cholerae* O1 (serotypy Inaba i Ogawa, biotyp klasyczny i biotyp *El Tor*) z podjednostką rekombinantu toksyny B (rCTB), zabezpieczającą również przed działaniem enterotoksycznej *Escherichia coli* (ETEC), dzięki strukturalnemu i immunologicznemu podobieństwu toksyny ciepłochwiejnej (LT) ETEC z rCTB (obie toksyny reagują ze sobą krzyżowo). Szczepienie obejmuje podanie dwóch doustnych dawek (szczepionkę rozpuszcza się w ok. 150 ml wody) w schemacie podstawowym u dorosłych i u dzieci powyżej 6. roku życia, w odstępie 1–6 tygodni (u dzieci w wieku 2–6 lat podaje się 3 dawki szczepionki w odstępach 1–6 tygodni). Odporność utrzymuje się przez 2 lata u dorosłych i u dzieci powyżej 6. roku życia (u dzieci w wieku 2–6 lat: 6 miesięcy), po czym należy podać jedną dawkę przypominającą. Dawki szczepionki należy przyjąć przynajmniej tydzień przed planowanym wyjazdem [2, 12].

Abstract

Cholera is an acute infectious disease of the gastrointestinal system which is transmitted through consumption of food (mostly seafood) or water infected with *Vibrio cholerae*. It is a particularly dangerous disease and if left untreated it may lead to death within hours. Cholera is highly contagious, even excrements from asymptomatic carriers may become the source of infection. According to WHO, approximately 90% of cholera cases, especially those found among natives living in endemic areas, are either asymptomatic or manifest with mild symptoms. Therefore, it is impossible to differentiate cholera from other diarrheal diseases without performing microbiological diagnosis. However, the clinical picture of cholera may be different in travellers arriving from countries with high hygiene standards. When travelling to hot climate destinations, which are typically characterized by harsh environmental conditions, travellers come in contact with the local microflora, which may pose a threat to their health or life. A large increase in the number of international tourist arrivals and a growing number of Poles travelling to popular tourist destinations where mass cholera outbreaks have occurred (Dominican Republic, Kenya, Tanzania), explain the necessity to elaborate on this particular disease, mainly focusing on cholera prevention measures.

Key words: cholera, tourists, prophylaxis

Piśmiennictwo

1. Korzeniewski K. Medycyna podróży. Kompendium. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2016: 176–179.
2. World Health Organization. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cholera> (1.02.2018).
3. Ali M, Nelson AR, Lopez AL, et al. Updated global burden of cholera in endemic countries. PLoS Negl Trop Dis. 2015; 9(6): e0003832, doi: [10.1371/journal.pntd.0003832](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003832), indexed in Pubmed: [26043000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26043000/).
4. World Health Organization. Cholera, 2015. Wkly Epidemiol. Rep. 2016; 91(38): 433-440. 2016.
5. ProMED-mail. Cholera, diarrhea and dysentery update: Americas (Haiti). <https://www.promedmail.org> (16.08.2017).
6. ProMED-mail. Cholera, diarrhea and dysentery update: Asia (Yemen). <https://www.promedmail.org> (16.10.2019).
7. Korzeniewski K. Analiza zachorowań medycyną podróży w Polsce na przykładzie portalu www.medycynatropikalna.pl. Lek Wojsk. 2017; 95(4): 129–134.
8. GIDEON Informatics. Cholera in Dominican Republic. www.gideonline.com/web/epidemiology (16.12.2019).
9. GIDEON Informatics. Cholera in Kenya. www.gideonline.com/web/epidemiology (16.12.2019).
10. GIDEON Informatics. Cholera in Tanzania. www.gideonline.com/web/epidemiology (16.12.2019).
11. ProMED-mail. Cholera, diarrhea and dysentery update: Czech Republic ex Tanzania. <https://www.promedmail.org> (25.05.2017).
12. Dukoral - Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dukoral-epar-product-information_pl.pdf (5.08.2018).

Zaburzenia neurologiczne w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności

Magdalena Sawczuk, Katarzyna Kapica-Topczewska, Jan Kochanowicz, Alina Kułakowska

Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) stanowi problem globalny. Od początku lat 70. XX wieku zakażonych było 100 mln osób, a ponad 35 mln zmarło z powodu zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*). Zakażenie HIV początkowo ma charakter skąpoobjawowy, co utrudnia jego wykrycie. Wystąpienie powikłań neurologicznych może być zarówno objawem zakażenia HIV, jak i niepożądanym skutkiem leczenia. W przypadku pojedynczych ropni mózgu, neurotoksoplazmozy, encefalopatii o niejasnej etiologii, postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, postępującego otępienia, polineuropatii, chłoniaka pierwotnego mózgu, zespołu Guillaina-Barrégo czy poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego należy także wykonać badanie w kierunku zakażenia HIV.

Słowa kluczowe: ludzki wirus nabytego niedoboru odporności (HIV), zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS), toksoplazmoza OUN, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML), zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS)

Przedrukowano za zgodą z: Polski Przegląd Neurologiczny 2019; 15 (4): 218–224, DOI: 10.5603/PPN.2019.0036

Wprowadzenie

Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) stanowi problem globalny. Szacuje się, że od początku epidemii, która rozpoczęła się w latach 70. XX wieku, zakażonych było 100 mln osób, a ponad 35 mln zmarło z powodu zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*). W 2018 roku na całym świecie żyło około 38 mln osób zakażonych HIV, w tym 1,7 mln dzieci poniżej 15. roku życia, odnotowano 1,7 mln nowych zachorowań. Około 75% osób zakażonych jest świadomych swojego statusu serologicznego, a spośród nich 79% stosuje skojarzoną terapię antyretrowirusową. Do większości nowych zachorowań dochodzi w Afryce. Najwyższe ryzyko transmisji HIV dotyczy homoseksualnych mężczyzn, osób stosujących dożylnie narkotyki oraz osób świadczących usługi seksualne [1].

W Polsce od 1985 roku do końca 2018 roku zanotowano ponad 24 tys. zakażeń, ponad 3,7 tys. przypadków AIDS i 1,4 tys. zgonów z tego powodu [2]. Jednak te dane

wydają się niedoszacowane. Liczba nowo rozpoznanych zakażeń HIV systematycznie wzrasta, co może się wiązać z częstszym wykonywaniem testów w tym kierunku. Na początku epidemii główną drogą zakażenia była dożylna podaż narkotyków, natomiast od 2001 roku obserwuje się przewagę infekcji przenoszonych drogą kontaktów seksualnych, zarówno homo- jak i heteroseksualnych.

Zidentyfikowanie HIV w 1983 roku pozwoliło opracować test do wykrywania przeciwciał anti-HIV. Obecnie znane są dwa typy wirusa: HIV-1, dominujący w Europie i Ameryce Północnej, oraz HIV-2, występujący głównie w Afryce Zachodniej. O infekcji HIV świadczy obecność materiału genetycznego wirusa, jednak testy molekularne na obecność HIV-RNA mają zastosowanie w bardzo ograniczonych sytuacjach klinicznych. Standardowo zaleca się wykonywanie przesiewowych testów serologicznych IV generacji służących wykrywaniu antygenu p24 oraz przeciwciał anti-HIV [3]. Testy te pozwalają na wykrycie bardzo wczesnego zakażenia HIV, bo już po około 2 tygodniach od ekspozycji. Jednak wynik ujemny, uzyskany przed upływem 12 tygodni

od ryzykownego zdarzenia, wymaga powtórzenia – dopiero kolejny ujemny wynik po upływie tego czasu pozwala jednoznacznie wykluczyć infekcję HIV. W przypadku dodatniego wyniku również wymagane jest jego powtórzenie, z zastosowaniem innego testu z nowego pobrania krwi. Ponieważ uzyskanie dodatniego wyniku badania przesiewowego nie jest jednoznaczne z infekcją HIV, to ustalenie rozpoznania wymaga wykonania testu potwierdzenia, na przykład metodą *Western blot*, który pozwala również odróżnić zakażenie HIV-1 od HIV-2. Dodatni wynik potwierdza rozpoznanie infekcji HIV, natomiast wynik ujemny wymaga powtórzenia całej diagnostyki po upływie 2–4 tygodni. Po potwierdzeniu zakażenia HIV pacjenta należy skierować do poradni profilaktyczno-leczniczej.

Pierwszym lekiem zarejestrowanym przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 1987 roku do leczenia infekcji HIV był preparat zydowudyny – *Retrovir*[®]. Dopiero w 1996 roku pojawiły się doniesienia o skuteczności trójlekowego schematu leczenia, nazwanego wtedy wysoce aktywną terapią antyretrowirusową (HAART, *highly active antiretroviral therapy*). Obecnie w skojarzonej terapii antyretrowirusowej (cART, *combined antiretroviral therapy*) stosuje się nukleozydowe i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, inhibitory proteazy, inhibitory fuzji, inhibitory integrazy oraz inhibitory receptorów chemokinowych. Leczenie rozpoczyna się od dwóch nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy oraz nienukleozydowego inhibitora odwrotnej transkryptazy lub inhibitora proteazy. W wybranych szpitalach w Polsce funkcjonuje kompleksowa ambulatoryjna opieka specjalistyczna, zapewniająca wielokierunkowe działania zarówno profilaktyczne, jak i lecznicze osobom zakażonym HIV.

Pierwotne zakażenie retrowirusowe

W 70–90% przypadków zakażenie HIV początkowo przebiega pod postacią ostrej choroby retrowirusowej rozwijającej się po 4–6 tygodniach od ekspozycji. Ma postać nieswoistej infekcji wirusowej (określanej jako zespół mononukleozopodobny lub grypopodobny), w przebiegu której występują: gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, zmęczenie, zapalenie gardła, utrata masy ciała, nocne poty, bóle mięśni i stawów, bóle głowy oraz nudności, wymioty czy biegunka. Obserwuje się również wysypkę plamisto-grudkową, zlokalizowaną głównie na tułowi, a niekiedy także owrzodzenia w jamie ustnej i okolicy narządów płciowych. Objawy trwają około 14 dni, po czym następuje samoistna poprawa i przejście w fazę zakażenia utajonego.

Rzadko są obserwowane na tym etapie zakażenia powikłania neurologiczne, takie jak aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, odwracalna encefalopatia, *leukoencephalitis*, napady drgawkowe, poprzeczne zapalenie rdzenia, neuropatie nerwów czaszkowych lub obwodowych, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie wielomięśniowe, neuro-

patia splotu barkowego czy zapalenie zwojów nerwowych. Ich wystąpienie zawsze wymaga hospitalizacji i wiąże się z istotnie statystycznie niższą proporcją limfocytów CD4/CD8 oraz wyższą wiremią niż stwierdzana u pacjentów bez zajęcia układu nerwowego [4].

Infekcje oportunistyczne

Wystąpienie infekcji oportunistycznych zależy od stopnia immunosupersji.

Toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego

Najczęstszą infekcją oportunistyczną jest toksoplazmoza – jednocześnie choroba wskaźnikowa AIDS. Do reaktywacji latentnego zakażenia pierwotniakiem *Toxoplasma gondi* dochodzi, gdy liczba limfocytów T CD4+ maleje poniżej 100/ μ l. Przeciwciała przeciwko *T. gondi* stwierdza się u 11–67% populacji [5]. Odsetek osób seropozytywnych zwiększa się z wiekiem. Częściej seropozytywni są mężczyźni, osoby o niskim wykształceniu, żyjące na granicy ubóstwa [6]. U około 30% pacjentów z AIDS, u których stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko *T. gondi*, rozwinięciu się toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [7].

Toksoplazmoza OUN charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem, występowaniem bólów głowy, zaburzeń poznawczych, objawów ogniskowych, napadów drgawkowych oraz objawów wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Podstawą diagnostyki są badania obrazowe, w których stwierdza się ogniska zapalne (najczęściej mnogie), wzmacniające się po podaniu środka kontrastowego, z obrzękiem okołogniskowym, zlokalizowane głównie w zwojach podstawy, na granicy kory i podkorowej istoty białej oraz nadnamiotowo. W obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgu w obrazach T2-zależnych stwierdza się charakterystyczne zmiany, ulegające obrączkowatemu wzmocnieniu pokontrastowemu ze wzmocniającym się okołociennym guzkiem (*eccentric target sign*). Dodatkowo za rozpoznaniem toksoplazmozy przemawia obecność przeciwciał w klasie IgG i dodatni wynik reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) na obecność antygenu pasożyta w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF, *cerebrospinal fluid*). W leczeniu toksoplazmozy stosuje się pirymetaminę oraz sulfadiazynę. Uzyskanie poprawy zarówno klinicznej, jak i radiologicznej pozwala ustalić rozpoznanie. W przypadku niepowodzenia terapii, tj. gdy dolegliwości utrzymują się dłużej niż 7 dni, a zmiany w MRI mózgu – dłużej niż przez 14 dni stosowania leczenia, wskazane jest pogłębienie diagnostyki o biopsję stereotaktyczną, tomografię emisyjną pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) z zastosowaniem talu-201 lub pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) w celu różnicowania z pierwotnym chłoniakiem mózgu.

Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu

Najczęstszą przyczyną zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu infekcji HIV jest otoczkowy grzyb drożdżopodobny *Cryptococcus neoformans*, jednak notuje się także zwiększenie odsetka etiologii gruźliczej [8]. Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu zwykle poprzedza samoograniczające się, bezobjawowe zapalenie płuc. Przebieg jest podostry, występują objawy wzmoczonego ciśnienia śródczaszkowego. Nieleczona choroba prowadzi do śpiączki mózgowej i śmierci.

W badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) lub MRI mózgu obserwuje się cechy guza z efektem masy, poszerzone przestrzenie okołonaczyniowe i pseudocysty. Badanie CSF zaledwie w 40% przypadków wykazuje niecharakterystyczne nieprawidłowości, takie jak niewielka pleocytoza jednojądrzasta. Obniżenie liczby leukocytów w CSF (< 20 leukocytów/ μ l) wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [9]. Barwienie tuszem indyjskim preparatu bezpośredniego CSF pozwala wykryć charakterystyczną otoczkę grzyba. Zarówno w CSF, jak i we krwi można stwierdzić antygen kryptokokowy. W leczeniu infekcji kryptokokowej stosuje się amfoterycynę B i flucytozynę, a w przypadku wysokiego ciśnienia śródczaszkowego wskazana może być punkcja odbarczająca lub drenaż komorowy.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML, *progressive multifocal leucoencephalopathy*) wywołuje wirus Johna Cunninghama (JCV, *John Cunningham virus*). Występuje ona u 3–5% pacjentów zakażonych HIV, gdy liczba limfocytów CD4 maleje poniżej 100/ μ l. W przebiegu PML obserwuje się zaburzenia poznawcze oraz stopniowo narastające objawy ogniskowe. Diagnostyka obejmuje wykonanie MRI mózgu, które uwidacznia niecharakterystyczne wieloogniskowe zmiany hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i w sekwencji inwersji i powrotu (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*), hipointensywne w obrazach T1-zależnych, z predylekcją do lokalizacji w mózdzku, płacie potylicznym i pniu mózgu. W CSF zazwyczaj występują pleocytoza oraz zwiększone stężenie białka. Za rozpoznaniem przemawia dodatni wynik PCR na obecność DNA JCV. Nie ma leczenia celowanego, ale zastosowanie cART może przynieść poprawę, choć przebieg jest często letalny.

Cytomegalowirusowe zapalenie mózgu

Cytomegalowirus (CMV, *cytomegalovirus*) należy do rodziny *Herpesviridae*, charakteryzuje się długim okresem latencji po początkowo bezobjawowej infekcji pierwotnej [10]. W przypadku zaawansowanej immunosupresji, gdy

liczba limfocytów CD4 wynosi poniżej 50 komórek/ μ l, dochodzi do reaktywacji zakażenia CMV. Może dochodzić do zajęcia mózgu, rdzenia kręgowego, zwojów i korzeni nerwowych oraz nerwów obwodowych. Badanie CSF może wykazać pleocytozę z komórkami wielojądrzastymi. W leczeniu stosuje się gancyklowir lub foscarnet. Wprowadzenie cART doprowadziło do zmniejszenia częstości występowania infekcji CMV [11].

Zespół rekonstrukcji immunologicznej

Zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS, *immune reconstitution syndrome*) jest wyrazem nadmiernej odpowiedzi immunologicznej organizmu na zastosowanie cART i szybkiej odbudowy układu immunologicznego. Do jego wystąpienia predysponuje niska liczba CD4 – poniżej 100 komórek/ μ l oraz wysoka wiremia przy rozpoczynaniu leczenia, wcześniejszy brak terapii cART, szybki wzrost poziomu CD4 i obniżenie wirerii po zastosowanym leczeniu, a także współwystępowanie zakażeń oportunistycznych i niedokrwiistości. Dochodzi do wystąpienia nowych objawów neurologicznych, nietypowych dla infekcji HIV, które pojawiają się najczęściej po 4–8 tygodniach od zastosowania efektywnego leczenia. W badaniu MRI mózgu obserwuje się niecharakterystyczne zmiany obrzękowe i wzmocnienie kontrastowe. Rozpoznanie IRIS (tab. 1 [12]) można ustalić, jeśli wystąpią wszystkie duże kryteria lub jeśli wystąpią duże kryteria A i dwa małe kryteria.

Pierwotny chłoniak mózgu

Pierwotny chłoniak mózgu (PCNSL, *primary central nervous system lymphoma*) występuje w przebiegu zaawansowanego zakażenia HIV. Cechuje się obecnością objawów ogniskowych, tj.: niedowładu, objawów mózdkowych, napadów drgawkowych i zaburzeń widzenia, zmian zachowania, zaburzeń funkcji poznawczych, oraz uszkodzeniem nerwów czaszkowych. Niekiedy występują zaburzenia wewnątrzwydzielnicze (moczówka prosta) i zespół hipowentylacyjny, związany z podwyższonym stężeniem kwasu mlekowego w CSF. Guz lokalizuje się w półkulach mózgu (może być jedno- lub wieloogniskowy) lub wewnątrzgałkowo. Badanie MRI mózgu wykazuje jedno lub większą liczbę ognisk, które wzmocniają się po podaniu środka kontrastowego i są otoczone strefą obrzęku. W obrazach SPECT i PET stwierdza się zwiększony wychwyty znacznika. W CSF można stwierdzić DNA wirusa Epsteina-Bárr (EBV, *Epstein-Bárr virus*) (EBV DNA). Biopsja stereotaktyczna pozwala na dokonanie rozpoznania. W leczeniu stosuje się radio- lub chemioterapię. Guz jest bardzo wrażliwy na podanie glikokortykosteroidów, po zastosowaniu których zmiany ogniskowe stwierdzane w MRI mózgu mogą przejściowo zaniknąć.

Tabela 1. Kryteria rozpoznania zespołu rekonstrukcji immunologicznej (IRIS, *immune reconstitution syndrome*) (na podstawie [12])

I. Kryteria duże
A. Nietypowe objawy (przebieg) zakażeń oportunistycznych, guzów u osób, które odpowiedziały na cART: <ul style="list-style-type: none"> • zlokalizowana choroba (np. węzły chłonne, wątroba, śledziona) • znacznie nasilona reakcja zapalna (gorączka, bolesność zmiany) • nietypowa reakcja zapalna (ziarniniaki, ropnie, martwica, okołonaczyniowe nacieki limfocytarne) • pogorszenie funkcji narządu albo nasilenie zmian istniejących wcześniej, które uprzednio uległy regresji (po wykluczeniu toksyczności, lekooporności i innych nowych chorób)
B. Obniżenie stężenia HIV-RNA w surowicy > 1 log kopii/ml
II. Kryteria małe
Wzrost liczby limfocytów CD4 we krwi po zastosowaniu cART
Wzrost odpowiedzi immunologicznej na swoiste antygeny, np. odpowiedź DTH na antygeny prątków
Spontaniczne ustępowanie choroby, bez stosowania farmakoterapii i kontynuacji cART

cART (*combined antiretroviral therapy*) – skojarzona terapia antyretrowirusowa; HIV (*human immunodeficiency virus*) – ludzki wirus niedoboru odporności; DTH (*delayed type hypersensitivity*) – nadwrażliwość późna

Zmiany naczyniowe

Pacjentów zakażonych HIV cechuje wyższe ryzyko udarów niedokrwiennego i krwotocznego mózgu. Rokowanie w tej grupie chorych jest podobne jak w populacji ogólnej [13]. Najczęstszą etiologią udaru pozostaje choroba małych i dużych naczyń, obserwuje się również wyższe ryzyko udaru kryptogennego [14]. Czynnikiem ryzyka wystąpienia zmian naczyniowych są wysoki poziom wirerii i znaczne nasilenie immunosupresji, występowanie infekcji oportunistycznych (kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie CMV, wirusem zapalenia wątroby typu C [HCV, hepatitis V virus] czy *Penicillium marneffeii*), nowotwory OUN (np. mięsak Kaposiego), zapalenie naczyń oraz zaburzenia gospodarki lipidowej związane z infekcją HIV. Wykazano, że stosowanie cART obniża ryzyko incydentów naczyniowych, jednak pozostaje bez wpływu na częstość ich występowania w grupie pacjentów z koinfekcją HCV. Profilaktyka zmian naczyniowych polega na skutecznym leczeniu infekcji HIV i eliminacji czynników ryzyka udaru typowych dla ogółu populacji.

Powikłania ze strony obwodowego układu nerwowego

Zajęcie nerwów obwodowych często się obserwuje w przebiegu zakażenia HIV. Neuropatię czuciową HIV (HIV-SN, *HIV-associated sensory neuropathy*) w przeszłości uważano ze najczęstsze powikłanie zakażenia HIV. Obecnie, w zależności od populacji oraz regionu świata, może dotyczyć od kilku procent do 2/3 osób zakażonych HIV [15]. Dzięki stosowaniu skutecznej terapii, o mniejszym stopniu neurotoksyczności oraz wcześniejszemu jej rozpoczynaniu obserwuje się zmniejszenie liczby przypadków neuropatii czuciowej, a u osób nią dotkniętych przebieg choroby jest najczęściej asymptotyczny lub podkliniczny [16].

W dystalnej symetrycznej polineuropatii występują bolesne parestezje w obszarze rękawiczek i skarpetek, początkowo zlokalizowane w kończynach dolnych, postępujące w ciągu tygodni i miesięcy. Z kolei neuropatię wywołaną toksycznym działaniem leków obserwuje się kilka miesięcy po zastosowaniu cART i jej objawy częściej są zlokalizowane w kończynach górnych. Najczęściej objawy neurotoksyczne obserwowano po zastosowaniu didanozyny, stawudyny i zalcytabiny. Neuropatia obwodowa w istotny sposób pogarsza jakość życia pacjentów, dlatego istotne jest leczenie objawowe bólu neuropatycznego i ewentualna modyfikacja leczenia antyretrowirusowego.

Spektrum zaburzeń poznawczych związanych z HIV

Zaburzenia poznawcze (HAND, *HIV-associated neurocognitive disorder*) są częstym problemem, mogą dotyczyć nawet do 70% pacjentów z infekcją HIV. Wyróżnia się:

- bezobjawowe zaburzenia poznawcze związane z HIV (ANI, *asymptomatic neurocognitive impairment*);
- łagodne zaburzenia poznawcze związane z HIV (MND, *HIV-associated mild neurocognitive disorder*);
- kompleks HIV-demencja (HAD, *HIV-associated dementia*) [17].

Do wystąpienia HAD predysponuje zaawansowanie infekcji (poziom CD4 < 200 kom/μl), wiek powyżej 50. roku życia, płeć żeńska, choroby współistniejące (zwłaszcza infekcja HBV i HCV), stosowanie dożylnych narkotyków [18]. Najczęściej stwierdza się HAD u osób niestosujących terapii antyretrowirusowej, może być ona pierwszą manifestacją AIDS. Stosowanie cART obniża ryzyko wystąpienia HAD, ale go nie wyklucza. Nieleczony HAD prowadzi do śmierci po średnio 6–9 miesiącach. Charakteryzuje się współwystępowaniem otępienia podkorowego (zaburzone są pamięć świeża oraz funkcje wykonawcze) z narastającymi zaburze-

niami ruchowymi (spowolnienie, parapareza, ataksja chodu) oraz zachowania, zwłaszcza w późniejszym okresie (objawy psychotyczne, halucynacje wzrokowe, słuchowe, zaburzenia snu, delirium).

Diagnostyka obejmuje badania neuroobrazowe i CSF, ale kluczową rolę odgrywa badanie neuropsychologiczne. Użyteczne są skale przesiewowe, takie jak: *Mini Mental State Examination* (MMSE), *HIV Dementia Scale* (HDS), *International HIV Dementia Scale* (IHDS) [17]. Poza zaburzeniami poznawczymi wyraźnie ujawniają się także zaburzenia emocjonalne i behawioralne, takie jak podwyższony poziom lęku, obniżony nastrój, drażliwość, niepokój, apatia, zwiększona podatność na stres.

Mielopatia wakuolarna

Mielopatia wakuolarna (HIVM, *HIV-vacuolar myelopathy*) występuje w zaawansowanej fazie zakażenia HIV. Charakteryzuje się powstawaniem wakuoli w obrębie słupów tylnych i bocznych istoty szarej w odcinku piersiowym rdzenia kręgowego. Objawy kliniczne to: stopniowo postępująca parapareza, prowadząca w konsekwencji do porażenia kończyn dolnych, zaburzenia chodu, zaburzenia czucia w obrębie kończyn dolnych, nietrzymanie moczu. Podstawami rozpoznania są obserwacja kliniczna oraz wykluczenie innych przyczyn mielopatii [19]. Istnieje jedynie objawowe leczenie; opisano przypadki poprawy po cART [20]. Prognozowana długość życia pacjentów z mielopatią wakuolarną w przebiegu zakażenia HIV to około 6 miesięcy. Częściej niż przyżyciowo jest ona rozpoznawana w badaniach pośmiertnych.

Opis przypadku

Pracownik fizyczny w wieku 57 lat, żonaty (1 dorosły syn), mieszkaniec niewielkiej miejscowości został przyjęty do szpitala z powodu występujących od kilku tygodni trudności w chodzeniu, dolegliwości bólowych odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa i zmniejszenia masy ciała (w 6 miesięcy schudł o 10 kg). Ponadto w wywiadzie ujawniono wrzodziejące zapalenie jelita grubego, cukrzycę typu 2, nadciśnienie tętnicze, nawracające zmiany ropne na skórze i przebyty przed kilkoma miesiącami półpasiec. Przy przyjęciu w badaniu neurologicznym stwierdzono objawy zespołu wiotkiego w zakresie kończyn dolnych i dodatnie objawy rozciągowe oraz białawy nalot na śluzówkach jamy ustnej. Badanie MRI odcinka lędźwiowego kręgosłupa wykazało zmiany dyskopatyczne na poziomie L4/L5 oraz L5/S1. Wyniki badań laboratoryjnych wskazywały na niedokrwistość normocytarną.

W badaniu CSF wykazano pleocytozę 450 kom./ μ l z przewagą granulocytów obojętnochłonnych oraz podwyższone do 167 mg/dl stężenie białka. W celu dalszego

leczenia chorego przeniesiono do kliniki chorób zakaźnych i neuroinfekcji, gdzie uzyskano dodatni wynik testu w kierunku HIV. Wiremia potwierdzona metodą PCR wynosiła 93 800 kopii/ml. W badaniu cytometrycznym wykazano głęboki niedobór odporności; poziom limfocytów T CD3+ wynosił 394/ml (63%), limfocytów T CD3+/CD4+ – 42/ μ l (7%), a limfocytów T CD3+CD8+ – 338 μ l/(54%). U pacjenta rozpoznano AIDS.

Pogłębiony wywiad od chorego pozwolił na ustalenie drogi zakażenia, którą okazał się przypadkowy kontakt homoseksualny, który miał miejsce przed wielu laty (MSM, *men who have sex with men*). Pacjent nie zdawał sobie sprawy, że został zakażony wirusem HIV. Mimo intensywnego leczenia retrowirusowego i antybiotykoterapii o szeroki spektrum jego stan szybko się pogarszał. Wystąpiło zapalenie płuc, a następnie doszło do niewydolności oddechowej i zgonu.

Podsumowanie

Zaburzenia neurologiczne mogą stanowić wczesną lub późną manifestację zakażenia HIV oraz być przejawem działań niepożądanych stosowanego leczenia antyretrowirusowego. Stwierdzenie niespecyficznych objawów neurologicznych oraz nietypowy przebieg dolegliwości powinny skłonić lekarza do poszerzenia diagnostyki o badanie serologiczne w kierunku zakażenia HIV. Wystąpienie objawów neurologicznych może być pierwszym objawem AIDS u osoby nieświadomej swojego statusu serologicznego. Obserwowane w przebiegu infekcji HIV dysfunkcje mogą dotyczyć zarówno OUN, jak i obwodowego układu nerwowego. W przypadku większości powikłań neurologicznych zakażenia HIV brakuje skutecznego leczenia celowanego, zazwyczaj pacjenci odnoszą największą korzyść z włączenia terapii antyretrowirusowej.

Piśmiennictwo

1. Global HIV & AIDS Statistics – 2018 fact sheet. UNAIDS website. <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (15.12.2019).
2. Dane wg Krajowego Centrum ds. AIDS na dzień 16.10.2019. <https://aids.gov.pl> (15.12.2019).
3. Szetela B, Łapiński Ł, Zalewska M. Zasady testowania w kierunku zakażenia HIV – zalecenia. In: Parczewski M, Bociąg-Jasik M, Ingłot M, Mularska E, Witak-Jędra M. ed. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2019. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, Warszawa–Szczecin 2019: 10–19.
4. Ambrosioni J, Artigues F, Nicolás D, et al. Hospital Clinic PHI Investigators. Neurological involvement in patients with acute/recent HIV-1 infection. A case-control study. *J Neurovirol*. 2017; 23(5): 679–685, doi: [10.1007/s13365-017-0548-6](https://doi.org/10.1007/s13365-017-0548-6), indexed in Pubmed: [28718069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28718069/).
5. Santos AL, Terças Trettel AC, Ribeiro Ld, et al. Serological study on toxoplasmosis in the Haliti-Pareci community of the Utiariti indigenous territory, Campo Novo do Parecis, Mato Grosso, Brazil. *Parasite Epidemiol Control*. 2019; 5: e00097, doi: [10.1016/j.parepi.2019.e00097](https://doi.org/10.1016/j.parepi.2019.e00097), indexed in Pubmed: [30886914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30886914/).

6. Jones JL, Kruszon-Moran D, Elder S, et al. Infection in the United States, 2011–2014. *Am J Trop Med Hyg.* 2018; 98(2): 551–557, doi: [10.4269/ajtmh.17-0677](https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0677), indexed in Pubmed: [29260660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29260660/).
7. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet.* 2004; 363(9425): 1965–1976, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)16412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16412-X), indexed in Pubmed: [15194258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15194258/).
8. Ellis J, Bangdiwala A, Cresswell F, et al. The changing epidemiology of HIV-associated adult meningitis, Uganda 2015–2017. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6(10), doi: [10.1093/ofid/ofz419](https://doi.org/10.1093/ofid/ofz419), indexed in Pubmed: [31660375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31660375/).
9. Ferenczy MW, Marshall LJ, Nelson CDS, et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25(3): 471–506, doi: [10.1128/CMR.05031-11](https://doi.org/10.1128/CMR.05031-11), indexed in Pubmed: [22763635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22763635/).
10. Zajkowska A, Kułakowska A. Wirusy Herpesviridae a stewardnienie rozsiane – powiązania etiopatogenetyczno-terapeutyczne. *Pol Przegl Neurol.* 2018; 14(1): 10–17.
11. Perello R, Vergara A, Monclus E, et al. Cytomegalovirus infection in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1): 1030, doi: [10.1186/s12879-019-4643-6](https://doi.org/10.1186/s12879-019-4643-6), indexed in Pubmed: [31801482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31801482/).
12. Knysz B, Gąsiorowski J. Zespoły rekonstrukcji immunologicznej (ZRI) u osób zakażonych HIV. Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne. In: Parczewski M, Bociąg-Jasik M, Inglot M, Mularska E, Witak-Jędra M. ed. *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2019.* Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, Warszawa–Szczecin 2019: 95–98.
13. Mapoure YN, Mondomobe CA, Nkouonlack C, et al. HIV infection does not influence stroke outcomes in HIV-infected patients: a prospective study. *Rev Neurol (Paris).* 2019; 175(5): 313–318, doi: [10.1016/j.neurol.2018.09.020](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.09.020), indexed in Pubmed: [30948261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30948261/).
14. Chow FC, Price RW, Hsue PY, et al. Greater risk of stroke of undetermined etiology in a contemporary HIV-infected cohort compared with uninfected individuals. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26(5): 1154–1160, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.02.010](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.02.010), indexed in Pubmed: [28262563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262563/).
15. Adem KS, Janakiraman B, Gebremeskel BF, et al. Epidemiology and factors associated with peripheral neuropathy among HIV infected patients in Gondar, Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2019; 14(1): e0211354, doi: [10.1371/journal.pone.0211354](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211354), indexed in Pubmed: [30695060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30695060/).
16. Aziz-Donnelly A, Harrison TB. Update of HIV-associated sensory neuropathies. *Curr Treat Options Neurol.* 2017; 19(10): 36, doi: [10.1007/s11940-017-0472-3](https://doi.org/10.1007/s11940-017-0472-3), indexed in Pubmed: [28861848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28861848/).
17. Kalinowska S, Trzeźniowska-Drukała B, Samochowiec J. Zaburzenia neuropoznawcze w przebiegu zakażenia wirusem HIV. *Psychiat Pol.* 2013; 47(3): 453–463.
18. Watkins CC, Treisman GJ. Cognitive impairment in patients with AIDS – prevalence and severity. *HIV AIDS (Auckl).* 2015; 7: 35–47, doi: [10.2147/HIV.S39665](https://doi.org/10.2147/HIV.S39665), indexed in Pubmed: [25678819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25678819/).
19. Di Rocco A, Simpson DM. AIDS-associated vacuolar myelopathy. *AIDS Patient Care STDS.* 1998; 12(6): 457–461, doi: [10.1089/apc.1998.12.457](https://doi.org/10.1089/apc.1998.12.457), indexed in Pubmed: [11361993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11361993/).
20. Bizaare M, Dawood H, Moodley A. Vacuolar myelopathy: a case report of functional, clinical, and radiological improvement after highly active antiretroviral therapy. *Int J Infect Dis.* 2008; 12(4): 442–444, doi: [10.1016/j.ijid.2007.09.014](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.09.014), indexed in Pubmed: [18082439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18082439/).

Nowe substancje psychoaktywne w Polsce – co lekarz powinien wiedzieć w 2019 roku?

Novel psychoactive substances: what the doctors should know in 2019?

Gniewko Więckiewicz, Robert Pudło

Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie

Substancje psychoaktywne są znane ludzkości od wieków. W latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku chemicy stworzyli nowe substancje psychoaktywne jako odpowiedź na wprowadzoną ogólnoswiatową prohibicję narkotykową. Obecnie legalne odpowiedniki okazują się bardziej niebezpieczne niż „klasyczne narkotyki”. Autorzy niniejszego artykułu starają się zaprezentować najważniejsze nowe substancje psychoaktywne, w tym ich grupy, efekty, działania niepożądane, mechanizm działania, a to wszystko z punktu widzenia lekarza praktyka w Polsce. W artykule zaprezentowano również problem z punktu widzenia prawa oraz opisano najbardziej liberalne podejście do nielegalnych narkotyków w Unii Europejskiej. Potrzeba dalszych badań jest paląca.

Słowa kluczowe: nowe substancje psychoaktywne, legalne narkotyki, syntetyczne katynony, kannabinoidy

Przedrukowano za zgodą z: *Psychiatrii* 2019; 16 (4): 227–232

Wstęp

Substancje psychoaktywne towarzyszą ludzkości od zarania dziejów. Od około 3400 roku przed naszą erą ludzie spożywali opium, a od około 500 roku przed naszą erą palili marihuanę [1–2]. W ciągu ostatniego stulecia odkrycia z zakresu chemii wyznaczały nowy tor historii używania substancji psychoaktywnych – w 1912 roku Anton Köllisch stworzył 3,4-metylenodioksymetamfetaminę (MDMA), w 1919 roku Akira Ogata zsyntetyzował krystaliczną metamfetaminę, a w 1938 roku Albert Hoffmann po raz pierwszy wytworzył z alkaloidów sporyszu dietyloamid kwasu D-lizergowego (LSD). Gdy w 1971 roku ówczesny prezydent USA Richard Nixon rozpoczął „wojnę z narkotykami” (*war on drugs*), na skutek czego kraje całego świata rozpoczęły delegalizację wymienionych wcześniej substancji nazywanych obecnie „klasycznymi narkotykami”, nikt nie spodziewał się, że już w połowie lat osiemdziesiątych dwudziestego wieku chemicy przyczynią się do możliwości obejścia prawa poprzez tworzenie nowych substancji psychoaktywnych (NPS, *novel*

psychoactive substances), które w przeciwieństwie do tych już wcześniej znanych medycynie, z biegiem lat okażą się nieprzewidywalne w skutkach zdrowotnych oraz społecznych [3].

Autorzy niniejszej pracy prezentują najważniejsze informacje dotyczące NPS (zwanych również „dopalaczami”) z punktu widzenia lekarza psychiatry praktykującego w Polsce.

W artykule wykorzystano literaturę profesjonalną, najnowsze doniesienia naukowe dotyczące NPS indeksowane w bazach PubMed, SCOPUS i Web of Science oraz informacje uzyskane od samych użytkowników z for internetowych. Jak wiadomo z raportu Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA, *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*), będącego istotnym punktem odniesienia dla każdego naukowca zajmującego się problemem narkomanii w obrębie Unii Europejskiej, fora internetowe mogą stanowić nieocenione źródło informacji [4]. Poszczególne treści zostały wybrane na podstawie doświadczenia naukowego oraz klinicznego autorów.

Tabela 1. Najczęściej wykrywane w 2017 roku substancje psychoaktywne w Polsce według danych Głównego Inspektoratu Sanitarnego

Table 1. PSA most frequently detected in 2017 in Poland

Nazwa substancji	Grupa substancji	%
4-CEC	Syntetyczne katynony	17,68
NiPP	Syntetyczne katynony	12,37
HEX-EN	Syntetyczne katynony	10,83
5F-ADB	Syntetyczne kannabinoidy	7,87
PV8	Syntetyczne katynony	6,72
NEP	Syntetyczne katynony	5,70
MDMB-CHMICA	Syntetyczne kannabinoidy	4,11
3-CMC	Syntetyczne katynony	4,07
4-CMC	Syntetyczne katynony	3,58
NEMNP	Syntetyczne katynony	2,25

Istnieje wiele podziałów NPS, najbardziej logicznym z punktu widzenia lekarza klinicysty wydaje się klasyfikacja według oddziaływania na podobne receptory, a w związku z tym wywierania podobnych efektów. W tabeli 1 przedstawiono najczęściej wykrywane poszczególne NPS (dane z 2017 roku) według Głównego Inspektoratu Sanitarnego [5].

Syntetyczne kannabinoidy

Do tej grupy należą między innymi dwie z dziesięciu najczęściej wykrywanych NPS w Polsce w 2017 roku – 5F-ADB oraz MDMB-CHMICA. Do grupy syntetycznych kannabinoidów należało 23,02% wszystkich nowo wykrytych NPS w Polsce [5]. Substancje te oddziałują na receptory kannabinoidowe, większość z nich jest agonistami receptora CB1. Zostały zaprojektowane na podobieństwo tetrahydrokannabinolu, różnią się jednak powinowactwem oraz mocą oddziaływania na receptor. Użytkownicy końcowi otrzymują produkt w formie suszu roślinnego opryskanego roztworem syntetycznego kannabinoidu bądź ich mieszanki. Na rynku odnotowano substancje z tej grupy w formie doustnej, płynu do wstrzyknięć bądź liquidu do e-papierosa [6]. Osoby stosujące syntetyczne kannabinoidy często zgłaszają halucynację, zawroty głowy, dezorientowanie, tachykardię, drgawki, lęk, silne pobudzenie psychomotoryczne. Użytkownicy często informują o mocnej chęci ponownego użycia substancji mimo działań niepożądanych [7].

W 2018 roku EMCDDA monitorowało 192 substancje z grupy syntetycznych kannabinoidów [5]. Część z nich, oprócz wpływu na receptor CB1 może działać jako antagoniści receptorów NMDA oraz inhibitory monoaminooksydazy, niektóre wpływają na receptor 5HT2A oraz mogą prowadzić do rozwoju zaburzeń psychiatrycznych [8–11]. Najpoważniejszym skutkiem zażycia syntetycznych kan-

nabinoidów, z jakim lekarz może się spotkać u pacjenta, jest wielonarządowa niewydolność organizmu [12]. Odnotowano liczne przypadki zgonów po zażyciu syntetycznych kannabinoidów [13].

Syntetyczne katynony

Osiem na dziesięć najczęściej wykrywanych substancji w Polsce to syntetyczne katynony. Do tej grupy należało 65,40% wszystkich nowo wykrytych NPS. W 2018 roku EMCDDA monitorowało 135 substancji z grupy syntetycznych katynonów. Klasyfikowane są jako psychostymulanty [5]. Pierwowzorem chemicznym dla tych substancji jest katynon, psychoaktywna substancja zawarta w liściach czuwalniczki jadalnej (*Catha edulis*) [14]. Substancje z tej grupy w różnym stopniu oddziałują na stężenie serotoniny, dopaminy oraz noradrenaliny, co wydaje się szczególnie niebezpiecznym efektem u pacjentów leczonych psychiatrycznie z powodu możliwości wystąpienia interakcji z lekami na poziomie monoamin [15]. Po zażyciu użytkownicy odnotowują jako pozytywne efekty: euforii, pobudzenia, chęci do rozmowy, zwiększonego libido, wzrostu poziomu empatii, motywacji. Działania niepożądane zgłaszane przez użytkowników obejmują długotrwałą bezsenność, nadciśnienie tętnicze, tachykardię, rozszerzone źrenice, bóle brzucha, urojenia ksbno-prześladowcze, hipertermię, lęk, dreszcze, bóle w klatce piersiowej [7]. Najpoważniejsze skutki zażycia syntetycznych kannabinoidów z punktu widzenia lekarskiego to: zespół serotoninowy, rhabdomyoliza, niewydolność nerek oraz napady padaczkowe. Używanie syntetycznych katynonów może prowadzić do rozwoju zaburzeń psychiatrycznych oraz depresji [16]. Odnotowano liczne przypadki zgonów z powodu zażycia syntetycznych katynonów [13].

Interesujący wydaje się fakt, że jeden z przedstawicieli grupy syntetycznych katynonów jest stosowany na co dzień przez lekarzy psychiatrów bupropion. Wykazuje on bliskie podobieństwo strukturalne do jednego z najczęściej wykrywanych w Polsce syntetycznych katynonów, 3-CMC.

Psychodeliki

Substancje te oddziałują w różny sposób na receptory 5-HT2, powodując halucynacje wzrokowe i słuchowe oraz euforię [17]. Najczęściej wymieniane przez użytkowników działania niepożądane to rozszerzone źrenice, lęk, zmieszanie, urojenia ksbno-prześladowcze, rozwój zaburzeń psychiatrycznych. Dość charakterystyczną cechą dla substancji z tej grupy jest zgłaszana przez licznych użytkowników niechęć do szybkiego ponownego zażycia, co jest tłumaczone zbyt intensywnymi doświadczeniami po spożyciu [7].

Część substancji z tej grupy została opisana w dwóch książkach *Fenetylaminy, które poznałem i pokochałem:*

chemiczna historia miłości oraz *Tryptaminy, które poznałem i pokochałem: Kontynuacja* doktora Alexandra Shulgina z Uniwersytetu Kalifornijskiego w Berkeley. Opisał w nich 234 substancje psychoaktywne, z których wiele przetestował na sobie, uwzględniając własne doświadczenia w treści książek.

W związku z podobieństwem w działaniu poniższych substancji, znacznymi różnicami w budowie chemicznej oraz brakiem wystarczającej liczby rzetelnych i dokładnych danych naukowych na ich temat, autorzy postanowili podzielić kategorię psychodeliki na kilka pomniejszych.

Analogi LSD

Do przykładowych substancji należą ETH-LAD, AL-LAD oraz 1P-LSD. W założeniu nowe lizergamidy miały dawać efekty podobne do pierwowzoru, co według najnowszych doniesień zostało osiągnięte, jednak użytkownicy informują, że są one słabsze w kontekście doznań oraz czasu trwania [18]. Wydają się być stosunkowo bezpieczne w porównaniu z resztą NPS, do tej pory opublikowano jeden przypadek zgonu po zażyciu AL-LAD [19].

Tryptaminy

Do przykładowych substancji należą miprocyne, mupirocyne, DPT, DET. W 2018 roku EMCDDA monitorowało 42 substancje z tej grupy [7]. Pierwowzorem dla tych substancji były prawdopodobnie występująca w grzybach halucynogennych psylocybina oraz dimetylotryptamina (DMT), naturalnie występujący alkaloid w licznych gatunkach roślin oraz w ludzkim organizmie [20, 21].

Psychodeliczne fenyletyloaminy

Do przykładowych substancji należą 2C-B-FLY, DOC, DOB, 25C-NBOMe, bromo-dragonfly. Użytkownicy zgłaszają, że niektóre łączą w sobie działanie halucynogenne z działaniem empatogennym (2C-B-FLY), a inne działaniem halucynogennym z działaniem psychostymulującym trwającym nawet trzy doby [7]. Niektóre są wyjątkowo niebezpieczne — bromo-dragonfly jest silnym, odpornym na metabolizm wątrobowy inhibitorem monoaminoooksydazy wywołującym silną wazokonstrykcję skutkującą martwicą kończyn [22].

Nowe substancje wpływające na przekąźnictwo GABA-ergiczne

Wśród nowych substancji wpływających na przekąźnictwo GABA-ergiczne można wyróżnić dwie grupy najpopularniejszych NPS w Polsce.

Nowe benzodiazepiny

Do tej grupy należą flualprazolam (będący pochodną alprazolamu), klonazolam (będący substancją pokrewną klonazepamowi), etizolam (będący analogiem estazolamu). Substancje te są odnotowywane przez użytkowników

forów internetowych jako mocniejsze od ich pierwowzorów, o większym potencjale uzależniającym, powodujące intensywniejsze objawy odstawienne [7]. W 2018 roku EMCDDA monitorowało 25 substancji z grupy benzodiazepin [5].

Kwas gamma-hydroksymasłowy i gamma-butyrolakton

Kwas gamma-hydroksymasłowy (GHB) oraz gamma-butyrolakton (GBL) są kojarzone głównie jako składniki tak zwanej „pigułki gwałtu”. Gamma-butyrolakton jest prolekiem dla GHB. W połączeniu z alkoholem powodują trwającą kilka godzin amnezję. Obydwie substancje podnoszą stężenie dopaminy oraz aktywują receptory GABA-A i GABA-B [23]. W dawkach uznawanych przez użytkowników jako bezpieczne obydwie substancje dają efekt podobny do zażycia alkoholu [7]. Odstawieniu często towarzyszą lęk i bezsenność, może pojawić się również śpiączka, a zażycie bywa śmiertelne, głównie w połączeniu z innymi substancjami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. Powoduje depresję ośrodka oddechowego [24–26].

Opioidy

Do tej grupy należą: U47700, furanylfentanyl, acetorfin. To pochodne znanych i wykorzystywanych w codziennej praktyce lekarskiej substancji leczniczych, często aktywniejsze w mniejszych dawkach. Efekty zażycia są typowe dla opiatów — sedacja, euforia, depresja ośrodka oddechowego. Charakterystyczne dla zażycia opioidów są szpilkowate źrenice. Problem z nowymi opioidami jest szczególnie widoczny w Ameryce Północnej — w Stanach Zjednoczonych każdego roku odnotowuje się średnio 33 000 zgonów związanych z używaniem opioidów, zarówno tych przepisanych przez lekarza, jak i nielegalnych, co spowodowało wprowadzenie przez rząd federalny i rządy stanowe programów kontrolowania dystrybucji opioidów [27]. W 2018 roku w USA odnotowano ponad 72 000 zgonów z powodu przedawkowania opioidów, a większość tych zgonów była spowodowana podrabianymi substancjami sprowadzonymi z Chin [28]. Zdaniem autorów lekarze w obrębie Unii Europejskiej powinni być świadomi skali problemu w USA, ponieważ do Polski również trafiają substancje z Chin [29]. W 2018 roku EMCDDA monitorowało 52 substancje z grupy opioidów [5].

Dysocjanty

Klasyczną substancją psychoaktywną reprezentującą grupę dysocjantów jest ketamina, antagonistą receptorów NMDA. Użycie dysocjantów ma na celu wywołanie efektów podobnych do ketaminy: anestezję, amnezję, halucynacje, depersonalizację, dysocjację, poczucie „bycia poza ciałem” [7, 30]. Efekty te są osiągnięte w mechanizmie antagonizacji receptora NMDA oraz agonizmu 5-HT_{2A} [31]. Do substancji

z tej grupy zalicza się między innymi 2-fluorodeschloro-ketaminę (2-FDCK), dekstrometorfan (DXM), difenidynę (DND), fencyklidynę (PCP) czy metoksetaminę (MXE). Ciągłe powstają nowe pochodne wymienionych substancji, najnowsze doniesienia z września 2019 roku informują o przypadku zatrucia 3-hydroksyfencyklidyną, która w połączeniu z innymi NPS (m.in. z grupy syntetycznych katynonów) spowodowała hipertermię oraz rabdomiolizę [32].

Inne, rzadziej występujące substancje

Coraz częściej na polskim rynku widoczne są oferty sprzedaży substancji będących pochodnymi aminoreksu, psychostymulantu objętego konwencją o przeciwdziałaniu narkomanii z 1971 roku. Istniejące analogi są jednak legalne, na przykład 4-metyloaminoreks. Substancje z tej grupy wykazują podobieństwo w subiektywnych doznaniach do kokainy i amfetaminy, a ich zażycie może powodować nadciśnienie tętnicze, tachykardię, drgawki, halucynację oraz depresję ośrodkowego układu oddechowego, a w rezultacie śmierć [33].

Benzofurany, do których należą między innymi 6-APB oraz 5-MAPB, powodują efekty analogiczne do MDMA, czyli euforię, stymulację, uczucie jedności ze światem, ale utrzymujące się nawet trzy razy dłużej [34]. Grupa ta w Polsce już praktycznie nie występuje, co w ocenie autorów ma związek z stopniowym zakazywaniem benzofuranów i znikomą aktywnością farmakologiczną najnowszych substancji z tej grupy [7].

Substancje nootropowe, czyli takie, które poprawiają zdolności kognitywne, są powszechnie stosowane w praktyce lekarskiej. Głównym przedstawicielem tej grupy jest piracetam. W sprzedaży internetowej pojawia się dużo nowych substancji nootropowych, takich jak NSI-189 czy agmatyna. Doniesienia naukowe dot. wymienionych substancji są mocno ograniczone, a efekty jednorazowego użycia są często niezauważalne [7]. Możliwe, że niebawem przyjdzie lekarzom mierzyć się z efektami regularnego zażywania tych nieprzebadanych substancji.

Stan prawny w Polsce w 2019 roku

Przez wiele lat kolejne substancje były dopisywane do wykazu środków odurzających i substancji psychotropowych a nowelizacje, które nastąpiły w 2010, 2011 i w 2015 roku, nie nadążały za pojawianiem się nowych substancji na czarnym rynku [35–37]. Proces uzupełniania wykazu o nowe substancje psychoaktywne był czasochłonny [38].

Sytuacja zmieniła się 21 sierpnia 2018 roku, kiedy weszły w życie ustawa z dnia 20 lipca 2018 roku o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawa o Państwowej Inspekcji Sanitarnej (potocznie zwane razem „ustawą o dopalaczach”), zgodnie z którymi wykaz substancji znajduje się w rozporządzeniu Ministra Zdrowia, co znacznie ułatwia wpisanie do niego nowych substancji

psychoaktywnych, głównie poprzez skrócenie czasu trwania dopisywania NPS do listy substancji kontrolowanych [39, 40]. Do czasu wejścia „ustawy o dopalaczach” za posiadanie substancji nieznajdujących się w wykazie środków odurzających i substancji psychotropowych nie groziły konsekwencje prawne, obecnie za posiadanie znacznych ilości nowych substancji psychoaktywnych grożą 3 lata pozbawienia wolności, a za handel nimi 12 lat pozbawienia wolności. Wcześniej osobom handlującym dopalaczami groziły 3 lata pozbawienia wolności. Od 21 sierpnia 2018 roku każda placówka podejrzewająca pacjenta o możliwość zatrucia NPS ma obowiązek zgłosić to do powiatowego inspektora sanitarnego. Utworzony został rejestr zgonów i zatruc, nad którym nadzór sprawuje Główny Inspektorat Sanitarny.

Ustawa ta zrównała *de facto* posiadanie NPS z posiadaniem narkotyków, ponieważ umorzenie postępowania jest możliwe tylko wtedy, gdy posiadacz ma nieznaczny ilość przeznaczoną na użytek własny.

Dyskusja

Liczne doniesienia na temat zatruc NPS są dowodem na to, że stanowią wyzwanie dla psychiatrii. Walka z nadużywaniem NPS w Polsce jest walką nierówną. Przede wszystkim, można mówić o braku doniesień naukowych dotyczących NPS w Polsce i niewielu naukowcach zajmujących się tą dziedziną, co w połączeniu z dynamicznie rozwijającym się handlem NPS za pośrednictwem internetu pogłębia problem [41]. Sprawę dodatkowo utrudnia polskie prawo, które w dalszym ciągu traktuje nadużywanie substancji psychoaktywnych jako problem natury prawnej, a nie zdrowotnej, przez co użytkownicy radzą sobie nawzajem na forach internetowych, by ukrywać fakt zażywania substancji psychoaktywnych przed lekarzem prowadzącym [7]. Interesujące podejścia wobec używania substancji psychoaktywnych wprowadziły dwa kraje Unii Europejskiej, Portugalia i Czechy.

W 2001 roku Portugalia przestała karać pozbawieniem wolności za posiadanie narkotyków. Zamiast tego, wprowadziła kary administracyjne (t.j. prace społeczne oraz nakaz podjęcia terapii uzależnień) za posiadanie ilości nieprzekraczającej zapasowi na 10 dni używania. Jednocześnie, kary za handel narkotykami pozostały niezmienione [42]. Jedenaście lat później, w 2012 roku, odnotowano 60-procentowy wzrost w podejmowaniu terapii uzależnień [43].

Od 1 stycznia 2010 roku Czechy postanowiły nie karać pozbawieniem wolności za posiadanie określonej ilości „klasycznych” narkotyków na własny użytek. Efektem tego, użytkownik może posiadać między innymi do 15 gramów marihuany, do 5 jednostek LSD, do 4 tabletek ekstazy czy też do 2 gramów amfetaminy, a najsurowsza kara, jaka może spotkać osobę posiadającą, to mandat [44]. Jednocześnie, udział innych substancji psychoaktywnych innych

niż klasyczne na czarnym rynku w 2019 roku w Czechach według danych z przyjęć na terapię uzależnień to 16%, a w Polsce 25% [45]. Logiczny wydaje się fakt, że łatwiej mierzyć się z problemem znanym lekarzom od lat. Niewykluczone, że częściowa depenalizacja „klasycznych” narkotyków zniechęci użytkowników do zażywania NPS, ponieważ najczęstszym powodem, dla którego się na to zdecydowali, był brak dostępu do dobrej jakości „klasycznych” narkotyków, takich jak MDMA czy kokaina [46].

W Polsce 88,42% nowo wykrytych NPS stanowią syntetyczne kannabinoide oraz syntetyczne katynony [5]. Biorąc pod uwagę brak dokładnej wiedzy odnośnie do działania farmakodynamicznego zażytej przez pacjenta substancji, warto pamiętać, że lekami z wyboru w opanowaniu działań

niepożądanych mogą być benzodiazepiny oraz leki przeciwpsychotyczne, z których preferowana wydaje się olanzapina [46, 47]. Należy pamiętać, że mogą wystąpić interakcje, dlatego leki te powinny być używane tylko wówczas, gdy na podstawie oceny stanu klinicznego lekarz uzna, że korzyści przewyższają ryzyko.

Pomocnym narzędziem dla każdego lekarza chcącego pogłębić swoją wiedzę z zakresu substancji psychoaktywnych jest PsychonautWiki, internetowa encyklopedia substancji psychoaktywnych, w której informacje oparte są na dowodach naukowych. PsychonautWiki jest dostępna w języku angielskim [48].

Istnieje paląca potrzeba zwiększenia liczby publikacji (w tym polskojęzycznych) na temat NPS.

Abstract

Psychoactive substances have been around for a very long time. In the 1980's, chemical engineers created new psychoactive substances as the answer to worldwide drug prohibition. So far, these legal highs have been proven to be worse than the „classical drugs”. In this article the authors try to present the most important new psychoactive substances including their groups, effects, side effects, mechanism of action, and all of those from view of medical doctor practicing in Poland. The article also presents the problem from the legal point of view and explains the most liberal approaches to illegal drugs in European Union. The need for further research is emerging.

Key words: novel psychoactive substances, new psychoactive substances, synthetic cathinones, cannabinoids

Piśmiennictwo

- Santella, Thomas M., Triggler, D. J. Opium. Facts On File, Incorporated, 2009.
- Donahue M. Earliest evidence for cannabis smoking discovered in ancient tombs. National Geographic. 2019 Jun 12.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. 2009 Annual report: the state of the drugs problem in Europe, emcdda.europa.eu.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Drug Profile of Synthetic Cathinones, emcdda.europa.eu.
- Główny Inspektorat Sanitarny. Raport Głównego Inspektora Sanitarnego – Nowe Narkotyki w Polsce 2017-2018. (Polish).
- Fattore L, Fratta W. Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs. Front Behav Neurosci. 2011; 5: 60, doi: [10.3389/fnbeh.2011.00060](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00060), indexed in Pubmed: [22007163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22007163/).
- Hyperreal.info. www.hyperreal.info.
- Papanti D, Orsolini L, Francesconi G, et al. “Noids” in a nutshell: everything you (don't) want to know about synthetic cannabimimetics. Advances in Dual Diagnosis. 2014; 7(3): 137–148, doi: [10.1108/add-02-2014-0006](https://doi.org/10.1108/add-02-2014-0006).
- Fisar Z. Inhibition of monoamine oxidase activity by cannabinoids. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2010; 381(6): 563–572, doi: [10.1007/s00210-010-0517-6](https://doi.org/10.1007/s00210-010-0517-6), indexed in Pubmed: [20401651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20401651/).
- Yip L, Dart R. Is there something more about synthetic cannabinoids? Forensic Toxicology. 2014; 32(2): 340–341, doi: [10.1007/s11419-013-0224-3](https://doi.org/10.1007/s11419-013-0224-3).
- Papanti D, Schifano F, Botteon G, et al. „Spicephrenia”: a systematic overview of „spice”-related psychopathological issues and a case report. Hum Psychopharmacol. 2013; 28(4): 379–389, doi: [10.1002/hup.2312](https://doi.org/10.1002/hup.2312), indexed in Pubmed: [23881886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23881886/).
- Armstrong F, McCurdy MT, Heavner MS. Synthetic cannabinoid-associated multiple organ failure: case series and literature review. Pharmacotherapy. 2019; 39(4): 508–513, doi: [10.1002/phar.2241](https://doi.org/10.1002/phar.2241), indexed in Pubmed: [30811628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811628/).
- Kraemer M, Boehmer A, Madea B, et al. Death cases involving certain new psychoactive substances: A review of the literature. Forensic Sci Int. 2019; 298: 186–267, doi: [10.1016/j.forsciint.2019.02.021](https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2019.02.021), indexed in Pubmed: [30925344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925344/).
- Simonienko K, Waszkiewicz N, Szulc A. Roślinne środki odurzające - aktualnie obowiązująca lista. Psychiatria Polska. 2013; 47: 499–501.
- Contrucci RR, Brunt TM, Inan F, et al. Synthetic cathinones and their potential interactions with prescription drugs. Ther Drug Monit. 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1097/FTD.0000000000000682](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000682), indexed in Pubmed: [31425490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31425490/).
- Więckiewicz G. Patterns of synthetic ketones use and their impact on depression and oral behaviors. European Psychiatry. 2019; S445–S778, doi: [10.1016/j.eurpsy.2019.01.002](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.01.002).
- Fantegrossi WE, Murnane KS, Reissig CJ. The behavioral pharmacology of hallucinogens. Biochem Pharmacol. 2008; 75(1): 17–33, doi: [10.1016/j.bcp.2007.07.018](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.07.018), indexed in Pubmed: [17977517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17977517/).

18. Coney LD, Maier LJ, Ferris JA, et al. Genie in a blotter: A comparative study of LSD and LSD analogues' effects and user profile. *Hum Psychopharmacol.* 2017; 32(3), doi: [10.1002/hup.2599](https://doi.org/10.1002/hup.2599), indexed in Pubmed: [28517366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28517366/).
19. Blumenberg A, Hendrickson RG. A letter reporting a case of fatal ventricular dysrhythmia associated with the LSD analog AL-LAD. *Clin Toxicol (Phila).* 2019 [Epub ahead of print]: 1–3, doi: [10.1080/15563650.2019.1609685](https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1609685), indexed in Pubmed: [31050301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31050301/).
20. Rodrigues AV, Almeida FJ, Vieira-Coelho MA. Dimethyltryptamine: Endogenous Role and Therapeutic Potential. *J Psychoactive Drugs.* 2019; 51(4): 299–310, doi: [10.1080/02791072.2019.1602291](https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1602291), indexed in Pubmed: [31018803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31018803/).
21. Muttoni S, Ardisino M, John C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *J Affect Disord.* 2019; 258: 11–24, doi: [10.1016/j.jad.2019.07.076](https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.076), indexed in Pubmed: [31382100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31382100/).
22. Noble C, Holm NB, Mardal M, et al. Bromo-dragonfly, a psychoactive benzodifuran, is resistant to hepatic metabolism and potently inhibits monoamine oxidase A. *Toxicol Lett.* 2018; 295: 397–407, doi: [10.1016/j.toxlet.2018.07.018](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.07.018), indexed in Pubmed: [30036687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30036687/).
23. Brennan R, Van Hout MC. Gamma-hydroxybutyrate (GHB): a scoping review of pharmacology, toxicology, motives for use, and user groups. *J Psychoactive Drugs.* 2014; 46(3): 243–251, doi: [10.1080/02791072.2014.921746](https://doi.org/10.1080/02791072.2014.921746), indexed in Pubmed: [25052883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25052883/).
24. Galloway G, Frederick SL, Staggers F. Physical dependence on sodium oxybate. *The Lancet.* 1994; 343(8888): 57, doi: [10.1016/s0140-6736\(94\)90911-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90911-3).
25. Corkery J. The evolution and characteristics of UK deaths involving GHB and its analogues. *Research and Advances in Psychiatry.* 2014.
26. Delic M. Inpatient management of GHB/GBL withdrawal. *Psychiatr Danub.* 2019; 31(Suppl 3): 354–356, indexed in Pubmed: [31488752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488752/).
27. Soelberg C, Brown R, Vivier DDU, et al. The US Opioid Crisis. *Anesthesia & Analgesia.* 2017; 125(5): 1675–1681, doi: [10.1213/ane.0000000000002403](https://doi.org/10.1213/ane.0000000000002403).
28. Opioid crisis fix attracts foreign counterfeit pharmaceutical drugs, *Arizona Capitol Times*, available from: <https://azcapitoltimes.com/news/2019/06/27/opioid-crisis-fix-attracts-foreign-counterfeit-pharmaceutical-drugs/> (22.09.2019).
29. Dopalacze z Chin, sprzedawcy ze Śląska, klient ze Szczecina zmarł, *TVN24*. <https://www.tvn24.pl/katowice,51/dopalacze-z-chin-sprzedawcy-ze-slaska-klient-ze-szczecina-zmarl,853494.html> (22.09.2019).
30. Chen L, Malek T. Follow Me Down the K-hole. *Critical Care Nursing Quarterly.* 2015; 38(2): 211–216, doi: [10.1097/cnq.0000000000000064](https://doi.org/10.1097/cnq.0000000000000064).
31. Waelbers T, Polis I, Vermeire S, et al. 5-HT_{2A} receptors in the feline brain: 123I-5-I-R91150 kinetics and the influence of ketamine measured with micro-SPECT. *J Nucl Med.* 2013; 54(8): 1428–1433, doi: [10.2967/jnumed.112.114637](https://doi.org/10.2967/jnumed.112.114637), indexed in Pubmed: [23819924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23819924/).
32. Dunlop LC, Wood D, Archer J, et al. Severe Toxicity to the New Psychoactive Substances 3-Hydroxyphencyclidine and N-Ethylhexedrone: an Analytically Confirmed Case Report. *J Med Toxicol.* 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s13181-019-00734-x](https://doi.org/10.1007/s13181-019-00734-x), indexed in Pubmed: [31482320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482320/).
33. Maier J, Mayer FP, Brandt SD, et al. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Aminorex Analogues. *ACS Chem Neurosci.* 2018; 9(10): 2484–2502, doi: [10.1021/acscchemneuro.8b00415](https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00415), indexed in Pubmed: [30269490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30269490/).
34. Roque Bravo R, Carmo H, Carvalho F, et al. Benzo fury: A new trend in the drug misuse scene. *J Appl Toxicol.* 2019; 39(8): 1083–1095, doi: [10.1002/jat.3774](https://doi.org/10.1002/jat.3774), indexed in Pubmed: [30723925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30723925/).
35. Ustawa z dnia 10 czerwca 2010 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii (Dz.U. z 2010 r. nr 143, poz. 962).
36. Ustawa z dnia 15 kwietnia 2011 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii (Dz.U. z 2011 r. nr 105, poz. 614).
37. Ustawa z dnia 24 kwietnia 2015 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz niektórych innych ustaw (Dz.U. z 2015 r. poz. 875).
38. Lubecka B, Lubecki M, Pudlo R. „Dopalacze” - co wiemy o nowych substancjach psychoaktywnych? *Psychiatria.* 2018; 15(2): 99–109.
39. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych (Dz.U. z 2018 r. poz. 1591).
40. Ustawa z dnia 20 lipca 2018 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o Państwowej Inspekcji Sanitarnej (Dz.U. z 2018 r. poz. 1490).
41. Deluca P, Davey Z, Corazza O, et al. Identifying emerging trends in recreational drug use; outcomes from the Psychonaut Web Mapping Project. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012; 39(2): 221–226, doi: [10.1016/j.pnpbp.2012.07.011](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.07.011), indexed in Pubmed: [22841965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22841965/).
42. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Drug policy profiles 2011, emcdda.europa.eu.
43. Hughes, Caitlin; Stevens, Alex (December 2007), *The Effects of Decriminalization of Drug Use in Portugal* (PDF), Briefing Paper 14, Oxford: Beckley Foundation, archived from the original (PDF) on 26 April 2015.
44. Government of the Czech Republic. Regulation No. 467/2009 Coll.
45. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Country Drug Report 2019, emcdda.europa.eu.
46. Nelson ME, Bryant SM, Aks SE. Emerging drugs of abuse. *Emerg Med Clin North Am.* 2014; 32(1): 1–28, doi: [10.1016/j.emc.2013.09.001](https://doi.org/10.1016/j.emc.2013.09.001), indexed in Pubmed: [24275167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275167/).
47. Valeriani G, Corazza O, Bersani FS, et al. Olanzapine as the ideal „trip terminator”? Analysis of online reports relating to antipsychotics' use and misuse following occurrence of novel psychoactive substance-related psychotic symptoms. *Hum Psychopharmacol.* 2015; 30(4): 249–254, doi: [10.1002/hup.2431](https://doi.org/10.1002/hup.2431), indexed in Pubmed: [26216558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26216558/).
48. PsychonautWiki.org. https://psychonautwiki.org/wiki/Main_Page.