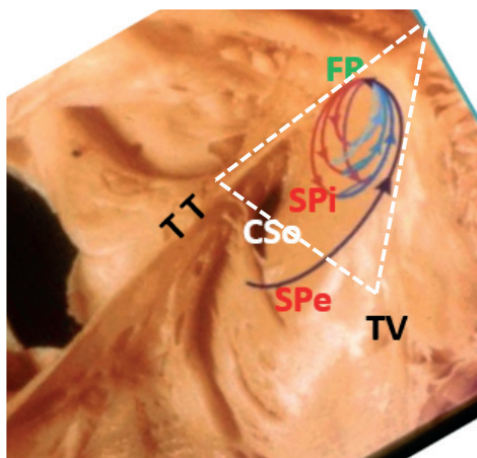


FORUM MEDYCYNY RODZINNEJ



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej



- **Nawrotny częstoskurcz węzłowy — najbardziej zakrecony elektrofizjologicznie wśród częstoskurczy 73**
Edward Koźluk, Agnieszka Piątkowska, Dariusz Rodkiewicz, Przemysław Kwasiborski, Małgorzata Buksińska-Lisik, Artur Mamcarz
- **Leki anorektyczne obecnie stosowane w farmakoterapii otyłości 91**
Jakub Kamiński, Ewa Gibuła-Tarłowska, Jolanta Orzelska-Górka, Ewa Kędzierska
- **Pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane w praktyce lekarza rodzinnego 102**
Waldemar Broła
- **Różnicowanie ostrego udaru niedokrwiennego z przemijającymi napadami niedokrwiennymi w praktyce lekarza rodzinnego 110**
Jacek Gozdalski, Dariusz Gąsecki

PATRONAT MEDIALNY

**ACTA
ANGIOLOGICA**

tvmed

ORGANIZATOR



PARTNER



XI Konferencja

Postępy Terapii Przeciwnkrzepliwej i Przeciwpłytkowej

Konferencja hybrydowa

Warszawa

18–19 listopada 2022 roku

Kontakt:

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

www.ptpip.viamedica.pl



22-5420.001.011

Konferencja hybrydowa jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).

FORUM MEDYCyny RODZINNEJ



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA MEDYCyny RODZINNEJ

Patronat Polskie Towarzystwo Lekarskie

www.journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej

Redaktor Naczelny: Prof. dr hab. n. med. Janusz Siebert (Gdańsk)

Zastępca Redaktora Naczelnego: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński (Lublin)

Rada Naukowa:

Prof. dr hab. n. med. Aleksander Araszkiwicz (Bydgoszcz)
Prof. dr hab. n. med. Anna Balcerska (Gdańsk)
Dr hab. n. med. Krzysztof Buczkowski, prof. UMK (Bydgoszcz)
Prof. dr hab. n. med. Sławomir Chlabcz (Białystok)
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki (Kraków)
Prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak (Zabrze)
Płk prof. dr hab. n. med. Krzysztof Korzeniewski (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Landowski (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Walenty Nyka (Gdańsk)

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opala (Katowice)
Dr hab. n. med. Anna Posadzy-Mańczyńska (Poznań)
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Raczak (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Janusz Schabowski (Lublin)
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski (Poznań)
Prof. dr hab. n. med. Krystyna de Walden-Galuszko (Gdańsk)
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek (Katowice)
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Woy-Wojciechowski (Warszawa)
Andrzej Zarowski, MD, PhD (Antwerpia)

Redaktor prowadzący:

Kamila Reclaw (Gdańsk)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji.

Forum Medycyny Rodzinnej (ISSN 1897–3590, e-ISSN 1897–7839) jest czasopismem wydawanym sześć 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; <https://www.viamedica.pl/>
Wersja elektroniczna czasopisma znajduje się na stronie:
https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej

Adres Redakcji:

Redakcja „Forum Medycyny Rodzinnej”
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej GUMed
Międzyuczelniane Uniwersyteckie Centrum Kardiologii
ul. Dębinki 2, 80–211 Gdańsk
tel.: 58 349 15 75, tel./faks: 58 349 15 76
e-mail: kmr@gumed.edu.pl

Prenumerata: Odbiorcy indywidualni: prenumerata on-line: 120 zł. Instytucje: prenumerata on-line: 240 zł.
Zamówienia drogą elektroniczną: https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/user/subscriptions

Reklamy: należy kontaktować się z Działem Sprzedaży VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, tel.: 58 320 94 94; e-mail: dsk@viamedica.pl
Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

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.

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/about/legalNote
Czasopismo jest indeksowane w bazie *Index Copernicus* (68,43) i MEIN (40).



21-0514.003.001

Zasady edycji i informacje dla autorów zamieszczono na stronie https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej

Ilustracja na okładce: Model nawrotnego częstoskurczu węzłowego w kształcie cyfry 9

VIII Konferencja hybrydowa

Postępy w diabetologii 2022

Kraków,
28–29 października 2022 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Maciej Małecki

Szczegółowe informacje i bezpłatna rejestracja na stronie:

www.postepywdiabeto.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PARTNER



PATRONAT MEDIALNY

tvmed



22-8409.001.011

Konferencja hybrydowa jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).



Spis treści

INTERESUJĄCE PRZYPADKI KLINICZNE

Nawrotny częstoskurcz węzłowy — najbardziej zakręcony elektrofizjologicznie wśród częstoskurczy

Atrioventricular nodal reentrant tachycardia: the most electrophysiologically unpredictable tachycardia

Edward Koźluk, Agnieszka Piątkowska, Dariusz Rodkiewicz, Przemysław Kwasiborski, Małgorzata Buksińska-Lisik, Artur Mamcarz73

WYBRANE PROBLEMY KLINICZNE

Leki anorektyczne obecnie stosowane w farmakoterapii otyłości

Anorexic drugs in the pharmacotherapy of obesity

Jakub Kamiński, Ewa Gibuła-Tarłowska, Jolanta Orzelska-Górka, Ewa Kędzierska91

PRAKTYKA LEKARZA RODZINNEGO

Pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane w praktyce lekarza rodzinnego

Anticholinergic syndrome in care of an elderly patient in primary health care

Waldemar Broła 102

Różnicowanie ostrego udaru niedokrwiennego z przemijającymi napadami niedokrwiennymi w praktyce lekarza rodzinnego

Differentiation of acute ischemic stroke from transient ischemic attacks in a family doctor's practice

Jacek Gozdalski, Dariusz Gąsecki 110

KONFERENCJA HYBRYDOWA

VIII Krajowe Spotkania Reumatologiczne 2022



Bielsko-Biała
20–22 października 2022 roku

www.ksr2022.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



PATRONAT



21-0669.001.011

Konferencja jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi – podstawa prawna: ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 944).



**Prof. dr hab. n. med.
Janusz Siebert**
Redaktor naczelny

Drodzy Czytelnicy,

kolejne, wakacyjne wydanie „Forum Medycyny Rodzinnej” zawiera bardzo interesujące opracowania medyczne. Zespół dr. hab. n. med. Edwarda Koźluka, w ramach cyklu kardiologicznego, przedstawia opracowanie pt.: „Nawrotny częstoskurcz węzłowy — najbardziej zakręcony elektrofizjologicznie wśród częstoskurczy”. Rysuje budowę łącza przedsionkowo-komorowego, mechanizm częstoskurczu w postaci typowej, atypowe postacie nawrotnego częstoskurczu węzłowego. Prezentuje metodę leczenia za pomocą ablacji oraz leczenie farmakologiczne w wybranych przypadkach.

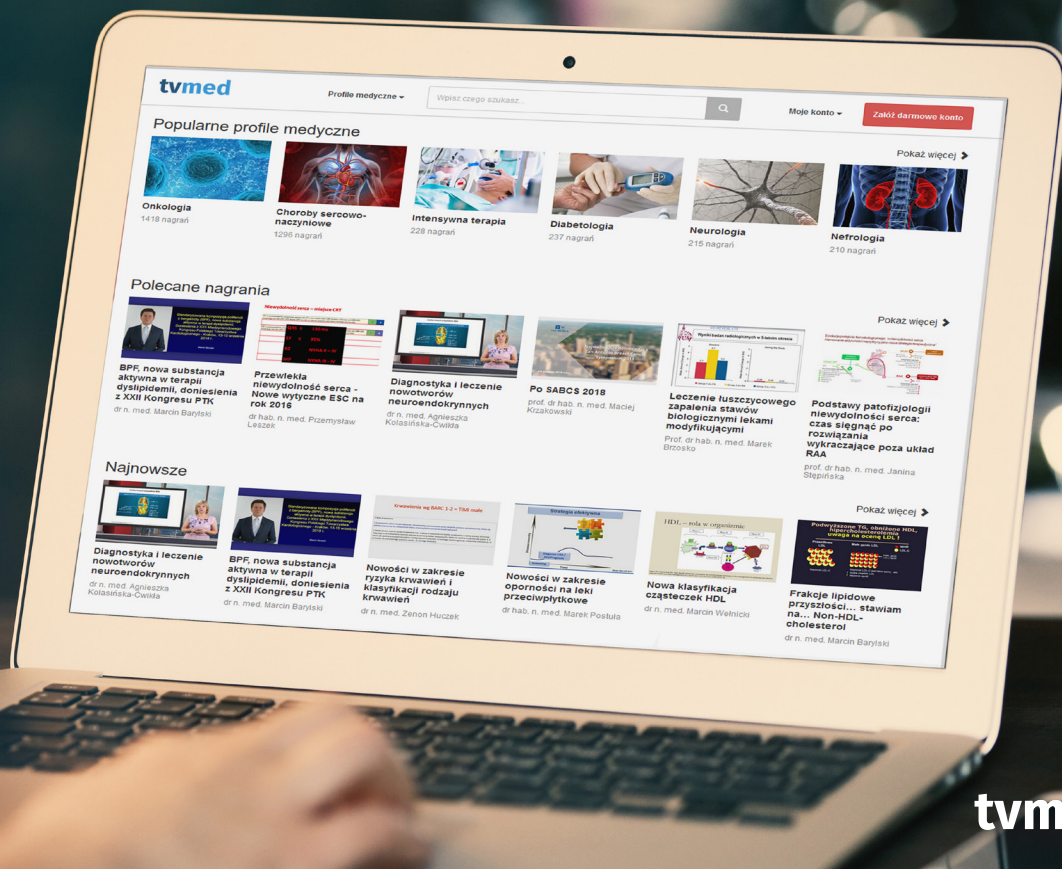
Otyłość jest problemem społecznym o ogromnych implikacjach zdrowotnych. Liczne programy walki z otyłością nie przyniosły istotnych efektów w obserwacjach wieloletnich. Bardzo interesujący jest artykuł o leczeniu anorektycznym w otyłości. Być może opinia Autorów będzie pomocna w praktyce dnia codziennego.

Dwa kolejne opracowania dotyczą problemów neurologicznych.

Pan Waldemar Broła, neurolog, profesor *Collegium Medicum*, UJ w Kielcach omawia „Pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane w praktyce lekarza rodzinnego”. Diagnostyka i leczenie zaburzeń występujących w tej przypadłości ulega istotnym zmianom. Brakowało tak precyzyjnego opracowania napisanego przystępnym językiem.

Kolejna praca pochodzi z Katedry Neurologii, Kliniki Neurologii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Porusza często występujący problem różnicowania ostrego udaru niedokrwiennego z przemijającymi napadami niedokrwiennymi (TIA) w praktyce lekarza rodzinnego. Zespół pod kierunkiem dr. hab. n. med. Dariusza Gąseckiego ma ogromne doświadczenie i wiedzę o tym zagadnieniu. Sądzę, że przestudiowanie tego opracowania jest obowiązkowe dla każdego lekarza POZ.

Życzę zajmującej lektury.



tvmed | OGLĄDAJ
TERAZ

MULTIMEDIALNA PLATFORMA WIEDZY MEDYCZNEJ

tvmed

- Ponad 5000 wyemitowanych nagrań
- Ponad 300 transmitowanych konferencji
- Ponad 2000 współpracujących z nami specjalistów
- Ponad 1600 godzin materiałów wideo

Dostęp do najlepszej wiedzy medycznej
w ramach jednej prostej opłaty.
Warto skorzystać już dziś!

www.tvmed.pl

Nawrotny częstoskurcz węzłowy — najbardziej zakrecony elektrofizjologicznie wśród częstoskurczy

Atrioventricular nodal reentrant tachycardia: the most electrophysiologically unpredictable tachycardia

Edward Koźluk^{1, 2},
Agnieszka Piątkowska^{3, 1, 2},
Dariusz Rodkiewicz^{1, 2},
Przemysław Kwasiborski²,
Małgorzata Buksińska-Lisik⁴,
Artur Mamcarz⁴

¹I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Odział Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Międzyzleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie

³Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁴III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Prezentujemy złożone zagadnienie nawrotnego częstoskurczu węzłowego. W ujęciu historycznym prezentujemy drogę zrozumienia budowy łączy przedsionkowo-komorowego i powiązanie z tym mechanizmem tego częstoskurczu w postaci typowej, która doprowadziła do bardzo wysokiej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia inwazyjnego metodą przeznaczeniowej ablacji. W chwili obecnej leczenie farmakologiczne zarezerwowane jest dla pacjentów, u których nie można wykonać tego zabiegu. W dalszej części omawiamy atypowe postaci nawrotnego częstoskurczu węzłowego, które potrafią imitować inne zaburzenia rytmu. Prezentujemy też, związane z dualizmem przewodzenia w łączy przedsionkowo-komorowym częstoskurcz z przewodzenia 1:2. Całość ilustrowamy opisem przypadku pacjentki poddanej ablacji nawrotnego częstoskurczu węzłowego.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, tom 16, nr 3, 73–90

Słowa kluczowe: nawrotny częstoskurcz węzłowy, częstoskurcz z długim odstępem RP¹, ablacja, łączy przedsionkowo-komorowe

ABSTRACT

We present the complex problem of the atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Historically, we present a way to understand the structure of the atrioventricular junction and the related mechanism of this tachycardia in its typical form, which has led to a very high efficiency and safety of invasive treatment with catheter ablation. Currently, pharmacological treatment is reserved for patients who cannot undergo this procedure. The following section discusses atypical forms of atrioventricular nodal reentrant tachycardia that can mimic other arrhythmias. We also present the 1:2 conduction tachycardia related to conduction duality in the atrioventricular junction. The article is illustrated

Adres do korespondencji:

Edward Koźluk
Odział Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Międzyzleski Szpital Specjalistyczny
ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa
e-mail: elektrofizjologia@mssw.pl

by a case report of a patient undergoing ablation of typical atrioventricular nodal reentrant tachycardia.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, vol 16, no 3, 73–90

Key words: atrioventricular nodal reentrant tachycardia, long RP' tachycardia, ablation, atrio-ventricular junction

*Kręć się, kręć wrzeciono,
Wić się tobie, wić!
Ta pamięta lepiej,
Czyja dłuższa nić!
...*

*Kręć się, kręć wrzeciono,
Pryśła wątła nić!
Wstydem dziewczę płonie,
Wstydz się, dziewczę, wstydz!
Jan Czeczot (1846) / melodia
— Stanisław Moniuszko*

Ostatni refren piosenki może się kojarzyć z ablacją. A czemu dziewczę? Bo nawrotny częstoskurcz węzłowy (AVNRT, *atrioventricular nodal reentrant tachycardia*) występuje kilkakrotnie częściej u kobiet (zazwyczaj młodych, wszak innych nie ma) niż u mężczyzn [1]. Jest to jednocześnie najczęstszy miarowy (choć nie zawsze) częstoskurcz z wąskimi zespołami QRS [1]. Kryteria diagnostyczne dla typowej formy częstoskurczu przedstawiono w tabeli 1.

JAK TO Z TYPOWYM AVNRT BYŁO?

Historia tego częstoskurczu zaczyna się w 1926 roku, kiedy David Sherf i Charles Shookolf opisali „pobudzenia nawrotne” — *umkehr extrasystoles (reciprocating beat)* [2]. Opierając się na modelu „reentry” George’a Alpha Minesa [3], którego historię opisywaliśmy w poprzednim artykule [4],

za ich mechanizm uznali oni czynnościowe, podłużne „rozszczepienie” łąca przedsionkowo-komorowego [2]. Dopiero w 1943 roku Barker, Wilson i Johnston zasugerowali, że w napadowym częstoskurczu nadkomorowym pętla krążącego pobudzenia (reentry) może obejmować węzeł przedsionkowo-komorowy [5]. Po kolejnych 13 latach Moe, Preston i Burlington jako pierwsi wykazali na psach podwójny tor przewodzenia przez węzeł przedsionkowo-komorowy (tzw. dualizm w łącu przedsionkowo-komorowym) [6]. W 1966 roku koncepcja ta została potwierdzona mikroelektrodowymi badaniami układu przewodzącego królika przez Mendeza i wspomnianego już Moe [7]. Drogę o wolnym przewodzeniu i krótszym okresie refrakcji określili jako „alfa” (w czasie typowego częstoskurczu węzłowego przewodzi ona w kierunku zstępującym), drogę o szybkim przewo-

Tabela 1. Kryteria ułatwiające rozpoznanie typowego nawrotnego częstoskurczu węzłowego (pojedyncze kryterium jest zwodnicze)

W zapisie EKG (zwykle długotrwałym) wejście częstoskurczu związane z nagłym wydłużeniem odstępu PR

EKG: częstoskurcz z wąskimi zespołami QRS z załamkami P ukrytymi w zespołach QRS (często są niewidoczne lub nieznacznie modyfikują zespoły QRS względem rytmu zatokowego: pojawiają się załamki „pseudo-Q lub pseudo-S, czasem inne zazębienia w obrębie zespołów QRS)

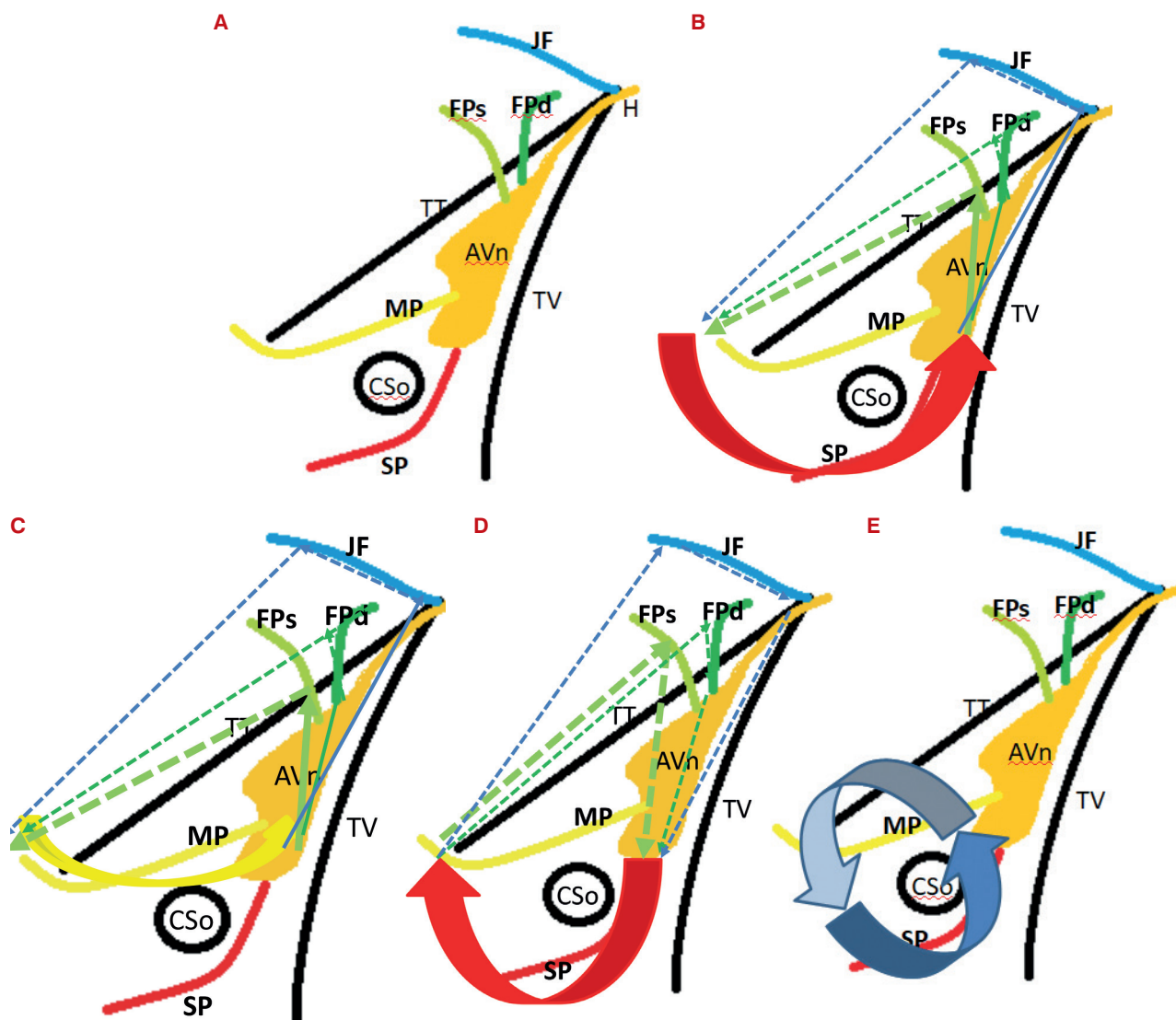
Młoda kobieta

Uczucie pulsowania żył szyjnych

Wrażliwość na manewry pobudzające nerw błędny i na adenozyne

Na czerwono zaznaczono kryteria pewniejsze, choć trudniejsze do uzyskania

Nawrotny częstoskurcz węzłowy jest najczęstszym miarowym częstoskurczem z wąskimi zespołami QRS



Rycina 1 A. Model dróg doprowadzających do węzła przedsionkowo-komorowego w aspekcie powstawania nawrotnych częstoskurczów węzłowych; **B.** Model typowych nawrotnych częstoskurczów węzłowych przewodzonych w kierunku zstępującym do części zbitej węzła drogą wolną utworzoną przez komórki przejściowe tylne warstwy powierzchniowej (grupa podujściowa) [17]. Widoczne są trzy możliwe pętle reentry z wykorzystaniem tej jednej drogi wolnej (oznaczonej czerwoną grubą strzałką). Od części zbitej węzła przedsionkowo-komorowego do przedsionka aktywacja wraca drogą szybką, którą mogą stanowić komórki przejściowe przednie powierzchniowe (cienka jasnozielona ciągła strzałka), komórki przejściowe przednie głębokie kierujące się w kierunku lewego przedsionka (strzałka ciągła ciemnozielona) lub komórki ostatnie/włókna Jamesa łączące dystalną część węzła przedsionkowo-komorowego lub pęczek przenikający z przedsionkiem (niebieska ciągła strzałka). Komórkami mięśnia prawego przedsionka w rejonie trójkąta Kocha (tzw. strefa przedwęzłowa) [17] aktywacja wraca do drogi wolnej zamykając pętlę reentry (strzałki przerywane w kolorach odpowiadających drogom szybkim). Ablacja drogi wolnej na poziomie ujścia zatoki wieńcowej lub nieco poniżej jest skuteczna we wszystkich rodzajach tego częstoskurczu. Tło dla przedstawionych pętli reentry stanowi model opisany na rycinie 1A; Rycina 1C. Modele typowych nawrotnych częstoskurczów węzłowych z przewodzeniem zstępującym drogą pośrednią (gdy nie ma drogi z ryc.1B można ją określać terminem drogi wolnej) utworzoną przez komórki przejściowe tylne warstwy głębokiej (nadujściowe). Widoczne są trzy możliwe pętle reentry z wykorzystaniem tej jednej drogi wolnej/pośredniej (oznaczonej żółtą grubą strzałką). Dalszy przebieg aktywacji w pętli reentry jak na ryc.1B; **D.** Model atypowych nawrotnych częstoskurczów węzłowych typu szybka/wolna (fast/slow) w których aktywacja w kierunku zstępującym odbywa się jedną z opisanych na ryc.1B dróg szybkich a wraca do przedsionka drogą wolną utworzoną przez komórki przejściowe tylne powierzchniowe. Krążenie fali aktywacji odbywa się po tych samych pętlach co na ryc. 1B, tylko w przeciwnym kierunku. Analogicznie może powstać atypowy częstoskurcz węzłowy wykorzystujący drogę pośrednią (pętla taka sama jak na ryc. 1C, tylko krążenie w przeciwnym kierunku — dlatego nie wykonywalno kolejnej ryciny); **E.** Model atypowego nawrotnego częstoskurczu węzłowego typu wolna/wolna (slow/slow) lub wolna/pośrednia (slow/middle) (w zależności od szybkości przewodzenia w drodze pośredniej). Na przedstawionej pętli aktywacja w kierunku zstępującym (do części zbitej węzła przedsionkowo-komorowego) dociera drogą wolną utworzoną przez komórki przejściowe tylne warstwy powierzchniowej (ciemnoniebieska strzałka), wraca do przedsionka drogą pośrednią (czasem może to być druga droga wolna) utworzoną z komórek przejściowych tylnych warstwy głębokiej (jasnoniebieska strzałka). Możliwe jest krążenie aktywacji po tej samej pętli w kierunku przeciwnym. AVn — część zbita węzła przedsionkowo-komorowego. CSo — ujście zatoki wieńcowej (podstawa trójkąta Kocha), FPd — droga szybka węzłowa tworzona przez komórki przejściowe przednie głębokie (przedłużenie lewopredsionkowe), FPs — droga szybka węzłowa tworzona przez komórki przejściowe przednie powierzchniowe, H — pęczek przenikający (Hisa), JF — komórki ostatnie/włókna Jamesa — połączenia przedsionkowo-węzłowe/pęczkowe, MP — pośrednia droga węzłowa utworzona przez komórki przejściowe tylne głębokie, SP — droga wolna węzłowa utworzona przez komórki przejściowe tylne powierzchniowe, TT — ścięgno Todara (jedno z ramion trójkąta Kocha), TV — przyczep płata przegrodowego zastawki trójdzielnej (drugie z ramion trójkąta Kocha)

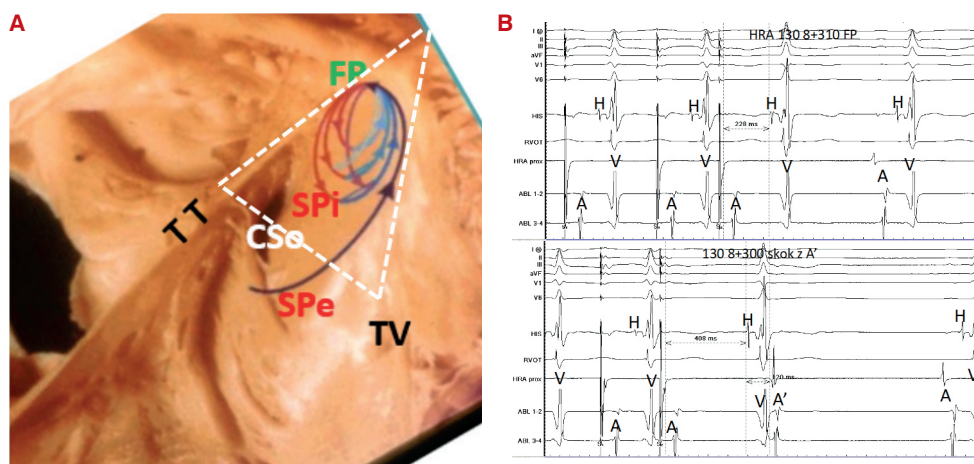


**Jak wszystkie
częstoskurcze
o mechanizmie reentry
obejmującym węzeł
przedsionkowo-komorowy
nawrotny częstoskurcz
węzłowy zazwyczaj jest
wrażliwy na adenozyne**

dzieniu i dłuższym okresie refrakcji określili jako „beta” (w czasie częstoskurczu przewodzi w kierunku wstecznym). W 1973 roku Denes i wsp. potwierdzili powyższe obserwacje podczas badań elektrofizjologicznych u ludzi (pacjenci z nawrotnym częstoskurczem węzłowym) [8]. W ten sposób wyłonił się **klasyczny model typowego nawrotnego częstoskurczu węzłowego**. Powstaje on, gdy przedczesne pobudzenie przedsionkowe trafi na okres refrakcji drogi szybkiej i fala aktywacji szerzy się tylko drogą wolną węzłową. Ze względu na znacznie wolniejsze przewodzenie dociera ona do dystalnego bieguna drogi szybkiej, gdy jej refrakcja jest już zakończona. Dlatego zostaje ona przewodzona nie tylko do pęczka Hisa i komór, ale również (wstecznie) drogą szybką do przedsionka. W ten sposób dociera do drogi wolnej, zamykając pętlę reentry. Wiele kontrowersji budziło położenie dróg

wolnej i szybkiej. W początkowych modelach lokalizowano je w obrębie węzła przedsionkowo-komorowego, a częstoskurcz węzłowy leczono wytworzeniem bloku całkowitego.

By w sposób zrozumiały pójść dalej, musimy na chwilę cofnąć się w czasie i uczynić małą (?) dygresję na temat budowy i topografii łączy przedsionkowo-komorowego. Podstawowym elementem topografii łączy przedsionkowo-komorowego jest trójkąt po raz pierwszy opisany przez Waltera Kocha [9]. Jego ramiona stanowią: przyczep płatką przegrodowego zastawki trójdzielnej i ścięgno Todara (struktura łącznotkankowa biegnąca od trójkąta włóknistego prawego do zastawki żyły głównej dolnej). Podstawą jest linia łącząca te ramiona na poziomie ujścia zatoki wieńcowej (ryc. 1A i 2A). Operacje wykonywane poza trójkątem Kocha nie narażają pacjenta na blok przedsionkowo-komorowy, ponieważ



Rycina 2 A. Model nawrotnego częstoskurczu węzłowego w kształcie cyfry 9, w którym droga wolna podczas wejścia częstoskurczu jest inna niż droga wolna odpowiedzialna za podtrzymywanie częstoskurczu. W tym przypadku częstoskurcz rozpoczyna się wykorzystując przewodzenie przez komórki przejściowe tylne warstwy powierzchniowej, zaś za podtrzymywanie częstoskurczu odpowiadają komórki przejściowe tylne warstwy głębokiej. W tej grupie pacjentów zazwyczaj odstęp AH podczas pierwszego nawrotu jest dłuższy niż w czasie częstoskurczu. Według tego modelu po ablacji drogi wolnej wewnętrznej możliwe jest nadal przewodzenie drogą wolną zewnętrzną (będziemy nadal obserwować skok w stymulacyjnej krzywej przewodzenia i może występować pojedynczy nawrót węzłowy — aktywacja z przedsionka dociera do części zbitej węzła przedsionkowo-komorowego drogą wolną zewnętrzną i wraca do przedsionka jedną z dróg szybkich. Z powodu ablacji drogi wolnej wewnętrznej nie dochodzi jednak do częstoskurczu). Pojedynczy nawrót węzłowy po ablacji drogi wolnej jest dopuszczalny i nie wiąże się z podwyższonym ryzykiem nawrotu częstoskurczu [10, 11]; **B.** Pojedynczy nawrót węzłowy w kontrolnym badaniu elektrofizjologicznym po ablacji drogi wolnej. Górny panel stymulacja programowana 130 8+1 ze sprzężeniem impulsu dodatkowego 310 ms. Przewodzenie odbywa się drogą szybką (pośrednią?) węzłową z odstępem AH 228 ms **Panel dolny:** po skróceniu sprzężenia impulsu dodatkowego do 300 ms odstęp AH wydłużył się do 410 ms (o 182 ms), co spowodowane jest wystąpieniem refrakcji drogi szybkiej (pośredniej?) i przewodzenia aktywacji wyłącznie drogą wolną. Aktywacja wraca do przedsionka drogą szybką (pośrednią), jednak nie dochodzi do zamknięcia pętli reentry i wyzwolenia częstoskurczu

węzeł przedsionkowo-komorowy leży w jego centralnej części, a w okolicy wierzchołka formuje się pęczek przenikający [12]. Zasada ta została podważona przez Beckera, który w 1997 przedstawił podczas XIX Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) kazuistyczne badanie histopatologiczne, w którym część zbita węzła przedsionkowo-komorowego rozciągała się wyraźnie poza ujście zatoki wieńcowej [12].

Pierwszej trójwymiarowej rekonstrukcji węzła przedsionkowo-komorowego dokonali w 1967 roku Truex i Smythe [13]. Na tej podstawie, dopiero w 1973 roku Hecht i wsp. [14] wprowadzili termin łączy przedsionkowo-komorowego (którego w licznych opracowaniach używa się również w odniesieniu do prac z początku XX wieku). W skład łączy przedsionkowo-komorowego wliczono dostępy do węzła przedsionkowo-komorowego, węzeł przedsionkowo-komorowy, część przenikającą i część dzielącą się pęczka Hisa. Dalsze odcinki układu przewodzącego stanowiły już tkankę podłączową. Model powstał na podstawie danych klinicznych i elektrofizjologicznych. Jego słabością było nieuwzględnienie budowy histologicznej. Dwa lata później Robert Anderson, Anton Becker i wsp. usunęli tę niedoskonałość [15]. Oceniając na podstawie badań histologicznych morfologię i wzajemne położenie różnych typów komórek wyróżnili oni cztery strefy łączy przedsionkowo-komorowego: 1) strefę komórek przejściowych (*transitional cell zone*); 2) zwartą strefę węzła przedsionkowo-komorowego (*compact a-v node = compact zone*); 3) pęczek przenikający (*penetrating bundle*) i 4) pęczek dzielący się (*branching bundle*) [15]. Komórki strefy przejściowej są małe, układają się w cienkie wiązki otoczone tkanką łączną i tworzą szczelny płaszcz wokół strefy zwartej węzła przedsionkowo-komorowego, uniemożliwiając bezpośredni kontakt węzła z komórkami mięśniowymi. Układają się one w wiązki stanowiące jednocześnie drogi wejścia impul-

su elektrycznego z przedsionka do strefy zwartej węzła przedsionkowo-komorowego [15]. W modelu Hechta były to wiązki: górna, środkowa i dolna [14]. Anderson i Becker wyróżniają wiązkę powierzchowną (do przodu od strefy zwartej), głęboką (od strony lewego przedsionka) i tylną (poniżej lub na poziomie ujścia zatoki wieńcowej) [15]. Z kolei Koźłowski i wsp. [16] dzielą komórki przejściowe na grupy przednią i tylną, w każdej z nich wyróżniając warstwy powierzchowną i głęboką. Istnienie trzech lub czterech dróg wejścia fali aktywacji do strefy zwartej ogrywa kluczową rolę w powstawaniu pętli reentry w rejonie łączy przedsionkowo-komorowego (ryc. 1) [16]. Można tu również dołączyć opisywane przez Koźłowskiego i wsp. [18] tak zwane „komórki ostatnie”, które mogą odpowiadać włóknom opisanym przez Jamesa [19]. Komórki strefy zwartej są mniejsze od komórek mięśnia przedsionków, mają kształt gwiazdzisty i tworzą między sobą liczne połączenia. Zazwyczaj stwierdza się istnienie dwóch wiązek: większej układającej się wzdłuż pierścienia trójdzielonego i mniejszej, układającej się w kierunku pierścienia mitralnego [15]. Miejsce, gdzie węzeł wnika w trójkąt włóknisty prawy (wierzchołek trójkąta Kocha) określa granicę pomiędzy węzłem zwartym a pęczkiem przenikającym [15]. Pokrywa go otoczka łącznotkankowa, która uniemożliwia rozprzestrzenianie się aktywacji na otaczający mięsień. Poniżej pęczka przenikającego Hecht wyróżnił pęczek dzielący się. W badaniach histologicznych pod egidą Andersona [20] i Koźłowskiego [21] strukturę powyższą można wyróżnić jedynie w kilku procentach serc (głównie płodowych). Pęczek dzielący się nie wykazuje różnic w budowie histologicznej w stosunku do pęczka przenikającego (różnicuje je jedynie stosunek do trójkąta włóknistego prawego). Z tego względu Anderson i Becker, w przeciwieństwie do Hechta, włączyli ten odcinek do łączy przedsionkowo-komorowego, a nie do dystalnego układu przewodzącego (rejon podłączowy). Jest to najistotniejsza różnica



**Jednym
z charakterystycznych
objawów częstoskurczu
węzłowego jest silne
pulsowanie żył szyjnych**



Wśród częstoskurczów z wąskimi zespołami QRS AVNRT jest tym, w którym najczęściej nie udaje się zidentyfikować załamka P w powierzchniowym EKG

między tymi modelami i podkreśla ona niepełną zgodność między obrazem strukturalnym i czynnościowym łączy przedsionkowo-komorowego [10].

Wracamy do elektrofizjologicznej rzeczywistości. Przełomowym wydarzeniem w rozumieniu nawrotnego częstoskurczu węzłowego było przypadkowe wyleczenie pacjenta, u którego podczas operacji mającej zniszczyć węzeł przedsionkowo-komorowy częstoskurcz trwale ustąpił, a przewodzenie przedsionkowo-komorowe pozostało prawidłowe [22]. Operacją tę udowodniono, że możliwe jest przerwanie pętli reentry odpowiedzialnej za nawrotny częstoskurcz węzłowy z zachowaniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W roku 1982 zespół Jamesa L. Coxa wprowadził skuteczną technikę operacyjnego leczenia nawrotnego częstoskurczu węzłowego za pomocą krioblacji drogi wolnej sondą o średnicy 3 mm [23]. Mapowanie śródoperacyjne pozwoliło na bardziej precyzyjne zlokalizowanie drogi wolnej i szybkiej [24]. Wykazano, że drogi wolna i szybka znajdują się nie w obrębie węzła przedsionkowo-komorowego, jak zakładał pierwotny model, a w obrębie trójkąta Kocha (w obrębie komórek przejściowych). Węzeł przedsionkowo-komorowy stanowi jedynie jedno z ogniw pętli reentry. Droga szybka (przewodząca wstecznie podczas częstoskurczu) zlokalizowana została wzdłuż przyśrodkowej części ścięgna Todara w pobliżu trójkąta włóknistego prawego (wiązka powierzchowna/przednia komórek przejściowych lub „komórki ostatnie”), drogę wolną (przewodząca w kierunku zstępującym podczas częstoskurczu) zlokalizowano w pobliżu ujścia zatoki wieńcowej (grupa tylna komórek przejściowych). Potwierdzeniem tych lokalizacji stała się wysoka skuteczność przezskórnych wybiórczych ablacji prądem RF zapoczątkowanych przez Borggreffe i Breithardta (droga szybka węzłowa — 1987) [25] i Jackmana (droga wolna węzłowa — 1990) [26]. W Polsce pierwsze

zabiegi ablacji drogi wolnej wykonał zespół profesora Franciszka Walczaka w 1992 roku [27] (o czym pisaliśmy niedawno na łamach „Forum Medycyny Rodzinnej” [28]). Orędownikiem ablacji drogi szybkiej w Polsce przez długie lata był Andrzej Stanke [29]. Zdarza się nietypowe położenie dróg wolnej i szybkiej [30–32]. Zwykle powoduje to zniszczenie podczas ablacji innej drogi niż pierwotnie zakładano, rzadko może być przyczyną powikłania w postaci zaawansowanego bloku przedsionkowo-komorowego [32].

W okresie krzywej uczenia ryzyko zaawansowanego bloku przedsionkowo-komorowego podczas ablacji drogi szybkiej wynosi 8–10%, podczas ablacji drogi wolnej 1–2%. W doświadczonych rękach ryzyko to się wyrównuje i jest wyraźnie niższe (nie więcej niż 0,5%). Dlatego dyskusję, którą drogę poddawać ablacji, zakończono konkluzją — „tą, którą lepiej umiemy”. Ze względu na krzywą uczenia większość operatorów obecnie wykonuje ablację drogi wolnej.

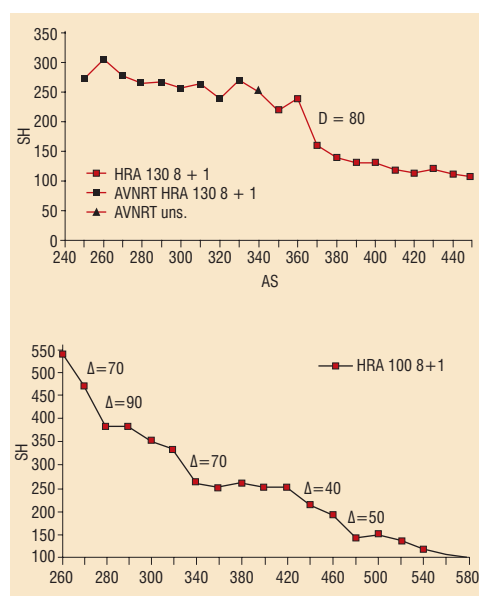
Można zatem przyjąć, że pod koniec lat 90. XX wieku ustalono model typowego nawrotnego częstoskurczu węzłowego i ustalono standard jego leczenia. Model ten podsumowano na rycinach 1B i 1C. Dotyczy on prawie 90% pacjentów z AVNRT.

Ponieważ nie wykazano różnic w budowie morfologicznej ani histologicznej łączy przedsionkowo-komorowego pomiędzy osobami zdrowymi i z częstoskurczem węzłowym, pojawiło się pytanie, czy drogi wolna i szybka posiadają wszyscy, czy tylko osoby z częstoskurczem [33]. Wyniki badań na zwierzętach [6, 34] oraz rejestracja potencjału drogi wolnej u zdrowych pod tym kątem pacjentów [35] wykazały, że drogi wolna i szybka w łączy przedsionkowo-komorowym występują również u zdrowych. Patologia polega na zbyt długim okresie refrakcji drogi o szybkim przewodzeniu, przy krótszym okresie refrakcji drogi o wolnym przewodzeniu. Tylko u takich osób można wykazać podwójny (lub więcej) tor przewodzenia w łączy przedsionkowo-

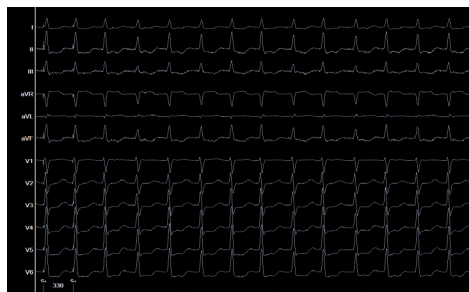
-komorowym (ryc. 3), a u wielu z nich wywołać również typowy nawrotny częstoskurcz węzłowy (ryc. 4) [35].

ATYPOWE AVNRT — ELEKTROFIZJOLOGICZNY ODPOWIEDNIK FIZYKI KWANTOWEJ

Skąd ten przewrotny podtytuł? Zarówno w fizyce kwantowej, jak i w elektrofizjologii nawrotnego częstoskurczu węzłowego natura przewyższa naszą wyobraźnię. Najprostszą



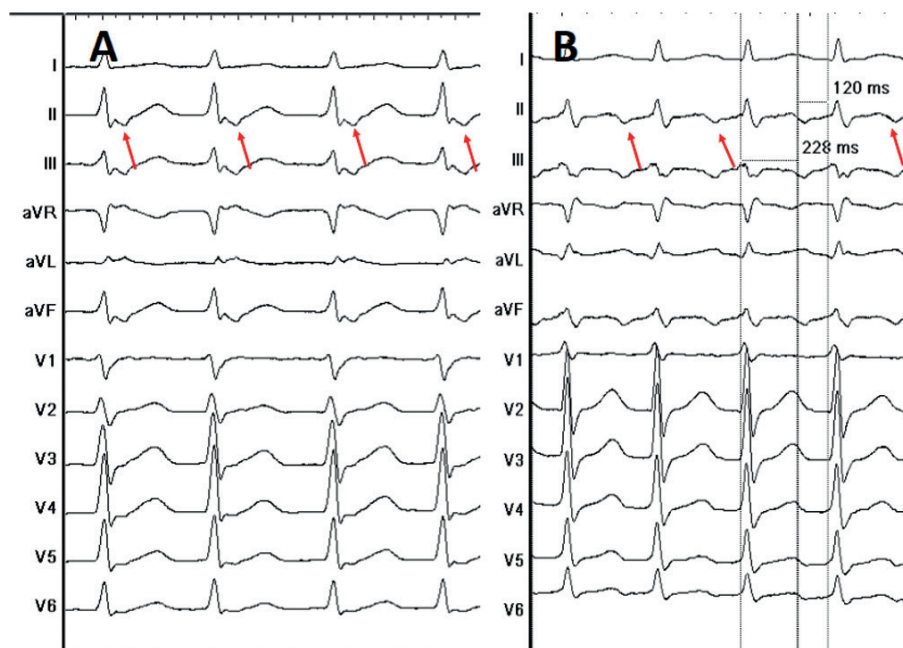
Rycina 3. Przykładowe stymulacyjne krzywe przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Należy je analizować od prawej do lewej. Przy dłuższych sprężeniach impulsu dodatkowego (450/540 ms) przewodzenie odbywa się drogą szybką (krótszy odstęp AH i SH). W miarę skracania się sprężenia impulsu dodatkowego fizjologicznie stopniowo wydłuża się czas przewodzenia przez węzeł przedsionkowo-komorowy [stopniowe wydłużanie się odstępu AH(SH)]. U wielu ludzi istnieje „łagodna” krzywa przewodzenia przedsionkowo-komorowego bez „skoku” w jej obrębie. U innych spotyka się pojedynczy skok (jak na panelu A) lub mnogie skoki (na panelu B jest ich aż 5). Kryterium skoku wg różnych autorów waha się od wydłużenia się odstępu AH o przynajmniej 40 ms do przynajmniej 60 ms przy skróceniu sprężenia impulsu dodatkowego o 10 ms. Na panelu A do skoku dochodzi przy sprężeniu 350 ms. Odstęp AH(SH) wydłuża się wtedy o 80 ms, co świadczy o zmianie drogi przewodzenia z szybkiej na wolną. Od sprężenia 330ms wywołany jest AVNRT. Na panelu B w zależności od przyjętego kryterium możemy zaobserwować od 3 do 5 skoków świadczących o zmianie drogi przewodzenia z przedsionka do części zbitej węzła przedsionkowo-komorowego. Jak zaznaczono w tekście, sama obecność skoku w stymulacyjnej krzywej przewodzenia przedsionkowo-komorowego nie jest patologią (nie jest nią nawet pojedynczy nawrót węzłowy). Patologią jest dopiero występowanie częstoskurczu



Rycina 4. Typowy nawrotny częstoskurcz węzłowy rejestrowany u opisywanej w ilustracji klinicznej pacjentki. Na początku zapisu widoczne szpilki stymulacji przedsionkowej, która wywołała częstoskurcz z wąskimi zespołami QRS z załamkami P ukrytymi w zespołach QRS (można je zobaczyć dzięki zapisom wewnątrzsercowym na rycinie 9)

i zdecydowanie najczęstszą formą tego częstoskurczu jest postać, w której aktywacja w kierunku zstępującym odbywa się przez drogę szybką, jej powrót do przedsionka natomiast przez drogę wolną [1] (ryc. 1D, 5). W tej sytuacji na początku częstoskurczu nie obserwujemy charakterystycznego dla typowej postaci AVNRT gwałtownego wydłużenia odstępu PR (tzw. „skok”). Odstęp PR pozostaje krótki (w przypadku, gdy drogę szybką stanowią „włókna ostatnie” Jamesa może on być nawet < 120 ms [36]). Załamek P nie znajduje się w obrębie zespołu QRS, lecz daleko za nim (przed następnym zespołem QRS. Odstęp RP’ (od początku zespołu QRS do początku nawrotnego załamka P) jest dłuższy niż odstęp PR. Obraz elektrokardiograficzny jest identyczny jak w przypadku opisanego w artykule poświęconym zespołom preekscytacji [4] częstoskurczu Coumela (przewodzenie zstępujące z przedsionków do komór odbywa się w nim przez szlaki fizjologiczne, powrót z komór do przedsionków przez dodatkowy szlak wolno przewodzący wstecznie, w 99% znajdujący się w obszarze tylnoprzegrodowym prawym, czyli tam, gdzie droga wolna węzłowa). Ponieważ elektrokardiograficzne różnicowanie tych częstoskurczów nie jest możliwe, wspólnie określane są terminem „częstoskurczu z długim odstępem RP’”. Ich różnicowanie podczas badania elektrofizjologicznego również nie jest łatwe [37] i wykracza poza ramy tego artykułu.

**”
Nawracający AVNRT jest wskazaniem do ablacji przeznaczyniowej**



Rycina 5. Przykładowe zapisy EKG atypowych nawrotnych częstoskurczów węzłowych. Strzałki wskazują położenie załamka P. **A.** Częstoskurcz wolna/pośrednia (*slow/middle*) z przewodzeniem zstępującym drogą wolną i wstępującym drogą pośrednią (wg modelu z ryc. 1E). Obraz sugeruje nawrotny częstoskurcz przedsionkowo-komorowy. Specjalne stymulacje podczas badania elektrofizjologicznego pozwalają postawić właściwe rozpoznanie a skuteczna ablacja ostatecznie je potwierdza. **B.** Częstoskurcz szybka/wolna (*fast/slow*) z przewodzeniem zstępującym drogą szybką i wstępującym drogą wolną. Obraz elektrokardiograficzny częstoskurczu z długim odstępem RP* (odstęp PR 120 ms, RP* 228 ms). Częstoskurcz ten wymaga specjalnych stymulacji podczas badania elektrofizjologicznego by wykluczyć częstoskurcz przedsionkowo-komorowy z przewodzeniem wstecznym przez dodatkowy szlak wolnoprzewodzący oraz częstoskurcz przedsionkowy z okolicy tylnoprzegrodowej



U młodych kobiet wskazaniem do ablacji jest również profilaktyka przed napadami AVNRT w ciąży

I na tym chciałoby się zakończyć, widząc zaczynające się schody, jednak około 1% pacjentów z nawrotnym częstoskurczem węzłowym prezentuje jego inne odmiany, które mogą imitować inne zaburzenia rytmu. Szczegółowo opisaliśmy te modele we wcześniejszych publikacjach [38–40], ale należy je choć trochę przybliżyć. Wu i wsp. [41] jako pierwsi zwrócili uwagę, że koncepcja dwóch dróg nie tłumaczy licznych form AVNRT u tego samego pacjenta. Przynajmniej u tych pacjentów muszą istnieć minimum 3 drogi o zróżnicowanych właściwościach elektrofizjologicznych. Wu i wsp. przedstawili model podwójnej pętli w kształcie cyfry 8, która składa się z drogi wolnej, szybkiej i pośredniej (γ). Istnienie tych dróg umożliwia powstanie 6 typów częstoskurczu, gdy wszystkie drogi przewodzą w obydwu kierunkach lub 4 typów, gdy jedna z nich przewodzi tylko

w kierunku wstecznym [41]. Na tej podstawie oraz na bazie własnych badań Kadish i wsp. [42] wyróżnili 6 typów częstoskurczu przedstawionych w tabeli 2. Nie uwzględnił on jednak przewodzenia zstępującego przez drogę wolną lub pośrednią, więc suma możliwych form AVNRT powinna być podwojona.

Analizy te są zgodne z badaniami histologicznymi komórek przejściowych, których mamy 3 (Anderson/Becker) albo 4 grupy (Kozłowski), do których można dołączyć jeszcze włókna Jamesa [43]. Dałoby to model potencjalnie do 5 dróg przewodzenia (ryc. 1A), które obserwowaliśmy w postaci kolejnych „skoków” w stymulacyjnej krzywej przewodzenia przedsionkowo-komorowego u jednego pacjenta (ryc. 3) [44, 45]. Każda z nich może przewodzić w jednym lub dwóch kierunkach, co daje ostatecznie model 6 form typowego AVNRT (wolna/szyb-

Tabela 2. Podział i charakterystyka częstoskurczów węzłowych według Kadisha [42]

Typ reentry w łaczu p-k	Długość odcinka VA'	Najwcześniejsza aktywacja przedsionkowa
Typowy (<i>slow/fast</i>)	$VA \leq 60$ ms	Przednioprzegrodowa
Typowy tylny	$VA \leq 60$ ms	Tylnoprzegrodowa
Atypowy <i>fast/slow</i>	$VA > AV$	Tylnoprzegrodowa
Atypowy <i>fast/slow</i> przedni	$VA > AV$	Przednioprzegrodowa
Atypowy <i>slow/slow</i>	$VA > 60$ ms i $VA \leq AV$	Tylnoprzegrodowa
Atypowy <i>slow/slow</i> przedni	$VA > 60$ ms i $VA \leq AV$	Przednioprzegrodowa

ka — *slow/fast*), 6 form atypowego AVNRT (szybka/wolna — *fast/slow*) i 2 form częstoskurczu o przewodzeniu wolnym w obydwu kierunkach (wolna/wolna — *slow/slow*). Prawdopodobnie niemożliwe jest krążenie częstoskurczu tylko w obrębie dróg szybkich ze względu na brak strefy zwolnionego przewodzenia. Możliwa jest natomiast opcja, że inna jest droga wolna inicjująca częstoskurcz, a inna podtrzymująca go (ryc. 2A). Mogłoby to tłumaczyć istnienie pojedynczego nawrotu węzłowego po skutecznej ablacji drogi wolnej odpowiedzialnej za krążenie aktywacji podczas częstoskurczu (ryc. 2B) [11]. Możliwe jest również, że przewodzenie w kierunku zstępującym (podczas rytmu zatokowego) odbywa się inną drogą szybką niż w kierunku wstecznym (podczas częstoskurczu). Wyjaśnia z kolei możliwość wybiórczej ablacji drogi szybkiej wstecznej bez zwolnienia przewodzenia przez łącze przedsionkowo-komorowe w czasie rytmu zatokowego [29]. Istnienie mnogich dróg tłumaczy również zjawisko występowania typowego AVNRT u pacjentów bez skoku w stymulacyjnej krzywej przewodzenia przedsionkowo-komorowego [10, 44, 45]. Prawdopodobnie różnice w szybkości przewodzenia pomiędzy kolejnymi drogami są małe i nie spełniają kryterium „skokowego wydłużenia” (wydłużenie odstępu AH o minimum 40–60 ms przy skróceniu sprzężenia impulsu o 10 ms) (ryc. 2B). Jednak różnica w szybkości przewodzenia między najszybszą i najwolniejszą drogą jest na tyle duża,

że pozwala wyzwolić częstoskurcz. Podobne zjawisko w kierunku wstecznym wykazali McGuire i wsp. [46]. Podczas mikromapowania trójkąta Kocha w czasie stymulacji komorowej wykazali prawie jednoczesową aktywację całego trójkąta Kocha u 2 na 9 badanych pacjentów. By ułatwić zrozumienie tego złożonego zagadnienia opisywane schematy przedstawiono na rycinie 1.

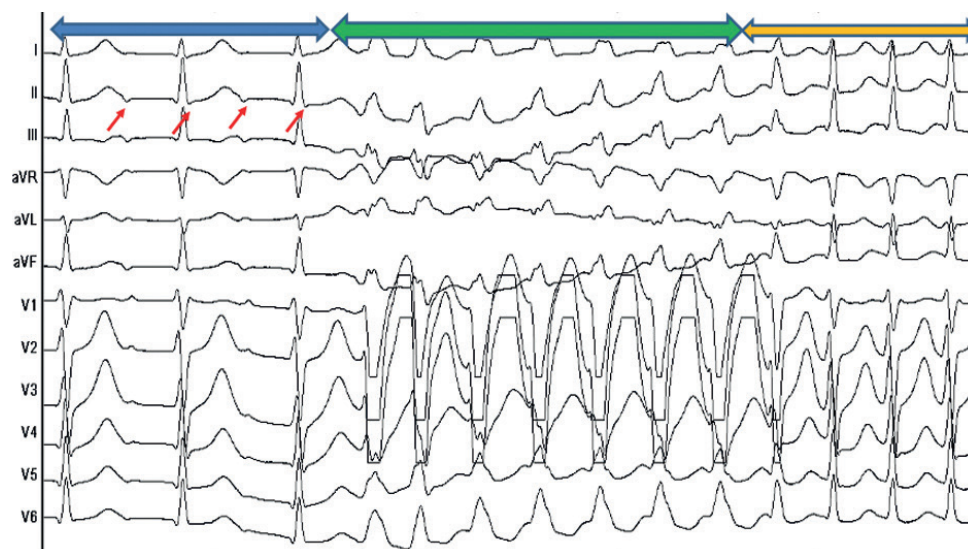
INNE ZJAWISKA TOWARZYSZĄCE AVNRT — A WYDAWAŁO SIĘ, ŻE NIE DA SIĘ JUŻ TEGO BARDZIEJ SKOMPLIKOWAĆ

Pętla reentry obejmuje węzeł przedsionkowo-komorowy i tkankę okołowęzłową (część zbita węzła przedsionkowo-komorowego, komórki przejściowe, czasem „komórki ostatnie”). Pętla reentry znajduje się powyżej rozwidlenia pęczka Hisa (wręcz powyżej pęczka przenikającego), a do jej krążenia nie jest potrzebny mięsień przedsionka. W częstoskurczu tym możliwe są zatem różne formy aberracji w obydwu kierunkach.

Najprostszą formą zaburzeń przewodzenia jest blok odnogi pęczka Hisa (ryc. 6), z powodu którego mamy do czynienia z częstoskurczem z szerokimi zespołami QRS. Może to utrudniać właściwe rozpoznanie, szczególnie w różnicowaniu z częstoskurczem komorowym. Zdarza się również nawrotny częstoskurcz węzłowy z przewodzeniem zstępującym przez dodatkowy szlak. U pacjentów z WPW zwykle przebiega on z wąskimi zespołami QRS, choć bywa też z preekscytacją. Ciekawą odmianą tego częstoskurczu jest reentry



U kobiety w ciąży możliwe jest wykonanie ablacji AVNRT bez użycia fluoroskopii. Zabieg powinien być wykonywany w doświadczonym ośrodku



Rycina 6. Przykładowa finezja nawrotnego częstoskurczu węzłowego. W początkowym fragmencie zapisu (zaznaczonym na górze niebieską strzałką) widzimy nawrotny częstoskurcz węzłowy z blokiem 2:1. Czerwone strzałki pokazują miejsce, gdzie znajdują się załamki P (co drugi jest ukryty w obrębie zespołów QRS). W następnym fragmencie zapisu (zaznaczonym na górze zieloną strzałką) widzimy nawrotny częstoskurcz węzłowy z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa. W tym fragmencie rozpoznajemy częstoskurcz z szerokimi zespołami QRS. Załamki P niewidoczne, ukryte w zespołach QRS. W końcowej części zapisu (zaznaczonej żółtą strzałką) widzimy nawrotny częstoskurcz węzłowy z przewodzeniem 1:1 i wąskimi zespołami QRS (obraz najbardziej typowy). Załamki P znajdują się w obrębie zespołów QRS i można je (nie zawsze) zidentyfikować przez poszukiwanie modyfikacji morfologii zespołów QRS w porównaniu z zapisem w czasie rytmu zatokowego. Nawrotny częstoskurcz węzłowy jest częstoskurczem z wąskimi zespołami QRS, w którym najczęściej nie udaje się zlokalizować załamka P w zapisie powierzchniowego EKG



**Skuteczność bezpośrednia
abłacji podłoża AVNRT
przekracza 99%, odległa
— 95%**

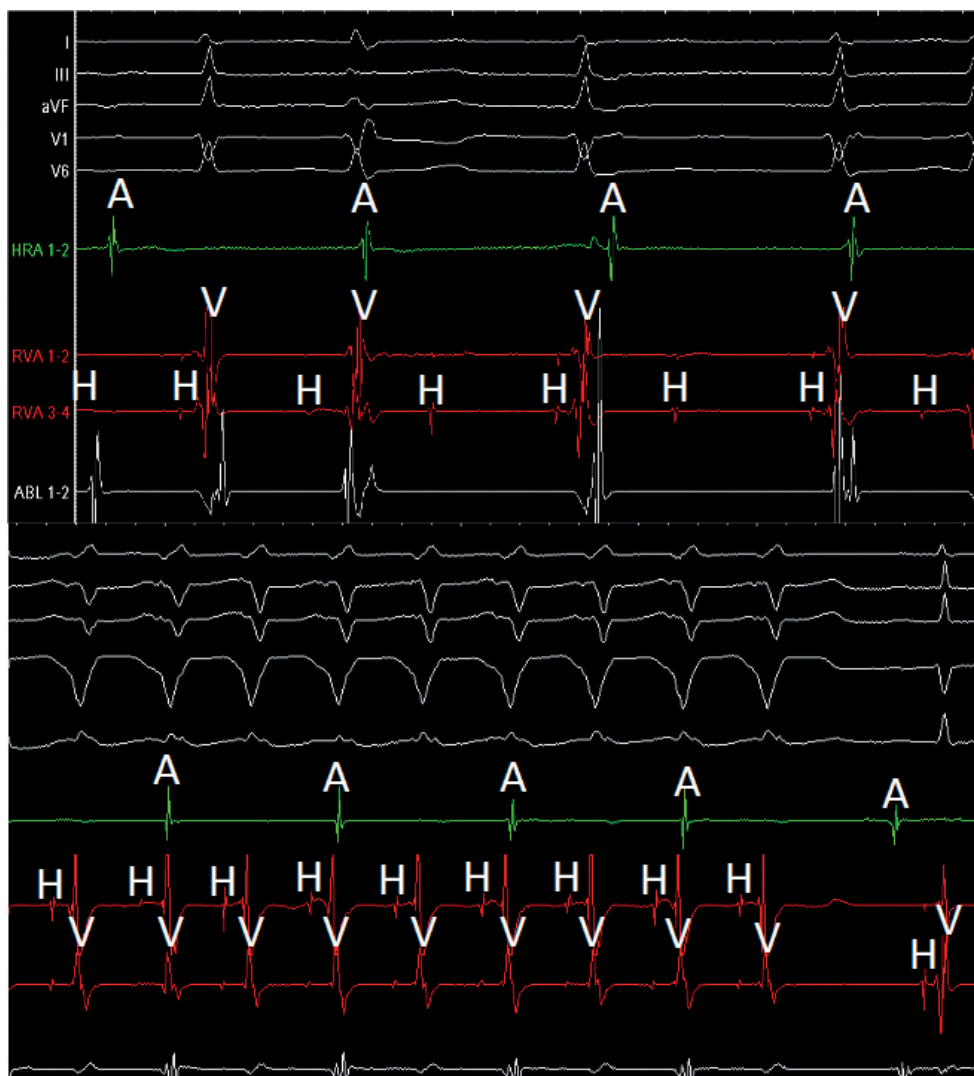
w rejonie repliki węzła przedsionkowo-komorowego w włóknach Mahaima. Wtedy zawsze obserwujemy szerokie zespoły QRS [47]. By rzecz skomplikować, wystarczy wspomnieć, że możliwe jest przeplatanie się częstoskurczu węzłowego i przedsionkowo-komorowego lub krążenie częstoskurczu przedsionkowo-komorowego z wykorzystaniem naprzemiennym dróg wolnej i szybkiej [47].

W czasie częstoskurczu węzłowego możliwy jest blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia w każdej możliwej konstelacji (oczywiście jest to blok śródprędkowy lub dystalny). W przypadku typowego AVNRT z blokiem 2:1 widoczne będą załamki P w połowie odległości pomiędzy zespołami QRS (ryc. 6). Wymaga to różnicowania z częstoskurczem przedsionkowym z przewodzeniem drogą wolną węzłową, ale jest on mniej prawdopodobny. Należy poszukiwać zniekształceń zespołów QRS względem rytmu zatokowego, które wynikają z modyfikacji tych zespołów

przez wsteczny załamek P (załamki pseudo-Q lub pseudo-S).

W przypadku zmiennego stopnia bloku może to imitować migotanie przedsionków (szczególnie, że część załamek P może być niewidoczna). Uważna analiza EKG i poszukiwanie załamek P pozwala uniknąć nieprawidłowego rozpoznania.

Bardziej kłopotliwy w interpretacji może być kazuistycznie spotykany blok przewodzenia węzłowo-predsionkowy (ryc. 7). Nie-możliwy do odróżnienia od VT na podstawie powierzchniowego EKG będzie nawrotny częstoskurcz węzłowy z blokiem odnogi pęczka Hisa i blokiem przewodzenia wstecznego. Będzie możliwe zaobserwowanie częstoskurczu z szerokimi zespołami QRS i cechami rozkojarzenia komorowo-predsionkowego. Autorzy niniejszej pracy raz widzieli taki zapis (ryc. 7), a potwierdzeniem tego rozpoznania było ustąpienie wszystkich częstoskurczów po abłacji drogi wolnej.



Rycina 7. Nawrotny częstoskurcz węzłowy. I, III, aVF, V1, V6 — odprowadzenia powierzchniowego EKG. ABL — elektrogram z elektrody mapująco/ablacyjnej umieszczonej w zatoce wieńcowej, HRA — elektrogram z elektrody w górnej części prawego przedsionka. RVA — elektrogram z elektrody umieszczonej w pobliżu pęczka Hisa

Górny panel — blok przewodzenia w kierunku zstępującym (3:2/2:1, drugie pobudzenie komorowe przewodzone z RBBB) i wstecznym (załamki A mniej liczne niż załamki H). Załamki H częstsze niż V i A wskazują na cykl częstoskurczu. Ich obecność również w pobudzeniach nieprzewiedzionych do komór dowodzi, że mamy do czynienia z blokiem dystalnym

Dolny panel — ten sam częstoskurcz przewodzony do komór 1:1 z blokiem lewej odnogi i z blokiem węzłowo-przedsionkowym (w kierunku wstecznym). Widoczne rozkojarzenie komorowo-przedsionkowe sugeruje VT. O rozpoznaniu nawrotnego częstoskurczu węzłowego przesądzą: 1. częstoskurcz jest kontynuacją częstoskurczu z górnego panelu 2. obecność załamki H przed każdym zespołem QRS. W końcowej części zapisu częstoskurcz ustępuje i powraca rytm zatokowy (ostatnie pobudzenie)

Gdy nałoży się te obrazy na mnogość wariantów nawrotnego częstoskurczu węzłowego opisanych w poprzednim rozdziale, widać nieskończone bogactwo elektrofizjologiczne tego częstoskurczu, który może imitować praktycznie każdą inną arytmie. O ile postać typową stosunkowo łatwo rozpoznać, o tyle wszystkie inne formy oraz częstoskurcze z róż-

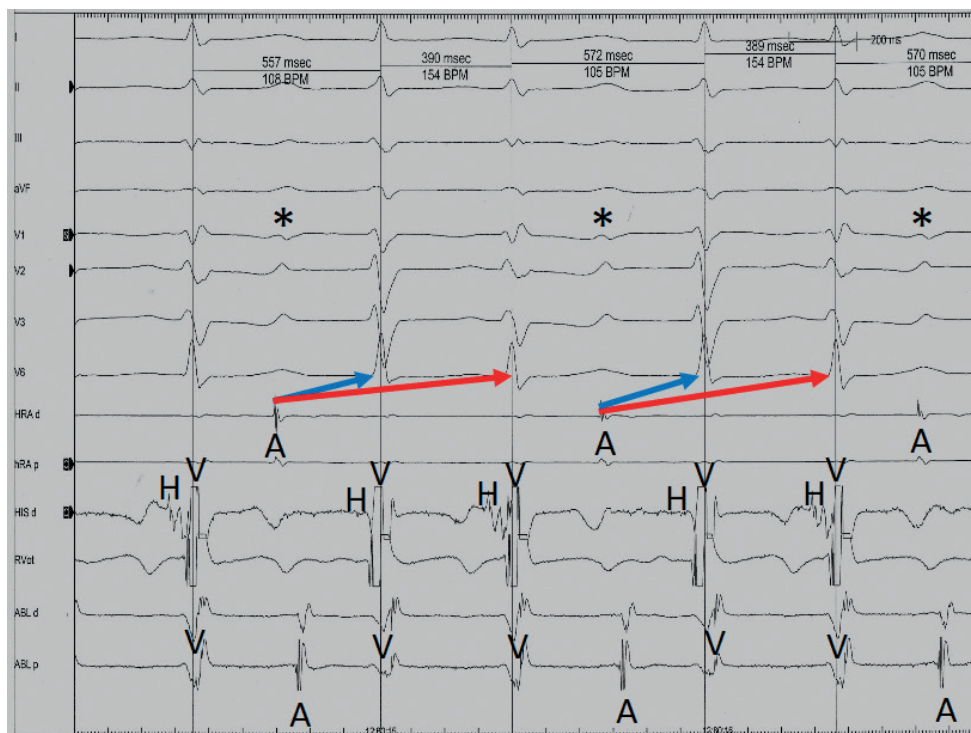
nymi rodzajami aberracji mogą wyprowadzać nas na manowce.

CZĘSTOSKURCZ Z PRZEWODZENIA 1:2 — NAJDZIWNIEJSZA FORMA CZĘSTOSKURCZU

To nie chochlik drukarski. Nie chodzi o blok 2:1 podczas częstoskurczu (było o tym



U pacjentów z przeciwwskazaniami do ablacji można rozważyć leczenie werapamillem, diltiazemem lub beta-adrenolitykami



Rycina 8. Częstoskurcz z przewodzenia 1:2. Rytm zatokowy 63/min (załamki P oznaczone gwiazdką) przewodzony do komór drogą pośrednią (niebieska strzałka) i drogą (bardzo) wolną (czerwona strzałka). Każdemu pobudzeniu przedsionków odpowiadają dwa pobudzenia komorowe (u tego pacjenta drugie pobudzenie komór odbywa się z niepełnym blokiem prawej odnogi). Również w elektrogramach wewnątrzsercowych jednemu załamkowi A odpowiada dwa załamki H. Z tego względu rytm komór wynosi 126/min, co odbierane jest przez pacjenta jako „kołatanie serca”. W powierzchniowym zapisie daje to obraz całkowitej niemiarowości. Pacjent został do nas przysłany z błędnym rozpoznaniem migotania przedsionków

”
U pacjentów z rzadkimi, krótkimi i dobrze tolerowanymi napadami AVNRT można nie podejmować żadnego leczenia

powyżej) a o częstoskurcz z przewodzenia 1:2 (ryc. 8). Powstaje on u pacjentów z dualizmem przewodzenia zstępującego w łączy przedsionkowo-komorowym (zazwyczaj występuje u nich blok przewodzenia w kierunku wstecznym, uniemożliwiający zawiązanie częstoskurczu węzłowego), przy dużym zróżnicowaniu szybkości przewodzenia pomiędzy drogą wolną i szybka (lub wolną i pośrednią). W normalnych warunkach okres refrakcji po aktywacji przewidzianej drogą szybką uniemożliwia pobudzenie pęczka Hisa drogą wolną. Jeżeli jednak opóźnienie będzie dłuższe od okresu refrakcji pęczka Hisa i komory (zazwyczaj jest to około 200 ms) może dojść do pobudzenia komór zarówno drogą szybką, jak i wolną, czyli po jednym pobudzeniu przedsionka (najczęściej rytm zatokowy) mamy dwa pobudzenia komorowe, na przykład przy rytmie zatokowym 70/min rytm komór będzie wynosił 140/min,

przy czym będzie zwykle widoczna pewna niemiarowość, gdyż drugie pobudzenie nie musi trafiać na połowę odstępu między załamkami P. Jeżeli przewodzenie odbywa się z wąskimi zespołami QRS, należy arytmie różnicować z bigeminią z łączy przedsionkowo-komorowego, gdy drugie pobudzenie przewodzone jest z blokiem odnogi pęczka Hisa, należy je różnicować z bigeminią komorową. Większe trudności może sprawiać zmienny sposób przewodzenia (np. 2:3), które może sprawiać wrażenie niemiarowości całkowitej i prowadzić do błędnie rozpoznanego migotania przedsionków. Uważna analiza EKG pozwala postawić prawidłowe rozpoznanie.

Ablacja tego częstoskurczu jest trudniejsza ze względu na brak przewodzenia wstecznego. Podczas ablacji drogi wolnej prądem częstotliwości radiowej (RF, *radiofrequency*) u pacjentów z AVNRT markerem skutecz-

ności jest rytm węzłowy. Wystąpienie bloku przewodzenia wstecznego podczas tego rytmu jest wskaźnikiem rozwijającego się bloku przedsionkowo-komorowego (natychmiastowe przerwanie aplikacji chroni przed tym powikłaniem). U pacjentów z częstoskurczem 1:2 podczas rytmu węzłowego z definicji nie ma przewodzenia wstecznego, czyli najważniejszego systemu ostrzegawczego. Dlatego bezpieczniejsza wydaje się tutaj krioablacja drogi wolnej. O zaletach krioablacji w takich sytuacjach pisaliśmy w jednym z poprzednich artykułów [28].

Zjawisko przewodzenia 1:2 jest czasami widoczne jako czynnik wyzwalający nawrotny częstoskurcz węzłowy. Wtedy mamy do czynienia z przewodzeniem wstecznym i ablacją wykonuje się w sposób typowy.

ILUSTRACJA KLINICZNA

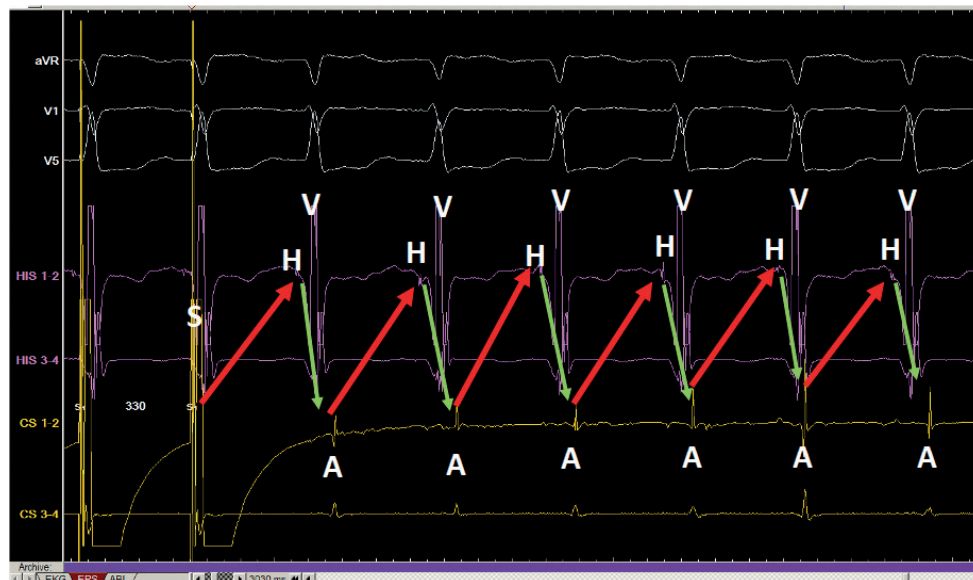
Pacjentka, lat 55, z napadowym częstoskurczem węzłowym, kontrolowanym dotychczas manewrami zwiększającymi napięcie nerwu błędnego (głównie próba Valsalvy), hospitalizowana pół roku wcześniej w celu kardiowersji farmakologicznej częstoskurczu z wąskimi zespołami QRS (ryc. 4), którą uzyskano podaniem adenozy. Większość napadów, występujących przeciętnie raz na tydzień, pacjentka odczuwała jako krótkie kołatania serca z uczuciem pulsowania do szyi oraz zawrotami głowy. W wywiadach ponadto: astma oskrzelowa (uwaga, adenoza może wyzwolić stan astmatyczny!), nadciśnienie tętnicze dobrze kontrolowane ramiprilem i metoprololem, przebyte zakażeniu HCV (*hepatitis C virus*). W badaniu echokardiograficznym prawidłowe funkcje skurczowa i rozkurczowa mięśnia sercowego, bez patologii w zakresie aparatu zastawkowego. Pacjentka została zakwalifikowana do badania elektrofizjologicznego i ablacji. W tym celu z dostępu przez prawą żyłę udową wprowadzono elektrody do prawej komory (czasowo używano jej do rejestracji hisogramu) i do zatoki wieńcowej. Stwierdzono przewodzenie wsteczne

koncentryczne z dekrementem (przez szlaki fizjologiczne, bez cech przewodzenia przez dodatkowy szlak). Przewodzenie wsteczne do cyklu 455 ms (132/min). W kierunku zstępującym przewodzenie drogą wolną z punktem Wenckebacha (maksymalne przewodzenie 1:1) 560 ms (107/min). Okres refrakcji węzła przedsionkowo-komorowego 450 ms. Wykonano badanie podczas wlewu isoproterenolu. Usprawniło się przewodzenie wsteczne (nadal koncentryczne z dekrementem, charakterystyczne dla węzła przedsionkowo-komorowego) do cyklu 325 ms (180/min). Punkt Wenckebacha w kierunku zstępującym uległ pełnej normalizacji i był poniżej 280 ms (220/min). Stwierdzono skok w stymulacyjnej krzywej przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Okres refrakcji drogi szybkiej wyniósł 250 ms ze strefą pojedynczych nawrotów węzłowych do sprzężenia 210 ms. Jak wspomniano, wcześniej nie jest to patologia. Sprzężeniami 200 i 190 ms wyzwalano krótkie epizody szybkich rytmów przedsionkowych trwające do 3 sek. (kryterium rozpoznania migotania przedsionków jest epizod trwający powyżej 30 sek.). Okres refrakcji przedsionka wyniósł 180 ms. Okres refrakcji łączy przedsionkowo-komorowego w kierunku wstecznym był < 180 ms (okres refrakcji komory wyniósł 170 ms). Stymulacją szybką o cyklu 333 ms (180/min) wywołono AVNRT o cyklu 368 ms (163/min) (ryc. 4 i 9). Podczas mapowania elektrodą ablacyjną o końcówce 4 mm (Hagmed) mechanicznie wzbudzano epizody bloku przedsionkowo-komorowego. Dlatego wykonano aplikacje RF w rejonie ujścia zatoki wieńcowej, wykorzystując metodę pulsacyjną. Aplikacje wzbudzały rytm węzłowy. Część aplikacji przerywana z powodu bloku p-k w kierunku wstecznym.

W kontrolnym badaniu elektrofizjologicznym bez cech przewodzenia wstecznego. Punkt Wenckebacha w kierunku zstępującym 860 ms (70/min), podczas wlewu isoproterenolu 330 ms (180/min). Podczas wlewu isoproterenolu przewodzenie wsteczne koncentryczne



**Częstoskurcz 1:2 (2:3)
jest trudnym zarówno
do rozpoznania, jak i do
leczenia**



Rycina 9. Indukcja typowego nawrotnego częstoskurczu węzłowego u opisywanej pacjentki. Po ostatnim wystymulowanym pobudzeniu przedsionkowym (S) przewodzenie odbywa się drogą wolną (długi odstęp AH) oznaczone czerwoną strzałką, następnie przewodzenie wsteczne odbywa się drogą szybką (krótki odstęp HA') oznaczone zieloną strzałką. Typowy dla częstoskurczu węzłowego zapis elektrogramu z okolic pęczka Hisa — załamek H wyprzedza wspólnie występujący załamek A i V (potwierdza to obecność załamka P w zespole QRS). A — lokalny elektrogram przedsionka, H — elektrogram pęczka Hisa, V — lokalny elektrogram komory. aVR, V1, V6 — odprowadzenia klasycznego powierzchniowego EKG, CS — elektrogramy z zatoki wieńcowej (obrazujące lokalną aktywację przedsionkową), HBE — elektrogram z okolic pęczka Hisa

”
W AVNRT mogą występować różne formy zaburzeń przewodzenia w kierunkach zstępującym i wstecznym

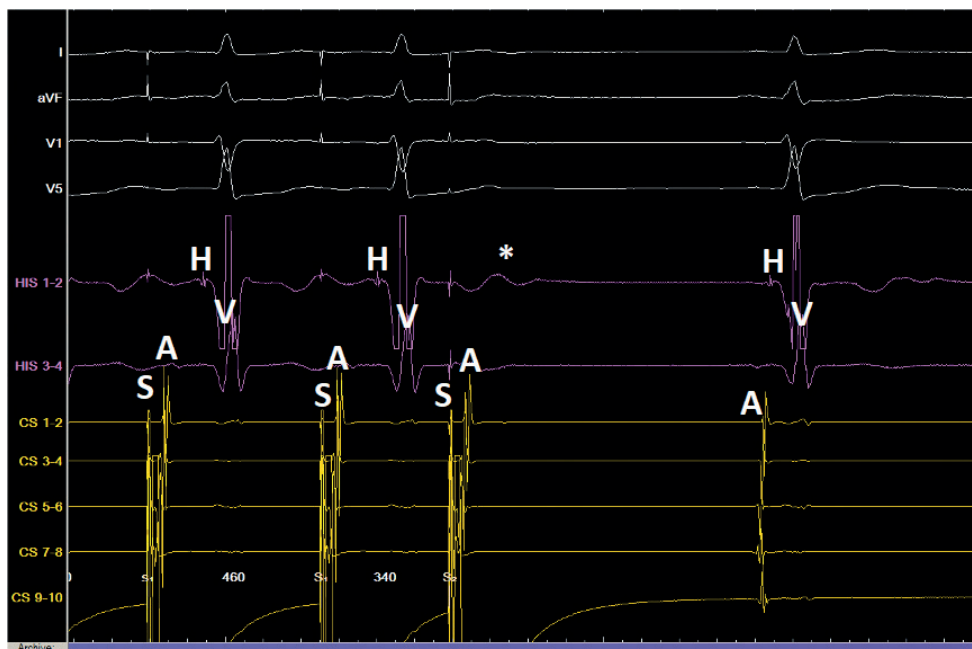
z dekrementem do cyklu 325 ms (185/min). Podczas stymulacji programowanej od zatoki wieńcowej podczas wlewu isoproterenolu nie stwierdzono skoku w stymulacyjnej krzywej przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Okres refrakcji drogi szybkiej (a wobec braku drogi wolnej całego łącza przedsionkowo-komorowego) w kierunku zstępującym wyniósł 330 ms (180/min) (ryc. 10). Żadną stymulacją nie wywołano zaburzeń rytmu serca. Czas zabiegu wyniósł 100 min, sumaryczny czas 10 aplikacji prądu RF 95 sek., czas fluoroskopii 5 min 20 sek. W czasie zabiegu podano 2200 jm. heparyny. W ramach sedacji podano 0,04 mg fentanylu i 0,5 mg midazolamu. Po zabiegu pacjentka w stanie ogólnym dobrym została przekazana na salę monitorowaną, a następnego dnia wypisana do domu. W czasie 10 miesięcy obserwacji nie wystąpiły u niej kołatania serca.

OMÓWIENIE

Według aktualnych wytycznych ESC [1] u pacjenta z napadem AVNRT niestabilnego

hemodynamicznie należy wykonać kardiowersję elektryczną (wskazanie klasy I). Jeżeli pacjent podczas częstoskurczu jest stabilny hemodynamicznie, należy rozpocząć od manewrów pobudzających nerw błędny (próba Valsalvy, masaż zatok tętnic szyjnych). Manewry te przez długi czas były wystarczające u naszej pacjentki. Jeżeli są one nieskuteczne lekiem pierwszego rzutu jest adenozyzna w dawce 6–18 mg (skuteczna u opisywanej pacjentki). Przy nieskuteczności powyższych dwóch działań mających wskazania klasy I możemy rozważyć dożylną podanie werapamilu, diltiazemu lub betaadrenolityku (z preferencją esmololu lub metoprololu), które mają już wskazania klasy IIA. Gdy postępowanie to jest nieskuteczne, pozostaje kardiowersja elektryczna (choć w niektórych ośrodkach w Polsce dostępna jest jeszcze nieuwzględniana w wytycznych stymulacja przezprzelykowa).

W profilaktyce nawrotów u pacjentów objawowych z nawracającymi napadami czę-



Rycina 10. Pełna ablacja drogi wolnej. Sprężenie, które przed ablacją wyzwalalo typowy nawrotny częstoskurcz węzłowy (świadczy to o tym, że droga szybka jest w okresie refrakcji). Droga wolna jest zniszczona. Zatem pobudzenie przedsionkowe nie zostaje przewodzone do pęczka Hisa (brak załamka H w miejscu oznaczonym gwiazdką) i dalej do komór (brak zespołu QRS po ostatnim wystymulowanym pobudzeniu przedsionkowym). Jest to jedno z potwierdzeń skutecznej ablacji. Alternatywą jest pojedynczy nawrót węzłowy, który scharakteryzowano i wyjaśniono na rycinie 2. I, aVF, V1, V6 — odprowadzenia powierzchniowego EKG. CS — lokalny elektrogram z zatoki wieńcowej: pierścienie 1-2 najbardziej dystalne — od strony wolnej lewej ściany, pierścienie 9-10 najbardziej proksymalne — najbliższe ujścia zatoki wieńcowej do prawego przedsionka; HBE — lokalny elektrogram z okolicy pęczka Hisa. A — lokalna aktywacja przedsionkowa, H — aktywacja pęczka Hisa, S — szpila stymulacji przedsionkowej, V — lokalna aktywacja komorowa

stoskurczu leczeniem z wyboru jest ablacja przeznaczyniowa (wskazanie klasy I). Gdy istnieją przeciwwskazania do ablacji (należy do nich też brak zgody chorego) lub jest ona niedostępna, można rozważyć długotrwałe leczenie diltiazemem lub werapamillem (o ile nie ma niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową) albo betaadrenolitykiem (wskazanie klasy IIA). U pacjentów skąpoobjawowych ze sporadycznymi napadami o krótkim czasie trwania można nie podejmować żadnego leczenia (wskazanie klasy IIA).

U opisywanej pacjentki zaobserwowano skłonność do hiperwagotonii (bradykardia zatokowa, wydłużony spoczynkowy odstęp PR, wysoki punkt Wenckebacha ulegające normalizacji podczas wlewu isoproterenolu). Może to znacznie utrudniać leczenie farmakologiczne częstoskurczu, co jest dodatkową przesłanką do ablacji. Antagoniści wapnia lub beta-

-adrenolityki mogą u takich pacjentów powodować objawową asystolię lub nawet zatrzymanie krążenia w mechanizmie asystolii [48].

Inne wskazania do ablacji, nawet w łagodnym przebiegu arytmii, występują u sportowców, wykonawców zawodów podwyższonego ryzyka (piloci, kontrolerzy lotów, zawodowi kierowcy, osoby pracujące na wysokości) i u młodych kobiet (leczenie antyarytmiczne w ciąży jest kłopotliwe, a ablacja, mimo że możliwa w tym okresie [49], to lepiej, gdy jest wykonana wcześniej). Temat ten omawialiśmy we wcześniejszym artykule [50].

Ze względu na trudne warunki ablacji u opisywanej pacjentki (skłonność do bloku mechanicznego, łatwość ustępowania przewodzenia wstecznego) w razie nawrotu arytmii (ryzyko takiego przebiegu na szczęście jest bardzo małe) należałoby rozważyć krioablację drogi wolnej.



Atypowe formy AVNRT wymagają uważnej oceny EKG oraz badania elektrofizjologicznego w celu postawienia właściwego rozpoznania



**W częstoskurczu
1:2 krioablacja
drogi wolnej wydaje
się optymalnym
postępowaniem**

PODSUMOWANIE

Nawrotny częstoskurcz węzłowy jest najczęstszym miarowym częstoskurczem z wąskimi zespołami QRS. Występuje najczęściej u młodych kobiet. Postać typowa charakteryzuje się niewidocznymi lub słabo widocznymi załamkami P znajdującymi się w obrębie zespołów QRS. Ze względu na jednoczesny skurcz przedsionków i komór, prawy przedsionek wobec zamkniętej zastawki trójdzielnej wyrzuca krew do żył głównych. Stąd częsty objaw pulsowania żył szyjnych. Arytmia (szczególnie w początkowej fazie) jest podatna na manewry pobudzające nerw błędny i na adenozyne. W razie jej nieskuteczności można rozważyć (uwzględniając przeciwwskazania) podanie warapamilu, diltiazemu lub betaadrenolityków. W profilaktyce nawrotów złotym standardem jest przeznaczyniowa ablacja. W razie niemożności jej wykonania można używać warapamilu, diltiazemu lub betaadrenolityków.

Trudności diagnostyczne może powodować występowanie podczas częstoskurczu zaburzeń przewodzenia w kierunku zstępującym bądź wstępnym oraz występowanie atypowych form nawrotnego częstoskurczu węzłowego. Również częstoskurcz 1:2 występujący u pacjentów z dualizmem przewodzenia w łączy p-k może sprawiać trudności diagnostyczne. U wszystkich tych pacjentów profilaktyka nawrotów jest taka sama jak w typowym nawrotnym częstoskurczu węzłowym.

PIŚMIENNICTWO

1. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E. ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020; 41(5): 655–720.
2. Scherf D, Shookhoff Ch. Experimentelle Untersuchungen über die "Umkehr Extrasystole" (reciprocating beat). *Wien Arch Inn Med*. 1926; 12: 501–529.
3. Mines GR. On dynamic equilibrium in the heart. *J Physiol*. 1913; 46(4-5): 349–383, doi: [10.1113/jphysiol.1913.sp001596](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1913.sp001596), indexed in Pubmed: [16993210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16993210/).
4. Koźluk E, Piątkowska A, Rodkiewicz D, et al. Od przybytku głowa jednak boli, czyli opowieść o dodatkowych szlakach przedsionkowo-komorowych. *Forum Med Rodzinnej*. 2022; 16(2): 31–35.
5. Barker P, Wilson F, Johnston F. The mechanism of auricular paroxysmal tachycardia. *American Heart Journal*. 1943; 26(4): 435–445, doi: [10.1016/s0002-8703\(43\)90147-4](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(43)90147-4).
6. Moe GK, Preston JB, Burlington H. Physiologic evidence for a dual A-V transmission system. *Circ Res*. 1956; 4(4): 357–375, doi: [10.1161/01.res.4.4.357](https://doi.org/10.1161/01.res.4.4.357), indexed in Pubmed: [13330177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13330177/).
7. Mendez C, Moe GK. Demonstration of a dual A-V nodal conduction system in the isolated rabbit heart. *Circ Res*. 1966; 19(2): 378–393, doi: [10.1161/01.res.19.2.378](https://doi.org/10.1161/01.res.19.2.378), indexed in Pubmed: [5914850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5914850/).
8. Denes P, Wu D, Dhingra RC, et al. Demonstration of dual A-V nodal pathways in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1973; 48(3): 549–555, doi: [10.1161/01.cir.48.3.549](https://doi.org/10.1161/01.cir.48.3.549), indexed in Pubmed: [4726237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4726237/).
9. Koch W. Weiter Mitteilungen über den Sinusknoten des Herzens. *Verh Dt Ges Pathol*. 1909; 13: 85–92.
10. Koźluk E. Wskaźniki skutecznej ablacji u chorych z nawrotnym częstoskurczem węzłowym — rozprawa doktorska. Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Kardynała Stefana Wyszyńskiego, Warszawa 1998.
11. Koźluk E, Walczak F, Szufladowicz E, et al. Ablacja czy modyfikacja drogi wolnej u chorych z nawrotnym częstoskurczem przedsionkowo-węzłowym? Wpływ pojedynczego nawrotu węzłowego na skuteczność odległą zabiegu. *Folia Cardiol*. 1999; 6: 353–358.
12. Kozłowski D, Grzybiak M, Koźluk E, et al. Topografia łączy przedsionkowo-komorowych w aspekcie zabiegów ablacyjnych. *Ann Acad Med Gedan*. 1997; 27: 19–28.
13. Truex RC, Smythe MQ. Reconstruction of the human atrioventricular node. *Anat Rec*. 1967; 158(1): 11–19, doi: [10.1002/ar.1091580103](https://doi.org/10.1002/ar.1091580103), indexed in Pubmed: [5340448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5340448/).
14. Hecht H, Kossmann C, Pruitt R, et al. Atrioventricular and intraventricular conduction. *The American Journal of Cardiology*. 1973; 31(2): 232–244, doi: [10.1016/0002-9149\(73\)91036-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(73)91036-9).
15. Anderson RH, Becker AE, Brechenmacher C, et al. The human atrioventricular junction area. A morphological study of the a-v node and bundle. *Eur J Cardiol*. 1975; 3: 11–25.
16. Kozłowski D, Koźluk E, Kołodziej P, et al. Morphology of the a-v node in relations to the mechanism of a-v nodal reentry tachycardia — a preliminary report. *Folia Morphol*. 1996; 16: 238–240.
17. Kozłowski D. Morfologia łączy przedsionkowo-komorowych w aspekcie powstawania zaburzeń przewodzenia i krążącego pobudzenia. Rozprawa habilitacyjna. Akademia Medyczna w Gdańsku, Gdańsk 1999.
18. Kozłowski D, Koźluk E, Woźniak P, et al. Morfologia „włókien ostatnich” w aspekcie ablacji nawrotnego częstoskurczu przedsionkowo-węzłowego. *Elektrofizjologia i Stymulacja Serca*. 1997; 4: 148.
19. James T. Morphology of the human atrioventricular node, with remarks pertinent to its electrophysiology. *American Heart Journal*. 1961; 62(6): 756–771, doi: [10.1016/0002-8703\(61\)90664-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(61)90664-0).
20. Anderson RH, Becker AE, Davies MJ. The conduction system of the heart. Ed Butterworth&Co, London 1983.
21. Kozłowski D, Koźluk E, Adamowicz M, et al. Possible variety of the a-v junctional area in relation to the tri-

- cuspid valve and its significance in pediatric ablation procedures. *Eur J C P E*. 1996; 6: 74.
22. Pritchett EL, Anderson RW, Benditt DG, et al. Reentry within the atrioventricular node: surgical cure with preservation of atrioventricular conduction. *Circulation*. 1979; 60(2): 440–446, doi: [10.1161/01.cir.60.2.440](https://doi.org/10.1161/01.cir.60.2.440), indexed in Pubmed: [445760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/445760/).
 23. Cox JL, Holman WL, Cain ME. Cryosurgical treatment of atrioventricular node reentrant tachycardia. *Circulation*. 1987; 76(6): 1329–1336, doi: [10.1161/01.cir.76.6.1329](https://doi.org/10.1161/01.cir.76.6.1329), indexed in Pubmed: [3677356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3677356/).
 24. Sung RJ, Waxman HL, Saksena S, et al. Sequence of retrograde atrial activation in patients with dual atrioventricular nodal pathways. *Circulation*. 1981; 64(5): 1059–1067, doi: [10.1161/01.cir.64.5.1059](https://doi.org/10.1161/01.cir.64.5.1059), indexed in Pubmed: [7285296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7285296/).
 25. Borggrefe M, Hindricks G, Haverkamp W, et al. Catheter ablation using radiofrequency energy. *Clin Cardiol*. 1990; 13(2): 127–131, doi: [10.1002/clc.4960130212](https://doi.org/10.1002/clc.4960130212), indexed in Pubmed: [2407395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2407395/).
 26. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, et al. Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *N Engl J Med*. 1992; 327(5): 313–318, doi: [10.1056/NEJM199207303270504](https://doi.org/10.1056/NEJM199207303270504), indexed in Pubmed: [1620170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1620170/).
 27. Walczak F, Marcisz-Szufladowicz E, Jedynak Z, et al. Ablacja prądem wysokiej częstotliwości (radiofrequency) drogi o wolnym przewodzeniu u chorych z nawrotnym częstoskurczem węzłowym - doniesienie wstępne. *Kardiol Pol*. 1993; 38(3): 199–204.
 28. Koźluk E, Piątkowska A, Rodkiewicz D, et al. Ablacja — tajemnicze słowo brzmiące jak cudowne zaklęcie. Kilka słów o tym jak to się robi (i jak się robiło kiedyś)? *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2020; 14(6): 245–264.
 29. Stanke A, Sielski S, Jackowiak D, et al. Wysoce selektywna ablacja „szybkiej drogi węzłowej” prądem o wysokiej częstotliwości. *Elektrofizjologia i Stymulacja Serca*. 1996; 3: 201.
 30. Engelstein E, Stein K, Markowitz S, et al. Posterior fast atrioventricular node pathways: Implications for radiofrequency catheter ablation of atrioventricular node reentrant tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996; 27(5): 1098–1105, doi: [10.1016/0735-1097\(95\)00609-5](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00609-5).
 31. Fujimura O, Schoen WJ. Atrioventricular node reentry of the common variety. Unusual location for the fast pathway. *Chest*. 1994; 105(6): 1869–1870, doi: [10.1378/chest.105.6.1869](https://doi.org/10.1378/chest.105.6.1869), indexed in Pubmed: [8205892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8205892/).
 32. Walczak F, Szufladowicz E, Koźluk E, et al. Przeszkórna ablacja prądem częstotliwości radiowej u 30 chorych z nawrotnym częstoskurczem węzłowym — czy tylko ablacja drogi wolnej? *Kardiol Pol*. 1995; 43: 122–128.
 33. Janse MJ, Anderson RH, McGuire MA, et al. “AV nodal” reentry: Part I: “AV nodal” reentry revisited. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1993; 4(5): 561–572, doi: [10.1111/j.1540-8167.1993.tb01244.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1993.tb01244.x), indexed in Pubmed: [8269322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8269322/).
 34. Mignone RJ, Wallace AG. Ventricular echoes. Evidence for dissociation of conduction and reentry within the AV node. *Circ Res*. 1966; 19(3): 638–649, doi: [10.1161/01.res.19.3.638](https://doi.org/10.1161/01.res.19.3.638), indexed in Pubmed: [5925160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5925160/).
 35. Haissaguerre M, Gaita F, Fischer B, et al. Elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia using discrete slow potentials to guide application of radiofrequency energy. *Circulation*. 1992; 85(6): 2162–2175, doi: [10.1161/01.cir.85.6.2162](https://doi.org/10.1161/01.cir.85.6.2162), indexed in Pubmed: [1591833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1591833/).
 36. Koźluk E, Kiliszek M, Winkler A, et al. Zespół Lowna-Ganonga-Levine’a — elektrofizjologiczny statek widmo: krótkie PQ to nie choroba. *Kardiologia po Dyplomie*. 2008; 7(7): 28–32.
 37. Koźluk E, Kiliszek M, Winkler A, et al. Częstoskurcz z długim odstępem RP’ — templariusz wśród częstoskurczów z wąskimi zespołami QRS. *Kardiologia po Dyplomie*. 2008; 7(3): 67–77.
 38. Koźluk E, Łodziński P, Kiliszek M, et al. Nawrotny częstoskurcz węzłowy - czyli krótka rozprawa o zapętleniu węzła przedsionkowo-komorowego. *Kardiologia po Dyplomie*. 2003; 2(3): 68–72.
 39. Kozłowski D, Koźluk E, Derejko P, et al. Niejednorodność przewodzenia przyczyną zmienności nawrotnego częstoskurczu węzłowego - rozważania na podstawie opisu przypadku. *Polski Przegląd Kardiologiczny*. 2003; 5: 357–365.
 40. Małaczyńska-Rajpold K, Błaszyk K, Koźluk E, et al. Częstoskurcz nawrotny w węźle przedsionkowo-komorowym. *Polski Przegląd Kardiologiczny*. 2012; 14(3): 196–203.
 41. Wu D, Yeh SJ, Wang CC, et al. Double loop figure-of-8 reentry as the mechanism of multiple atrioventricular node reentry tachycardias. *American Heart Journal*. 1994; 127(1): 83–95, doi: [10.1016/0002-8703\(94\)90513-4](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90513-4).
 42. Kadish A, Goldberger J. Ablative therapy for atrioventricular nodal reentry arrhythmias. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1995; 37(5): 273–294, doi: [10.1016/s0033-0620\(05\)80015-5](https://doi.org/10.1016/s0033-0620(05)80015-5).
 43. Monahan KM, Zebede J, Josephson ME, et al. Systematic characterization of the reentrant circuit during atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Am J Cardiol*. 1995; 76(3): 138–143, doi: [10.1016/s0002-9149\(99\)80045-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80045-9), indexed in Pubmed: [7611147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7611147/).
 44. Koźluk E, Walczak F, Szufladowicz E, Jedynak Z, Rembelska H, Kępski R. Types of “a-v nodal curve” characteristic in patients with atrio-nodal reentrant tachycardia. „EuroPace’97”, Monduzzi Editore, International Proceedings Division. 1997: 293-297.
 45. Koźluk E, Dąbrowska A, Kozłowski D, et al. Anatomic-electrophysiological model of the atrioventricular nodal reentrant tachycardias. In: B. Ciszek. *Advances in Polish Clinical Anatomy*. Multis multum, Warsaw. ; 2003: 55–62.
 46. McGuire MA, Bourke JP, Robotin MC, et al. High resolution mapping of Koch’s triangle using sixty electrodes in humans with atrioventricular junctional (AV nodal) reentrant tachycardia. *Circulation*. 1993; 88(5 Pt 1): 2315–2328, doi: [10.1161/01.cir.88.5.2315](https://doi.org/10.1161/01.cir.88.5.2315), indexed in Pubmed: [8222125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8222125/).
 47. Koźluk E, Piątkowska A, Winkler A, et al. Zespół Mahaima, czyli o tym, jak pozory mylą. *Kardiologia po Dyplomie*. 2007; 6(10): 58–68.

48. Szufładowicz E, Walczak F, Koźluk E, Jedynek Z, Buszman P, Łastowiecka E, Stępińska J. Trudności w leczeniu farmakologicznym u chorej z nawrotnym częstoskurczem węzłowym. *Kardiol. Pol.* 1993; 38(10): 285–287.
49. Koźluk E, Piątkowska A, Kiliszek M i wsp. Catheter ablation of cardiac arrhythmias in pregnancy without fluoroscopy: A case control retrospective study. *Adv Clin Exp Med.* 2017; 26(1):129–134. doi: [10.17219/acem/68275](https://doi.org/10.17219/acem/68275). PMID: 28397444.
50. Koźluk E, Rodkiewicz D, Piątkowska A, Opolski G. Zaburzenia rytmu w ciąży – z której strony podejść do tego jeża? *Forum Medycyny Rodzinnej* 2021; 15(2): 53–61.

Leki anorektyczne w farmakoterapii otyłości

Anorexic drugs in the pharmacotherapy of obesity

Jakub Kamiński¹,
Ewa Gibuła-Tarłowska²,
Jolanta Orzelska-Górka²,
Ewa Kędzierska²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

STRESZCZENIE

W przedstawionej pracy dokonano przeglądu leków anorektycznych działających ośrodkowo poprzez hamowanie uczucia głodu i wykorzystywanych do farmakologicznego leczenia otyłości. Omówiono problem otyłości jako choroby cywilizacyjnej, która dotyka coraz więcej osób na świecie. Opisano prawdopodobne przyczyny takiego stanu rzeczy, skutki zdrowotne oraz wskazania do farmakoterapii ze zwróceniem szczególnej uwagi na mechanizm odczuwania głodu i sytości. Zaprezentowano preparaty dostępne zarówno na terenie Stanów Zjednoczonych, jak i w Unii Europejskiej. Skupiono się na przybliżeniu mechanizmów ich działania, skutków ubocznych oraz efektach terapeutycznych uzyskanych z przeprowadzonych badań. Uwzględniono również leki stosowane w przeszłości, wyjaśniając, dlaczego zostały wycofane z obrotu.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, tom 16, nr 3, 91–101

Słowa kluczowe: otyłość, apetyt, fentermina, topiramát, bupropion, naltrekson, liraglutyd, semaglutyd

ABSTRACT

The presented study reviews the possibilities of pharmacological obesity treatment through the use of anorectic drugs-acting on the central nervous system by reducing appetite. The problem of obesity as a civilization disease that affects more and more people in the world was discussed. The likely causes of such a state of affairs, health effects and indications for pharmacotherapy have been described, paying particular attention to the mechanism of feeling hungry and satiety. Preparations available both in the United States and in the European Union were presented. The focus was on the mechanism of their action, therapeutic effects resulting from the research and side effects. Medicines used in the past are also included, explaining why they were withdrawn from the market.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, vol 16, no 3, 91–101

Key words: obesity, appetite, phentermine, topiramate, bupropion, naltrexone, liraglutide, semaglutide

Adres do korespondencji:

Jakub Kamiński
Collegium Pharmaceuticum
ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin
e-mail: jakub.kaminski98@onet.pl



Farmakologiczną formę leczenia otyłości zaleca się u osób z BMI ≥ 30 kg/m² (otyłość) lub $\geq 27,0$ kg/m² (nadwaga) oraz współwystępowaniem co najmniej jednej choroby powiązanej z otyłością, na przykład cukrzycy, miażdżycy czy nadciśnienia tętniczego

WSTĘP

„Epidemia otyłości” stanowi obecnie jeden z głównych problemów zdrowotnych na świecie. W latach 1975–2016 częstość występowania otyłości uległa potrojeniu. Jest to spowodowane przede wszystkim siedzącym trybem życia oraz wysokokaloryczną dietą. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w 2016 roku częstość występowania nadwagi była podobna u mężczyzn (39%) i u kobiet (40%), jednak ostatnie badania informują o szybkim wzroście występowania otyłości u mężczyzn — może być to tłumaczone przez różnorodne czynniki behawioralne, genetyczne, społeczno-kulturowe oraz społeczno-ekonomiczne, szczególnie że mężczyźni po rozpoczęciu aktywności zawodowej są bardziej podatni na liczne czynniki środowiskowe, tj. stres, alkohol czy częste spożywanie posiłków poza domem. Jednocześnie u mężczyzn rzadziej występuje problem związany z samoakceptacją wyglądu, przez co zwracają mniejszą uwagę na przyrost masy ciała.

Nadmiar tłuszczu jest u nich gromadzony w okolicy trzewnej, natomiast u kobiet przed menopauzą są to głównie obszary podskórne. Ta różnica w znacznym stopniu wyjaśnia negatywny wpływ otyłości na układ krwionośny u mężczyzn. W porównaniu z tłuszczem podskórnym, tłuszcz trzewny wpływa na powstanie insulinooporności oraz pogorszenie metabolizmu tłuszczów. Dodatkowo otyłość u mężczyzn powoduje obniżenie stężenia testosteronu, co z kolei powoduje wzrost ryzyka wystąpienia otyłości, prowadząc w ten sposób do samonapędzającego się cyklu zaburzeń metabolicznych.

Zmiana trybu życia poprzez ograniczenie spożywanych kalorii oraz wprowadzenie aktywności fizycznej to pierwsze kroki mające na celu redukcję masy ciała. Jednakże często jest to niewystarczające, między innymi dlatego, że osoby cierpiące na otyłość w wielu przypadkach nie stosują się do zaleceń i nie przestrzegają nowych, prawidłowych nawyków.

Szczególnie istotna jest także stała kontrola wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), którego wartość zależy od wzrostu i masy ciała. Według wytycznych Narodowych Instytutów Zdrowia (NIH, *National Institutes of Health*) farmakologiczną formę leczenia otyłości zaleca się u osób z BMI ≥ 30 kg/m² (otyłość) lub $\geq 27,0$ kg/m² (nadwaga) oraz współwystępowaniem co najmniej jednej choroby powiązanej z otyłością, na przykład cukrzycy, miażdżycy czy nadciśnienia tętniczego. W momencie rozpoczęcia terapii farmakologicznej należy jednak pamiętać o kontynuacji postępowania niefarmakologicznego (niskokaloryczna dieta, zwiększony wysiłek fizyczny) [1–3].

CEL PRACY

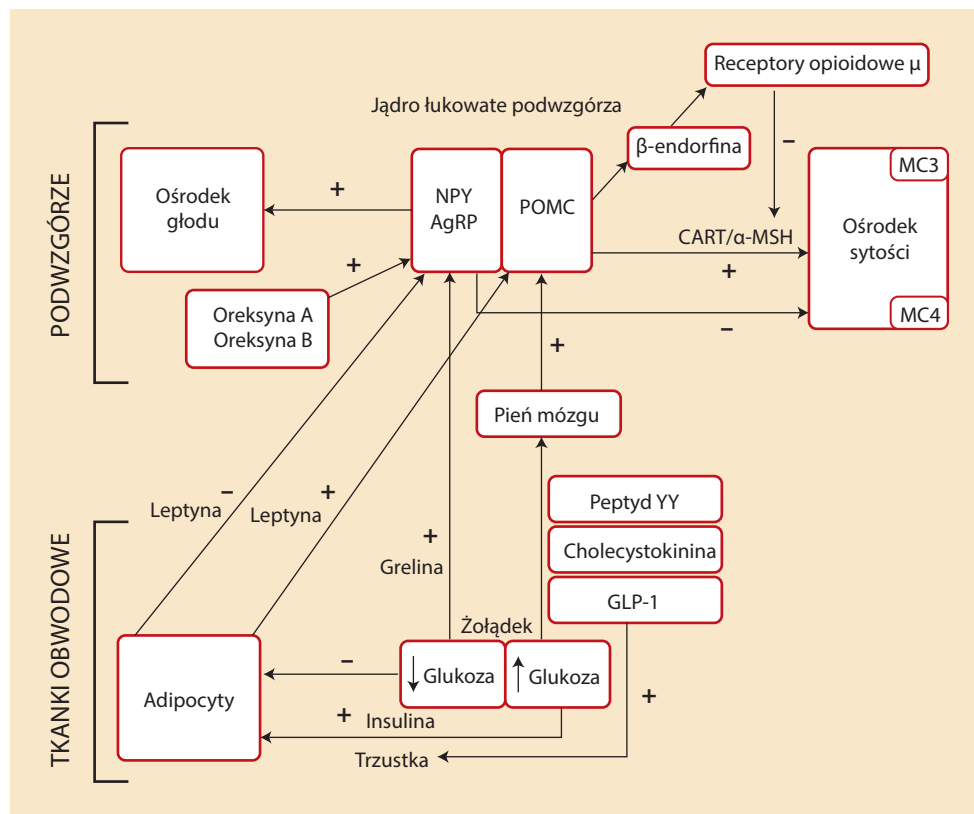
W niniejszym artykule dokonano przeglądu metod farmakologicznego leczenia otyłości ze szczególnym uwzględnieniem leków działających na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Opierając się na mechanizmie odczuwania głodu i sytości opisano leki obecnie stosowane oraz przywołano te, które zostały już wycofane. Uwzględniono mechanizmy działania, efektywność terapii oraz problem skutków ubocznych.

BIOLOGICZNE MECHANIZMY ODCZUWANIA GŁODU I SYTOŚCI

■ Sygnalizacja hormonalna

W przypadku otyłości kluczowym zagadnieniem jest poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za odczuwanie głodu i sytości (ryc. 1). Utrzymanie homeostazy energetycznej organizmu jest warunkowane działaniem substancji oreksygenicznych, czyli takich, które inicjują poszukiwanie i spożywanie pokarmu, oraz anoreksygenicznych — o działaniu przeciwnym. Złożone informacje o aktualnym stanie energetycznym przekazywane są do OUN za pośrednictwem sygnałów hormonalnych przekształcanych odpowiednio w impulsy nerwowe, a następnie w odpowiedzi behawioralne, decydujące

Rycina 1. Centralne i obwodowe mechanizmy głodu i sytości [opracowanie własne na podstawie 6]



AgRP — białko agouti; α-MSH — α-melanotropina; CART — układ regulowany kokainą i amfetaminą; GLP-1 — peptyd glukagonopodobny-1; MC3 — receptor dla melanokortyny; MC4 — receptor dla melanokortyny; NPY — neuropeptyd Y; POMC — proopiomelanokortyna

o chęci lub powstrzymaniu się od przyjęcia pożywienia. Warto zwrócić uwagę, że sygnały nerwowe i hormonalne kontrolujące homeostazę energetyczną zależą przede wszystkim od pracy żołądka oraz jelit, a do integracji tych sygnałów dochodzi w jądrze łukowatym podwzgórza (ARC, *nucleus arcuatus*). W regulacji łaknienia istotną rolę pełnią dwa antagonistycznie działające ośrodki:

- ośrodek głodu, występujący w jądrach obszaru bocznego podwzgórza (LHA, *lateral hypothalamic area*), którego pobudzenie wywołuje poszukiwanie i przyjmowanie pokarmu, a nadmierna aktywacja może prowadzić do wzrostu masy ciała i otyłości;
- ośrodek sytości, obecny w jądrze brzuszno-przyśrodkowym podwzgórza (VMH, *ventromedial hypothalamus*), którego drażnienie prowadzi do utraty apetytu i unikania pokarmów.

Aktywność ośrodka głodu wzrasta w wyniku działania peptydów oreksygeniczných, do których należą między innymi oreksyna A i B [*orexin A (OxA)*; *orexin B (OxB)*], zawdzięczające swoją nazwę greckiemu słowu *orexis* — „apetyt” oraz grelina, zwana „hormonem głodu”. Ich stężenie wzrasta przed posiłkiem, gdy w żołądku nie ma pokarmu, a stężenie glukozy jest niskie. Pod wpływem wymienionych peptydów oreksygeniczných w ARC aktywują się neurony, które w ośrodku łaknienia uwalniają neuropeptyd Y (NPY) oraz peptyd pochodzący od agouti (AgRP, *agouti-related peptide*), a te zwiększają odczuwanie głodu.

Odmierna sytuacja ma miejsce w przypadku pobudzenia ośrodka sytości. Po spożyciu posiłku, w odpowiedzi na obecność pokarmu dochodzi do stymulacji mechanoreceptorów w ścianie żołądka, a następnie — wskutek trawienia w jelicie — do aktywacji chemo-

”
Sygnały nerwowe i hormonalne kontrolujące homeostazę energetyczną zależą przede wszystkim od pracy żołądka oraz jelit, a do integracji tych sygnałów dochodzi w jądrze łukowatym podwzgórza



Poza niezwykle istotną regulacją antagonistycznie funkcjonujących ośrodków głodu i sytości znaczący jest także wpływ pokarmu na układ nagrody zlokalizowany głównie w okolicy podwzgórzowo-limbicznej mózgu

receptorów jelitowego układu nerwowego. Prowadzi to do uwolnienia neuropeptydów anoreksygeniczných, takich jak: peptyd YY (PYY), cholecystokinina (CCK) i peptyd glukagonopodobny-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), którego nadrzędnym zadaniem jest zwiększenie wydzielania insuliny z komórek β trzustki. Wspólną funkcją wyżej wymienionych neuropeptydów jest stymulacja ośrodków sytości oraz hamowanie ośrodków głodu. W tym celu za ich pośrednictwem sygnały o spożytym pokarmie przekazywane są przez nerw błędny do ośrodków w pniu mózgu (NTS, *nucleus tractus solitarius*), a następnie do jądra łukowatego podwzgórza, gdzie pobudzeniu ulegają neurony odpowiadające za wydzielanie w ośrodku sytości proopiomelanokortyny (POMC) — polipeptydu, który jest prekursorem aktywnych biologicznie produktów. Neurony POMC wydzielają między innymi układ regulowany kokainą i amfetaminą (CART, *cocaine- and amphetamine-regulated transcript*), będący silnym inhibitorem pobierania pokarmu oraz α -melanotropinę (α -MSH, *melanocyte stimulating hormone*), która pobudza receptory MC3 i MC4 dla melanokortyny w podwzgórzu i reszcie mózgu. Receptory te kontrolują homeostazę energetyczną — pobudzają termogenezę, a wzrost temperatury ciała generuje sygnał sytości i hamuje łaknienie. Warto tutaj zaznaczyć, że opisywany wcześniej AgRP blokuje receptory MC3 i MC4, cechuje się więc działaniem antagonistycznym względem α -MSH i dlatego jego działanie przynosi odwrotny efekt.

W okresie poposiłkowym dochodzi też do wzrostu stężenia glukozy we krwi, co skutkuje uwalnianiem insuliny z komórek β trzustki. Wzrost stężenia insuliny pobudza adipocyty (komórki tkanki tłuszczowej) do wydzielania leptyny, która określana jest mianem „hormonu sytości” i odpowiada za długotrwałą regulację przyjmowania pokarmu — umożliwia utrzymanie należytej masy ciała oraz zachowanie stałego magazynu energii w formie tkanki tłuszczowej. Głównym efektem działania lep-

tyny jest stymulacja neuronów POMC, a co za tym idzie wydzielanie α -MSH i CART oraz hamowanie syntezy NPY — bezpośrednim skutkiem jest długoterminowy sygnał sytości. Antagonistycznym działaniem cechuje się wspomniana wcześniej grelina, która hamuje uwalnianie leptyny, pobudzając jednocześnie przyjmowanie pokarmu. Wzajemną relację greliny z leptyną określa się mianem „tanga grelinowo-leptynowego”.

Podsumowując, wzrost apetytu jest więc skutkiem działania hormonów oreksygeniczných (grelina oraz oreksyny A i B), które poprzez działanie na ośrodki jądra łukowatego podwzgórza pobudzają neurony uwalniające NPY i AgRP — peptydy indukujące łaknienie.

Obniżenie apetytu stanowi natomiast wynik uwalniania peptydów anoreksygeniczných (peptyd YY, cholecystokinina i GLP-1) oraz leptyny, które pobudzają receptory w jądrze łukowatym podwzgórza, co skutkuje uwolnieniem poprzez neurony POMC α -MSH oraz CART w ośrodku sytości oraz zmniejszeniem działania NPY, AgRP, greliny oraz oreksyn A i B w ośrodku głodu. Wykorzystanie przedstawionych powyżej informacji jest podstawą działania leków, które poprzez ingerencję w ośrodkową regulację łaknienia mogą być stosowane w terapii otyłości [4–6].

SYGNALIZACJA NERWOWA I UKŁAD NAGRODY

Poza niezwykle istotną regulacją antagonistycznie funkcjonujących ośrodków głodu i sytości znaczący jest także wpływ pokarmu na układ nagrody zlokalizowany głównie w okolicy podwzgórzowo-limbicznej mózgu. Tworzy go kilka struktur, a jego centrum stanowi brzuszne pole nakrywki, skąd wychodzą włókna neuronów dopaminergiczných — kluczowy szlak biegnący do jądra półleżącego przegrody (NAcc, *nucleus accumbens*). W wyniku aktywacji neuronów dopaminergiczných w NAcc dochodzi do uwalniania dopaminy, co jest skorelowane z odczuwaniem przyjemności. Wzrost dopaminowego przekazywania sy-

naptycznego jest odpowiedzią na naturalne czynniki nagradzające, takie jak pokarm, alkohol etylowy czy nikotyna. Tak więc jedzenie silnie wpływa na wzrost stężenia dopaminy, co pobudza układ nagrody, dzięki czemu dostarczony posiłek korzystnie wpływa na samopoczucie. Działanie układu nagrody jest stymulowane również przez inne neuroprzekazniki, takie jak noradrenalina, serotonina oraz endogenne peptydy opioidowe (β -endorfina) — wzrost ich stężenia także wyzwała uczucie przyjemności. Leki modulujące poziom neuroprzekazników mogą być wykorzystywane w terapii schorzeń zależnych od funkcjonowania układu nagrody, w tym otyłości — w celu zmniejszenia łaknienia [7].

LEKI ANOREKTYCZNE DAWNIEJ

Lista leków anorektycznych niegdyś stosowanych do leczenia otyłości jest długa, a znaczna część z nich została wycofana z rynku z powodu poważnych skutków ubocznych przy długotrwałym stosowaniu; należy tu wymienić przede wszystkim powikłania układu sercowo-naczyniowego.

Już w latach sześćdziesiątych XX wieku wprowadzony do lecznictwa mazindol miał potencjał, by stać się skutecznym preparatem w terapii otyłości. Jego działanie polega na inhibicji wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny, co skutkuje zahamowaniem apetytu i uczuciem sytości. Mimo efektów w postaci redukcji masy ciała mazindol został wycofany z obrotu, ze względu na częste i zagrażające życiu silne skoki ciśnienia tętniczego oraz nieregularną pracę serca.

Kolejnym preparatem, w którym pokładano nadzieję była kombinacja fenfluraminy i fenterminy (*fen-phen*). Jak wynika z badań, u około 30% pacjentów przyjmujących lek rozwinęły się wady zastawkowe serca. Udo- wodniono, że za skutki uboczne stosowania leku odpowiadała głównie fenfluramina, która zwiększa również ryzyko nadciśnienia płucnego. Po doniesieniach o chorobie zastawkowej serca i nadciśnieniu płucnym w 1997 roku

doszło do szeroko komentowanego wycofania preparatu *fen-phen*.

Innym lekiem, którego stosowanie również przyniosło więcej strat, niż korzyści była sibutramina, inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Jej działanie polega na wydłużaniu fizjologicznego uczucia sytości, występującego po jedzeniu. Z uwagi na liczne działania niepożądane (nadciśnienie, arytmia) oraz związane z nimi zgony lek ten został wycofany z rynku farmaceutycznego w 2010 roku. Mimo tego zawartość sibutraminy wciąż stwierdza się w suplementach diety, działających wspomagająco w procesie odchudzania, do których jest nielegalnie dodawana.

Lekiem ewolucyjnie młodszym jest lorkaseryna, wprowadzona do lecznictwa w 2012 roku, która jako selektywny agonista receptora serotoninowego 5-HT_{2C} nie powoduje działań niepożądanych ze strony układu krwionośnego. Bezpieczeństwo jej stosowania zostało jednak podważone zaledwie kilka lat po wprowadzeniu na rynek, gdyż w lutym 2020 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wnioskuje o dobrowolne wycofanie lorkaseryny z USA ze względu na wysokie potencjalne ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe, które przewyższa korzyści ze stosowania leku. W rezultacie, po przeglądzie kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją przeprowadzonego w latach 2014–2018, lorkaseryna została wycofana z rynku w Stanach Zjednoczonych. Wśród osób przyjmujących lorkaserynę stwierdzono więcej przypadków występowania nowotworów złośliwych (7,7%) w stosunku do osób przyjmujących placebo (7,1%). Nowotwory, które występowały najczęściej to rak trzustki, jelita grubego i płuc.

Działania niepożądane leków anorektycznych stosowanych w przeszłości pokazują, jak dużym wyzwaniem jest skuteczna i bezpieczna farmakoterapia otyłości. Priorytetem stało się zatem poszukiwanie leków o wysokim profi-



Jedzenie silnie wpływa na wzrost stężenia dopaminy, co pobudza układ nagrody, dzięki czemu dostarczony posiłek korzystnie wpływa na samopoczucie



**Działanie
sympatykomimetyczne
wiąże się
z przyspieszeniem
pracy serca, co może
być przyczyną groźnych
działań niepożądanych,
takich jak kołatanie serca
czy wzrost ciśnienia krwi**

lu bezpieczeństwa, głównie w odniesieniu do chorób układu krążenia [1, 8–10].

OBECNIE STOSOWANE LEKI ANOREKTYCZNE

■ Fentermina/topiramát (Qsymia®)

Jest to preparat złożony stosowany w przewlekłym leczeniu otyłości, zatwierdzony przez FDA w 2012 roku. Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) nie wyraziła zgody na wprowadzenie leku na rynek, ze względu na brak informacji na temat wpływu fenterminy na układ krążenia przy długotrwałym stosowaniu, a także w celu podkreślenia negatywnego wpływu topiramatu na funkcje poznawcze. Kombinacja tych dwóch leków hamuje łaknienie na drodze nie w pełni poznanych mechanizmów. Aby ocenić skuteczność preparatu w leczeniu otyłości w porównaniu z placebo przeprowadzono badania z randomizacją i podwójnie ślepą próbą. W pierwszym z nich — EQUIP brało udział 1267 osób bez cukrzycy z BMI ≥ 35 kg/m², natomiast drugie badanie — CONQUER obejmowało 2487 pacjentów z BMI w zakresie 27–45 kg/m² oraz współwystępowaniem co najmniej dwóch schorzeń związanych z otyłością. W badaniu EQUIP po roku podawania preparatu fentermina/topiramát średnia utrata masy ciała wynosiła 10,9% w porównaniu z 1,6% w grupie placebo. W badaniu CONQUER po roku osiągnięto 9,8% utratę masy ciała w porównaniu z 1,2% u uczestników przyjmujących placebo. Uzyskane wyniki wyraźnie potwierdziły skuteczność tego preparatu w leczeniu otyłości. Dodatkowo po zakończeniu badania CONQUER przeprowadzono dwuletnie badanie — SEQUEL, aby sprawdzić wpływ leku na trwałą utratę wagi. Próba ta potwierdziła skuteczność wcześniejszych badań, a co więcej — u pacjentów wykazano poprawę takich parametrów jak: ciśnienie krwi, glikemia na czczo oraz stężenie insuliny na czczo.

Pierwszy ze składników preparatu — fentermina to pochodna amfetaminy o znacznie niższym od niej potencjale uzależniającym. Wykazuje pośrednie działanie sympatykomi-

metyczne — pobudza wydzielanie noradrenaliny, a także w mniejszym stopniu dopaminy i serotoniny, co skutkuje zmniejszeniem apetytu. Należy jednak również zaznaczyć, że jej działanie sympatykomimetyczne wiąże się z przyspieszeniem pracy serca, co może być przyczyną groźnych działań niepożądanych, takich jak kołatanie serca czy wzrost ciśnienia krwi.

Topiramát to lek przeciwpadaczkowy, stosowany we wszystkich rodzajach napadów padaczkowych przy braku skuteczności innych leków, jak również w zapobieganiu napadom migreny. W trakcie terapii tym lekiem, jako działanie uboczne zauważono znaczną utratę masy ciała u pacjentów, co poskutkowało badaniami nad wykorzystaniem go w leczeniu otyłości. Przypuszcza się, że topiramát hamuje odkładanie się białej tkanki tłuszczowej, która gromadzi się głównie pod skórą i magazynuje kwasy tłuszczowe, a jej nadmierny rozrost prowadzi do otyłości. Lek pobudza również aktywność lipazy lipoproteinowej (LPL), przez co znacznie pobudza termogenezę, hamuje apetyt i indukuje zmniejszenie masy ciała. Aktywność LPL w białej tkance tłuszczowej prowadzi do zmniejszenia akumulacji tłuszczu i obniża poziom glukozy oraz triglicerydów we krwi.

Zaleca się przyjmowanie leku fentermina/topiramát rano, aby zapobiec bezsenności, która jest jednym z jego najczęściej notowanych działań niepożądanych — dodatkowo, przyjmowaną dawkę należy zwiększać i obniżać stopniowo, w celu zapobiegania wystąpieniu napadu drgawkowego. Przeprowadzone badania kliniczne w grupie 4000 pacjentów wykazały, że obecność topiramatu w preparacie indukuje wystąpienie depresji, niepokoju oraz problemów z pamięcią i skupieniem się. Wśród skutków ubocznych można zaobserwować również parastezje, zawroty głowy czy suchość w ustach. Ponadto, analogicznie jak w przypadku ogromnej większości leków przeciwpadaczkowych, w przypadku stosowania topiramatu

u kobiet w ciąży istnieje ryzyko rozwoju u noworodków zespołu określanego jako *fetal anticonvulsant syndrome*, który objawia się opóźnieniem rozwoju, zmianami dysmorficznymi (rozszczer podniebienia i/lub wargi), zaburzeniami kognitywnymi czy spowolnieniem rozwoju intelektualnego [11–15].

■ Bupropion/naltrekson (Contrave® w USA, Mysimba® w UE)

Połączenie tych dwóch leków zostało zatwierdzone w Stanach Zjednoczonych przez FDA we wrześniu 2014 roku, natomiast w Europie przez EMA w marcu 2015 roku. Skuteczność łączonego preparatu bupropion/naltrekson oceniano w badaniach *The Contrave Obesity Research I i II* (COR-I i COR-II), które obejmowały pacjentów z BMI ≥ 27 kg/m² oraz występowaniem co najmniej jednej choroby współistniejącej z nadwagą. Procentowa utrata masy ciała obserwowana w COR-I, COR-II u pacjentów leczonych preparatem bupropion/naltrekson po upływie 56 tygodni w porównaniu z placebo wynosiła odpowiednio 6,1% v. 1,3%, 6,4% v. 1,2%. Jak wynika z przedstawionych badań, preparat bupropion/naltrekson wyraźnie przyczynił się do redukcji masy ciała.

Sam bupropion jest lekiem obecnie stosowanym w terapii ciężkiej depresji oraz w leczeniu uzależnienia od nikotyny. Jego działanie polega na hamowaniu wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny. Prawdopodobnie może jednocześnie działać jako antagonist niektórych typów receptorów nikotynowych, powodując zmniejszenie ich wrażliwości, które to zjawisko pojawia się u nałogowych palaczy jako efekt wysokich stężeń nikotyny we krwi i mózgu. Bupropion stymuluje również neurony wydzielające POMC w jądrze łukowatym podwzgórza, co prowadzi do uwolnienia α -MSH i β -endorfiny; α -MSH, działając na receptory MC4 powoduje zanik apetytu i uczucie sytości. Warto zaznaczyć, że uwolniona przez neurony POMC β -endorfina wiąże się z receptorami opioidowymi μ i zmniejsza

anoreksygeniczne działanie α -MSH na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Ten mechanizm autoinhibicji mógłby zaburzać anoreksygeniczne działanie α -MSH i przyczynić się do ograniczonego działania bupropionu w leczeniu otyłości, dlatego nie jest on stosowany w monoterapii, lecz w preparatach złożonych (ryc. 1).

Drugi ze składników preparatu — naltrekson jest stosowany w terapii uzależnienia od opioidów oraz w leczeniu alkoholizmu. To długo działający kompetycyjny antagonist receptorów opioidowych, wiążący się z receptorami μ i κ w OUN. W badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano, że hamowanie receptorów μ -opiodowych zapobiega zarówno poszukiwaniu pokarmów, jak i objadaniu się. Ponadto zaobserwowano, iż naltrekson hamuje uwalnianie β -endorfiny, przez co niweluje jej ujemne działanie na uwalnianie POMC (nasila uczucie sytości). Ta obserwacja dowodzi, że skojarzenie naltreksonu z bupropionem nie jest przypadkowe, gdyż blokowanie hamującej pętli sprzężenia zwrotnego przez naltrekson powoduje silną i długotrwałą aktywację neuronów POMC, co — na drodze synergizmu — wzmacnia wpływ bupropionu na bilans energetyczny, prowadząc do nasilenia termogenezy i zmniejszenia ilości spożywanych pokarmów.

Biorąc pod uwagę znany wpływ naltreksonu i bupropionu na uzależnienia (odpowiednio: alkoholizm i nikotynizm) można zauważyć, że połączenie tych substancji wpływa modulująco na układ nagrody. Bupropion hamuje wychwyty zwrotne dopaminy i noradrenaliny, natomiast naltrekson blokuje receptory opioidowe, dlatego też kombinacja tych leków okazała się skuteczna w zmniejszaniu odczuwania przyjemności ze spożywania posiłków.

Przy rozpoczynaniu terapii zalecane jest powolne zwiększanie dawki, by zmniejszyć najczęstsze działania niepożądane, jakim są nudności. W trakcie stosowania preparatu mogą wystąpić także bóle głowy, suchota w ustach, wymioty, zaparcia lub biegunki.



Mechanizm autoinhibicji mógłby zaburzać anoreksygeniczne działanie α -MSH i przyczynić się do ograniczonego działania bupropionu w leczeniu otyłości, dlatego nie jest on stosowany w monoterapii, lecz w preparatach złożonych



Minimum 10-procentowy spadek masy ciała uzyskało 33,1% pacjentów z próby badawczej w porównaniu z 10,6% stosujących placebo

Warto zaznaczyć, że obecny w preparacie bupropion zwiększa stężenie we krwi amin katecholowych — noradrenaliny i dopaminy, które pobudzają układ współczulny, powodując skurcz naczyń krwionośnych, co może być przyczyną wzrostu ciśnienia krwi. Dlatego lek nie jest wskazany dla pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia [1, 6, 16–20].

■ **Liraglutyd (Saxenda®, Victoza®)**

Kolejnym lekiem, który okazał się pomocny w leczeniu otyłości, jest liraglutyd, będący syntetycznym analogiem GLP-1. Wyniki badań nad skutecznością liraglutynu w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 wykazały, że nie tylko obniża on glikemię poposiłkową, glikemię na czczo i stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c), ale powoduje również redukcję masy ciała przy dobrej tolerancji leczenia. W rezultacie w 2014 roku lek został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych do wspomagania leczenia otyłości, w połączeniu z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym, w postaci podskórnych wstrzyknięć. Do krajów Unii Europejskiej pod wyżej wymienionym wskazaniem trafił w 2015 roku.

Fizjologicznie GLP-1 jest uwalniany głównie z jelita cienkiego jako hormon inkretynowy w odpowiedzi na przyjmowanie pokarmu. Jego działanie polega przede wszystkim na regulacji poziomu glukozy we krwi za pośrednictwem wzmocnienia wydzielania insuliny z komórek β trzustki oraz hamowania sekrecji glukagonu przez komórki α trzustki. Dodatkowo GLP-1 wykazuje działanie na podwzgórze, układ limbiczny oraz korę mózgową przez co spowalnia opróżnianie żołądka. Sygnały o spożytym pokarmie przekazywane są przez nerw błędny do pnia mózgu, a następnie do jądra łukowatego podwzgórza, gdzie pobudzeniu ulegają neurony POMC, wydzielające CART oraz α -MSH — inhibitory pobierania pokarmu, które zmniejszają apetyt i wywołują uczucie sytości (ryc. 1). Liraglutyd po związaniu się z receptorem dla GLP-1 naśladuje jego fizjologiczne działanie. Natomiast

w porównaniu z endogennym GLP-1 cechuje się silniejszym wiązaniem z białkami osocza, co warunkuje jego dłuższy okres półtrwania (13 h dla liraglutynu v. kilka minut dla endogennego GLP-1).

Optymalna dawka liraglutynu to 3 mg dziennie, jednak leczenie należy rozpocząć od dawki 0,6 mg, aby zapobiec nudnościom. Spośród wszystkich leków zatwierdzonych przez FDA do leczenia otyłości liraglutyd miał najwyższy wskaźnik przerwania leczenia ze względu na skutki uboczne (13% pacjentów). Poza wspomnianymi, najczęściej notowanymi nudnościami, mogą występować inne zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, takie jak wymioty, biegunki, zaparcia oraz niestrawności.

W badaniu Astrup i wsp. [21] sprawdzającym skuteczność różnych dawek liraglutynu (1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg; 3,0 mg) dowiedziono, że największy spadek wagi występuje przy dawce równej 3,0 mg. Wykazano również, że liraglutyd obniża ciśnienie tętnicze i ogranicza występowanie stanów przedcukrzycowych. Skuteczność liraglutynu w dawce 3 mg została potwierdzona badaniami Pi-Sunyer i wsp. [22]. W badaniu z randomizacją wzięło udział 3731 pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² lub z BMI ≥ 27 kg/m² ze współistniejącym nadciśnieniem lub dyslipidemią. Badani zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej liraglutyd w dawce dobowej 3 mg (n = 2487) lub placebo (n = 1244). Każdy z uczestników stosował niskoenergetyczną dietę i zwiększoną aktywność fizyczną. Po upływie 56 tygodni 63,2% osób leczonych liraglutynem oraz 27,1% otrzymujących placebo osiągnęło redukcję masy ciała o co najmniej 5% w stosunku do masy początkowej. Minimum 10-procentowy spadek masy ciała uzyskało 33,1% pacjentów z próby badawczej w porównaniu z 10,6% stosujących placebo [14, 15, 21–24].

■ **Semaglutyd (Ozempic®, Rybelsus®, Wegovy®)**

Wykorzystanie analogów GLP-1 wydaje się być obiecującą metodą farmakologicznej

terapii otyłości. Świadczy o tym zatwierdzenie przez FDA kolejnego z tej grupy semaglutynu w czerwcu 2021 roku do długoterminowej kontroli masy ciała u dorosłych. W Unii Europejskiej preparat ten został dopuszczony do obrotu pod wyżej wymienionym wskazaniem w styczniu 2022 roku. W Polsce został zarejestrowany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym. Semaglutyd okazał się, w odpowiedniej dawce, skutecznie tłumić apetyt, co potwierdzono w przeprowadzonych badaniach. Semaglutyd przyjmowany raz w tygodniu w dawce 2,4 mg w postaci iniekcji, po upływie 68 tygodni stosowania spowodował wśród badanych spadek masy ciała o 14,9%, w porównaniu z 2,4% w przypadku osób przyjmujących placebo. Uzyskane wyniki świadczą o wysokiej skuteczności semaglutynu w leczeniu otyłości. Warto zaznaczyć, że efekt terapeutyczny jest warunkowany także zintensyfikowaniem aktywności fizycznej oraz przestrzeganiem niskokalorycznej diety. Semaglutyd, podobnie jak liraglutyd, naśladuje działanie fizjologicznego GLP-1, a zatem prezentuje analogiczny mechanizm działania: dochodzi do zwiększenia produkcji insuliny, pobudzenia neuronów POMC i uwolnienia inhibitorów pobierania pokarmu (CART oraz α -MSH), co skutkuje zahamowaniem apetytu i wywołaniem uczucia sytości (ryc. 1).

W porównaniu z liraglutylem, semaglutyd cechuje się znacznie dłuższym okresem półtrwania. Cecha ta umożliwia rzadsze, wygodniejsze dla pacjenta dawkowanie i została wykorzystana w preparatach Ozempic® oraz Wegovy® — zastrzyk należy wykonywać raz w tygodniu. Warto zaznaczyć, że obecnie na rynku pojawił się nowy preparat — Rybelsus® w tabletkach, stosowany raz dziennie. Do najczęściej notowanych działań niepożądanych, wynikających ze stosowania semaglutynu w terapii otyłości należą przede wszystkim zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunki, nudności, wymioty czy zaparcia; jednakże poziom ich nasilenia określa się mianem łagodnego/umiarkowanego [25, 26].

PODSUMOWANIE

Ostatnie lata przyniosły wzrost liczby badań nad nowymi lekami stosowanymi w terapii otyłości (tab. 1). Jest to przejaw definowania tej jednostki chorobowej jako choroby przewlekłej bez tendencji do samoistnego ustępowania oraz świadomości rozwoju powikłań będących zagrożeniem dla zdrowia pacjenta. Jak wynika z przytoczonych informacji, farmakoterapia otyłości stanowi bardzo trudne zadanie. Preparaty wykorzystywane w przeszłości cechowały się wysoką częstotliwością ciężkich działań niepożądanych, głównie ze strony układu sercowo-naczyniowego,



W porównaniu z liraglutylem, semaglutyd cechuje się znacznie dłuższym okresem półtrwania. Cecha ta umożliwia rzadsze, wygodniejsze dla pacjenta dawkowanie

Tabela 1. Podsumowanie obecnie stosowanych leków anorektycznych stosowanych w leczeniu otyłości [opracowanie własne na podstawie 3]

Lek	Nazwa handlowa preparatu	Grupa farmakologiczna	Główne skutki uboczne
Fentermina/topiramat	Qsymia® (nieдоступny w Polsce)	Lek o działaniu adrenergicznym/lek przeciwpadaczkowy	Bezsennność, działanie teratogenne na płód, wzrost ciśnienia krwi, niepokój, depresja, parestezje, suchość w ustach, zaparcia
Bupropion/naltrekson	Contrave® (nieдоступny w Polsce), Mysimba®	Lek przeciwdepresyjny/ antagonist receptorów opioidowych	Nudności, bóle i zawroty głowy, wzrost ciśnienia krwi, suchość w ustach, drgawki, biegunki, zaparcia
Liraglutyd	Saxenda®, Victoza®	Agonista receptorów GLP-1	Nudności, wymioty, biegunki, zaparcia, niestrawności
Semaglutyd	Ozempic®, Rybelsus®, Wegovy®	Agonista receptorów GLP-1	Nudności, wymioty, biegunki, zaparcia

GLP-1 — peptyd glukagonopodobny-1



Obecnie stosowane leki anorektyczne wspomagają redukcję masy ciała, jednakże profil ich bezpieczeństwa jest daleki od ideału

czego następstwem było wycofywanie ich z obrotu. Obecnie stosowane leki anorektyczne wspomagają redukcję masy ciała, jednakże profil ich bezpieczeństwa jest daleki od ideału. Mimo postępu farmakoterapii otyłości, pacjenci wciąż są narażeni na ryzyko rozwoju chorób układu krążenia. Sytuację na rynku leków anorektycznych można określić mianem dynamicznej, jako że nowe badania oraz napływające informacje o skutkach ubocznych mogą doprowadzić do wycofania kolejnego preparatu. Szersze poznanie mechanizmów ośrodkowej regulacji podaży pokarmu i bilansu energetycznego może w przyszłości pozwolić na znalezienie skutecznego i bezpiecznego leku do walki z otyłością.

PIŚMIENNICTWO

1. Tak YJ, Lee SY. Anti-Obesity Drugs: Long-Term Efficacy and Safety: An Updated Review. *World J Mens Health*. 2021; 39(2): 208–221, doi: [10.5534/wjmh.200010](#), indexed in Pubmed: [32202085](#).
2. White UA, Tchoukalova YD. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1842(3): 377–392, doi: [10.1016/j.bbadis.2013.05.006](#), indexed in Pubmed: [23684841](#).
3. Kusz-Rynkun A, Walicka M, Marcinowska-Suchowierska E. Pharmacological treatment of obesity. *Postępy Nauk Med*. 2013; 26(5B): 44–48.
4. Korek E, Krauss H, Piątek J, et al. Regulacja hormonalna łaknienia. *Med Og Nauk Zdr*. 2013; 19(2): 211–217.
5. Brzozowski T. Konturek - Fizjologia człowieka. Edra Urban & Partner, Wrocław 2019.
6. Caixàs A, Albert L, Capel I, et al. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *Drug Des Devel Ther*. 2014; 8: 1419–1427, doi: [10.2147/DDDT.S55587](#), indexed in Pubmed: [25258511](#).
7. Jablonowska-Lietz B, Wrzosek M, Nowicka G. Czy cukier może uzależniać? Ścieżkami mózgowego układu nagrody. *Żywnie Czlów Metabol*. 2012; 39(4): 276–283.
8. Inoue S, Inoue S, Egawa M, et al. Clinical and basic aspects of an anorexiant, mazindol, as an antiobesity agent in Japan. *Am J Clin Nutr*. 1992; 55(1 Suppl): 199S–202S, doi: [10.1093/ajcn/55.1.199s](#), indexed in Pubmed: [1728834](#).
9. Connolly HM, Cray JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*. 1997; 337(9): 581–588, doi: [10.1056/NEJM199708283370901](#), indexed in Pubmed: [9271479](#).
10. Finer N. Sibutramine: its mode of action and efficacy. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26 Suppl 4: S29–S33, doi: [10.1038/sj.ijo.0802216](#), indexed in Pubmed: [12457297](#).
11. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20(2): 330–342, doi: [10.1038/oby.2011.330](#), indexed in Pubmed: [22051941](#).
12. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CO-NQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377(9774): 1341–1352, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60205-5](#), indexed in Pubmed: [21481449](#).
13. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95(2): 297–308, doi: [10.3945/ajcn.111.024927](#), indexed in Pubmed: [22158731](#).
14. Velazquez A, Apovian CM. Updates on obesity pharmacotherapy. *Ann NY Acad Sci*. 2018; 1411(1): 106–119, doi: [10.1111/nyas.13542](#), indexed in Pubmed: [29377198](#).
15. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016; 315(22): 2424–2434, doi: [10.1001/jama.2016.7602](#), indexed in Pubmed: [27299618](#).
16. Greenway F, Fujioka K, Plodkowski R, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2010; 376(9741): 595–605, doi: [10.1016/s0140-6736\(10\)60888-4](#).
17. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21(5): 935–943, doi: [10.1002/oby.20309](#), indexed in Pubmed: [23408728](#).
18. Giuliano C, Robbins TW, Nathan PJ, et al. Inhibition of opioid transmission at the μ -opioid receptor prevents both food seeking and binge-like eating. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37(12): 2643–2652, doi: [10.1038/npp.2012.128](#), indexed in Pubmed: [22805601](#).
19. Behlke LM, Lenze EJ, Carney RM. The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases. *CNS Drugs*. 2020; 34(11): 1133–1147, doi: [10.1007/s40263-020-00763-z](#), indexed in Pubmed: [33064291](#).
20. Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 295(1): 321–327, indexed in Pubmed: [10991997](#).
21. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009; 374(9701): 1606–1616. doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)61375-1](#).
22. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Ran-

- domized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015; 373(1): 11–22, doi: [10.1056/NEJMoa1411892](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892), indexed in Pubmed: [26132939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26132939/).
23. van Can J, Sloth B, Jensen CB, et al. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond).* 2014; 38(6): 784–793, doi: [10.1038/ijo.2013.162](https://doi.org/10.1038/ijo.2013.162), indexed in Pubmed: [23999198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23999198/).
24. Farr OM, Tsoukas MA, Triantafyllou G, et al. Short-term administration of the GLP-1 analog liraglutide decreases circulating leptin and increases GIP levels and these changes are associated with alterations in CNS responses to food cues: A randomized, placebo-controlled, crossover study. *Metabolism.* 2016; 65(7): 945–953, doi: [10.1016/j.metabol.2016.03.009](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.03.009), indexed in Pubmed: [27282865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27282865/).
25. Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 155, doi: [10.3389/fendo.2019.00155](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00155), indexed in Pubmed: [31031702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31031702/).
26. Singh G, Krauthamer M, Bjälme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med.* 2022; 70(1): 5–13, doi: [10.1136/jim-2021-001952](https://doi.org/10.1136/jim-2021-001952), indexed in Pubmed: [34706925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34706925/).

Waldemar Broła

Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny
w Końskich
Collegium Medicum, Uniwersytet Jana
Kochanowskiego w Kielcach

Pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane w praktyce lekarza rodzinnego

Primary progressive multiple sclerosis in the practice of a family physician

STRESZCZENIE

Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego (SM) charakteryzuje się stopniowym narastaniem objawów, bez wyraźnych rzutów. Typowe jest stałe pogarszanie stanu neurologicznego. Szacuje się, że pierwotnie postępujące SM występuje u 10–15% pacjentów, podobnie u obu płci, a choroba rozpoznawana jest w wieku 40 lat lub później. Mimo że w ostatnich latach pojawiły się nowe możliwości jej leczenia, jest to postać choroby mało znana i zbyt rzadko rozpoznawana przez lekarzy rodzinnych, a nawet neurologów. Odrębny przebieg z charakterystyczną symptomatologią i zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego oraz późniejszy czas wystąpienia pierwszych objawów powodują, że ta postać SM wymaga wnikliwej diagnostyki różnicowej. Znajomość kryteriów diagnostycznych i odmierności w stosunku do najczęstszej postaci rzutowo-remisyjnej mogą być pomocne w przyspieszeniu rozpoznania i wdrożeniu skutecznego leczenia.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, tom 16, nr 3, 102–109

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, postać pierwotnie postępująca, leczenie, okrelizumab

ABSTRACT

The primary progressive form of sclerosis multiplex (SM) is characterised by a gradual increase in symptoms from the beginning of the disease, with no distinct relapses. Continuous neurological deterioration is typical. It is estimated that this form of MS occurs in 10–15% of patients, with similar frequency in both sexes, and the disease is diagnosed at age of 40 and beyond. Although new treatment options have emerged in recent years, this form of the disease is still little known and too rarely recognised by GPs and even neurologists. The different course of the primary progressive form with characteristic symptomatology and changes in magnetic resonance imaging, as well as the later time of onset of the first symptoms, mean that this form of MS requires careful differential diagnosis. Knowledge of the diagnostic criteria and how they differ from the most common projection-remission form may be helpful in speeding up diagnosis and implementing effective treatment.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, vol 16, no 3, 102–109

Key words: multiple sclerosis, primary progressive form, treatment, ocrelizumab

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Waldemar Broła, prof. UJK
w Kielcach
Oddział Neurologii
Szpital Specjalistyczny im. Św. Łukasza
ul. Gimnazjalna 41B, 26–200 Końskie
e-mail: wbroła@wp.pl

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 1897–3590
e-ISSN 1897–7839

WSTĘP

Stwardnienie rozsiarne (SM, *sclerosis multiplex*) jest postępującą zapalno-demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii i zmiennym przebiegu [1]. Choroba rozpoczyna się zazwyczaj pomiędzy 20.–40. r.ż. i jest jedną z najczęstszych przyczyn niesprawności młodych osób. Liczba chorych na całym świecie przekracza 2,8 mln, a około 800 000 żyje w Europie [2]. Szacuje się, że w Polsce na SM choruje około 50 000 osób, a chorobowość wynosi około 130/100 000 [3, 4].

W początkowym okresie choroby, około 85% przypadków stanowi postać rzutowo-remisyjna (RRMS, *relapsing-remitting multiple sclerosis*), która po pewnym czasie (różniącym się w zależności od pacjenta) przechodzi w postać wtórnie postępującą (SPMS, *secondary progressive multiple sclerosis*) ze stałą progresją niesprawności [5, 6]. Postać pierwotnie postępująca (PPMS, *primary progressive multiple sclerosis*) cechuje się systematycznym narastaniem niesprawności od początku choroby, bez nakładających się rzutów [7, 8]. Najrzadsza jest postać postępująca z rzutami (PRMS, *progressive relapsing multiple sclerosis*), którą charakteryzuje powolne narastanie objawów chorobowych, a okresy pogorszenia spełniające kryteria rzutu, występują sporadycznie [6].

W postaci rzutowo-remisyjnej, okresy pogorszenia (rzuty) występują z różną częstotnością i utrzymują się przez pewien czas (dni, tygodnie), a następnie stan neurologiczny ulega częściowej lub całkowitej poprawie. Pod pojęciem rzutu rozumie się wystąpienie nowych lub nasilenie już istniejących objawów neurologicznych, które trwają co najmniej 24 godz. i powodujących pogorszenie stanu neurologicznego, gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia [1].

Objawy SM są zróżnicowane i zależą w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do objawów najczęściej zgłaszanych przez pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną należą: spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chodzącej); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia. Poza tym często obserwowanymi objawami są niedowłady piramidowe; zaburzenia czucia; zaburzenia widzenia; zaburzenia koordynacji i zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy. Częstość występowania tych objawów oraz ich nasilenie zależne jest od postaci choroby i stopnia jej zaawansowania (tab. 1).



Stwardnienie rozsiarne jest postępującą zapalno-demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii i zmiennym przebiegu. Choroba rozpoczyna się zazwyczaj pomiędzy 20.–40. r.ż. i jest jedną z najczęstszych przyczyn niesprawności młodych osób

Tabela 1. Objawy występujące w stwardnieniu rozsiarnym [wg 1]

Objaw	Częstość występowania (%)	
	Kiedykolwiek	Na początku choroby
Niedowłady piramidowe	90	25
Zaburzenia czucia	85	35
Zaburzenia koordynacji	70	15
Zaburzenia kontroli zwieraczy	65	1
Zaburzenia widzenia	60	15
Zawroty głowy	60	15
Oczopląs	50	5
Skurcze mięśniowe	50	1
Zmęczenie	50	2
Dyzartria	25	1
Dysfagia	10	0



PPMS charakteryzuje się stopniowym nasileniem objawów od początku choroby, zazwyczaj bez wyraźnych rzutów i okresów remisji. Jest to postać rzadsza, rozpoznawana na ogół znacznie później niż RRMS, mająca charakterystyczną symptomatologię i odmienny obraz w badaniu metodą rezonansu magnetycznego

POSTAĆ PIERWOTNIE POSTĘPUJĄCA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Postać pierwotnie postępująca (PPMS) charakteryzuje się stopniowym nasileniem objawów od początku choroby, zazwyczaj bez wyraźnych rzutów i okresów remisji. Jest to postać rzadsza, rozpoznawana na ogół znacznie później niż RRMS, mająca charakterystyczną symptomatologię i odmienny obraz w badaniu metodą rezonansu magnetycznego [7–9]. Odmienna jest również lokalizacja i charakter zmian anatomicznych [10]. Dominującym objawem neurologicznym PPMS jest narastający spastyczny niedowład kończyn dolnych, a zmiany w badaniu MRI dotyczą głównie rdzenia kręgowego. Szacuje się, że PPMS stanowi 10–15 % wszystkich przypadków stwardnienia rozsianego [7, 11]. W polskich badaniach populacyjnych postać PPMS stwierdzono u około 10% chorych z SM [12]. Pierwsze objawy choroby pojawiają się na ogół po 40. r.ż., a czas od pierwszych objawów do rozpoznania jest ponad dwukrotnie dłuższy [12]. Późniejszy wiek wystąpienia objawów i narastanie niesprawności wymaga szczególnie starannej diagnostyki różnicowej w celu wykluczenia wielu chorób dodatkowych, które mogą się pojawić w tym okresie życia [7].

ROZPOZNANIE PPMS

Pierwszym objawem postaci pierwotnie postępującej SM jest narastający spastyczny niedowład kończyn dolnych związany ze zmianami demielinizacyjnymi w rdzeniu kręgowym [7, 9]. Uwidocznienie ognisk demielinizacyjnych w rdzeniu kręgowym jest szczególnie

ważne w rozpoznaniu PPMS, zwłaszcza że nie obserwuje się w nim niespecyficznych, związanych z wiekiem zmian (w przeciwieństwie do MR mózgu) [7–9, 11]. W rozpoznaniu PPMS kierować się należy aktualnymi kryteriami diagnostycznymi McDonalda [13]. Do jej rozpoznania konieczne jest stwierdzenie progresji objawów choroby w ciągu roku oraz spełnienie 2 z 3 warunków: 1) przynajmniej 1 ognisko w mózgowiu; 2) przynajmniej 2 ogniska w rdzeniu kręgowym; 3) typowe odchylenia w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego (tab. 2).

Warto zauważyć, że dla rozpoznania postaci pierwotnie postępującej nie jest konieczne wykrycie zmian w mózgowiu w badaniu MRI. Koniecznym kryterium jest natomiast stwierdzenie postępu choroby (narastania niesprawności) w ciągu roku i spełnienie dwóch pozostałych warunków: wykrycie przynajmniej dwóch zmian w rdzeniu kręgowym i stwierdzenie nieprawidłowości w płynie mózgowo-rdzeniowym. Poszukiwanie zmian w mózgowiu w powtarzanych badaniach MRI, bez wykonania badania MRI rdzenia szyjnego i piersiowego jest najczęstszą przyczyną opóźnienia rozpoznania PPMS. Ponadto w świetle powyższych kryteriów wystarczy wykrycie tylko 1 zmiany w mózgowiu, by przy spełnieniu pozostałych dwóch warunków rozpoznać PPMS. Zmiany w MRI dotyczą głównie rdzenia kręgowego, natomiast zmiany w mózgu są niewielkie, zazwyczaj owalne i umiejscowione zwykle w warstwie okołokomorowej. U ponad 40% pacjentów w początkowym stadium nie występują zmiany Gd+ [14, 15]. Postać

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego (PPMS) wg McDonalda 2017 [13]

Kryteria McDonalda 2017

1. Progresja objawów choroby w czasie roku stwierdzana prospektywnie lub retrospektywnie
2. Spełnienie 2 z 3 warunków:
 - rozsianie w przestrzeni w mózgowiu* (≥ 1 ognisko w co najmniej 1 obszarze typowym: okołokomorowo/korowo-podkorowo/podnamiotowo)
 - rozsianie w przestrzeni w rdzeniu kręgowym (≥ 2 ogniska w T2)
 - pozytywny wynik PMR (obecność prążków oligoklonalnych i/lub podwyższony wskaźnik IgG)

* bez rozróżnienia zmian asymptomatycznych i symptomatycznych

pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego rozpoczyna się najczęściej trudnościami w chodzeniu wynikającymi z narastającego spastycznego niedowładu kończyn dolnych, spowodowanego właśnie zmianami w rdzeniu kręgowym. Według danych uzyskanych w badaniu MAGNIMS objawy uszkodzenia rdzenia kręgowego są początkiem choroby u 89% pacjentów, a ich wykrycie jest najważniejszym kryterium rozpoznania PPMS [15]. Ponadto atrofia istoty szarej rdzenia kręgowego jest większa i zaczyna się wcześniej niż w RRMS, a pomiar średnicy rdzenia kręgowego może służyć do oceny progresji choroby — koreluje z niesprawnością [16–18]. U pacjentów z PPMS stwierdza się niewiele nowych ognisk w mózgu, mimo postępowania upośledzenia sprawności [19].

Typowym zespołem w PPMS jest zespół poprzecznego uszkodzenia rdzenia kręgowego obserwowany w około 80–85% przypadków [7]. Rzadziej występują objawy zespołu mózdkowego, zespoły pniowe, zaburzenia widzenia i zaburzenia poznawcze [7].

RÓŻNICOWANIE PPMS I RRMS

Pierwszą manifestacją PPMS są objawy piramidowe i mielopatia. Najbardziej charakterystycznym objawem jest zwykle postępujące zaburzenie chodu i funkcji zwieraczy. Dopiero z czasem dołączają niedowłady kończyn górnych. Ponadto w tej postaci SM częściej niż w postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS) występują objawy mózdkowe.

W odróżnieniu od RRMS, PPMS występuje prawie z jednakową częstością u mężczyzn

”
Typowym zespołem w PPMS jest zespół poprzecznego uszkodzenia rdzenia kręgowego obserwowany w około 80–85% przypadków

Tabela 3. Najczęstsze obawy postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego [7]

Objawy uszkodzenia rdzenia kręgowego	80–85%
Spastyczny niedowład kończyn dolnych	
Spastyczny niedowład połowiczny	
Niezgrabność, sztywność, powłóczenie nogami	
Szybkie męczenie się podczas wykonywanej pracy lub ćwiczeń	
Postępujący zespół mózdkowy	10%
Nasilone drżenie zamiarowe	
Hypotonia mięśni	
Problemy z równowagą	
Dysmetria, dysdiadochokineza	
Ataksja chodu	
Objawy uszkodzenia pnia mózgu	1–2%
Trudności z polykaniem, chrypka, zawroty głowy, nudności i wymioty, oczopląs	
Zaburzenia widzenia	1%
Postępujące osłabienie widzenia	
Problemy poznawcze	1%
Oslabienie funkcji poznawczych, problemy ze skupieniem uwagi, brak płynności mowy	



PPMS występuje prawie z jednakową częstością u mężczyzn i kobiet. Rokowanie jest gorsze, a progresja choroby — zdecydowanie szybsza niż w postaci rzutowo-remisyjnej

i kobiet [7, 8, 16]. Rokowanie jest gorsze, a progresja choroby — zdecydowanie szybsza niż w postaci rzutowo-remisyjnej [8]. W jednym z polskich badań epidemiologicznych oszacowano, że w ogólnej populacji chorych z SM, 66,5% ma postać rzutowo-remisyjną, 23,9% wtórną postępującą, a pierwotnie postępującą 9,6% [20]. Pierwsze objawy PPMS pojawiały się prawie 10 lat później niż u chorych z RRMS ($39,2 \pm 11,4$ v. $29,8 \pm 9,8$). Okres od pierwszych objawów do rozpoznania był ponad dwukrotnie dłuższy u chorych z PPMS ($5,8 \pm 3,4$) niż RRMS ($2,4 \pm 1,6$). Średni stopień niesprawności w Rozszerzonej Skali Niewydolności Ruchowej (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) był zbliżony i wynosił $3,2 \pm 2,1$ dla RRMS i $3,6 \pm 2,4$ dla PPMS. Postać rzutowo-remisyjną częściej stwierdzano u kobiet (2,4:1), natomiast postać pierwotnie postępująca występowała z równą częstością u obu płci [20].

RÓŻNICOWANIE PPMS Z INNYMI CHOROBYMI

Mimo że kryteria rozpoznania PPMS są dość oczywiste, to jednak postawienie diagnozy postaci pierwotnie postępującej SM nie jest łatwe. Wiąże się z koniecznością wnikliwej obserwacji pacjenta przez okres 12, a czasem na-

wet 24 miesięcy. Tak jak w każdym przypadku, lekarz powinien zacząć od zebrania wywiadu, badania przedmiotowego i podmiotowego, zlecenia badań laboratoryjnych, wykonania rezonansu magnetycznego, badania płynu mózgowo-rdzeniowego i potencjałów wywołanych, a także optycznej tomografii koherencyjnej. Na tej podstawie przeprowadza się szeroką diagnostykę różnicową. PPMS należy różnicować przede wszystkim z chorobami powodującymi niedowład kończyn dolnych. W polskich warunkach PPMS różnicuje się z mielopatią związaną z niedoborem witaminy B12, a także ze stwardnieniem zanikowym bocznym (SLA, *sclerosis lateralis amyothropica*), ataksją rdzeniowo-mózdkową, NMOSD (*neuromyelitis optica spectrum disorder*), encefalopatią Wernickego, boreliozą i guzami rdzenia kręgowego (tab. 5).

LECZENIE CHORYCH Z PPMS

W ostatnich latach jesteśmy świadkami rewolucji w zakresie nowych terapii zarejestrowanych w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej SM. Wszystkie te terapie opierają się na mechanizmie immunologicznym. W postaci pierwotnie postępującej do roku 2017 żaden

Tabela 4. Różnicowanie postaci stwardnienia rozsianego [7, 9]

	RRMS	PPMS
Częstość występowania	85–90%	10–15%
Wiek pierwszych objawów	30 lat	40 lat
Kobiety/mężczyźni	2–3:1	1:1
Główne objawy	Zap. nerwu wzrokowego (25%), objawy pniowe (20%), piramidowe (45%)	Objawy rdzeniowe (85%), objawy pniowe i mózdkowe (15%)
Zmiany w rezonansie magnetycznym		
Mózgowie	+++	+
Wzmocnienie Gd (+)	+++	+
Rdzeń kręgowy	++	+++
Wczesny zanik rdzenia	Nie	Tak
Zmiany korowe (późne)	Umiarkowane	Nasilone
Prążki oligoklonalne	~ 90%	~ 80%
Odpowiedź na leczenie interferonem beta i glatiramerem	Tak	Nie
Odpowiedź na leczenie okrelizumabem	Tak	Tak

Tabela 5. Diagnostyka różnicowa postaci pierwotnie postępującej SM [7]

Choroby wymagające różnicowania z PPMS	
Inne typy przebiegu SM	• przede wszystkim postać wtórnie postępująca SM
Spektrum <i>myelitis optica</i> (dawniej choroba Devica)	• zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego
Mielopatie zapalne	• HTLV-1 • HIV • kiła • borelioza • bruceloza • schistosomatoza
Mielopatie z ucisku	• spondyloza zwyrodnieniowa • przepuklina jądra miazdżystego • guzy kanału kręgowego (wewnątrz- i zewnątrzrdzeniowe)
Zaburzenia metaboliczne	• niedobór witaminy B12 • encefalopatia Wernickego (niedobór witaminy B1) • niedobór miedzi • fenyloketonuria
Choroby zapalne i autoimmunologiczne	• neurosarkoidoza • zapalenie naczyń • choroba Sjogrena
Choroby dziedziczne	• ataksje rdzeniowo-mózdzkowe • choroba Friedreicha • rodzinna parapareza spastyczna • leukodystrofie — adrenoleukodystrofia, choroba Krabbe, adrenomieloneuropatia
Mielopatie toksyczne	• zatrucie tlenkiem azotu • lityryzm (mielopatia po spożyciu nasion groszku <i>Lathyrus</i> i nieodwracalne spastyczne porażenie kończyn dolnych)
Choroby naczyniowe	• malformacje tętniczo-żyłne • zespół CADASIL
Choroba neuron ruchowego	
Zespoły paranowotworowe	

HTLV-1 — ludzki wirus T-limfotropowy typu 1; HIV — ludzki wirus niedoboru odporności; PPMS — postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego; SM — stwardnienie rozsiane

z testowanych leków nie uzyskał rejestracji z uwagi na brak skuteczności. Dlatego pacjenci z PPMS właściwie pozbawieni byli leczenia, ewentualnie stosowano u nich mitoksantron, azatioprynę lub cyklofosfamid. Przełom przyniosły dopiero wyniki badania ORATORIO opublikowane w 2017 roku, które stały się podstawą rejestracji okrelizumabu, pierwszego, i jak dotąd jedyne leku, skutecznego w leczeniu postaci pierwotnie postępującej [21]. Okrelizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z białkiem

CD20, zlokalizowanym na powierzchni limfocytów B w różnych stadiach rozwoju. Limfocyty B, produkujące cytokiny prozapalne, uczestniczące w prezentacji antygenów i wytwarzające przeciwciała przeciwko mielinie, odgrywają istotną rolę w patomechanizmie stwardnienia rozsianego. Redukcja liczby limfocytów B lub ograniczenie ich aktywności mogą pozytywnie wpłynąć na przebieg SM.

Okrelizumab jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego

”
Przełom przyniosły dopiero wyniki badania ORATORIO opublikowane w 2017 roku, które stały się podstawą rejestracji okrelizumabu, pierwszego, i jak dotąd jedyne leku, skutecznego w leczeniu postaci pierwotnie postępującej



Okrelizumab jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej

ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej.

Okrelizumab zaleca się pacjentom młodszym, o krótszym czasie trwania choroby (mniej niż 10 lat od pierwszych objawów u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $\leq 5,0$ lub mniej niż 15 lat od pierwszych objawów u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $> 5,0$), którzy mają aktywną chorobę w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego. W przypadku starszych pacjentów z PPMS i bez aktywności choroby najważniejsze może być leczenie objawowe. Pacjenci w starszym wieku (> 55 lat) są bardziej narażeni na działania niepożądane i rozpoczęcie leczenia w tym wieku musi być poprzedzone analizą potencjalnego ryzyka i korzyści związanych z DMT oraz ich długotrwałym stosowaniem [22, 23]. Lek podaje się co 6 miesięcy we wlewie dożylnym, początkową dawkę 600 mg — w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych; najpierw wlew 300 mg, a 2 tygodnie później drugi wlew 300 mg. Kolejne dawki to pojedynczy wlew dożylny dawki 600 mg podawany co 6 miesięcy. Pomiędzy kolejnymi dawkami należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem okrelizumabem są reakcje związane z wlewem, infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych oraz infekcje skóry [23]. Okrelizumab jest przeciwwskazany u chorych z aktywnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B [24]. Dlatego przed rozpoczęciem stosowania okrelizumabu należy wykonać badanie przesiewowe w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B. Na początku leczenia należy również wykonać badania przesiewowe pod kątem wirusowego zapalenia wątroby typu C, gruźlicy, HIV (*human immunodeficiency virus*), pełną morfologię krwi, podzbiory limfocytów, stężenia immunoglobuliny G (IgG), immunoglobuliny A (IgA) i immunoglobu-

liny M (IgM) oraz panel metaboliczny. Nie zaleca się stosowania żywych szczepionek podczas leczenia okrelizumabem ani po jego zaprzestaniu do czasu uzupełnienia limfocytów B [24].

Wydaje się, że wprowadzenie okrelizumabu do leczenia postaci pierwotnie postępującej SM może być przełomem, a objęcie go refundacją przez NFZ daje nadzieję ponad 3 tysiącom polskich pacjentów, dla których dotychczas nie było żadnej alternatywy. Jednak mimo refundacji leku w ramach programu B.46 już od 2019 roku, wciąż niewielu polskich pacjentów objętych jest leczeniem. Przyczyną tego zjawiska jest przede wszystkim niedostateczna znajomość symptomatologii PPMS, zarówno przez lekarzy rodzinnych, jak i neurologów. Również konieczność wnikliwej diagnostyki różnicowej w związku z późniejszym wiekiem wystąpienia pierwszych objawów wydłuża okres oczekiwania na ostateczną diagnozę. Choroba ma zdecydowanie szybszy przebieg niż postać rzutowo-remisyjna, dlatego bardzo ważne jest wczesne rozpoczęcie leczenia, najlepiej jeszcze przez 55. r.ż.

PIŚMIENICTWO

1. Thompson A, Baranzini S, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2018; 391(10130): 1622–1636, doi: [10.1016/s0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30481-1).
2. Atlas of SM 2020. *Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf (msif.org)* (10.05.2022).
3. Wnuk M, Maluchnik M, Perwieniec J, et al. Multiple sclerosis incidence and prevalence in Poland: Data from administrative health claims. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 55: 103162, doi: [10.1016/j.msard.2021.103162](https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103162), indexed in Pubmed: [34332458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34332458/).
4. Kapica-Topczewska K, Broła W, Fudala M, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 21: 51–55, doi: [10.1016/j.msard.2018.02.016](https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.02.016), indexed in Pubmed: [29455075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29455075/).
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014; 83(3): 278–286, doi: [10.1212/WNL.0000000000000560](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560), indexed in Pubmed: [24871874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24871874/).
6. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006; 129(Pt 3): 606–616, doi: [10.1093/brain/awl007](https://doi.org/10.1093/brain/awl007), indexed in Pubmed: [16415308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16415308/).
7. Rejdak K, Leary SM, Petzold A, et al. Problems in designing and recruiting to therapeutic trials in primary

- progressive multiple sclerosis. *J Neurol.* 1999; 246(7): 562–568, doi: [10.1007/s004150050404](https://doi.org/10.1007/s004150050404), indexed in Pubmed: [10463357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10463357/).
8. Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2005; 23(1): 17–38, v, doi: [10.1016/j.ncl.2004.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2004.10.002), indexed in Pubmed: [15661086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15661086/).
 9. Antel J, Antel S, Caramanos Z, et al. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathol.* 2012; 123(5): 627–638, doi: [10.1007/s00401-012-0953-0](https://doi.org/10.1007/s00401-012-0953-0), indexed in Pubmed: [22327362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22327362/).
 10. Lassmann H. Brain damage when multiple sclerosis is diagnosed clinically. *Lancet.* 2003; 361(9366): 1317–1318, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)13088-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13088-7), indexed in Pubmed: [12711464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12711464/).
 11. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol.* 2013; 13: 128, doi: [10.1186/1471-2377-13-128](https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-128), indexed in Pubmed: [24070256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24070256/).
 12. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, et al. Primary progressive multiple sclerosis in the Polish population. *Aktualności Neurologiczne.* 2017; 17(1): 5–14, doi: [10.15557/an.2017.0001](https://doi.org/10.15557/an.2017.0001).
 13. Thompson A, Banwell B, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology.* 2018; 17(2): 162–173, doi: [10.1016/s1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30470-2).
 14. Sastre-Garriga J, Ingle GT, Rovaris M, et al. Long-term clinical outcome of primary progressive MS: predictive value of clinical and MRI data. *Neurology.* 2005; 65(4): 633–635, doi: [10.1212/01.wnl.0000173061.12776.1f](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000173061.12776.1f), indexed in Pubmed: [16116134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16116134/).
 15. Gheraldes R, Ciccarella O, Barkhof F, et al. Jacqueline Palace on behalf of the MAGNIMS study group, MAGNIMS study group. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14(4): 199–213, doi: [10.1038/nrneurol.2018.14](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2018.14), indexed in Pubmed: [29521337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29521337/).
 16. Andersson PB, Waubant E, Gee L, et al. Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Arch Neurol.* 1999; 56(9): 1138–1142, doi: [10.1001/archneur.56.9.1138](https://doi.org/10.1001/archneur.56.9.1138), indexed in Pubmed: [10488816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10488816/).
 17. McDonnell GV, Hawkins SA. Clinical study of primary progressive multiple sclerosis in Northern Ireland, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 64(4): 451–454, doi: [10.1136/jnnp.64.4.451](https://doi.org/10.1136/jnnp.64.4.451), indexed in Pubmed: [9576534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9576534/).
 18. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology.* 2005; 65(12): 1919–1923, doi: [10.1212/01.wnl.0000188880.17038.1d](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000188880.17038.1d), indexed in Pubmed: [16380613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16380613/).
 19. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 1997; 120 (Pt 6): 1085–1096, doi: [10.1093/brain/120.6.1085](https://doi.org/10.1093/brain/120.6.1085), indexed in Pubmed: [9217691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9217691/).
 20. Broła W, Sobolewski P, Żak M, et al. Profile of Polish patients with primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 33: 33–38, doi: [10.1016/j.msard.2019.05.009](https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.05.009), indexed in Pubmed: [31146082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31146082/).
 21. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017; 376(3): 209–220, doi: [10.1056/NEJMoa1606468](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468), indexed in Pubmed: [28002688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28002688/).
 22. Calabresi PA. B-Cell Depletion - A Frontier in Monoclonal Antibodies for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017; 376(3): 280–282, doi: [10.1056/NEJMe1614717](https://doi.org/10.1056/NEJMe1614717), indexed in Pubmed: [28001486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28001486/).
 23. Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2020; 19(12): 998–1009, doi: [10.1016/S1474-4422\(20\)30342-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30342-2), indexed in Pubmed: [33129442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129442/).
 24. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_pl. (10.05.2022).

Jacek Gozdalski ,
Dariusz Gąsecki

Katedra Neurologii, Klinika Neurologii
Dorosłych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Różnicowanie ostrego udaru niedokrwiennego z przemijającym atak niedokrwiennym w praktyce lekarza rodzinnego

Differentiation of acute ischemic stroke from transient ischemic attacks in a family doctor's practice

STRESZCZENIE

Zarówno przemijający atak niedokrwienny (TIA), jak i udar niedokrwienny mózgu są stanami bezpośrednio zagrażającymi życiu i zdrowiu. Wiedza lekarza rodzinnego na temat objawów oraz postępowania przedszpitalnego jest kluczowa i niewątpliwie może przyczynić się do poprawy diagnostyki oraz co za tym idzie, poprawy leczenia i wtórnej prewencji incydentów mózgowych. Ostre przemijające niedokrwienie mózgu należy traktować jako stan nagły, wymagający takiego samego postępowania diagnostycznego jak w ostrym udarze niedokrwiennym. Diagnostyka u chorych z TIA jest równie pilna jak w przypadku udaru niedokrwiennego, ponieważ u około 10% tych pacjentów w ciągu kolejnych 48 godzin pojawi się udar. Osoby z objawami TIA lub takimi, u których na podstawie wywiadu i oceny klinicznej istnieje wysokie ryzyko wystąpienia następczego udaru mózgu, powinny być kierowane do natychmiastowej hospitalizacji. W pozostałych przypadkach niższego ryzyka następczego udaru należy przeprowadzić jak najszybszą diagnostykę i wdrożyć profilaktykę wtórną. Dobra komunikacja oraz współpraca lekarza w POZ z najbliższą poradnią neurologiczną może przekładać się na lepszą realizację zaleceń.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, tom 16, nr 3, 110–119

Słowa kluczowe: TIA, udar niedokrwienny mózgu, wtórna profilaktyka incydentów mózgowych, następcze udary mózgu, komunikacja, współpraca lekarzy rodzinnych z neurologami

ABSTRACT

Both TIA and ischemic stroke are medical conditions that are directly life and health threatening. The knowledge of the family doctor about the symptoms and pre-hospital management is crucial and may undoubtedly contribute to the improvement of diagnostics and, consequently, the improvement of treatment and secondary prevention of cerebral incidents. Acute transient cerebral ischemia should be treated as an emergency, requiring the same diagnostic procedures as in acute ischemic stroke. Diagnostics in patients with TIA is as urgent as in the case of ischemic stroke, as approximately 10% of these

Adres do korespondencji:

Jacek Gozdalski
Katedra Neurologii
Klinika Neurologii Dorosłych GUM-ed
Mariana Smoluchowskiego 17, 80–214 Gdańsk
e-mail: gozdalski@gumed.edu.pl

patients will develop a stroke within the next 48 hours. Individuals with symptoms of TIA or those who are at high risk of subsequent stroke based on their history and clinical assessment should be referred for immediate hospitalization. In other cases of lower risk of subsequent stroke, diagnosis should be performed as soon as possible and secondary prevention should be implemented. Good communication and cooperation between the family doctor and the nearest neurologist may translate into better implementation of the recommendations.

Forum Medycyny Rodzinnej 2022, vol 16, no 3, 110–119

Key words: TIA, ischemic stroke, secondary prevention of cerebral incidents, subsequent strokes, communication, cooperation between family doctors and neurologists

DEFINICJA I EPIDEMIOLOGIA TIA

Udar niedokrwienny mózgu i przemijający atak niedokrwienny (TIA, *transient ischemic attack*) wynikają z zaburzeń krążenia mózgowego i są stanami zagrażającymi życiu i zdrowiu [1]. Podobnie jak udar, również TIA prowadzi do zwiększonego ryzyka śmierci w kolejnych tygodniach i miesiącach [2–4]. W ciągu kilku ostatnich lat TIA został wielokrotnie zredefiniowany po to, aby pokazać przejściowy charakter nie tylko objawów, ale też samego niedokrwienia mózgu. Klasyczna definicja TIA, jako ogniskowego deficytu neurologicznego, trwającego krócej niż 24 godziny i niezwiązanego z trwałym zawałem mózgu, została ustalona w 1960 roku i funkcjonowała przez około 40 lat [5, 6]. Wyniki badań wielu grup na całym świecie pokazały, że ten próg czasowy jest zbyt szeroki, ponieważ od 30 do 50% przypadków diagnozowanych jako TIA wykazuje uszkodzenie mózgu w obrazie rezonansu magnetycznego. Na fali tych doniesień, grupa naukowców w 2002 roku zdefiniowała TIA jako krótką dysfunkcję neurologiczną, spowodowaną zmianami ogniskowymi mózgu lub niedokrwieniem siatkówki, z objawami trwającymi krócej niż godzinę, pod warunkiem że nie doprowadziło ono do ostrego zawału [6–8].

Ze względu na zwiększone ryzyko zachorowania na udar mózgu po incydencie TIA pilna staje się potrzeba rozpoznawania oraz klasyfikowania takich chorych, w czym zde-

cydowanie najważniejszą rolę „pierwszego ogniwa” w łańcuchu diagnostycznym pełnią lekarze rodzinni. Udary mózgu są drugą pod względem częstości przyczyną zgonów w krajach wysoko rozwiniętych, trzecią w Polsce, przed nimi są tylko choroby układu krążenia oraz nowotwory. Częstość zachorowań na udary mózgu w Polsce wynosi 125/100 000 u kobiet oraz 175/100 000 u mężczyzn. Częstość TIA natomiast wynosi 110/100 000 wśród kobiet oraz 115/100 000 u mężczyzn [9]. Na podstawie badań epidemiologicznych szacuje się, że zestandaryzowany wskaźnik wieku dla TIA (dla populacji europejskiej w 2013 roku) wynosi 61 lat, a zestandaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 81 na 100 000/rok [10]. Mimo że objawy udaru niedokrwiennego i TIA są podobne, to stosunkowo niewiele wiadomo na temat epidemiologii TIA w porównaniu z udarem. Główną przyczyną są trudności w prowadzeniu wysokiej jakości badań. Choć w ciągu ostatniej dekady nastąpił ogromny postęp, wiedza wciąż jest ograniczona.

OBJAWY TIA A OBJAWY UDARU NIEDOKRWIENNEGO

Wydaje się, że w praktyce lekarza rodzinnego istotne znaczenie ma nie tyle umiejętność rozróżnienia objawów nagłego TIA od ostrych objawów udaru, bo wtedy postępowanie powinno być jasne i prowadzić do natychmiastowego skierowania na SOR, ile umie-

jętność wdrożenia postępowania u chorych, u których istnieje podejrzenie, że incydent TIA miał miejsce w przeszłości. W tabelach 1 i 2 pokazano zależność między zgłaszanymi objawami TIA a objawami udarów oraz wyniki ich późniejszej weryfikacji przez neurologów.

Warto w tym miejscu zwrócić uwagę na mechanizmy patofizjologiczne odpowiedzialne za powstawanie TIA, które podobnie jak udary niedokrwienne, mogą mieć etiologię zakrzepowo-zatorową (11–40%), zatorową (15–30%), wynikającą z choroby małych naczyń (15–30%) oraz hemodynamiczną (do 5%), wynikającą między innymi z nagłego spadku ciśnienia systemowego [12]. Zesta-

wienie etiologii TIA i udarów mózgu przedstawiono w tabeli 3.

Możliwości obiektywnej oceny deficytu klinicznego w TIA są bardzo ograniczone, i to nie tylko przez lekarza rodzinnego, ale również przez neurologa. W około 60% przypadków TIA trwa mniej niż 1 godzinę, a dwie trzecie z tych, które trwają krócej niż godzinę, trwa krócej niż 10 minut [13]. Tylko mniej niż 10% pacjentów może być zbadanych przez lekarzy w momencie występowania pełnych objawów [14]. Obraz kliniczny oraz przebieg TIA jest bardzo zróżnicowany i uzależniony przede wszystkim od rozległości zmian, lokalizacji i wielkości zamkniętego naczynia krwio-

Tabela 1. Częstość objawów, które prowadzą do rozpoznania udaru i przemijający atak niedokrwienny (TIA) [11]

Zgłaszane przez pacjentów objawy	Pacjenci z udarem (%)	Pacjenci z TIA (%)	p
Chwiejność chodu	67	61	0,179
Słabość kończyn	63	50	0,005
Brak czucia	53	43	0,006
Zaburzenia mowy	53	45	0,080
Zawroty głowy/nudności	50	49	0,848
Opadanie kącika ust	32	22	0,019
Bóle głowy	31	28	0,331
Zaburzenia widzenia	27	36	0,082
Inne objawy	24	32	0,071

Tabela 2. Częstość możliwych do zobiektywizowania deficytów neurologicznych w przypadku przemijającego ataku niedokrwiennego (TIA) i udaru mózgu [11]

Ubytki neurologiczne (według NIHSS)	Pacjenci z udarem (%)	Pacjenci z TIA (%)	p
Niedowład kończynowy	71	48	< 0,001
Porażenie nerwu twarzewego	59	34	< 0,001
Niedoczulica połowicza	48	38	0,034
Zaburzenia artykulacji mowy (dyszartria)	34	25	0,099
Zaburzenia mowy o charakterze afazji	27	31	0,343
Ataksja	25	23	0,794
Zaburzenia motoryki gałek ocznych	22	8	0,003
Ubytki w polu widzenia (hemianopsja)	17	9	0,041
Zaburzenia świadomości	16	3	0,004
Zaburzenia orientacji	13	11	0,924
Neglect (pomijanie stron)	13	2	0,007
Wykonywanie poleceń	9	10	0,644

NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale

Tabela 3. Przyporządkowanie grup pacjentów zgodnie z pochodzeniem etiologicznym zachorowania według klasyfikacji TOAST [11]

Etiologia na podstawie klasyfikacji TOAST	Pacjenci z udarem (%)	Pacjenci z TIA (%)	p
Miażdżycy dużych naczyń	12,2	7,0	0,083
Zator kardiogeny	27,3	24,5	0,699
Zamknięcie małych naczyń (lakuna)	9,0	9,8	0,726
Inna wyjaśniona (rzadka) przyczyna	4,8	2,1	0,068
Nieujawniona	46,4	56,7	0,049
Nieujawniona, ponieważ rozpoznanie niejednoznaczne	13,5	12,6	0,9
Nieujawniona, ponieważ objawy niekompletne albo negatywne	32,9	44,1	0,04

TOAST — *The Trial of Org 101072 in Acute Stroke Treatment*; TIA — przemijający atak niedokrwieny

nośnego. Objawy obserwowane w przebiegu TIA są uzależnione od tego, które tętnice opatrujące mózg w krew ulegają zamknięciu lub zwężeniu.

I tak, zamknięcie tętnicy szyjnej wewnętrznej może dawać objawy, takie jak: niedowład lub porażenie połowicze po stronie przeciwnej od uszkodzenia, zaburzenia mowy i zaburzenia zachowania. Wystąpić mogą również niedoczułica połowicza, zaburzenia połykania, niedowidzenie połowicze oraz jednooczne zaburzenia widzenia. Te ostatnie nierzadko występują w sposób izolowany w formie krótkotrwałych ubytków w polu widzenia jednego oka, bez towarzyszących bólów. Jest to objaw bardzo rzadko zgłaszany spontanicznie przez pacjentów, stąd należy aktywnie dopytywać o niego. Niekiedy może pojawić się także tzw. zespół Hornera (zapadnięcie gałki ocznej, zwężenie szpary powiekowej i źrenicy).

Zamknięcie lub zwężenie pnia tętnicy środkowej mózgu może powodować niedowład lub porażenie połowicze po stronie przeciwległej od uszkodzenia. Towarzyszą mu zaburzenia czucia z niedowidzeniem połowicznym. Porażenia i niedowłady objąć mogą również twarz. Chory może mieć problemy z marszczeniem czoła, opadającym kącikiem ust. Obserwuje się także zaburzenia mowy.

O zajęciu tętnicy przedniej mózgu świadczyć mogą świadczyć objawy takie jak: poraże-

nie połowicze ciała po stronie przeciwległej od uszkodzenia, obniżone napięcie mięśniowe, nietrzymanie moczu, czy labilność emocjonalna.

O zaburzeniach krążenia w tętnicach tylnych mózgu mogą świadczyć objawy, takie jak: zawroty głowy, nudności, wymioty nasilające się zwłaszcza przy zmianie pozycji ciała, czkawka, osłabienie ostrości słuchu, szumy uszne. Wystąpić mogą również zaburzenia chodu wywołane zakłóceniem równowagi, podwójne widzenie, zaburzenia przełykania, chryпка, wrażenie mroczków przed oczami lub wrażenie falowania oglądanych przedmiotów. Obserwuje się również parestezje i bóle w obrębie twarzy oraz upośledzenie lub zniesienie czucia bólu i temperatury na twarzy po stronie przeciwnej do uszkodzenia.

Niewydolność krążenia w obszarze unaczynienia tętnicy podstawnej objawia się natomiast przede wszystkim zaburzeniami ruchów gałek ocznych, trudnościami w połykaniu, dyzartrią — mowa jest cicha, nosowa, powolna i niewyraźna oraz porażeniem mięśni twarzy. Występują również niedowłady połowicze i zaburzenia czucia. Chory może prezentować także objawy mózdkowe, takie jak: zaburzenia koordynacji, równowagi i chód na szerokiej podstawie. Nierzadko dołączają się objawy niewydolności oddechowej oraz zaburzenia świadomości [15, 16].



O zaburzeniach krążenia w tętnicach tylnych mózgu świadczyć mogą takie objawy, jak: zawroty głowy, nudności, wymioty nasilające się zwłaszcza przy zmianie pozycji ciała, czkawka, osłabienie ostrości słuchu, szumy uszne



Badanie wstępne przy podejrzeniu TIA powinno obejmować identyfikację objawów, określenie momentu ich wystąpienia oraz rozkład w czasie

WPROWADZENIE DO DIAGNOSTYKI RÓŻNICOWEJ TIA

Jednym z największych wyzwań, z którymi spotykają się lekarze rodzinni przy ocenie możliwego TIA, jest odróżnienie prawdziwego TIA od TIA wątpliwego. Trudności w określaniu tego rozróżnienia dotyczą nie tylko podstawowej opieki zdrowotnej, ale także przeszkolonych neurologów, u których również występują spore rozbieżności podczas diagnozowania [17]. Prawidłowe i wczesne rozpoznanie TIA ma kluczowe znaczenie, ponieważ szybka interwencja (m.in. terapia obniżająca ciśnienie krwi oraz leczenie przeciwzakrzepowe) może prowadzić do zmniejszenia o 80% ryzyka nawracających udarów niedokrwiennych [18]. Przemijający atak niedokrwienny jest najczęściej mylony z napadami padaczkowymi, migreną, przejściową amnezją globalną (TGA, *transient global amnesia*), zaburzeniami metabolicznymi oraz omdleniami. Jest bardziej prawdopodobny, gdy zamiast objawów stopniowych i niespecyficznych, występują one nagle, z jednostronnym niedowładem, zaburzeniami mowy lub przemijającą ślepotą jednooczną [19–21]. Ze-

stawienie objawów TIA z objawami innych chorób neurologicznych, które często diagnozuje się mylnie jako TIA, zawarto w tabeli 4.

Badanie wstępne przy podejrzeniu TIA powinno obejmować identyfikację objawów, określenie momentu ich wystąpienia oraz rozkład w czasie. Ma to kluczowe znaczenie, ponieważ objawy, w przeciwieństwie do dłużej utrzymujących się objawów udaru niedokrwiennego, często ustępują po badaniu wstępnym. W opisywaniu objawów nieodczuwalnych przez pacjenta pomocni są świadkowie zdarzenia. Podczas wywiadu ważne jest zebranie informacji o czynnikach ryzyka związanych z chorobą niedokrwienną mózgu, takich jak nieprawidłowe ciśnienie tętnicze, palenie papierosów, otyłość, cukrzyca, dyslipidemia oraz historia zaburzeń krzepliwości, udaru mózgu, TIA, migotania przedsionków, choroby niedokrwiennej serca lub kończyn dolnych w wywiadzie osobniczym oraz rodzinnym. Konieczne jest również zapytanie o nawracające objawy TIA, ponieważ niedawne, nawracające TIA wymaga jeszcze pilniejszego postępowania [23]. Zestawienie danych socjodemograficznych, czynników ry-

Tabela 4. Diagnostyka różnicowa objawów przemijającego ataku niedokrwiennego (TIA) z innymi chorobami neurologicznymi [22]

Początek	TIA	Padaczka	Omdlenie	TGA	Migrena
	Nagły	Nagły	Sekundy do minuty	Szybki	Minuty
Czynnik wywołujący	Żaden	Rzadki, a jeśli to monomorficzny, np. światło stroboskopu	Drażnienie n. błędnego, długie stanie, kardiogeny	Emocjonalne lub fizyczne obciążenie, skok do zimnej wody, stosunek seksualny	Czynniki wywołujące jak określone produkty spożywcze i wahania hormonalne
Objawy prodromalne	Brak	Częściowo występująca aura (sekundy)	Objawy wegetatywne (min)	Brak	Aura (wzrokowa) (minuty)
Motoryka	Częściowo mono-/hemipareza	Automatyzmy ruchowe, toniczne/kloniczne	Uogólnione kloniczne, arytmiczne	Brak	Rzadko porażenia
Objawy towarzyszące	Skok ciśnienia tętniczego	Boczne przygryzienie języka, niekontrolowane oddanie moczu i stolca	Przygryziony szczyt języka, objawy wegetatywne	Nudności, zawroty i bóle głowy	Nadwrażliwość na dźwięki i światło, hemikrania, nudności
Reorientacja	Nie dotyczy	Wiele minut	Szybko, poniżej 1 minuty	Wiele godzin	Nie dotyczy
EEG	W normie	Wzorec napadowy, fale ostre w zapisie	Uogólnione zwolnienie i spłaszczenie zapisu	W normie	W normie

TGA — przejściowa amnezja globalna

zyka oraz leczenia farmakologicznego przed incydem TIA i przed wystąpieniem udaru mózgu zestawiono w tabeli 5.

POSTĘPOWANIE W POZ

Badanie lekarskie w warunkach POZ powinno obejmować pomiar parametrów życiowych oraz osłuchową ocenę tętnicy szyjnej i rytmu serca [8]. Diagnostyczna ocena podejrzenia TIA powinna być przeprowadzona tak szybko, jak to możliwe. Wiąże się to z tym, że duża część pacjentów ma wysokie ryzyko nawrotu [10]. W owym punkcie kluczowa jest właśnie ocena lekarza rodzinnego, od której zależy, czy pacjent zostanie skierowany na dalsze konsultacje, czy jego objawy zostaną niewłaściwie ocenione i być może zbagatelizowane. Ewentualnie w ramach późniejszej opieki specjalistycznej następuje dalsza weryfikacja i diagnostyka przyczynowa TIA.

Jakie zatem możliwości ma lekarz podstawowej opieki zdrowotnej, kiedy pojawia się podejrzenie niedokrwienia mózgu o charakterze TIA? Czy można szybko odróżnić TIA od pierwszych objawów udaru niedokrwiennego? Na wstępie można powiedzieć, że to, czy mamy do czynienia z przejściowym niedokrwieniem, które nie pozostawiło śladów tkankowych, czy z dokonanym zawałem mózgu, na tym etapie diagnostyki nie ma większego znaczenia.

U osób, u których objawy TIA pojawiły się nagle, można zastosować uznane narzędzie diagnostyczne, jakim jest skala BE FAST, której czułość wynosi 95% (tab. 6) oraz wykluczyć hipoglikamię jako przyczynę objawów neurologicznych [24]. Przy występowaniu któregośkolwiek z objawów w skali BE FAST na tym etapie diagnostyki istnieje uzasadnione podejrzenie TIA lub udaru. Lekarz rodzinny, który stwierdza podejrzenie świeżego TIA lub udaru, powinien



Badanie lekarskie w warunkach POZ powinno obejmować pomiar parametrów życiowych oraz osłuchową ocenę tętnicy szyjnej i rytmu serca

Tabela 5. Częstość danych socjodemograficznych, klinicznie zdiagnozowanych czynników ryzyka oraz leczenia farmakologicznego przed incydem niedokrwinnym mózgu [11]

	Pacjenci z udarem (%)	Pacjenci z TIA (%)	p
Dane socjodemograficzne:			
Płeć	45	48	0,271
Wykształcenie (powyżej 12 lat w edukacji)	21	28	0,254
Czynniki ryzyka:			
Nadciśnienie tętnicze	62	58	0,667
Zaburzenia rytmu serca	32	35	0,175
Palenie papierosów	30	25	0,027
Cukrzyca	29	25	0,766
Pozytywny wywiad rodzinny	29	37	0,143
Hiperlipidemia	26	35	0,119
Przebyty udar mózgu	20	22	0,317
Przebyty zawał serca	15	9	0,130
Niewydolność serca	14	7	0,171
Choroba tętnic obwodowych	11	15	0,231
Migrena	7	10	0,475
Leki przy przyjęciu:			
Przeciwnadciśnieniowe	51	52	0,426
Inhibitory agregacji trombocytów	30	35	0,073
Przeciwcukrzycowe	19	20	0,560
Anty lipidowe	14	16	0,559
Antykoagulanty	7	5	0,519

TIA — przemijający atak niedokrwienności



W ciągu ostatniej dekady opracowano kilka metod oceny ryzyka wczesnego udaru mózgu po TIA



Osoby z powtarzającym się niedokrwieniem mózgu powinny być traktowane jako należące do grupy wysokiego ryzyka następczego udaru

jak najszybciej kierować pacjenta na SOR, najlepiej po telefonicznym zasygnalizowaniu faktu zachorowania tamtejszemu personelowi.

Ponieważ świeży udar niedokrwienny powinien być leczony w trybie natychmiastowym w warunkach szpitalnych, w dalszej części artykułu autorzy skoncentrują się na TIA, z którym pacjenci zgłaszają się do POZ, nierzadko z kilkudniowym opóźnieniem. Prawidłowe klasyfikowanie TIA jest istotne przede wszystkim ze względu na zwiększone ryzyko następczego udaru mózgu, a także incydentu ostrego niedokrwienia w innym łożysku naczyniowym, w tym wieńcowym, po przejściowym incydencie niedokrwiennym. Przyjmuje się, że przeciętne ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu po TIA w ciągu 7 dni wynosi 10%. Większość TIA (ok. 90%) nie stwarza bezpośredniego ryzyka udaru. W ocenie TIA przez lekarza rodzinnego ważne jest indywidualne podejście i różnicowanie, które prowadzi do tego, że osoby o wysokim ryzyku i niskim ryzyku udaru następczego są inaczej traktowane w sensie diagnostyczno-terapeutycznym. U pacjentów o wysokim ryzyku należy dążyć do pilnego ich skierowania do wyspecjalizowanych ośrodków leczenia udaru w celu szybkiej identyfikacji przyczyn, które leżą u podstaw zdarzenia, oraz do wprowadzenia określonych metod profilaktycznych, takich jak leki przeciwplatekcyjne, leki przeciwzakrzepowe czy endarterektomia tętnic szyjnych. Przyjęcie pacjentów z grupy wysokiego ryzyka do wyspecjalizowanych ośrodków leczenia udarowego ma również zapewnić możliwość szybkiego leczenia ostrego udaru w przypadku kolejnego udaru. Prawidłowa ocena ryzyka przynosi też korzyść

pacjentom o niskim poziomie ryzyka udaru, ponieważ eliminuje ich dyskomfort, a także koszty hospitalizacji [25].

W ciągu ostatniej dekady opracowano kilka metod oceny ryzyka wczesnego udaru mózgu po TIA. Jedną z nich to opieranie się na predyktorach klinicznych, które są albo podstawowymi cechami pacjenta, albo cechami TIA. Do tego rodzaju metod prognostycznych należy łatwa do przeprowadzenia w warunkach POZ punktowa skala ABCD i ABCD2. Wynik ABCD2 (wiek, ciśnienie krwi, obraz kliniczny, cukrzyca, czas trwania objawów) jest zmodyfikowaną wersją pierwotnej skali ABCD. Szczegóły skali ABCD2 i sposób obliczania ryzyka nawrotu niedokrwienia mózgu u pacjenta przedstawiono w tabeli 7.

Uzyskanie wyniku równego lub większego niż 4 pkt wskazuje na wysokie ryzyko wystąpienia udaru mózgu w ciągu najbliższych 7 dni [27] i tym samym stanowi wskazanie do natychmiastowej hospitalizacji. Wyższe wyniki ABCD2 są również skorelowane z wyższą niepełnosprawnością i długością hospitalizacji. Istnieją badania, których wyniki wskazują, że 76% pacjentów z nawrotem miało wynik równy 5 pkt lub wyższy [28]. Wynik równy lub niższy niż 3 pkt oznacza wprawdzie, że ryzyko następczego udaru jest niższe. W takich przypadkach jednak również należy przeprowadzić jak najszybszą diagnostykę i wdrożyć profilaktykę wtórną [29].

Osoby z powtarzającym się niedokrwieniem mózgu (co najmniej 2 epizody niedokrwienne w ciągu ostatniego tygodnia) powinny być traktowane jako należące do grupy wysokiego ryzyka następczego udaru, nawet gdy

Tabela 6. Test BE FAST (Balance Eyes Face Arm Speech Time)

Oslabienie mięśni nóg	Czy pacjent nagle stracił równowagę?
Zaburzenia wzroku	Czy pacjent stracił wzrok na jedno oko lub obuocześnie?
Oslabienie mięśni twarzy	Czy pacjent może się uśmiechnąć? Czy występuje opadanie powieki albo opadanie kącika ust?
Oslabienie mięśni kończyny górnej	Czy pacjent może podnieść obie kończyny górne?
Zaburzenia mowy	Czy pacjent mówi wyraźnie i dobrze rozumie, co się do niego mówi?

Tabela 7. Skala ABCD2 [26]

Punkty przyznaje się za:

Age (wiek) > 50 lat — 1 pkt

Blood plessure (ciśnienie tętnicze) w momencie badania $\geq 140/90$ mm Hg — 1 pkt

Clinical features (obraz kliniczny) — jednostronne osłabienie siły mięśniowej — 2 pkt
— zaburzenia mowy bez osłabienia mięśni — 1 pkt

Duration of symptoms (czas trwania objawów)

≥ 60 minut — 2 pkt

10–59 minut — 1 pkt

Diabetes (cukrzyca) — 1 pkt

Wynik w granicach od 0 (niskie ryzyko) do 7 (wysokie ryzyko)

ich wynik w skali ABCD2 wynosi 3 pkt i mniej. Osoby z TIA zgłaszające się do lekarza rodzinnego z ponad tygodniowym opóźnieniem od wystąpienia ostatnich objawów, powinny być traktowane jako należące do grupy niższego udaru mózgu.

Reasumując, osoby z wysokim ryzykiem następczego udaru mózgu wymagają pilnej hospitalizacji i powinny być kierowane z POZ na SOR, osoby o niższym ryzyku udaru mózgu powinny otrzymać pilne skierowanie do neurologa w ramach opieki ambulatoryjnej, następnie zostać skonsultowane przez specjalistę i otrzymać dostęp do diagnostyki neuroobrazowej, optymalnie nie później niż w przeciągu tygodnia [27]. Tym większe znaczenie ma w takich sytuacjach dobra komunikacja i współpraca między poradnią POZ a poradnią neurologiczną. Neurolog może wówczas skierować danego pacjenta na badania neuroobrazowe, które dostarczą kolejnych informacji użytecznych w dokładniejszej ocenie ryzyka następczego udaru mózgu [25, 30].

W warunkach POZ wszyscy chorzy z TIA, u których nie ma przeciwwskazań do leczenia kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) powinni niezwłocznie otrzymać lek doustnie w dawce 150–300 mg na dobę [27].

Kwas acetylosalicylowy jest najczęściej podawanym lekiem przeciwplatekcyjnym. Skutecznymi lekami przeciwplatekcyjnymi we wtórnej profilaktyce udaru niedokrwiennego mózgu okazały się także: klopidogrel w dawce 75 mg na dobę, dipirydamol w postaci

preparatu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 200 mg w połączeniu z niewielką dawką (25 mg) ASA 2 razy na dobę, a także tiklopidyna w dawce 250 mg 2 razy na dobę. Tiklopidyna nie jest jednak zbyt często polecana ze względu na ryzyko trombocytopenii i neutropenii. W przypadku stosowania tego leku należy kontrolować morfologię krwi co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia. Skuteczność działania wymienionych leków przeciwplatekcyjnych jest zbliżona lub nieznacznie większa niż podawanie samego ASA. Wybór powinien być podyktowany przede wszystkim względami indywidualnymi — kosztami, dostępnością, współistniejącymi chorobami kardiologicznymi i tym podobnymi [7, 29].

Wyniki licznych badań pokazują, że działanie leków przeciwplatekcyjnych w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym o różnej etiologii, jest bardzo korzystne [31]. Stosowanie tych leków u chorych z udarem mózgowym chroni przed wczesnymi i późnymi powikłaniami sercowo-naczyniowym. Wyniki badań wykazały, że ASA w dawce 160 (w Polsce dostępna i rekomendowana dawka to 150 mg) do 300 mg, zastosowany w ciągu 48 h od udaru, zmniejsza ryzyko wystąpienia ponownego zdarzenia lub zgonu w pierwszych tygodniach od udaru u 9 na 1000 leczonych pacjentów. W związku z zastosowaniem ASA w ostrej fazie udaru niedokrwiennego, u chorych z lekkim lub umiarkowanie ciężkim udarem, występuje widocznie zmniejszone ryzyko



Działanie leków przeciwplatekcyjnych w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym o różnej etiologii, jest bardzo korzystne

nawrotu, zawału serca oraz ograniczenie ciężkości kolejnego udaru [32].

W Chinach przeprowadzono badanie CHANCE z udziałem 5170 chorych. Wykazano w nim korzyści z bardziej agresywnego leczenia przeciwplatekowego, opartego na dwóch lekach antyagregacyjnych zastosowanych od pierwszej do 21 doby od początku objawów u chorych z TIA wysokiego ryzyka (≥ 4 pkt w skali ABCD2) lub z niewielkim udarem mózgu.

Takie leczenie zmniejsza ryzyko ponownego udaru o 32% w ciągu pierwszych 3 miesięcy. Trzeba jednak pamiętać, że stosowanie terapii skojarzonej ASA z kłopidogrelem przez dłuższy czas wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych, w tym krwawienia śródczaszkowego, którego wyraźny wzrost występowania obserwowano po upływie 3–4 miesięcy terapii tymi lekami. Z tego powodu sugeruje się stosowanie podwójnej terapii tylko przez 3 tygodnie, kiedy ryzyko nawrotu jest największe, a ryzyko powikłań krwotocznych jest znacznie mniejsze [32].

Skuteczna opieka nad osobą z podejrzeniem TIA rozpoczyna się od uznania zarówno przez społeczeństwo, jak i przez osoby związane zawodowo z ochroną zdrowia, że TIA jest stanem nagłym. Ścisła kontrola czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, zwłaszcza w opiece ambulatoryjnej, ma niebagatelne znaczenie w przypadku osób po wystąpieniu incydentu TIA.

Według najnowszych wytycznych *European Stroke Organisation*, deficyt ruchowy i zaburzenia mowy trwające powyżej 5 minut, więcej niż 4 punkty w skali ABCD2, objawy nawracające, toższone zwężenie zewnątrz- lub wewnątrzczaszkowe są wykładnikami TIA wysokiego ryzyka. W diagnostyce TIA wysokiego ryzyka, według wytycznych *European Stroke Organisation* z 2021 roku należałoby wykonać pilne badanie angiotomografii komputerowej oraz USG Doppler tętnic zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych. W warunkach polskich, wobec utrudnionej dostępności

takich badań w warunkach ambulatoryjnych, pacjentów z high risk TIA należy kierować bezpośrednio na SOR.

PIŚMIENNICTWO:

1. Ringelstein EB, Henningsen H. Primärprävention des Schlaganfalls. Dtsch Arztebl. 2001; 98: 323–328.
2. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, et al. Transient ischemic attacks are more than “ministrokes”. Stroke. 2004; 35(11): 2453–2458, doi: [10.1161/01.STR.0000144050.90132.8e](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000144050.90132.8e), indexed in Pubmed: [15486333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15486333/).
3. Dennis MS, Bamford JM, Sandercock PA, et al. A comparison of risk factors and prognosis for transient ischemic attacks and minor ischemic strokes. The Oxfordshire Community Stroke Project. Stroke. 1989; 20(11): 1494–1499, doi: [10.1161/01.str.20.11.1494](https://doi.org/10.1161/01.str.20.11.1494), indexed in Pubmed: [2815184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2815184/).
4. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. JAMA. 2000; 284(22): 2901–2906, doi: [10.1001/jama.284.22.2901](https://doi.org/10.1001/jama.284.22.2901), indexed in Pubmed: [11147987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11147987/).
5. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. TIA Working Group. Transient ischemic attack—proposal for a new definition. N Engl J Med. 2002; 347(21): 1713–1716, doi: [10.1056/NEJMs020987](https://doi.org/10.1056/NEJMs020987), indexed in Pubmed: [12444191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12444191/).
6. Easton J, Saver J, Albers G, et al. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack. Stroke. 2009; 40(6): 2276–2293, doi: [10.1161/strokeaha.108.192218](https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.192218).
7. Brent Si, Gadegbeku AB, Cirignano B. Transient ischemic attack: Part II. risk factor modification and treatment. Am Fam Physician. ; 2012: 86.
8. Albuher JF, Martel P, Mas JL. Clinical practice guidelines: diagnosis and immediate management of transient ischemic attacks in adults. Cerebrovasc Dis. 2005; 20(4): 220–225, doi: [10.1159/000087702](https://doi.org/10.1159/000087702), indexed in Pubmed: [16123540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16123540/).
9. Członkowska A, Litwin T. Postępowanie diagnostyczne i leczenie w udarze mózgu. Leksykon-Vademecum Neurol i Psychiatrii. 2008.
10. Béjot Y, Brenière C, Graber M, et al. Contemporary Epidemiology of Transient Ischemic Attack in Dijon, France (2013–2015). Neuroepidemiology. 2017; 49(3-4): 135–141, doi: [10.1159/000484638](https://doi.org/10.1159/000484638), indexed in Pubmed: [29145195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29145195/).
11. Nolte CH, Müller-Nordhorn J, Jungehülsing GJ, et al. Symptome, Risikofaktoren und Ätiologie von transitorisch ischämischer Attacke und Schlaganfall. Der Nervenarzt. 2005; 76(10): 1231–1238, doi: [10.1007/s00115-005-1928-3](https://doi.org/10.1007/s00115-005-1928-3).
12. Stępień A. Neurologia. Medicon, Warszawa 2014.
13. Levy DE. How transient are transient ischemic attacks? Neurology. 1988; 38(5): 674–677, doi: [10.1212/wnl.38.5.674](https://doi.org/10.1212/wnl.38.5.674), indexed in Pubmed: [3362360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3362360/).
14. Ay H, Arsava E, Johnston S, et al. C linical- and I maging-Based P rediction of Stroke Risk After Transient Ischemic Attack. Stroke. 2009; 40(1): 181–186, doi: [10.1161/strokeaha.108.521476](https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.521476).
15. Mazur R. Udar mózgu — pierwsze objawy. Chor Serca i Naczyń. 2005: 84–87.

16. Nowak S, Prêdota-panecka H, Baszczyk B, Koodziej-ska E, Florin-dziopa I, Nowak W. Objawy zapowiadające oraz czynniki ryzyka udarów mózgu w materiale własnym (1973–2003). 2007; 1–6.
17. Castle J, Mlynash M, Lee K, et al. Agreement regarding diagnosis of transient ischemic attack fairly low among stroke-trained neurologists. *Stroke*. 2010; 41(7): 1367–1370, doi: [10.1161/STROKE-AHA.109.577650](https://doi.org/10.1161/STROKE-AHA.109.577650), indexed in Pubmed: 20508192.
18. Rothwell PM, Giles MF. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2008; 1432–1442.
19. Ferro JM, Falcão I, Rodrigues G, et al. Diagnosis of transient ischemic attack by the nonneurologist. A validation study. *Stroke*. 1996; 27(12): 2225–2229, doi: [10.1161/01.str.27.12.2225](https://doi.org/10.1161/01.str.27.12.2225), indexed in Pubmed: 8969785.
20. Amort M, Fluri F, Schäfer J, et al. Transient ischemic attack versus transient ischemic attack mimics: frequency, clinical characteristics and outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32(1): 57–64, doi: [10.1159/000327034](https://doi.org/10.1159/000327034), indexed in Pubmed: 21613786.
21. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, et al. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke*. 2006; 37(3): 769–775, doi: [10.1161/01.STR.0000204041.13466.4c](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000204041.13466.4c), indexed in Pubmed: 16484610.
22. Hartl E. Synkopen, transitorische ischämische Attacke, transiente globale Amnesie und Migräne. *Der Nervenarzt*. 2017; 88(10): 1126–1132, doi: [10.1007/s00115-017-0398-8](https://doi.org/10.1007/s00115-017-0398-8).
23. Shah KH, Metz HA, Edlow JA, et al. Transient ischemic attack: review for the emergency physician. *Ann Emerg Med*. 2004; 43(5): 592–604, doi: [10.1016/S0196064404000058](https://doi.org/10.1016/S0196064404000058), indexed in Pubmed: 15111919.
24. El Ammar F, Ardelt A, Del Brutto VJ, et al. BE-FAST: A Sensitive Screening Tool to Identify In-Hospital Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020; 29(7): 104821, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104821](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104821), indexed in Pubmed: 32312632.
25. Sorensen AG, Ay H. Transient ischemic attack: definition, diagnosis, and risk stratification. *Neuroimaging Clin N Am*. 2011; 21(2): 303–313, x, doi: [10.1016/j.nic.2011.01.013](https://doi.org/10.1016/j.nic.2011.01.013), indexed in Pubmed: 21640301.
26. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2005; 366(9479): 29–36, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)66702-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66702-5), indexed in Pubmed: 15993230.
27. Swain S, Swain S, Rudd A, et al. Multidisciplinary Guideline Development Group, Guideline Development Group. Diagnosis and initial management of transient ischaemic attack. *Clin Med (Northfield Il)*. 2011; 20: 35–40.
28. Simmons BB, Cirignano B, Gadegbeku AB. Transient ischemic attack: Part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2012; 86(6): 521–526, indexed in Pubmed: 23062043.
29. Wiszniewska M, Kobayashi A, Członkowska A. Postępowanie w udarze mózgu Skrół Wytycznych Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012 roku. *Pol. Przegl. Neurol*. 2012; 8(4): 161–175.
30. Siket MS, Edlow JM. Transient Ischemic Attack : An Evidence-Based Update. *Emerg Med Pract*. 2013; 16(1).
31. Miller EL, Murray L, Richards L, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and the Stroke Council. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2010; 41(10): 2402–2448, doi: [10.1161/STR.0b013e3181e7512b](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3181e7512b), indexed in Pubmed: 20813995.
32. Błażejewska-Hyżorek B, Czernuszenko A, Członkowska A, et al. Wytyczne postępowania w udarze mózgu. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2019; 15(A): 1–156, doi: [10.5603/ppn.2019.0001](https://doi.org/10.5603/ppn.2019.0001).

SERCE I PŁUCA 2022

KONFERENCJA NAUKOWO-SZKOLENIOWA
DLA LEKARZY PRAKTYKÓW

GDAŃSK
19 listopada 2022 roku

Szczegółowe informacje oraz bezpłatna rejestracja:

www.serce-pluca.viamedica.pl

serce-pluca@viamedica.pl



ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



Konferencja jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 944).



II Ogólnopolski Zjazd Stowarzyszenia Chirurgów Okulistów Polskich

ORGANIZATOR

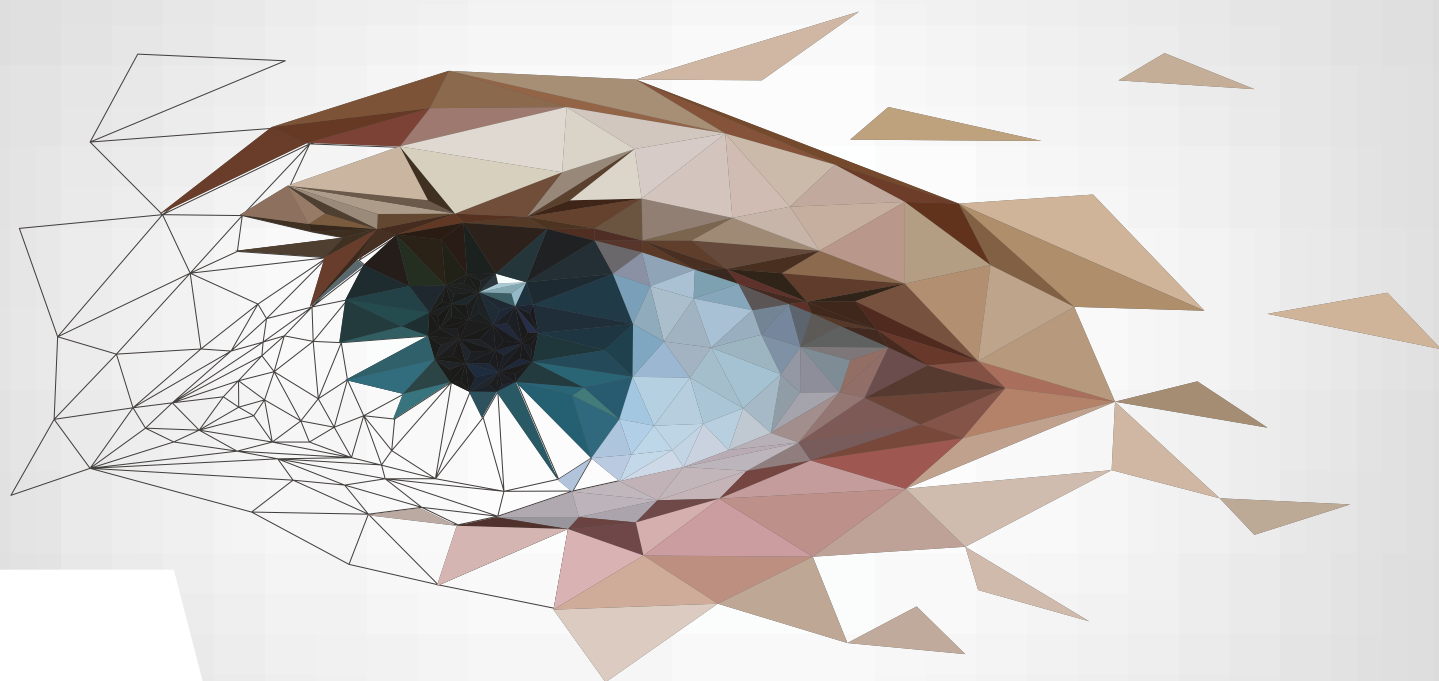


Stowarzyszenie
Chirurgów Okulistów
Polskich

23–24 września 2022 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Robert Rejdak,
prof. dr hab. n. med. Marek Rękas



www.zjazdscop.pl



22-8184.001.012

ORGANIZATOR
TECHNICZNY



Konferencja jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 944).

SARKOIDOZA

I INNE CHOROBY ŚRÓDMIĄSZOWE PŁUC



7-8 października 2022 roku

VIRTUAL MEETING



Szczegółowe informacje oraz bezpłatna rejestracja:

www.sarkoidoza.viamedica.pl

PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER

ikamed.pl
Internetowa księgarnia medyczna

ORGANIZATOR

VIA MEDICA



Konferencja jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 944).