

Ostra porfiria wątrobowa

Acute Hepatic Porphria



dr n. med. Grzegorz Liczner^{1,2}

¹Katedra Farmakologii i Terapii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

DOI: 10.57591/GP.202502.02

E-ISSN 2353-8600; ISSN 1230-4719; nr art. GP.202502.02 © P

Abstract

Acute hepatic porphyria is a heterogeneous group of inherited metabolic diseases, with heme biosynthesis disorder which is their common feature. Deficiency of individual enzymes of the heme synthesis pathway leads to the accumulation of neurotoxic metabolites – porphyrins, which include δ -aminolevulinic acid (ALA) and porphobilinogen (PBG). In most cases, the disease remains latent and asymptomatic, because the activity of the less functioning enzyme is high enough to protect the patient from any symptoms resulting from the accumulation of porphyrins. Excess of the porphyrins is closely related to numerous environmental factors exposure – so-called porphyrinogenic factors. They lead to disease manifestation, which most often takes the form of sudden severe abdominal pain with accompanying neuropsychiatric disorders. An attack of porphyria is a life-threatening condition requiring immediate hospitalization. Lack of knowledge about the symptoms of this disease often leads to misdiagnosis and inappropriate treatment, ending with laparotomy and mutilation of the patient. Until recently, the treatment of acute porphyria attacks focused exclusively on the correction of electrolyte disturbances, the supply of painkillers, glucose and hemin. The introduction of givosiran into the treatment allowed for the effective reduction of the concentration of intermediate products of heme synthesis, avoiding attacks of the disease and the suffering associated with them.

Keywords: porphyrias, porphyrins, heme, hemin, givosiran.

Streszczenie

Ostra porfiria wątrobowa jest heterogenną grupą dziedzicznych chorób metabolicznych, których wspólną cechą są zaburzenia biosyntezy hemu. Niedobór poszczególnych enzymów szlaku syntezy hemu prowadzi do gromadzenia się neurotoksycznych metabolitów – porfiryń, do których należą kwas δ -aminolewulinowy (ALA) i porfobilinogen (PBG). W większości przypadków choroba pozostaje utajona i bezobjawowa, gdyż aktywność mniej funkcjonującego enzymu jest na tyle wysoka, że zabezpiecza chorego przed wystąpieniem jakichkolwiek dolegliwości wynikających z akumulacji porfiryń. Nadmiar porfiryń pozostaje w ścisłej zależności z ekspozycją na liczne czynniki środowiskowe – tzw. czynniki porfiryńogenne. Prowadzą one do ujawnienia się choroby, która przebiega najczęściej pod postacią nagłego silnego bólu brzucha z towarzyszącymi zaburzeniami neuropsychiatrycznymi. Napad porfirii jest stanem zagrożenia życia wymagającym natychmiastowej hospitalizacji. Brak wiedzy na temat objawów tej choroby często prowadzi do mylnych rozpoznań i niewłaściwego leczenia, kończącego się laparotomią i okaleczeniem pacjenta. Jeszcze do niedawna leczenie napadu ostrej porfirii skupiało się wyłącznie na korekcji zaburzeń elektrolitowych, podaży leków przeciwbólowych, glukozy i heminy. Wprowadzenie do leczenia givosyranu pozwoliło skutecznie obniżyć stężenia produktów pośrednich syntezy hemu, uniknąć napadów choroby i związanego z nimi cierpienia.

Słowa kluczowe: porfirie, porfiryńy, hem, hemina, givosyran.

Wprowadzenie – biosynteza hemu

Mianem ostrej porfirii wątrobowej określa się kilka chorób związanych z defektem enzymatycznym poszczególnych etapów syntezy hemu. Zaliczamy do nich: ostrą porfirię przerywaną (AIP – *Acute Intermittent Porphyria*), dziedziczną koproporfirię (HCP – *Hereditary Coproporphyria*), porfirię mieszaną (VP – *Variegate Porphyria*) oraz porfirię z niedoborem dehydratazy kwasu δ -aminolewulinowego (ADP – *Aminolevulinic Acid Dehydratase-deficient Porphyria*).

Hem jest żelazoporfiryną stanowiącą grupę prostetyczną wielu znanych enzymów, występującą m.in. w hemoglobinie, mioglobinie i cytochromach. W szlak syntezy hemu zaangażowanych jest aż osiem enzymów. Pierwszym z nich jest syntaza kwasu δ -aminolewulinowego typu 1 (ALAS1), której aktywność jest regulowana przez samo stężenie hemu w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Przekształca ona glicynę w połączeniu z sukcyńlo-koenzymem A w kwas δ -aminolewulinowy (ALA). Do czynników porfiryngennych zaliczamy: leki, farby, lakiery, rozpuszczalniki, zmiany hormonalne, alkohol, palenie tytoniu, zakażenia, głodzenie, intensywny wysiłek fizyczny, stres. Mogą one powodować wzrost aktywności cytochromów wątrobowych, co prowadzi do zwiększonego zapotrzebowania na hem oraz indukcję genu ALAS1, przyczyniając się do wystąpienia objawów chorobowych. Drugim enzymem jest dehydrataza kwasu δ -aminolewulinowego (ALAD), odpowiedzialna za kondensację dwóch cząsteczek ALA do porfobilinogenu (PBG).

W diagnostyce porfirii bada się przede wszystkim stężenie kwasu δ -aminolewulinowego i porfobilinogenu w dobowej zbiórce moczu. Trzecim enzymem jest deaminaza porfobilinogenu (PBGD), inaczej syntetaza hydroksymetylobilanu (HMBS), która poprzez związanie czterech cząsteczek porfobilinogenu tworzy hydroksymetylobilan (HMB). Ten z kolei pod wpływem kolejnych enzymów przekształcany jest do uroporfirynogenu III, następnie do koproporfirynogenu III, przez pro-

toporfirynogen IX do protoporfiryny IX, która po przyłączeniu żelaza przez ferrochelatazę daje cząsteczkę hemu. Z wyjątkiem porfirii późnej skórnej typu I wszystkie porfirie są chorobami wrodzonymi dziedziczonymi autosomalnie dominująco lub recesywnie [1,2].

W zależności od lokalizacji zaburzenia enzymatycznego porfirie dzielimy na wątrobowe albo erytropoetyczne. Najbardziej użyteczny klinicznie wydaje się podział oparty na objawach chorobowych:

- **neurologicznych (głównie w postaci bólów brzucha) i psychicznych:**
 - ostra porfria przerywana (AIP – *Acute Intermittent Porphyria*),
 - porfria z niedoboru dehydratazy kwasu δ -aminolewulinowego (ADP – *δ -Aminolevulinic Acid Dehydratase Deficiency Porphyria*);
- **skórnych:**
 - wrodzona porfria erytropoetyczna (CEP – *Congenital Erythropoietic Porphyria*),
 - porfria późna skórna (PCT – *Porphyria Cutanea Tarda*),
 - porfria hepatoerytropoetyczna (HEP – *Hepatoerythropoietic Porphyria*),
 - protoporfria erytropoetyczna (EPP – *Erythropoietic Protoporphyria*);
- **neurologicznych, psychiatrycznych i skórnych (mieszanych):**
 - porfria mieszana (VP – *Variegate Porphyria*),
 - dziedziczna koproporfria (HC – *Hereditary Coproporphyria*).

W tabeli poniżej przedstawiono rodzaje ostrych porfirii wątrobowych z uwzględnieniem niedoborów enzymów katalizujących wybrane etapy biosyntezy hemu.

Symptomatologia i diagnostyka ostrych porfirii

W obrazie ostrych porfirii wątrobowych dominują napadowe bóle brzucha z zaburzeniami ze strony autonomicznego układu nerwowego. Napad choroby ma często charakter wielobjawowy i kaskadowy. Dolegliwości zaczynają się od silnych, rozlanych i narastających bólów brzu-

cha. Ból może występować również poza jamą brzuszną (w obrębie klatki piersiowej, kręgosłupa, kończyn). Pojawiają się objawy vegetatywne (nudności, wymioty, zaparcia, rzadziej biegunki) i neuropsychiatryczne – początkowo niepokój, omamy, następnie drgawki, niedowład czterokończynowy, porażenie mięśni oddechowych i zgon. W przebiegu napadu porfirii może dojść także do porażennej niedrożności jelit, skoku ciśnienia tętniczego i tachykardii [4].

Lekarz, widząc takiego pacjenta, powinien w diagnostyce różnicowej uwzględnić porfirię. Istotną wskazówką diagnostyczną jest ściemnienie moczu po 10–30-minutowej ekspozycji na światło słoneczne. Mocz przybiera wówczas barwę wina porto, która wynika z oksydacji porfobilinogenu. Wysuwając podejrzenie porfirii, należy w pierwszej kolejności wykonać trzy badania: dwa z moczu i jedno z krwi. **Należy oznaczyć stężenie kwasu δ -aminolewulinowego (ALA) i porfobilinogenu (PBG) z dobowej zbiórki moczu lub pojedynczej porannej próbki moczu oraz widmo fluorescencji porfiry w osoczu.** Pobieranie moczu należy przeprowadzić w trakcie występowania

objawów, co zmniejsza ryzyko wyniku fałszywie ujemnego [5].

Ograniczeniem pozostaje mała dostępność niezbędnych, wysoce specjalistycznych badań diagnostycznych w publicznych placówkach służby zdrowia. Badanie stężenia ALA i PBG można jednak wykonać odpłatnie w prywatnych laboratoriach.

Kontynuacje badań w celu określenia podtypu choroby oraz występującej mutacji są przeprowadzane w specjalistycznych ośrodkach zajmujących się diagnostyką i leczeniem porfirii. W Polsce takim ośrodkiem jest **Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (IHIT)**. Należy mieć jednak na uwadze, że samo badanie genetyczne, bez typowego obrazu klinicznego, potwierdzonego badaniem moczu jest niewystarczające do postawienia definitywnej diagnozy. Członkowie rodziny pacjentów z obecną mutacją są w grupie ryzyka rozwinięcia pełnoobjawowej choroby, wobec czego diagnostyka powinna obejmować również osoby spokrewnione z chorym. Ma to na celu edukację społeczeństwa, wczesne wykrywanie choroby oraz zapobieganie jej następstwom w przyszłości.

Tabela 1. Porównanie typów ostrych porfirii [3]

Typ porfirii	Niedobór enzymu	Rodzaj dziedziczenia	Nadwrażliwość na światło	Objawy nerwowo-trzewne
Ostra przerywana (AIP)	syntetaza hydroksymetylobilanu (HMBS)	autosomalne dominujące	-	+
Mieszana (VP)	oksydaza protoporfirynogenu (PPOX)	autosomalne dominujące	+	+
Dziedziczna koproporfiria (HC)	oksydaza koproporfirynogenu (CPO)	autosomalne dominujące	+	+
Porfiria z niedoboru dehydratazy kwasu δ -aminolewulinowego (ADP)	dehydrataza kwasu δ -aminolewulinowego (ALAD)	autosomalne recesywne	-	+

Ostra porfiria przerywana (AIP)

Ostra porfiria przerywana (AIP – *Acute Intermittent Porphyria*) jest najczęściej występującą postacią porfirii wątrobowej. Częstość jej występowania określa się na 1–9 przypadków na milion. Mutacja lokalizuje się w obrębie genu kodującego enzym syntazy hydroksymetylobilanu (HMBS), która skutkuje utratą funkcjonalności deaminazy porfobilinogenu (PBGD). Obecność mutacji nie jest równoznaczna z wystąpieniem objawów, gdyż rozwijają się one tylko u 10% nosicieli nieprawidłowego genu, z przewagą kobiet w wieku rozrodczym.

Przebieg choroby charakteryzuje się całkowitym lub częściowym brakiem objawów w okresach między napadami oraz występowaniem zaostrzeń, które u większości wymagają hospitalizacji. **Do czynników porfyrinogennych odpowiedzialnych za wystąpienie ataku choroby należą:**

- leki (metamizol, barbiturany, metyldopa, karbamazepina, ketokonazol, chloramfenikol, etionamid, fenytoina, progesteron, dihydralazyna, erytromycyna oraz inne dostępne na stronie <http://www.porphyria-europe.com>),
- alkohol,
- restrykcje pokarmowe, niedożywienie,
- zmiany hormonalne w cyklu menstruacyjnym (estrogeny).

Objawy

Mechanizm powstawania objawów neurologicznych nadal pozostaje przedmiotem badań. Największą popularnością cieszy się teoria neurotoksyczności powstających w nadmiarze metabolitów, tj. ALA i PBG. Inna teoria dotyczy zaburzeń bariery krew-mózg i gromadzenia się ALA w mózgu, który zmniejsza uwalnianie GABA [6]. **Najczęstszą manifestacją napadu AIP jest niewyjaśniony ból brzucha, który występuje u 85–95% pacjentów.** Zazwyczaj jest bardzo silny, ciągły i nie ma konkretnej lokalizacji, czasem jest powiązany z bólem w okolicy lędźwiowej, promieniującym do kończyn dolnych. Towarzyszą mu wymioty (43–88% przypadków) i zaparcia (48–84% chorych). Ból w okolicy klatki piersiowej,

głowy, szyi i kończyn występuje nawet u 50–52% chorych z porfirią. Nadciśnienie i tachykardia wynikają z aktywacji układu autonomicznego. Podczas napadu może wystąpić zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH), któremu towarzyszą zaburzenia elektrolitowe (hiponatremia, hipokaliemia, hipomagnezemia) i gorączka. Głęboka hiponatremia stwarza ryzyko rozwinięcia się obrzęku mózgu, wobec czego istotna jest regularna kontrola gospodarki wodno-elektrolitowej i wyrównywanie metaboliczne pacjenta.

Do objawów neuropsychiatrycznych występujących u 40–58% objawowych pacjentów należą: nagła zmiana zachowania, zaburzenia schizofreniczne, psychoza, dezorientacja, zaburzenia przytomności, halucynacje dźwiękowe lub wzrokowe, splątanie, lęk i depresja. Neuropatia obwodowa rozwija się u 10–40% pacjentów, najczęściej po dwóch tygodniach od wystąpienia napadu. Objawy występują symetrycznie i w większości przypadków przybierają postać ostrej aksonalnej neuropatii. Pojawia się ona ze względu na długotrwałe drażnienie zakończeń nerwowych przez ALA i jest najczęstszym powikłaniem neurologicznym porfirii. U niektórych pacjentów mogą być zajęte także nerwy czaszkowe, zwłaszcza nerwy III, VI, IX i X. Częstym zjawiskiem jest neuropatia czuciowa pod postacią objawu „rękawiczek i skarpetek”. Obecność neuropatii jest czułym wykładnikiem ciężkiego przebiegu napadu porfirii i wymaga natychmiastowego leczenia [7].

Zaburzenia funkcji motorycznych mogą dotyczyć pracy mięśni oddechowych i prowadzić do niewydolności oddechowej wymagającej wentylacji mechanicznej. W najcięższych lub nieleczonych przypadkach napad porfirii może doprowadzić do porażenia czterokończynowego i pozostawić po sobie trwałe następstwa neurologiczne ze zgonem włącznie [8].

Leczenie

W leczeniu objawowym napadu porfirii główne znaczenie ma wyrównanie zaburzeń elektrolitowych i łagodzenie dolegliwości bólowych.

Analgetykami zalecanymi w przypadkach łagodnych są paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne. W leczeniu silniejszych bólów zaleca się szybko działające opioidy, z których najbezpieczniejszymi są morfina i buprenorfina.

Jeśli choremu dokuczają uporczywe nudności i wymioty, to lekami, które powinny zostać podane, są pochodne fenotiazyny, np. chlorpromazyna. Leczenie zaparć, w tym objawów niedrożności przewodu pokarmowego, oparte jest na eliminacji czynników ryzyka, odpowiedniej podaży kalorii, stosowaniu laktulozy lub powtarzaniu lewatyw.

Przy nadciśnieniu i tachykardii pomocne są betablokery, takie jak propranolol lub metoprolol. W leczeniu drgawek okazuje się skuteczna gabapentyna lub benzodiazepiny, a przy pobudzeniu, bezsenności i psychozach – chlorpromazyna lub lorazepam. Wśród leków przeciwdepresyjnych jedynie fluoksetyna nie ma właściwości porfyrinogennych. Niekiedy konieczne może okazać się cewnikowanie pęcherza moczowego, założenie zgłębnika nosowo-żołądkowego lub mechaniczne wspomaganie wentylacji [9]. Po zastosowaniu leczenia celowanego i ustąpieniu objawów bólowych istotne jest wczesne rozpoczęcie rehabilitacji ruchowej.

Łagodne napady (niewielkie nasilenie bólu, brak wymiotów, parestezji, drgawek i hiponatremii) mogą być skutecznie leczone odpowiednią doustną podażą glukozy (około 300 g). W przypadku nasilonych objawów ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty) lub nietolerancji glukozy doustnej zaleca się dożylną podanie 1500–2000 ml/dobę 10% roztworu glukozy z chlorkiem sodu. Jest to leczenie pierwszego rzutu, jeżeli hem jest niedostępny [10].

Najbardziej efektywną terapią napadów porfirii jest dożylna podanie arginianu hemu (heminy). Poprzez sprzężenie zwrotne ujemne następuje ograniczenie transkrypcji ALAS1, a w rezultacie szybkie zmniejszenie stężenia ALA i PBG. Hem izolowany jest z koncentratu ludzkich krwinek czerwonych. Musi być świeżo

przygotowany, zabezpieczony opakowaniem zewnętrznym w celu ochrony przed światłem słonecznym i podawany pacjentowi nie krócej niż przez 30 minut do dużej żyły przedramienia lub do żyły centralnej. Działania te mają na celu ograniczenie ryzyka wystąpienia zapalenia żył ze względu na silny efekt drażniący leku. Zalecana dawka dzienna wynosi 3 mg/kg masy ciała raz dziennie przez 4 dni. Poprawa kliniczna następuje po 1–2 dniach od podania pierwszej dawki, aczkolwiek ustąpienie objawów nasilonej neuropatii może trwać dłużej. W większości przypadków terapia heminą jest dobrze tolerowana, jednakże często powtarzane infuzje zwiększają ryzyko włóknienia wątroby oraz przeładowania żelazem [11].

Giwosyran

Giwosyran jest małym, dwuniciowym, interferującym kwasem rybonukleinowym (siRNA), który wywołuje rozpad mRNA syntazy kwasu δ -aminolewulinowego typu 1 (ALAS1) w hepatocytach. **Zmniejszenie ilości wątrobowego mRNA ALAS1 prowadzi do obniżenia stężenia produktów pośrednich biosyntezy hemu we krwi i w moczu, tj. kwasu δ -aminolewulinowego i porfobilinogenu, które odpowiadają za wystąpienie objawów chorobowych typowych dla ostrej porfirii wątrobowej.** Długi okres półtrwania leku w wątrobie pozwala utrzymać nawet jednomiesięczny odstęp między kolejnymi dawkami.

Giwosyran podawany jest podskórnie w brzuch, udo lub ramię w dawce 2,5 mg/kg masy ciała raz w miesiącu. Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u młodzieży < 18. r.ż. ani u osób > 65 lat, jak również u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i nerek. W przypadku kolejnych wstrzyknięć zaleca się zmianę miejsca wstrzyknięcia w sposób rotacyjny. Leku nie należy podawać do tkanki bliznowatej ani w obszary zaczerwienione, objęte stanem zapalnym lub obrzękiem. Jeśli objętość roztworu preparatu przekracza 1,5 ml,

należy podać ją w kilku wstrzyknięciach, aby zminimalizować możliwy dyskomfort w miejscu podania.

Lek nie kumuluje się w osoczu, ulega dystrybucji głównie do wątroby, metabolizowany jest przez nukleazy do oligonukleotydów o krótszych łańcuchach. Szacowany czas połowicznego rozpadu w końcowej fazie eliminacji dla giwosyranu i jego czynnego metabolitu wynosi ok. 5 godz. W ciągu 24 godz. od podania podskórnego w moczu wykrywa się w postaci niezmienionej giwosyranu i jego czynny metabolit w ilościach odpowiednio 14% i 13% podanej dawki leku [12].

Lek dopuszczony jest do leczenia ostrej porfirii wątrobowej u młodzieży od 12. r.ż. i dorosłych w ramach programu lekowego nr B.128.FM. Kwalifikacja do programu odbywa się na podstawie oceny stanu klinicznego pacjenta. Warunkiem koniecznym jest **udokumentowana diagnoza ostrej porfirii wątrobowej (AIP, HCP, VP, ADP) oraz co najmniej 1 udokumentowana wartość porfobilinogenu (PBG) lub δ -kwasu aminolewulinowego (ALA) w moczu albo osoczu $\geq 4 \times$ górnej granicy normy (GGN) w ciągu ostatniego roku przed kwalifikacją do programu lub w jego trakcie.** Poza tym musi być spełniona **jedno z poniższych kryteriów:**

- udokumentowana obecność mutacji w genie związanym z ostrą porfirią wątrobową (AHP), zdefiniowanym jako AIP (mutacja w genie *HMBS*), HCP (mutacja w genie *CPOX*), VP (mutacja w genie *PPOX*), ADP (mutacja w genach homozygotycznych lub złożonych genach heterozygotycznych ALAD). Do programu lekowego włączane są także osoby, jeśli cechy kliniczne pacjenta oraz diagnostyczne kryteria biochemiczne wskazują na AHP, a wyniki badań genetycznych pacjenta nie wykazały mutacji w genie związanym z porfirią (< 5%);
- aktywna choroba z co najmniej 2 atakami porfirii wymagającymi hospitalizacji lub podania heminy w warunkach szpitalnych w ciągu

6 miesięcy przed kwalifikacją do programu;

- gotowość do przestrzegania wymogów związanych z kontrolą urodzeń w okresie leczenia.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego [13].

U pacjentów leczonych giwosyranem obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz, które występowało najczęściej po upływie 3–5 miesięcy od rozpoczęcia leczenia [14,15]. W przypadku istotnego klinicznie zwiększenia aktywności aminotransferaz należy rozważyć wstrzymanie podawania leku lub jego odstawienie. Wznowienie podawania preparatu w dawce 1,25 mg/kg masy ciała raz na miesiąc można rozważyć po ponownym zmniejszeniu aktywności aminotransferaz, jednak dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tak zmniejszonej dawki również są ograniczone.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych przez pacjentów leczonych giwosyranem należą reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia, nudności i zmęczenie. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia przebiegają na ogół łagodnie, u większości chorych miały charakter przemijający i samoograniczający się. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do odstawienia leku u pacjentów w trakcie badań klinicznych były podwyższona aktywność aminotransferaz i reakcja anafilaktyczna [16].

Podsumowanie

Ostra porfiria wątrobowa jest bardzo poważną chorobą metaboliczną, która przez długi czas pozostaje bezobjawowa. Pojawienie się nagłego bólu brzucha, spowodowanego przez nieznaną dotąd pacjentowi czynniki porfyrinogenne (najczęściej leki) zmusza chorego do szukania pomocy w szpitalnych oddziałach ratunkowych. U większości pacjentów nie udaje się jednak określić przyczyny dolegliwości. Znajomość ob-

jawów i wiedza na temat porfirii okazują się niezwykle cenne w diagnostyce różnicowej bólów brzucha. Pozwala to uniknąć inwazyjnych metod diagnostycznych z laparotomią włącznie, skrócić czas do postawienia rozpoznania oraz wdrożyć jak najszybciej odpowiednie leczenie. Ograniczeniem pozostaje jedynie mała dostępność niezbędnych, wysoce specjalistycznych badań diagnostycznych w publicznych placówkach służby zdrowia. Badanie stężenia ALA i PBG można jednak wykonać odpłatnie w prywatnych laboratoriach. Dlatego konieczna jest regularna edukacja lekarzy, pielęgniarek i pacjentów o maskach porfirii, mimo że jest ona chorobą stosunkowo rzadką. Nadzieją jest pojawienie się nowego, niezwykle skutecznego leku – givosyranu, który dostępny jest w Polsce od 2022 r. w ramach programu lekowego nr B.128.FM. Aktualnie korzysta z niego 23 pacjentów.

Nadesłano: 02-04-2025

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

Piśmiennictwo:

1. Phillips JD. Hemebiosynthesis and the porphyrias. *Mol Genet Metab*. 2019;128(3):164-177.
2. Szczeklik A, Gajewski P. Interna Szczeklika 2022, Medycyna Praktyczna, rozdział 10.1, s. 1240-1246.
3. Gregor A. i wsp. W: Kostrzewska E. (red.), Kucharski W. (red.): Porfirie. Instytut Hematologii i Transfuzjologii, IHiT, Warszawa, 1998, 1-32.
4. Trier H, Krishnasamy VP, Kasi PM. Clinical manifestations and diagnostic challenges in acute porphyrias. *Case Rep Hematol*. 2013;628602.
5. Cardenas JL, Guerrero C. Acute intermittent porphyria: general aspects with focus on pain. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(7):1309-1315.
6. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med*. 2017;31;377(9):862-872.
7. Jennifer A Tracy, P James B Dyck. Porphyria and its neurologic manifestations. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:839-849.
8. Anyaegbu E, Goodman M, Ahn SY, Thangarajh M, Wong M, Shinawi M. Acute intermittent porphyria: a diagnostic challenge. *J Child Neurol*. 2012;27(7):917-921.
9. Zhao L, Wang X, Zhang X, Liu X, Ma N, Zhang Y, et al. Therapeutic strategies for acute intermittent porphyria. *Intractable Rare Dis Res*. 2020;9(4):205-216.
10. Karl E Anderson. Acute hepatic porphyrias: Current diagnosis & management. *Mol Genet Metab*. 2019;128(3):219-227.
11. R Tenhunen, P Mustajoki. Acute porphyria: treatment with heme. *Semin Liver Dis*. 1998;18(1):53-55.
12. Syed YY. Givosiran: A Review in Acute Hepatic Porphyria. *Drugs*. 2021;81(7):841-848.
13. Załącznik B.128.FM. do programu lekowego: leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat (ICD-10: E80.2).
14. Givlaari. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
15. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Givlaari (givosyran) we wskazaniu: ostra porfirię wątrobową u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. 10.02.2021.
16. Sardh E, Balwani M, Rees DC, Anderson KE, Jia G, Sweetser MT, et al. Long-term follow-up of givosiran treatment in patients with acute intermittent porphyria from a phase 1/2, 48-month open-label extension study. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;3;19(1):365.