

Suplementacja witaminy B₁₂ w niepoddającej się leczeniu czkawce – opis przypadku

Vitamin B₁₂ supplementation in untreatable hiccup – case study

Marek Stefan Rogoziński

Klinika Medycyny Paliatywnej, USK im. WAM – CSW w Łodzi, Łódź, Polska

Streszczenie

Czkawka jest objawem dość często występującym wśród pacjentów objętych opieką paliatywną. Mimo to nadal mało poznanym pozostaje jej patomechanizm, co w konsekwencji utrudnia skuteczne leczenie. W poniższym artykule przedstawiono studium przypadku pacjenta po leczeniu raka gruczołowego żołądka, u którego wystąpiła niepoddająca się standardowemu leczeniu czkawka. Po wykluczeniu najczęstszych przyczyn jej powstawania zwrócono uwagę na pogłębiającą się niedokrwistość makrocytarną wywołaną niedoborem witaminy B₁₂. W wyniku zastosowanego leczenia substytucyjnego nastąpiło trwałe ustąpienie dolegliwości. Przypadek ten sugeruje, że kobalamina może stanowić jedną z alternatywnych metod leczenia czkawki, co wymagałoby dalszych badań.

Słowa kluczowe: czkawka, witamina B₁₂, homocysteina, kwas metylomalonowy.

Abstract

Hiccup is a common symptom among palliative patients. However, its pathomechanism remains little known, which makes effective treatment difficult. The following article presents a patient case study after treatment for gastric adenocarcinoma, in whom untreatable hiccup developed. After exclusion of the most common causes of singultus, attention was drawn to deepening vitamin B₁₂ deficiency – macrocytic anaemia. As a result of substitution treatment, there has been a permanent cessation of the ailments. This case suggests that cobalamin can be one of the alternative methods in hiccup management, which would demand further research.

Key words: hiccups, vitamin B₁₂, homocysteine, methylmalonic acid.

Adres do korespondencji

lek. Marek Stefan Rogoziński, Klinika Medycyny Paliatywnej, USK im. WAM – CSW w Łodzi, Łódź, Polska, e-mail: mrogos1@o2.pl

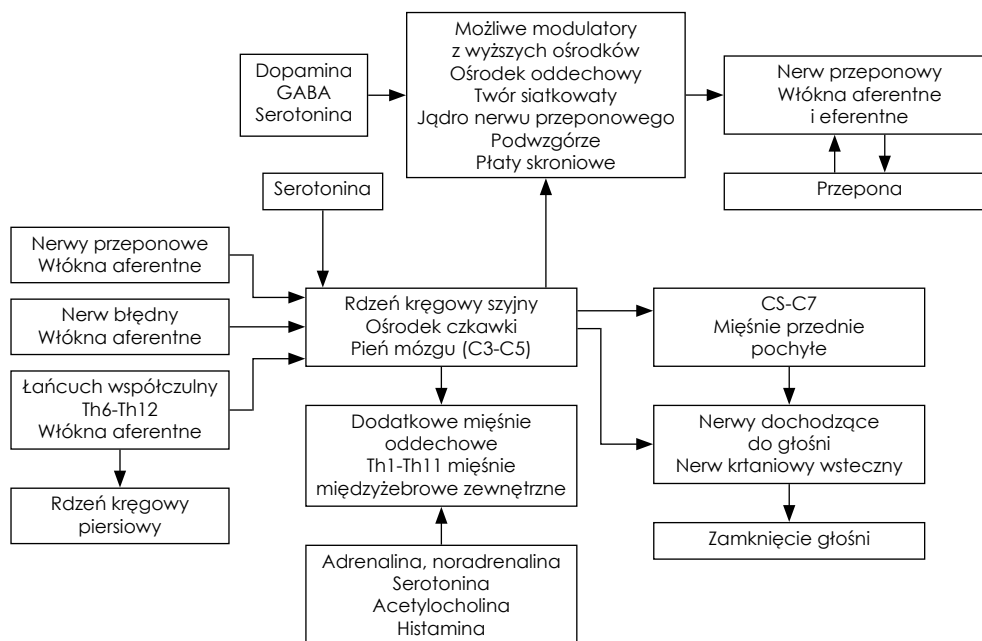
WSTĘP

Czkawką nazywamy spontaniczne, mimowolne, powtarzalne skurcze przepony i mięśni międzybrownych wywołane przez nagły wdech z następowym zamknięciem nagłośni, co wywołuje charakterystyczny odgłos [1]. Na patomechanizm powstawania wpływ mają mechanizmy aferentne, ośrodkowe oraz eferentne. Impulsy aferentne wyzwalane są poprzez stymulację zakończeń nerwu błędnego, przeponowego lub poprzez współczulne włókna nerwowe (wysokość Th6-Th12), które unerwiają narządy klatki piersiowej, jamy brzusznej, jamę nosowo-gardłową. Docierają one do centralnego układu nerwowego, gdzie stymulują ośrodki

biorące udział w powstawaniu czkawki, między innymi w górnej części rdzenia kręgowego (C3-C5), pniu mózgu, tworze siatkowatym czy podwzgórz. W modulacji mechanizmu ośrodkowego mają swój udział neurotransmitery dopaminergiczne oraz GABA-ergiczne. Impuls eferentny jest przewodzony głównie poprzez nerwy przeponowe oraz w wyniku odruchu z zamkniętej głośni poprzez nerw krtańowy wsteczny (ryc. 1) [2].

Z uwagi na czas trwania dolegliwości możemy podzielić czkawkę na [3]:

- ostrą,
- uporczywą – trwającą minimum 48 godzin,
- niepoddającą się leczeniu – trwającą ponad 1 miesiąc.



Ryc. 1. Mechanizm powstawania czkawki [2]

Przyczyn powstawania czkawki jest wiele. Najczęstsze z nich wymieniono w tabeli 1 [4].

Czkawka trwająca dłuższy czas może przyczynić się do obniżenia jakości życia chorego oraz do powstania niedożywienia, zmęczenia, odwodnienia czy bezsenności. Nie jest znana dokładna częstość występowania opisywanego objawu z powodu małej liczby przeprowadzonych badań. Szacuje się, że około 1–9% pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej skarży się na przewlekłą lub niepoddającą się leczeniu czkawkę [5].

Leczenie czkawki powinno opierać się przede wszystkim na znalezieniu i usunięciu przyczyny jej powstania.

Wśród powszechnie stosowanych metod leczenia czkawki wyróżnia się [6, 7]:

1. Postępowanie niefarmakologiczne:

- oddychanie do papierowej torby,
- masaż zatoki szyjnej,
- próba Valsalvy.

2. Postępowanie farmakologiczne:

- leki prokinetyczne, np. metoclopramid,
- IPP,
- baclofen,
- gabapentyna,
- pregabalina,
- haloperidol,
- olanzapina,
- chlorpromazyna,
- midazolam.

3. Postępowanie zabiegowe: blokada nerwów przeponowych.

Tabela 1. Wybrane przyczyny powstawania czkawki

Wybrane przyczyny powstawania czkawki	
Choroby ośrodkowego układu nerwowego	Choroby naczyniowe, nowotwory, choroby zapalne, zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego
Choroby głowy i szyi	Guzy, powiększone węzły chłonne
Choroby układu oddechowego	Zapalenie płuc i opłucnej nowotwory, zatorowość płucna, zawał płuca
Choroby śródpiersia	Guzy, limfadenopatia
Choroby układu sercowo-naczyniowego	Zapalenie osierdzia, niewydolność serca, nadciśnienie płucne, tętniaki aorty
Choroby jamy brzusznej	Zapalenie błony śluzowej żołądka, przetyku, krwawienia z przewodu pokarmowego, wodobrzusze, zapalenie trzustki
Choroby metaboliczne	Cukrzyca, kwasica, zaburzenia elektrolitowe, hipokapnia
Działania niepożądane leków	Barbiturany, chemioterapeutyki, benzodwuzepiny, sterydy, antybiotyki
Czynniki psychogenne	Stres, strach, ekscytacja
Użytki	Tytoń, alkohol

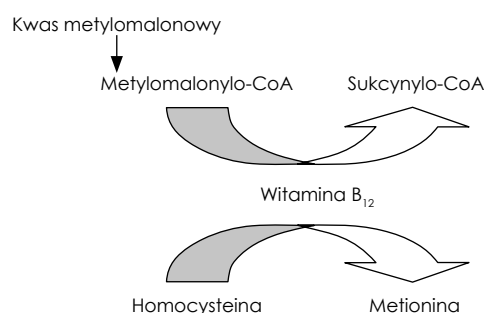
Tabela 2. Wyniki wybranych badań pacjenta w okresie leczenia

Parametry	Maj 2021	Wrzesień 2021	Październik 2021	Listopad 2021	Maj 2022
WBC [tys./ μ l]	5,78	6,5	8,15	10,3	6,23
Hb [g/dl]	13,4	11,5	11,4	11,1	11,54
MCV [fl]	87	97	98	116	86
MCHC [pg]		31,8		34,5	
PLT [tys./ μ l]	215	289	189	311	308
B ₁₂ [pg/ml]				156	453
Uwagi	Gastrektomia		Wystąpienie czkawki – metoclopramid	Włączenie suplementacji B ₁₂	

OPIS PRZYPADKU

71-letni chory po zabiegu gastrektomii metodą RouxY z powodu raka gruczołowego żołądka (maj 2021 r. – zabieg bez powikłań) zgłosił się z powodu uporczywej czkawki o bardzo zmiennym nasileniu bez uchwytnych czynników wyzwalających lub łagodzących. W wywiadzie ponadto przewlekła niewydolność serca (NYHA I/II), przewlekły zespół wieńcowy, nadciśnienie tętnicze oraz napadowe migotanie przedsionków. Leki przyjmowane przez chorego przewlekłe: Bisoprolol 1 × 2,5 mg, Torasemid 1 × 5 mg, Apiksaban 2 × 5 mg, Rosuwastatyna 1 × 5 mg. Po zabiegu chory leczony był od lipca 2021 r. uzupełniającą chemioterapią złożoną z 6 cykli w odstępie dwutygodniowym według schematu XELOX (Oxaliplatyna Kapecytabina). W okresie pooperacyjnym chory nie zgłaszał dolegliwości bólowych. Po czwartym cyklu chemioterapii pojawiła się czkawka o zmiennym nasileniu objawów, wybudzająca pacjenta w nocy, bez reakcji na nefarmakologiczne metody jej leczenia. Zastosowane wówczas typowe leczenie farmakologiczne (Metoclopramid 3 × 10 mg, IPP 20 mg 2 razy dziennie) nie przyniosło poprawy. Kolejne leki (Deksametazon 1 × 8 mg p.o., Baclofen 1 × 75 mg, Chlorpromazyna 3 × 15 mg p.o.) również nie przyniosły pacjentowi ulgi. Włączono Haloperidol w zredukowanej dawce 3 × 0,5 mg i nastąpiła poprawa, jednak ze względu na pojawienie się działań niepożądanych pod postacią objawów pozapiramidowych wycofano się z terapii. W tym czasie leczenia pacjent był objęty opieką paliatywną ambulatoryjną, podjęto wówczas decyzję o zastosowaniu Risperidonu w dawce 0,5 mg na dobę. Z uwagi na brak efektu dotychczas stosowanej terapii oraz stwierdzenia niedoboru witaminy B₁₂ (kolejne wyniki morfologii oraz poziomu witaminy B₁₂ przedstawia tabela 2), po konsultacji z onkologiem, włączono domięśniową suplementację kobalaminy (1000 μ g i.m. codziennie przez 10 dni, następnie co tydzień). Po normalizacji poziomu witaminy B₁₂ kontynuowano jej profilaktyczną suplementację raz w miesiącu.

Po około 7 dniach zastosowanego leczenia zaobserwowano trwałe ustąpienie czkawki – chory nie zgłaszał działań niepożądanych wyżej wymienionej

**Ryc. 2.** Witamina B₁₂ jako kofaktor – uproszczony schemat reakcji

terapii. Wycofanie się dolegliwości po takim czasie pozwala przypuszczać, że czkawka u tego chorego była powiązana bądź spotęgowana przez niedobór tej witaminy. Drugą hipotezą jest uszkodzenie nerwów biorących udział w mechanizmie powstawania czkawki poprzez zastosowaną chemioterapię (przy stosowaniu oxaliplatyny opisywano przypadki uszkodzeń nerwów obwodowych), a niedobór witaminy B₁₂ mógł przyczynić się do braku możliwości ich odbudowy.

ROLA WITAMINY B₁₂ ORAZ JEJ MOŻLIWY UDZIAŁ W PRAWIDŁOWYM FUNKCJONOWANIU NERWÓW OBWODOWYCH

Witamina B₁₂ to rozpuszczalna w wodzie witamina, która dostarczana jest do organizmu głównie z produktów pochodzenia zwierzęcego. By kobalamina wchłaniała się z przewodu pokarmowego, niezbędny jest czynnik wewnętrzny wytwarzany przez komórki okładzinowe żołądka. Po wchłonięciu witamina B₁₂ odgrywa rolę jako ważny kofaktor enzymów biorących udział w syntezie DNA, kwasów tłuszczowych, mielin. Niedobory witaminy B₁₂ będą więc przede wszystkim powodować zaburzenia neurologiczne oraz niedokrwistość makrocytarną.

Jednym ze szlaków, w których witamina B₁₂ bierze udział jako kofaktor, jest proces konwersji homocysteiny w metioninę, co schematycznie obrazuje rycina 1.

Gdy występuje niedobór witaminy B₁₂, kwas metylomalonowy nie może być przekształcony w sukcyloomalonowy, co powoduje jego kumulację. Sugeruje się, że kwas metylomalonowy wraz z homocysteiną przyczyniają się do zniszczenia mieliny, w konsekwencji dając obraz uszkodzeń nerwowych [8].

Witamina B₁₂ odgrywa istotną rolę w zapewnieniu prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego. Wykazano, że dostarczanie witaminy B₁₂ zwiększa liczbę komórek Schwanna, zwiększa ekspresję BDNF w uszkodzonym nerwie kulszowym na poziomie mRNA i białkowym [9].

W 2016 r. Altun i wsp. opublikowali wyniki badania, w którym oceniano poziom tkankowy witaminy B₁₂ po uszkodzeniu nerwu obwodowego w modelu szczurzym [9]. W badaniu tym podzielono szczury na grupę kontrolną i badawczą, w której dokonano uszkodzenia nerwu kulszowego. Okazało się, że tkankowy poziom witaminy B₁₂ zwiększa się w ciągu pierwszych 12 godzin po uszkodzeniu, po czym drastycznie maleje w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano pozytywny wpływ witaminy B₁₂ na mielinizację aksonów po przyszcyciu nerwu koniec do boku [10]. Ponadto wykazano zmniejszenie ekspresji cytokin prozapalnych i wzrost przeciwzapalnych produkowanych przez makrofagi.

Powyższe rozważania na temat kobalaminy w kontekście opisywanego przypadku mogą prowadzić do dwóch głównych hipotez powstania czkawki u pacjenta oraz mechanizmów jej ustąpienia.

Hipoteza pierwsza – czkawka u chorego była wynikiem uszkodzenia nerwu obwodowego przez zastosowaną chemioterapię (bardziej prawdopodobne uszkodzenie po oxaliplatynie), a w efekcie nieprawidłowego przewodzenia impulsów nerwowych – w wyniku niedoboru witaminy B₁₂ spowodowanego gastrektomią odbudowa nerwów nie postępowała, a po dostarczeniu witaminy B₁₂ doszło do odbudowy włókien mielinowych [11], co byłoby zgodne z wynikami badań przeprowadzanych na szczurach opisanych wyżej.

Hipoteza druga – w wyniku gastrektomii doszło u chorego do niedoboru witaminy B₁₂, pełniącej ważną rolę jako kofaktor reakcji, których schematy zamieszczone są powyżej. W wyniku nagromadzenia homocysteiny oraz kwasu metylomalonowego doszło do uszkodzenia osłonek mielinowych nerwów biorących udział w odruchu czkawki. Po uzupełnieniu deficytów zahamowano proces dalszego niszczenia włókien nerwowych oraz zapoczątkowano ich odbudowę, w efekcie uzyskując ustąpienie dolegliwości.

z trudnościami w jej zwalczaniu. Przedstawiony powyżej opis przypadku pozwala domniemywać, że witamina B₁₂ może stanowić istotny czynnik w uszkodzeniu i/lub naprawie włókien nerwowych odpowiedzialnych za powstawanie czkawki. Możliwe mechanizmy tego procesu przedstawiono wyżej, jednak z uwagi na ich złożoność oraz wiele innych czynników mogących mieć wpływ na rozwój objawów problem ten należałoby poddać dalszym badaniom.

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1037-1050.
2. Nausheen F, Mohsin H, Lakhan SE. Neurotransmitters in hiccups. *Springerplus* 2016; 5: 1357.
3. Ciałkowska-Rysz A, Dzierżanowski T. *Medycyna paliatywna*, Wydawnictwo Termedia, Poznań 2019, 230-231.
4. Jeon YS, Kearney AM, Baker PG. Management of hiccups in palliative care patients. *BMJ Support Palliat Care* 2018; 8: 1-6.
5. Badian M, Dzierżanowski T. Hiccup in palliative care patients. *Palliat Med* 2018; 10: 43-48.
6. Szczepklik A. *Interna Szczepklika*. Wydawnictwo Medyna Praktyczna, Kraków 2022.
7. Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1037-1050.
8. Thompson AG, Leite MI, Lunn MP i wsp. Whippits, nitrous oxide and the dangers of legal highs. *Pract Neurol* 2015; 15: 207-209.
9. Altun I, Kurutaş EB. Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res* 2016; 11: 842-845.
10. Sun H, Yang T, Li Q i wsp. Dexamethasone and vitamin B(12) synergistically promote peripheral nerve regeneration in rats by upregulating the expression of brain-derived neurotrophic factor. *Arch Med Sci* 2012; 8: 924-930.
11. Mziray M, Domagała P, Żuralska R, Siepsiak M. Witamina B12 – skutki niedoboru, zasadność terapii i suplementacji diety u osób w wieku podeszłym. *Pol Prz N o Zdr* 2016; 3: 1-7.

WNIOSKI

Czkawka nadal pozostaje objawem bagatelizowanym oraz mało poznaczonym, co czasem wiąże się