

# INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH  
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XIX

REDAKCJA  
JAKUB KUFEL  
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH  
Wydawnictwo Naukowe

**Innowacje w medycynie.  
Przegląd wybranych technologii XXI wieku**

**Tom 19**

Redakcja  
**Jakub Kufel**  
**Piotr Lewandowski**



# INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH  
TECHNOLOGII XXI W.

## TOM XIX

REDAKCJA  
JAKUB KUFEL  
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH  
*Wydawnictwo Naukowe*

Redakcja  
Jakub Kufel, Piotr Lewandowski

Opieka naukowa  
dr hab. n. med. Zbigniew Nawrat, prof. IPS

Recenzenci:  
dr hab. n. pr. Anna Wierzbica, prof. UŚ  
lek. Marcin Goławski  
lek. Maciej Koźlik  
mgr Karol Krystek  
lek. Jakub Kufel  
mgr Kamila Kuśpiel  
lek. Piotr Lewandowski

Korekta redaktorska, skład i projekt okładki:  
Karol Łukomiak

© Copyright by authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-67959-85-8

Wersja elektroniczna dostępna na stronie internetowej wydawcy:  
[www.archaeograph.pl](http://www.archaeograph.pl)

ARCHAEGRAPH  
*Wydawnictwo Naukowe*

ŁÓDŹ, WRZESIEŃ 2024

## SPIS TREŚCI

<b>Przedmowa</b> .....	<b>9</b>
<b>Ketamina – farmakologiczny Feniks medycyny</b> .....	<b>11</b>
Dominika Mularska, Oskar Fogiel, Katarzyna Szlachetka, Błażej Krawczyk, Marek Kurowicz	
<b>Remimazolam – przegląd i wykorzystanie w anestezjologii</b> .....	<b>23</b>
Julia Stachowiak, Michał Wilk, Martyna Szlenk, Patryk Walocho	
<b>Selumetynib- pierwszy lek dla pacjentów z nerwiakowłókniakowością typu 1</b> .....	<b>54</b>
Klaudia Zinkowska	
<b>Antydepresant w sprayu – esketamina podawana donosowo jako nowa perspektywa walki z depresją oporną na leczenie</b> .....	<b>74</b>
Martyna Szlenk, Patryk Walocho, Julia Stachowiak, Michał Wilk	
<b>LepVax – krok w stronę eliminacji trądu</b> .....	<b>102</b>
Aleksandra Leszczyk, Julia Hagno, Robert Kasza, Jakub Lisik	
<b>Nowe perspektywy leczenia cukrzycy - agoniści GLP-1</b> .....	<b>120</b>
Błażej Krawczyk, Oskar Fogiel, Marek Kurowicz, Monika Kacprzyk, Katarzyna Szlachetka, Dominika Mularska	

<b>Niedrobnokomórkowy rak płuc - charakterystyka choroby i amiwantamab jako nowy lek dla pacjentów z insercją w eksonie 20 genu EGFR</b> .....	132
Paulina Jaruga, Martyna Żurek, Agata Jęczmyk	
<b>Terapia zmiennym polem elektrycznym (TTF) – biofizyka komórki nowotworowej jako nowy punkt zaczepienia dla terapii onkologicznej</b> .....	148
Patryk Walocha, Julia Stachowiak, Michał Wilk, Martyna Szlenk	
<b>Akupunktura w leczeniu bolesnego miesiączkowania</b> .....	175
Martyna Żurek, Agata Jęczmyk, Paulina Jaruga	
<b>Techniki radiologii interwencyjnej w leczeniu bólu neuropatycznego</b> .....	193
Marcin Jezierzański, Łukasz Grajcarek, Tola Kotkiewicz, Tomasz Furgoń, Julia Gawron, Witold Kimla	
<b>Wykorzystanie głębokiej stymulacji mózgu w leczeniu depresji</b> .....	207
Kinga Kwiatkowska, Oliwia Wydmańska, Aleksandra Woźław, Jakub Staniszewski, Dominika Kaczyńska	
<b>Nowoczesne technologie w leczeniu dysfunkcji motorycznych spowodowane urazem rdzenia kręgowego</b> .....	225
Joanna Bączyk, Ania Krakowczyk, Marta Tworuszka, Katarzyna Grudnik	
<b>Zabieg przezskórnego zamknięcia uszka lewego przedsionka LAAO – prewencja udaru mózgu i nie tylko</b> .....	249
Robert Kasza, Lidia Ziętek, Michał Janik	
<b>Przegląd zastosowań i technik stosowanych w metodzie otwartego brzucha</b> .....	277
Natalia Nafalska, Maksymilian Kściuczyk, Patrycja Bonanaty, Małgorzata Stopyra, Krzysztof Feret	
<b>Innowacje i perspektywy leczenia endoskopowego dysfagii u chorych na zaawansowanego raka przełyku</b> .....	290
Małgorzata Stopyra, Maksymilian Kściuczyk, Patrycja Bonanaty, Natalia Nafalska, Krzysztof Feret	

<b>Zastosowanie technologii wirtualnej rzeczywistości w zabiegach wewnątrzmacicznych</b> .....	<b>302</b>
Kamil Józwik, Bartłomiej Jurek, Krzysztof Żerdziński, Szymon Trybuś, Paweł Łajczak, Julita Janiec	
<b>Elektrowstrząsy jako forma terapii depresji u kobiet w ciąży</b> .....	<b>317</b>
Magdalena Trólka, Jakub Słota, Jakub Warecki, Szymon Żurek	
<b>Odpowiedzialność cywilna lekarza za użycie sztucznej inteligencji i robotów medycznych świetle regulacji UE</b> .....	<b>343</b>
Krzysztof Lewandowski	
<b>Przetrwiał otwór owalny jako czynnik ryzyka kryptogennego udaru niedokrwinnego - przegląd aktualnej wiedzy</b> .....	<b>359</b>
Nikita Skorgowski, Daria Rost, Karolina Gancarczyk, Piotr Głodek, Piotr Granatowski, Aleksandra Kaluża	
<b>Rak piersi u mężczyzn - przegląd obecnej wiedzy i perspektywy</b> .....	<b>400</b>
Jakub Kołodziej, Zofia Graca, Aleksandra Skowronek	
<b>Rola transferu mikroflory matki w kształtowaniu mikrobiomu jelitowego i zdrowiu dziecka</b> .....	<b>417</b>
Oliwia Wydmańska, Kinga Kwiatkowska, Jakub Staniszewski, Aleksandra Woźniak, Adam Mitrega, Michał Bielówka	
<b>Szczepionki dla pacjentów z zaburzeniami spowodowanymi używaniem substancji psychoaktywnych: terażniejszość i przyszłość</b> .....	<b>431</b>
Iga Kwas, Matylda Kujawińska, Justyna Zientek, Piotr Ziobro	





# PRZEDMOWA

Szanowni Czytelnicy,

Z przyjemnością przedstawiamy Państwu dziewiętnastą edycję monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. W tym tomie, podobnie jak w poprzednich, gromadzimy najnowsze osiągnięcia i odkrycia młodych naukowców, którzy podejmują wyzwania współczesnej medycyny i technologii medycznych. Publikacja zawiera 23 rozdziały, które ukazują dynamicznie rozwijające się obszary badań i terapii.

Tom ten koncentruje się na innowacyjnych terapiach, nowatorskich technikach leczenia bólu, zabiegach interwencyjnych oraz postępach w neurologii i psychiatrii. Znajdą tu Państwo szczegółowe analizy dotyczące nowych leków, takich jak ketamina, remimazolam, esketamina czy selumetynib, a także przełomowych metod leczenia nowotworów oraz chorób metabolicznych. Autorzy poruszają również zagadnienia z zakresu bioetyki, takie jak odpowiedzialność cywilna lekarzy w związku z użyciem sztucznej inteligencji i robotów medycznych.

W ramach tematyki związanej z neurologią i leczeniem zaburzeń neurologicznych, tom zawiera przegląd nowoczesnych metod, takich jak głęboka stymulacja mózgu, oraz innowacyjne techniki interwencyjne, jak zabiegi przezskórne zamknięcia uszka lewego przedsionka czy radiologia interwencyjna w leczeniu bólu neuropatycznego. Poruszamy także kwestie technologii stosowanych w endoskopii i wirtualnej rzeczywistości w kontekście zabiegów medycznych.

Podobnie jak poprzednie edycje, publikacja jest skierowana do szerokiego grona odbiorców, w tym naukowców, praktykujących lekarzy, menedżerów służby zdrowia oraz wszystkich zainteresowanych nowoczesnymi rozwiązaniami w medycynie. Każdy z rozdziałów to wynik wyczerpującej pracy autorów, którym dziękujemy za ich wkład w rozwój tej dziedziny.

Mamy nadzieję, że dziewiętnasty tom monografii dostarczy Państwu nie tylko cennej wiedzy, ale także inspiracji do dalszych badań i odkryć, które przyczynią się do postępu medycyny.

*Jakub Kufel*  
*Piotr Lewandowski*

Redaktorzy naukowi

# KETAMINA – FARMAKOLOGICZNY FENIKS MEDYCyny

**Dominika Mularska<sup>1</sup>, Oskar Fogiel<sup>1</sup>,  
Katarzyna Szlachetka<sup>1</sup>, Błażej Krawczyk<sup>1</sup>, Marek Kurowicz<sup>1,2</sup>**

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki  
im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Anatomii Opisowej i Topograficznej,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** Ketamina, znana ze swojego wszechstronnego zastosowania w medycynie, w tym roku obchodzi 60. rocznicę pierwszego podania jej człowiekowi. Początkowo stosowana jako środek anestezjologiczny, ketamina została zapomniana na wiele lat, aby później odrodzić się jako nieoceniony lek w medycynie ratunkowej. Jej plejotropowe działanie pozwala na szerokie zastosowanie w różnych dziedzinach, w tym w anestezji, leczeniu bólu, depresji i uzależnień. Szybkie działanie i brak ryzyka depresji oddechowej, czyni ją idealnym środkiem w sytuacjach awaryjnych, takich jak urazy wielomiejscowe. W leczeniu bólu ketamina jest skuteczna w terapii zarówno ostrego, jak i przewlekłego bólu. Jej właściwości przeciwdepresyjne, szczególnie w przypadkach depresji lekoopornej, są obecnie intensywnie badane, a doniesienia wskazują na jej skuteczność i szybkie działanie. Ponadto, ketamina wykazuje potencjał w leczeniu uzależnień, redukując spożycie substancji uzależniających i wspomagając abstynencję. Działania psychodysleptyczne ketaminy, takie jak halucynacje i stany dysocjacyjne, są jej główną wadą, wymagając ostrożności w jej stosowaniu. Ketamina jest także używana jako model do badania schizofrenii, ze względu na swoje zdolności do wywoływania objawów podobnych do tej choroby. Mimo kontrowersji wokół jej stosowania, ketamina zyskała uznanie jako lek o szerokim spektrum działania i potencjale terapeutycznym. W miarę dalszych badań nad jej właściwościami, ketamina kontynuuje swoje triumfalne odrodzenie w różnych obszarach medycyny, otwierając nowe możliwości terapeutyczne i badawcze.

**Słowa kluczowe:** Ból, depresja, ketamina, medycyna ratunkowa, psychiatria

**Abstract:** Ketamine, known for its versatile use in medicine, celebrates the 60th anniversary of its first administration to a human this year. Initially used as an anesthetic, ketamine was forgotten for many years, only to later re-emerge as an invaluable drug in emergency medicine. Its pleiotropic effects allow for wide application in various fields, including anesthesia, pain management, depression, and addiction treatment. The rapid action and no risk of respiratory depression, makes it an ideal remedy in emergency situations, such as multi-location injuries. In pain management, ketamine is effective in treating both acute and chronic pain. Its antidepressant properties, especially in cases of treatment-resistant depression, are currently being intensively studied, with reports indicating its efficacy and rapid action. Furthermore, ketamine shows potential in addiction treatment, reducing the intake of addictive substances and supporting abstinence. The psychodysleptic effects of ketamine, such as hallucinations and dissociative states, are its main drawback, requiring caution in its use. Ketamine is also used as a model for studying schizophrenia due to its ability to induce symptoms similar to this disease. Despite the controversies surrounding its use, ketamine has gained recognition as a drug with a broad spectrum of action and therapeutic potential. As further research into its properties continues, ketamine is triumphantly re-establishing itself in various areas of medicine, opening up new therapeutic and research opportunities.

**Keywords:** Ketamine, pain, depression, emergency medicine, psychiatry

## WSTĘP

Już w starożytności 400 lat p.n.e. Platon używał określenia anestezja pochodzącego od greckiego słowa *anaisthétos*, co oznacza „nieczułość ciała”, „brak odczuć”. Do uśmierzania bólu wykorzystywano wtedy głównie alkohol, rośliny i zioła. Natomiast o współczesnej historii znieczuleń możemy mówić od 1846 roku, gdy William Thomas Morton udowodnił, że odczuwanie bólu można znieść eterem [1]. Od tego momentu rozpoczęły się poszukiwania bezpiecznych, skutecznych i krótko działających środków znieczulających. W ten sposób m.in. powstała fencyklidyna, bezpieczny środek znieczulający u ludzi, ale wywołuje także stan długotrwałego delirium i deprivacji sensorycznej [2]. Poszukując substancji, która pozbawiona będzie tych skutków ubocznych zsyntetyzowano substancję CI-581, znaną jako ketamina, która również wywoływała znieczulenie, ale jej efekty były krótsze [3]. Po raz pierwszy ketaminę podano dwudziestu ochotnikom będących więźniami w państwowym więzieniu w Southern Michigan w Jackson, USA. W zależności od dawki, lek wywoływał pełne znieczulenie, głęboką analgezję oraz wzrost ciśnienia krwi bez znaczącej depresji oddechowej. Nie miał wpływu na funkcjonowanie wątroby, nerek ani na morfologię krwi. Ze względu na szybkie działanie ketaminy oraz brak depresji oddechowej, uznano

ją za stosunkowo bezpieczną. Najważniejszym niepożądanym efektem ketaminy są jej skutki psychologiczne. Podanie leku może powodować realistyczne halucynacje, doświadczenia przypominające sny lub zmiany nastroju, które zazwyczaj ustępowały w ciągu 1-2 godzin. [4]. W wyższych dawkach lek może powodować ciężkie efekty dysocjacyjne, w których ludzie doświadczają całkowitego odłączenia od rzeczywistości [5].

W 1970 roku w USA dopuszczono do stosowania ketaminę. Wyłamywała się ona ze schematu działania od tradycyjnych leków, w miarę zwiększania dawki ketamina przeprowadzała pacjenta od lekkiej sedacji do znieczulenia ogólnego, nie powodując spadku ciśnienia tętniczego i powstawania bezdechu. Dzięki temu chętnie wykorzystywano ją podczas wojny w Wietnamie [6].

W latach 1971-1973 opisano kilku pacjentów, u których podczas operacji do wyjściowo podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego doszło do jego zwiększenia. Spowodowało to gwałtowne wprowadzenie do dziś panującego w niektórych środowiskach mitu twierdzącego, że ketamina zwiększa ciśnienie śródczaszkowe i z tego względu jest przeciwwskazana w urazach głowy. Nieprzychylna prasa spowodowała odrzucenie tego leku na wiele lat i praktyczne wyeliminowanie go z użycia w Polsce. Opisywana jako czarna owca anestezjologii, która ewoluowała w „królową” medycyny ratunkowej. Aktualnie jest jednym z najlepszych leków do stosowania w przypadku pacjentów z urazem wielomiejscowym szczególnie w medycynie przedszpitalnej [7]. Na co dzień szeroko stosowana na Szpitalnych Oddziałach Ratunkowych czy w misjach Lotniczego Pogotowia Ratunkowego. W ostatnich latach ketamina zyskuje na popularności w specjalizacjach medycznych, w jakich nie spodziewalibyśmy się jej zastosowania na pierwszy rzut oka.

## **MECHANIZM DZIAŁANIA KETAMINY**

Ketamina jest pochodną fencyklidyny. Występuje w formie dwóch enancjomerów R i S (esketamina), a większość preparatów handlowych jest mieszaniną racemiczną czyli składa się z obu izomerów w równej proporcji. Większość efektów znieczulających, przeciwbólowych i psychodysleptycznych jest mediowana przez jego działanie na receptory NMDA, których ketamina jest antagonistą niekompetywnym [8]. Ketamina oddziałuje również z receptorami opioidowymi ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ), monoaminergicznymi, cholinergicznymi, muskarynowymi, nikotynowymi oraz może potencjalizować receptory  $\gamma$ -aminomasłowe typu A (GABAA), zwiększając właściwości hamujące GABA [9]. S-ketamina wykazuje czterokrotnie większe powinowactwo do receptorów NMDA oraz 2-3 razy większe powinowactwo do

receptorów opioidowych w porównaniu z mieszkanką racemiczną [10]. Ketamina zaliczana jest do psychodelików dysocjacyjnych ponieważ pobudza funkcjonowanie niektórych części mózgu a inne hamuje. Pobudza m.in. elementy pnia mózgu, sterujące układem krążenia i układem oddechowym oraz korę mózgu odpowiedzialną za świadome postrzeganie rzeczywistości, natomiast blokuje przesyłanie bodźców między korą a głębiej położonymi strukturami. Dlatego człowiek pod wpływem ketaminy może sprawiać wrażenie przytomnego, wydawać dźwięki np. krzyki, które nie są związane z obiektywnym odczuwaniem przez niego bólu [7].

Ketamina jest lekiem o wysokiej biodostępności, który można podawać różnymi drogami, w zależności od potrzeb klinicznych. Po podaniu dożylnym ketamina szybko osiąga receptory NMDA w mózgu, przekraczając barierę krew-mózg w ciągu zaledwie jednej minuty [11]. Iniekcja domięśniowa również zapewnia wysoką biodostępność, z szczytowym stężeniem w osoczu osiąganym już po pięciu minutach od iniekcji [12]. Ze względu na swoje właściwości przeciwbólowe, ketaminę można podawać nie tylko dożylnie i domięśniowo, ale także donosowo, przezskórnie, doodbytniczo i podskórnice. Należy jednak zauważyć, że biodostępność doustna ketaminy jest słaba [7,9]. W Polsce zarejestrowany jest tylko chlorowodorek ketaminy w postaci roztworu do wstrzykiwań oraz esketamina podawana donosowo.

Ketamina jest substancją wysoce lipofilną, co umożliwia jej szybką dystrybucję do tkanek obwodowych. Prowadzenie terapii za pomocą pompy infuzyjnej wymaga dokładnego dostosowania dawki. Po podaniu dożylnego bolusu w dawce 1-1,5 mg/kg efekt anestetyczny ustępuje po około 15 minutach. W momencie, gdy organizm jest wysycony lekiem, ketamina zaczyna się kumulować, co wydłuża jej działanie. W praktyce oznacza to konieczność stopniowego zmniejszania dawki podawanej za pomocą pompy infuzyjnej w miarę upływu czasu [7].

Okolo 80% ketaminy jest metabolizowane w wątrobie przez system enzymów mikrosomalnych, co czyni ją podatną na zmiany metaboliczne związane z przepływem krwi przez wątrobę. Okres półtrwania może być o 20% krótszy u kobiet niż u mężczyzn, co jest związane z różnicami w przepływie krwi przez wątrobę. Farmakokinetyka S-ketaminy jest korzystniejsza niż mieszaniny racemicznej, co pozwala na podawanie mniejszych dawek i wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych. W 2019 roku FDA zatwierdziła spray do nosa zawierający S-ketaminę w celu leczenia depresji opornej na leczenie [9].

Ketamina przenika przez łożysko, a z uwagi na niewystarczające badania kliniczne nie zaleca się jej stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią. U części noworodków, których matki otrzymały ketaminę w postaci dożylniej podczas

porodu w dawce  $\geq 1,5$  mg/kg mc., doznały depresji oddechowej i uzyskały mniej punktów w skali Apgar, co wiązało się z koniecznością przeprowadzenia resuscytacji [9].

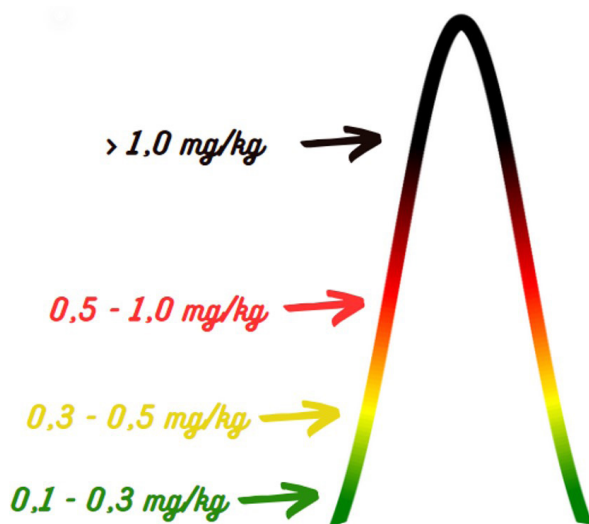
Szybkie działanie i intensywne doznania halucynogenne sprawiły, że ketamina stała się popularnym narkotykiem rekreacyjnym. W dawkach subanestetycznych wywołuje halucynacje, zniekształcenie czasu i przestrzeni oraz łagodne efekty dysocjacyjne. Użytkownicy opisują te doświadczenia jako „topienie się w otoczeniu” lub „doświadczenie poza ciałem” [9]. W większych dawkach ketamina może powodować poważne efekty dysocjacyjne, prowadzące do całkowitego odłączenia od rzeczywistości [7]. Szczyt popularności w Europie osiągnęła w latach 90, kiedy była składnikiem tabletek ecstazy. Do dziś ketamina jest popularna wśród młodych ludzi w Hongkongu [9].

### **Efekt terapeutyczny ketaminy w zależności od dawki**

Jak już wspomniano działanie ketaminy na organizm ludzki w monoterapii jest zależne od dawki. Można podzielić je na cztery obszary; zielony, żółty, czerwony oraz czarny. Najbardziej nieprzewidywalny jest obszar czerwony i należy go unikać. Działanie ketaminy można przedstawić za pomocą wykresu przypominającego kształtem krzywą Gaussa ryc. 1. Wykres ten jest podzielony na piętra, gdzie każde symbolizuje określoną dawkę ketaminy podaną dożylnie. Na najniższym poziomie mamy do czynienia z obszarem zielonym – subanestetycznym, mieszczącym się w zakresie 0,1-0,3 mg/kg m.c. podane drogą dożylną. Dominować tu będzie działanie przeciwbólowe, które utrzymywać się będzie długo, nawet kilka godzin. Miareczkując i osiągając dawkę 0,3-0,5 mg/kg m.c. wkraczamy w obszar żółty. Oprócz działania przeciwbólowego, możemy obserwować splątanie, nie zbyt mocno wyrażone halucynacje. Pacjent może być podsypiający, euforyczny lub spowolniały. Większość pacjentów (80-90%) będzie miało miłe doznania. Pacjent jest w stanie prowadzić logiczną rozmowę oraz ma zachowaną pamięć. Istnieje ryzyko wystąpienia ostrej psychozy. Miareczkując dalej ketaminę i wprowadzając dawkę rzędu 0,5-1 mg/kg mc, wkraczamy w najgorszy obszar – czerwony. Świadomość tu jest całkowicie zdominowana przez halucynacje. Pacjent reaguje na bodźce z zewnątrz i jest w stanie podjąć próbę ucieczki lub walki z halucynacjami co stanowi realne zagrożenie dla personelu jak i samego pacjenta. Miareczkując dożylnie lek dalej ( $> 1$  mg/kg mc) wkroczymy w czarny obszar działania leku, czyli pełnej dysocjacji. Pacjent nie reaguje na bodźce, nie odczuwa bólu i nie zapamiętuje tego co się dzieje. Moment ten przypomina znieczulenie



ogólne, ale z zachowanym oddechem własnym i bez spadków ciśnienia. Odruchy gardłowe w znacznym stopniu są zachowane, oczy mogą być zamknięte jak i otwarte, czasami może pojawić się uśmiech lub grymas na twarzy, niezależnie od tego czy przeprowadzana jest bolesna procedura medyczna. Zgodnie z przedstawioną ryc. 1, jeśli mamy pacjenta w strefie czarnej będzie on stopniowo wkraczał w strefę czerwoną w miarę ustępowania działania [7].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono zależne od dawki działanie ketaminy w przypadku stosowania monoterapii [opracowanie własne], [7]

## ZASTOSOWANIE KETAMINY W LECZENIU DEPRESJI

Depresja oporna na leczenie (TRD) definiowana jest jako brak skuteczności co najmniej dwóch prób leczenia przeciwdepresyjnego różnych grup [13]. Tradycyjne leki przeciwdepresyjne działają głównie przez modulację monoamin, natomiast ketamina wpływa na inne neuroprzekaźniki, blokując receptory NMDA. W ostatnich latach intensywnie badano zastosowanie ketaminy w leczeniu TRD [9]. W licznych randomizowanych badaniach kontrolowanych wykazano jej terapeutyczne działanie [14,15]. Główna rola ketaminy w leczeniu depresji polega na zastosowaniu w przypadkach, gdzie tradycyjne leki zawodzą [16].

Donosowa esketamina i dożylna ketamina są najbardziej zbadanymi formami ketaminy w TRD. Krótkoterminowe badania kontrolowane wykazały szybkie

i znaczące efekty terapeutyczne obu postaci leku. Skuteczność dożyłnej ketaminy często wymaga powtarzanych dawek [16].

Działania niepożądane ketaminy i esketaminy w leczeniu depresji obejmują efekty psychiatryczne, neurologiczne, hemodynamiczne, urologiczne oraz potencjał uzależniający. Różnice w częstotliwości i nasileniu tych działań zależą od formy leku, drogi podania, interakcji lekowych oraz metodologii badań. Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania ketaminy są ograniczone i często nie są systematycznie raportowane, co stanowi istotne ograniczenie [16].

Wysoki wskaźnik TRD wśród osób z chorobą afektywną dwubiegunową oraz wstępne dowody na skuteczność i bezpieczeństwo ketaminy sugerują możliwość jej zastosowania w tej grupie pacjentów. Dowody na zastosowanie ketaminy w zaburzeniu obsesyjno-kompulsywnym i zespole stresu pourazowego są na razie wstępne i ograniczone do ośrodków specjalizujących się w tych schorzeniach [16].

W Polsce 1 lipca 2023 roku wprowadzono program lekowy, który refunduje esketamine. Wskazaniem jest leczenie depresji lekoopornej zdefiniowanej jako zaburzenia depresyjne u osób dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na co najmniej dwa różne leki przeciwdepresyjne w obecnym epizodzie depresji o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego [17]. Leczenie obejmuje fazę indukcji oraz fazę podtrzymującą. Lek należy podawać donosowo i jest on przeznaczony do samodzielnego podawania przez pacjenta ale pod bezpośrednim nadzorem pracownika ochrony zdrowia. Dawkowanie w fazie indukcji zależy od wieku chorego. U dorosłych <65 roku życia podaje się 56 mg w 1 dniu, następnie 56 mg lub 84 mg 2x/tydz. przez 4 tygodnie. U starszych dorosłych pierwsza dawka jest taka sama natomiast następne dawki mogą wynosić 28 mg, 56 mg lub 84 mg 2x/tydz. przez 4 tygodnie. Pod koniec fazy indukcji należy ocenić korzyść terapeutyczną. Przy pozytywnej odpowiedzi chorego w fazie podtrzymującej podajemy dorosłym < 65 roku życia 56 mg lub 84 mg 1x/tydz. przez 4 tygodnie, a następnie 56 mg lub 84 mg 1x/tydzień lub dwa tygodnie. Natomiast u starszych pacjentów 28 mg, 56 mg lub 84 mg 1x/tydz. przez 4 tygodnie, następnie 28 mg, 56 mg lub 84 mg 1x/tydzień lub dwa tygodnie. Leczenie powinno trwać co najmniej 6 miesięcy po zmniejszeniu nasilenia objawów depresyjnych. Dawki można dostosowywać stopniowo co 28 mg. Okresowo należy oceniać skuteczność i celowość dalszego leczenia. Przed zastosowaniem leku oraz 40 minut po jego zastosowaniu należy zmierzyć ciśnienie tętnicze pacjenta. Przy zakończeniu terapii nie jest konieczne stopniowe zmniejszanie dawki z uwagi na małe ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych [18].

Efekt działania ketaminy i esketaminy związane ustępowaniem myśli samobójczych były zauważalne do 72 godzin po podaniu leku, lecz nie były dłużej obserwowalne w porównaniu do grupy kontrolnej. Zgodnie z najnowszą literaturą, nie ma naukowych dowodów na poparcie stosowania narzędzi oceny ryzyka samobójczego do przewidywania aktów samobójczych. Niemniej jednak, narzędzia te mogą wspierać ocenę kliniczną i stanowić punkt wyjścia w procesie zapobiegania samobójstwom [19]. Biorąc pod uwagę, że pacjenci przyjmujący leki przeciwdepresyjne mają większe ryzyko samobójstwa w pierwszym tygodniu leczenia w porównaniu z kolejnymi tygodniami, stosowanie leków o szybkim działaniu przeciwdepresyjnym może korzystnie wpłynąć na rokowania pacjenta [20].

### **Bezpieczeństwo i skuteczność ketaminy w porównaniu do terapii elektrowstrząsowej**

Rhee, T. G i in. przeprowadził metaanalizę porównującą ketaminę i terapię elektrowstrząsową u pacjentów z ciężką depresją. Metaanaliza sugeruje, że elektrowstrząsy są skuteczniejsze niż ketamina pod względem efektywności zwalczania ciężkiej depresji. Niemniej autorzy zwracają uwagę, że opcje leczenia powinny być nadal dostosowywane indywidualnie i ukierunkowane przede wszystkim indywidualnie na pacjenta, ponieważ szybsze działanie przeciwdepresyjne ketaminy może być pożądane dla niektórych chorych z ciężkimi epizodami depresji [21].

W stosunkowo dłuższej obserwacji, 3 i 12 miesięcy, autorzy nie zauważyli różnic między grupami, u których stosowano terapię elektrowstrząsami a pacjentami, którym podawano ketaminę [21]. Duże, randomizowane badanie dotyczące odstawienia esketaminy sugeruje, że kontynuowanie leczenia z rzadszą częstotliwością jest skuteczną metodą zapobiegania nawrotom [22]. Konieczne są przyszłe badania w celu optymalizacji długoterminowych wyników leczenia zarówno ketaminą, jak i terapią elektrowstrząsową, aby zapobiec nawrotom, co ma kluczowe znaczenie w praktyce klinicznej [21].

Ze względu na niewystarczającą moc projektów badań w metaanalizie nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących funkcji poznawczych i pamięci [21].

Ketamina wydaje się być lepiej tolerowana i bezpieczniejsza niż terapia elektrowstrząsowa, ponieważ wymaga tylko niskiej dawki leku znieczulającego, podczas gdy terapia elektrowstrząsami wiąże się z pełnym znieczuleniem i stymulacją elektryczną [21]. Znaczenie ma również wyobrażenie pacjenta z ciężką depresją. Ketamina społeczeństwu kojarzy się jako narkotyk, substancję którą wykorzystuje

się rekreacyjnie do odczuwania przyjemności. Natomiast terapia elektrowstrząsowa kojarzy się głównie z kinematografią np. filmem „Piękny umysł” jako stara metoda leczenia, związana z bólem i nieprzyjemnościami odczuwanymi przez pacjenta. Badania uwzględnione w metaanalizie były ograniczone pod względem analizy porównawczej tolerancji i bezpieczeństwa tych metod leczenia. Zarówno ketamina, jak i terapia elektrowstrząsami mają unikalne profile działań niepożądanych, ale żadne badanie nie oceniło ich względnej tolerancji ani akceptowalności przez pacjentów. Przyszłe badania powinny uwzględniać długoterminowe zdarzenia niepożądane i analizować potencjalne długoterminowe korzyści i ryzyka związane z tymi metodami leczenia [21].

## **INNOWACYJNE KIERUNKI WYKORZYSTANIA KETAMINY**

Odkrycie właściwości przeciwdepresyjnych ketaminy skłoniło do dalszych badań nad tą substancją [9]. Z uwagi na liczne interakcje z różnymi receptorami ketamina pomimo tego, że jest starym lekiem ma spory potencjał badawczy.

### **Leczenie uzależnień**

Wydaje się, że ketamina może również pomagać w leczeniu różnych uzależnień [23]. Ketamina wykazuje obiecujące wyniki w redukcji spożycia alkoholu, zmniejszeniu preferencji dla morfiny i zwiększeniu abstynencji u uzależnionych od heroiny. Psychodeliczna terapia ketaminą pokazuje większą skuteczność w zapobieganiu nawrotom do picia alkoholu w populacji alkoholików w porównaniu do konwencjonalnej terapii. Jones i in. w swojej analizie sugerują, że ketamina może wspierać abstynencję od różnych substancji, co uzasadnia potrzebę dalszych badań w tej dziedzinie [9].

### **Badania nad schizofrenią**

Schizofrenia jest tradycyjnie związana z dysfunkcją układu dopaminergicznego, ale ketamina, wywołując objawy podobne do schizofrenii takie jak psychozę, objawy negatywne i zaburzenia poznawcze skłoniła naukowców do poszukiwania alternatywnej hipotezy jej patofizjologii. Ketamina wywołuje halucynacje u dzieci rzadziej niż u dorosłych, co jest zgodne z objawami schizofrenii, które zazwyczaj pojawiają się po 16 roku życia. Ketamina może nasilać objawy

schizofrenii i jest używana jako model laboratoryjny tej choroby, co pomaga w badaniach nad jej mechanizmami i leczeniem [9].

## PODSUMOWANIE

Ketamina, w tym roku obchodzi sześćdziesięciolecie pierwszego podania jej człowiekowi [6], jest lekiem, jak mało który potrafił podzielić świat nauki. Zapomniana w anestezjologii, odrodziła się jak „Feniks z popiołów”, stając się kluczowym środkiem w medycynie ratunkowej. Jej szerokie działanie plejotropowe umożliwia zastosowanie w różnych dziedzinach medycyny, od leczenia bólu po terapię depresji lekoopornej. Ketamina wykazuje nie tylko właściwości przeciwbólowe i anestezjologiczne, ale również przeciwdepresyjne i zapobiegające w próbach samobójczych. Dzięki temu znalazła zastosowanie w leczeniu depresji, szczególnie tej odpornej na tradycyjne terapie. Badania nad jej potencjalnym zastosowaniem w terapii uzależnień oraz jako modelu do badania schizofrenii otwierają nowe możliwości. Mimo wielu kontrowersji, ketamina zyskała uznanie jako lek o szerokim spektrum działania. Jej zdolność do szybkiego i skutecznego działania, zwłaszcza w sytuacjach kryzysowych, uczyniła ją nieocenionym narzędziem w rękach lekarzy. W miarę jak dalsze badania odkrywają nowe właściwości tego leku, ketamina kontynuuje swoje triumfalne odrodzenie w różnych obszarach medycyny.

## REFERENCJE

- [1] Macheta, A., & Frączek-Gębczyk, A. (2018). The genesis of anaesthesia in prehistory. *Anaesthesiology intensive therapy*, 50(5).
- [2] Greifenstein, F. E., DeVAULT, M. A. R. I. O. N., YOSHITAKE, J., & Gajewski, J. E. (1958). A study of a 1-aryl cyclo hexyl amine for anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 37(5), 283-294.
- [3] McCarthy, D. A., Chen, G., Kaump, D. H., & Ensor, C. (1965). General anesthetic and other pharmacological properties of 2-(o-chlorophenyl)-2-methylamino cyclohexanone HCl (CI-581). *The Journal of New Drugs*, 5(1), 21-33.
- [4] Domino, E. F., Chodoff, P., & Corssen, G. (1965). Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 6(3), 279-291.

- [5] Curran, H. V., & Morgan, C. (2000). Cognitive, dissociative and psychotogenic effects of ketamine in recreational users on the night of drug use and 3 days later. *Addiction*, 95(4), 575-590.
- [6] Domino, E. F., & Warner, D. S. (2010). Taming the ketamine tiger. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 113(3), 678-684.
- [7] Ketalicja w krainie czarów. (2019). W M. Bohatyrewicz, M. Dudek, & M. Rak (Red.), *Polowanie na goryle ...czyli nieoczywista medycyna ratunkowa* (s. 211-233). Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie.
- [8] Zorumski, C. F., Izumi, Y., & Mennerick, S. (2016). Ketamine: NMDA receptors and beyond. *Journal of Neuroscience*, 36(44), 11158-11164.
- [9] Nowacka, A., & Borczyk, M. (2019). Ketamine applications beyond anesthesia—A literature review. *European journal of pharmacology*, 860, 172547.
- [10] Iadarola, N. D., Niciu, M. J., Richards, E. M., Vande Voort, J. L., Ballard, E. D., Lundin, N. B., ... & Zarate Jr, C. A. (2015). Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review. *Therapeutic advances in chronic disease*, 6(3), 97-114.
- [11] Peltoniemi, M. A., Hagelberg, N. M., Olkkola, K. T., & Saari, T. I. (2016). Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clinical pharmacokinetics*, 55, 1059-1077.
- [12] Mion, G., & Villevieille, T. (2013). Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS neuroscience & therapeutics*, 19(6), 370-380.
- [13] Rybakowski, J. (2012). Drug-resistant depression: diagnosis and management. *Przewodnik Lekarza/Guide for GPs*, 104-109.
- [14] McGirr, A., Berlim, M. T., Bond, D. J., Fleck, M. P., Yatham, L. N., & Lam, R. W. (2015). A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychological medicine*, 45(4), 693-704.
- [15] McIntyre, R. S., Carvalho, I. P., Lui, L. M., Majeed, A., Masand, P. S., Gill, H., ... & Rosenblat, J. D. (2020). The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 276, 576-584.

- [16] McIntyre, R. S., Rosenblat, J. D., Nemeroff, C. B., Sanacora, G., Murrugh, J. W., Berk, M., ... & Stahl, S. (2021). Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation. *American Journal of Psychiatry*, 178(5), 383-399.
- [17] Ministerstwo Zdrowia. (2023). Obwieszczenie refundacyjne nr 70 (1 lipca 2023 r.). Pobrano 31 maja 2024 z <https://www.gov.pl/attachment/e2f54c1b-f501-4907-ab24-0ba65aa96ac5>.
- [18] Medycyna Praktyczna dla Lekarzy. (2024). Spravato (esketamina). Pobrano 31 maja 2024 z <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=20571>
- [19] Runeson, B., Odeberg, J., Petterson, A., Edbom, T., Jildevik Adamsson, I., & Waern, M. (2017). Instruments for the assessment of suicide risk: A systematic review evaluating the certainty of the evidence. *PLoS one*, 12(7), e0180292.
- [20] Strasburger, S. E., Bhimani, P. M., Kaabe, J. H., Krysiak, J. T., Nanchanatt, D. L., Nguyen, T. N., ... & Raffa, R. B. (2017). What is the mechanism of Ketamine's rapid-onset antidepressant effect? A concise overview of the surprisingly large number of possibilities. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 42(2), 147-154.
- [21] Rhee, T. G., Shim, S. R., Forester, B. P., Nierenberg, A. A., McIntyre, R. S., Papakostas, G. I., ... & Wilkinson, S. T. (2022). Efficacy and safety of ketamine vs electroconvulsive therapy among patients with major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 79(12), 1162-1172.
- [22] Daly, E. J., Trivedi, M. H., Janik, A., Li, H., Zhang, Y., Li, X., ... & Singh, J. B. (2019). Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 76(9), 893-903.
- [23] Ezquerra-Romano, I. I., Lawn, W., Krupitsky, E., & Morgan, C. J. A. (2018). Ketamine for the treatment of addiction: evidence and potential mechanisms. *Neuropharmacology*, 142, 72-82.

# REMIMAZOLAM – PRZEGLĄD I WYKORZYSTANIE W ANESTEZJOLOGII

**Julia Stachowiak, Michał Wilk, Martyna Szlenk, Patryk Walocha**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrz, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** Remimazolam jest lekiem z grupy benzodiazepin, wzbudzającym zainteresowanie ze względu na swoje szybkie działanie i krótki czas trwania efektu, co czyni go atrakcyjnym wyborem w anestezjologii, intensywnej terapii oraz procedurach endoskopowych. Niniejsza monografia ma na celu przegląd dotychczasowej wiedzy na temat remimazolamu z uwzględnieniem jego struktury chemicznej, przez mechanizm działania, farmakokinetykę i farmakodynamikę, aż po potencjalne zastosowania kliniczne i bieżące badania naukowe. Struktura chemiczna omawianego leku oparta na benzodiazepinowym szkielecie, umożliwia jego szybki metabolizm poprzez hydrolizę przez esterazy, co skutkuje krótkim czasem półtrwania. Farmakodynamika remimazolamu polega na pozytywnej modulacji receptorów GABA-A, co prowadzi do hamowania aktywności neuronów, uzyskując efekty uspokajające, anksjolityczne i nasenne. Szybki początek działania i krótki czas trwania efektu czynią go idealnym kandydatem do stosowania w procedurach, gdzie kontrola sedacji jest kluczowa, a szybkie wybudzenie po zakończeniu zabiegu pożądane. Posiada unikalne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, które pozwalają na dokładną kontrolę sedacji i szybkie wybudzenie, co może przyspieszyć proces rekonwalescencji pacjenta. Aktualnie prowadzone badania kliniczne nad remimazolamem koncentrują się pogłębieniu wiedzy na temat jego skuteczności, bezpieczeństwa oraz potencjalnych zastosowań klinicznych. Obejmują one analizę wpływu remimazolamu na różne grupy pacjentów, porównanie z innymi lekami stosowanymi w anestezjologii oraz identyfikację potencjalnych interakcji z innymi lekami. Wnioski płynące z tej monografii sugerują, że remimazolam może mieć istotny wpływ na praktykę kliniczną, poprawiając jakość opieki nad pacjentami poddawanych procedurom medycznym, przy jednoczesnym zachowaniu bezpieczeństwa i skuteczności sedacji. Konieczne są jednak dalsze badania, aby w pełni zrozumieć potencjał tego leku i jego miejsce w terapii medycznej.

**Słowa kluczowe:** anestezjologia, anksjoliza, benzodiazepiny, remimazolam, sedacja



**Abstract:** Remimazolam, as a potential benzodiazepine drug, is of interest due to its rapid onset of action and short duration of effect, making it an attractive choice in anesthesiology, intensive care, and endoscopic procedures. This monograph provides a comprehensive overview of remimazolam, starting from its chemical structure, through its mechanism of action, pharmacokinetics, and pharmacodynamics, to its potential clinical applications and current scientific research. The chemical structure of remimazolam, based on the benzodiazepine skeleton, allows for its rapid metabolism through esterase hydrolysis, leading to a short half-life. The pharmacodynamics of remimazolam involve positive modulation of GABA-A receptors, leading to inhibition of neuronal activity and achieving sedative, anxiolytic, and hypnotic effects. Its rapid onset of action and short duration make it an ideal candidate for use in procedures where sedation control is crucial, and rapid awakening after the procedure is desired. Its unique pharmacokinetic and pharmacodynamic properties allow for precise sedation control and rapid awakening, which may accelerate the patient recovery process. Currently ongoing clinical trials on remimazolam focus on further defining its efficacy, safety, and potential clinical applications. They include analyzing the impact of remimazolam on different patient groups, comparing it with other drugs used in anesthesiology, and identifying potential drug interactions. The conclusions drawn from this monograph suggest that remimazolam may have a significant impact on clinical practice, improving the quality of care for patients undergoing medical procedures while maintaining safety and sedation effectiveness. However, further research is necessary to fully understand the potential of this drug and its place in medical therapy.

**Keywords:** anesthesiology, anxiolysis, benzodiazepines, sedation, remimazolam

## WSTĘP

Remimazolam to nowy lek sedatywny z grupy estrowych benzodiazepin, zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do użytku klinicznego w 2020 roku. Jest to pochodna midazolamu i jego synteza polega na dołączeniu bocznej łańcuchowej grupy metylopropanoanowej o potencjale metabolicznym, co sprawia, że remimazolam zawiera w sobie zarówno właściwości midazolamu, jak i remifentanylu. Występuje w postaci dwóch głównych form soli, jako kwas benzoesulfonowy i toluenosulfonowy.

Rozwój chirurgii endoskopowej i krótkoterminowej uwidoczniał potrzebę optymalizacji leczenia okołoperacyjnego i przyspieszeniu wczesnego powrotu funkcji życiowych oraz obniżeniu częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Dotychczas lekiem, który wykazywał najlepszy profil bezpieczeństwa oraz wydawał się mieć najszybsze, a zarazem najbardziej przewidywalne działanie był propofol, jednakże remimazolam wykazuje szereg dodatkowych zalet, których pozbiawiony jest propofol. Remimazolam wykazuje lepszy zakres bezpieczeństwa

hemodynamicznego, gdyż cechuje się mniejszym ryzykiem wywołania hipotensji, a jego główną zaletą jest metabolizm niezależny od funkcji nerek i wątroby. Dodatkowo, wykazuje słabsze działanie względem ośrodka oddechowego w rdzeniu przedłużonym, co sprawia, że ma mniejsze ryzyko spowodowania depresji oddechowej. Dzięki szybkiej i krótkotrwałej aktywności wydaje się być atrakcyjnym lekiem sedatywnym w populacji osób w podeszłym wieku oraz w grupach osób obciążonych ryzykiem.

Niniejszy rozdział został opracowany na podstawie publikacji naukowych dostępnych w medycznych bazach danych: PubMed, Frontiers in Medicine, Google Scholar, Journal of Anesthesia, Drug Design, Web of Science, Embase oraz informacji ze stron internetowych dotyczących omawianego preparatu. W pracy wykorzystaliśmy publikacji z lat 2000-2024.

## **OBECNE STANDARDY ZNIECZULANIA**

Aktualnie anestezjologia opiera się na precyzyjnie określonych standardach, które mają na celu zapewnienie pacjentom maksymalnego bezpieczeństwa oraz komfortu podczas różnego rodzaju procedur medycznych. Kluczowe są następujące, nieodzowne elementy znieczulenia: ocena przedoperacyjna, premedykacja, indywidualizacja znieczulenia, ciągłe monitorowanie i podtrzymywanie kluczowych funkcji życiowych oraz zarządzanie bólem zarówno w trakcie, jak i po zabiegu. W niniejszej pracy skupimy się na postępowaniu anestezjologicznym w chirurgii krótkoterminowej i zabiegach endoskopowych, gdzie priorytet stanowi szybkość, z jaką pacjent zostanie wprowadzony, a następnie wybudzony ze znieczulenia po zakończonej procedurze [1-2].

### **Ocena przedoperacyjna**

Przedoperacyjna ocena anestezjologiczna w Polsce opiera się na dokładnej analizie stanu zdrowia pacjenta oraz na dostosowaniu strategii znieczulenia do jego indywidualnych potrzeb i możliwości [2]. Kluczowym celem procesu jest zapewnienie największego bezpieczeństwa i komfortu podczas zabiegu chirurgicznego, na co składają się nieodzowne elementy: wywiad medyczny z pacjentem, badanie fizykalne, ewentualne badania dodatkowe, opracowanie indywidualnego planu znieczulenia. Wywiad z pacjentem opiera się na zebraniu podstawowych informacji na temat jego stanu zdrowia, przebytych chorób, wcześniejszych

zabiegów chirurgicznych, przyjmowanych leków, chorób przewlekłych, alergii oraz nawyków zdrowotnych (jak palenie papierosów czy spożywanie alkoholu).

Po uwzględnieniu wszystkich wyżej wymienionych czynników, pacjent musi zostać oceniony w sześciostopniowej skali ASA (*ang. American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System*), która ocenia stan ogólny pacjenta przed zabiegiem. Przechodząc do badania fizykalnego anestezjolog skupia się głównie na ocenie trudności ewentualnej intubacji, ocenie możliwości wkłucia, pomiarze ciśnienia krwi, częstości oddechów, rytmu serca [3-6]. W celu oceny trudności intubacji wykorzystuje się skalę Mallampiego, która opiera się na ocenie widoczności gardła podczas otwarcia ust i wysunięcia języka, skalę Wilsona, oceniająca ruchomość szyi [7]. Dzięki ocenie wszystkich możliwych trudności i prognozie możliwości wystąpienia powikłań, dobiera się indywidualny, sprecyzowany dla chorego plan znieczulenia [3-6].

## **Indukcja znieczulenia**

Wprowadzenie pacjenta do znieczulenia ogólnego wymaga zastosowania odpowiednich leków, które szybko wywołają stan nieprzytomności i zapewnią stabilność podczas dalszego przebiegu. Wybór leków do indukcji znieczulenia ogólnego zależy od wielu czynników, takich jak stan zdrowia pacjenta, rodzaju zabiegu oraz preferencji anestezjologa. Kluczowe jest ciągłe monitorowanie pacjenta podczas wprowadzenia do znieczulenia oraz zapewnienie odpowiedniej opieki w razie ewentualnych powikłań. Obecnie stosowane leki to propofol, etomidat, ketamina i midazolam [8-9].

### **Propofol**

Propofol to dożylny anestetyk, używany do indukcji i podtrzymania znieczulenia. Należy do grupy agonistów receptora dla GABA (kwasu gamma-aminomasłowego) [10]. Charakteryzuje się krótkim czasem działania i szybkim zniesieniem przytomności, a także działaniem przeciwwymiotnym oraz przeciwłękowym, co sprawia, że jest najczęściej i najchętniej używanym obecnie anestetykiem [11]. Dodatkową zaletą propofolu jest małe ryzyko pooperacyjnych nudności i wymiotów (*ang. postoperative nausea and vomiting – PONV*) [11]. Mimo powszechności zastosowania i licznych zalet, lek ten posiada istotne wady, do których należą: bolesne podanie, ryzyko depresji oddechowej, bradykardia, hipotonia [12-13]. Miareczkowanie zwykle pozwala na uzyskanie pożądanego sedacji

bez ryzyka działań niepożądanych, mimo to konieczna jest stała obserwacja pacjenta pod kątem konieczności wspomagania oddechu, w skrajnych sytuacjach z zastosowaniem oddechu zastępczego [13].

### Etomidat

Lek obecnie rzadko stosowany w indukcji znieczulenia, jednakże używany w przypadku wystąpienia u pacjenta przeciwwskazań do innych anestetyków, takich jak wady zastawkowe, choroba niedokrwienności serca, hipotensja, bradykardia [14-15]. Łagodny wpływ na parametry hemodynamiczne powoduje wysoką użyteczność podczas znieczulenia ogólnego w trakcie zabiegów kardiochirurgicznych [14-15]. Etomidat działa szybko, powodując sedację i amnezję, lecz nie wykazuje działania przeciwbólowego [16]. Jego podstawową zaletą jest brak wpływu na ciśnienie krwi, jednakże może powodować mioklonie, nudności oraz supresję kory nadnerczy, dlatego nie należy go stosować w sposób przewlekły, szczególnie jako lek podtrzymujący znieczulenie [17-18].

### Ketamina

Ketamina wykazuje działanie sedacyjne i przeciwbólowe, dzięki czemu możliwe jest jej samodzielne zastosowanie bez dodatku analgetyków, zazwyczaj w stanach nagłych lub krótkich, bolesnych procedurach. Jej głównymi zaletami są: zwiększenie napędu oddechowego, rzutu serca i podwyższenie ciśnienia krwi. Ma dłuższe działanie niż pozostałe anestetyki oraz poza podażą dożylną może być także podana domięśniowo lub doustnie. Do jej efektów ubocznych możemy zaliczyć często występujące halucynacje, ślinotok, wzmożone napięcie mięśni szkieletowych, nudności, długi czas dochodzenia do pełnej świadomości po wybudzeniu [19-21].

### Midazolam

Lek z grupy krótkodziałających benzodiazepin, o szybkim i silnym działaniu nasennym, uspokajającym, przeciwlękowym i przeciwdrgawkowym oraz obniżającym napięcie mięśniowe [22]. Wiąże się agonistycznie z receptorem benzodiazepinowym (BDZ), głównie z grupą receptorów GABA-A, działając pośrednio poprzez nasilenie zdolności wiązania się kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA), który wykazuje działanie hamujące czynność komórek nerwowych [23-25]. Może

być podawany doustnie, dożylnie, domięśniowo i doodbytniczo. Jego unikalną zaletą jest możliwość zastosowania antidotum - flumazenilu, imidazobenzodiazepiny, który jest konkurencyjnym antagonistą receptora BDZ [26-28]. Przedawkowanie leku z tej grupy może wiązać się z wystąpieniem zaburzeń psychicznych, takich jak psychoza, stan splątania, agresja, pobudzenie ruchowe, dezorientację, zaburzenia emocjonalne i nastroju, a także niewydolność serca, włącznie z zatrzymaniem akcji serca oraz depresję ośrodka oddechowego. Jego wady to dłuższy czas działania, w porównaniu do innych anestetyków, trudniejsze miareczkowanie oraz dłuższy czas pełnego odzyskania świadomości pacjenta po sedacji [24-25], [27-30].

### **Znieczulenie ogólne**

Znieczulenie ogólne to stan farmakologicznie indukowanej utraty świadomości, który umożliwia pacjentowi przejście przez zabieg chirurgiczny lub inny procedury medyczne bez odczuwania bólu lub dyskomfortu. W trakcie znieczulenia ogólnego pacjent jest całkowicie nieprzytomny i nieświadomy, co pozwala lekarzom wykonywać różnego rodzaju interwencje, które mogą być bolesne lub stresujące dla pacjenta. Znieczulenie ogólne może być osiągnięte poprzez podanie leków dożylnie lub za pomocą gazów wziewnych. Jest to często stosowane znieczulenie w przypadku poważniejszych operacji, gdzie wymagane jest całkowite znieczulenie ciała, w przeciwieństwie do znieczulenia miejscowego, które obejmuje jedynie określoną część ciała. Znieczulenie ogólne jest ściśle monitorowane przez anestezjologa i zespół medyczny, aby zapewnić bezpieczeństwo pacjenta i odpowiednią kontrolę parametrów życiowych podczas całego procesu operacyjnego [1], [4]

### **TIVA – Total Intravenous Anesthesia**

TIVA (*ang. Total Intravenous Anesthesia*) to technika znieczulenia ogólnego, w której leki anestetyczne są podawane wyłącznie dożylnie, bez stosowania gazów wziewnych. W tej technice anestetyki są podawane pacjentowi przez pompę infuzyjną, co umożliwia precyzyjną kontrolę głębokości znieczulenia. Główne zalety TIVA obejmują stabilność hemodynamiczną, szybsze wybudzenie się pacjenta po zakończeniu zabiegu oraz mniejsze ryzyko uszkodzenia układu oddechowego, ponieważ nie stosuje się gazów wziewnych, które mogą podrażniać drogi

oddechowe. Ponadto, TIVA może być korzystne dla pacjentów z chorobami płucnymi, astmą czy alergiami na gazy wziewne.

Technika TIVA wymaga precyzyjnej oceny pacjenta i indywidualnego dostosowania dawek leków anestetycznych do jego potrzeb. Jest to coraz częściej stosowana metoda znieczulenia ogólnego, szczególnie w przypadku długotrwałych operacji chirurgicznych i u pacjentów wymagających szczególnej uwagi podczas okresu znieczulenia [31-33].

### TCI – Target Controlled Infusion

TCI (*ang. Target Controlled Infusion*) czyli infuzja z kontrolą docelową. Jest to technika stosowana w znieczuleniu ogólnym, która polega na ciągłym podawaniu leków dożylnie za pomocą pomp infuzyjnych, kontrolowanych przez specjalny program komputerowy. Celem TCI jest osiągnięcie i utrzymanie określonego poziomu stężenia leku anestetycznego we krwi pacjenta, co pozwala na precyzyjną regulację głębokości znieczulenia. Podczas znieczulenia TCI, anestetyk jest podawany pacjentowi w sposób ciągły, zgodnie z określonym algorytmem obliczającym dawkę na podstawie danych pacjenta, takich jak waga ciała, wiek i stan zdrowia. System TCI wykorzystuje modele farmakokinetyczne, aby dostosować tempo podawania leku do indywidualnych cech pacjenta oraz zapewnić stabilne i bezpieczne znieczulenie. Główną zaletą techniki TCI jest możliwość precyzyjnej kontroli poziomu znieczulenia, co może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz skrócić czas wybudzania się pacjenta po zabiegu. Jest to szczególnie przydatne w przypadku operacji wymagających stałego utrzymania określonego poziomu znieczulenia, takich jak chirurgia kardiochirurgiczna czy operacje neurochirurgiczne [34-35].

### VIMA – Voluntary Inhalation of Volatile Anesthetics

VIMA (*ang. Voluntary Inhalation of Volatile Anesthetics*) czyli dobrowolne inhalowanie lotnych środków znieczulających. Jest to technika znieczulenia ogólnego, w której pacjent samodzielnie wdycha lotne anestetyki przez maskę lub przewód tlenowy, co prowadzi do osiągnięcia stanu znieczulenia. Technika VIMA może być stosowana u pacjentów, którzy są w stanie kontrolować swoje oddychanie, na przykład podczas niektórych procedur diagnostycznych, zabiegów stomatologicznych lub w przypadku niewielkich operacji. Pacjenci zwykle otrzymują wcześniejsze instruktaże dotyczące techniki VIMA oraz są monitorowani

przez personel medyczny, aby zapewnić bezpieczeństwo i skuteczność znieczulenia. Główną zaletą VIMA jest fakt, że anestezjolodzy mogą mieć większą kontrolę nad procesem znieczulenia i mogą unikać nieprzyjemnych skutków ubocznych związanych z niechcianym działaniem leków anestetycznych. Jednak technika ta nie jest odpowiednia dla wszystkich procedur i wymaga współpracy pacjenta oraz odpowiedniego nadzoru medycznego [36-39].

### Znieczulenie złożone

Znieczulenie złożone, zwane również znieczuleniem wieloskładnikowym, to kombinacja różnych technik znieczulenia, które są stosowane jednocześnie lub kolejno w celu zapewnienia kompleksowego znieczulenia dla pacjenta podczas operacji lub innych procedur medycznych. Typowe elementy znieczulenia złożonego mogą obejmować: znieczulenie miejscowe, znieczulenie ogólne, analgezję kontrolowaną, sedację. Znieczulenie miejscowe jest stosowane do znieczulenia określonej części ciała lub obszaru, aby wyeliminować ból podczas zabiegu chirurgicznego lub innej interwencji. Znieczulenie ogólne umożliwia pacjentowi utratę świadomości i odczucia bólu podczas całego zabiegu, często poprzez podanie leków dożylnie lub za pomocą gazów wziewnych.

Analgezja kontrolowana to wprowadzenie długoterminowego znieczulenia, na przykład za pomocą cewnika nerwowego lub pomp infuzyjnych, aby zapewnić kontrolę bólu po operacji. Sedacja jest stosowana w połączeniu z znieczuleniem miejscowym lub ogólnym, aby uspokoić pacjenta i zmniejszyć stres związany z zabiegiem. Zastosowanie znieczulenia złożonego zależy od rodzaju operacji, stanu pacjenta oraz preferencji lekarza anestezjologa. Celem jest zapewnienie pacjentowi maksymalnego komfortu i bezpieczeństwa podczas procedury, minimalizując jednocześnie ryzyko powikłań i skutków ubocznych. Znieczulenie złożone może być szczególnie korzystne w przypadku operacji wymagających długotrwałej analgezji pooperacyjnej lub dla pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami, które wymagają specjalnego podejścia do znieczulenia [40-41].

### **BENZODIAZEPINY**

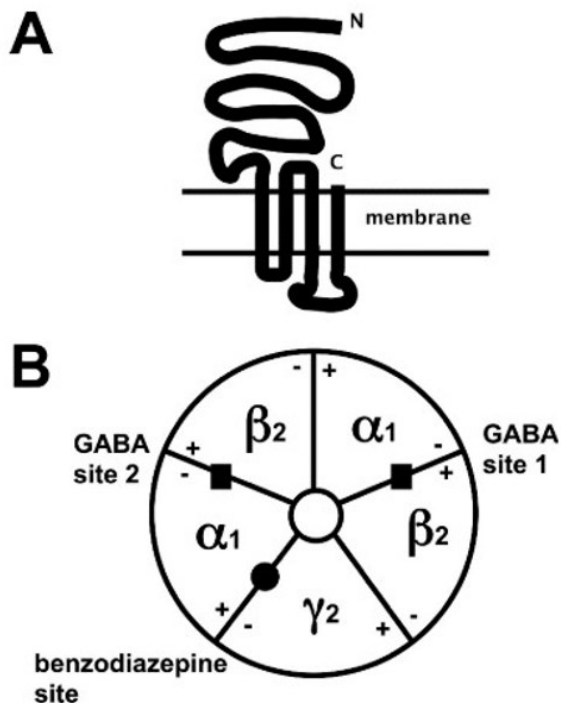
Benzodiazepiny to grupa leków o szerokim zastosowaniu w medycynie, wykorzystywanych głównie jako leki anksjolityczne, nasenne, przeciwdrgawkowe i miorelaksacyjne. Ich działanie opiera się na oddziaływaniu z receptorem GABA-A, będącym kluczowym elementem układu hamującego w ośrodkowym

układzie nerwowym. Dostępnych jest wiele leków z tej grupy, a ich różnorodność wynika z budowy strukturalnej, właściwości farmakokinetycznych i działania klinicznego. Klasyfikacja benzodiazepin opiera się najczęściej na podstawie okresu półtrwania leku, co pozwala na wprowadzenie podziału na krótkodziałające, średniołagodziałające i długodziałające (Tabela 1.) [42]. Pomimo szerokiej możliwości zastosowania, pełny mechanizm działania BDZ nie jest jeszcze w pełni zrozumiany i pozostaje przedmiotem dalszych badań [24], [43].

Tab.1 Podział benzodiazepin na podstawie okresu półtrwania (opracowanie własne) [42]

Podział benzodiazepin	Krótkodziałające	Średniołagodziałające	Długodziałające
Przykłady	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alprazolam,</li> <li>• lorazepam,</li> <li>• oksazepam,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bromazepam,</li> <li>• klobazepam,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chlordiazepoksyd,</li> <li>• diazepam,</li> <li>• klonazepam,</li> <li>• klorazepam,</li> <li>• medazepam,</li> </ul>

### Receptor GABA-A i mechanizm działania BDZ



Ryc. 1 Schematyczne przedstawienie budowy głównej izoformy receptora GABA-A [44]



GABA-A Receptory GABA-A są heteropentamerami złożonymi z wyboru z 19 podjednostek: sześciu  $\alpha$  (alfa 1-6), trzech  $\beta$  (beta 1-3), trzech  $\gamma$  (gamma 1-3), trzech  $\rho$  (rho 1-3), oraz po jednej  $\delta$  (delta),  $\epsilon$  (epsilon),  $\pi$  (pi), i  $\theta$  (theta), co prowadzi do powstania znacznej liczby izoform receptorów, a każda z tych izoform wykazuje odrębne właściwości farmakologiczne i fizjologiczne. Dojrzały receptor posiada centralny kanał jonów chlorkowych, sterowany przez neurotransmitter GABA i modyfikowany przez różne leki. Zmiany w syntezie lub uwalnianiu GABA mogą mieć znaczący wpływ na normalne funkcjonowanie mózgu [44-46].

Mechanizm działania BDZ polega na zwiększaniu aktywności (agonizmie) receptora GABA-A, co prowadzi do zwiększonego przepływu jonów chlorkowych przez kanał jonowy receptora. To z kolei prowadzi do hiperpolaryzacji komórki nerwowej, co hamuje jej aktywność i zmniejsza możliwość przewodzenia impulsów nerwowych. BDZ powodują modulację allosteryczną receptora GABA-A, co oznacza, że łączą się z innym miejscem receptora niż GABA. Ta interakcja powoduje zwiększoną możliwość GABA-A do wiązania GABA, co zwiększa częstotliwość otwierania kanału jonowego [43-44], [46].

### **Różnorodność efektów działania**

Zastosowanie BDZ wiąże się z szeregiem specjalizacji medycznych. W anestezjologii i intensywnej terapii znajdują zastosowanie w premedykacji, i indukcji znieczulenia do zabiegów diagnostycznych, i chirurgicznych, a także w celu utrzymania sedacji pooperacyjnej. W neurologii używane są w celu łagodzenia stanów wzmożonego napięcia mięśniowego oraz pomocniczo jako leki przeciwdrgawkowe w leczeniu niektórych typów padaczki [24], [43]. Nie należy stosować BDZ w leczeniu przewlekłym z uwagi na wzrost tolerancji i związany z tym spadek skuteczności terapeutycznej oraz możliwość silnego uzależnienia psychicznego [24], [42-43]. Do innych wskazań klinicznych zastosowania BDZ stosowania należą: zaburzenia lękowe, zaburzenia snu, alkoholowe zespoły abstynencyjne, leczenie katatonii. Głównymi zaletami tej grupy leków są: wysoka skuteczność, szybki początek działania i niska toksyczność.

Wśród działań niepożądanych najczęściej obserwuje się sedację, zaburzenia funkcji poznawczych i napędu psychomotorycznego, zaburzenia pamięci, jak i również objawy efektu z odbicia. Mogą intensyfikować wpływ innych leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), jednakże często znajdują zastosowanie w leczeniu łączonym, gdyż mogą zwiększać skuteczność litu w zespole maniakalnym, leków przeciwpsychotycznych w schizofrenii,

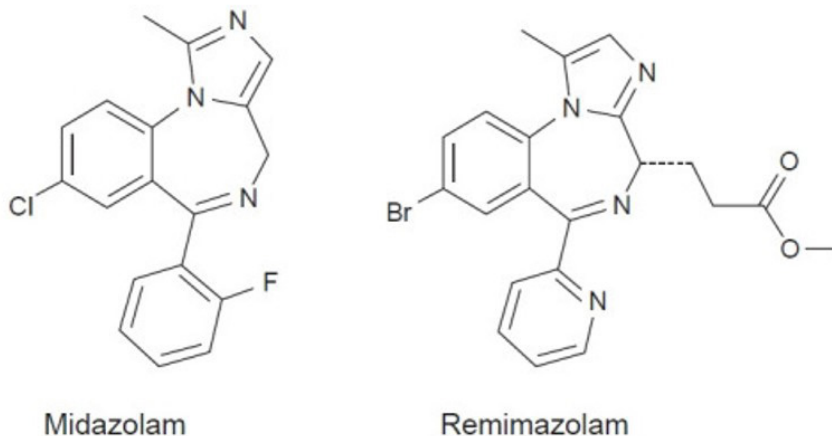
a także selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny w zaburzeniach lękowych. Ich największym potencjalnym zagrożeniem jest możliwość wywołania uzależnienia psychicznego, które prowadzi do takich zachowań, jak manipulacja i postawa roszczeniowa, wyolbrzymianie objawów, gubienie recept, domaganie się wypisywania kolejnych recept lub nawet ich fałszowanie oraz fizycznego, mogącego skutować zespołem odstawiennym [42].

## REMIMAZOLAM

Remimazolam (CNS7056) to nowoczesna, ultra-krótkodziałająca pochodna BDZ, wykazująca działanie sedatywne. Został wprowadzony na rynek europejski w marcu 2021 roku do użytku u dorosłych, a dotychczasowo przeprowadzone badania kliniczne sugerują dobrą tolerancję, wysoką skuteczność analgesacji, indukcji i podtrzymaniu znieczulenia ogólnego. Jego unikatowa struktura odróżnia go od innych związków chemicznych z tej grupy leków. Aktualnie w Polsce jest dostępny w postaci soli – remimazolam besylate (Byfavo) [47-55]. Wykazuje typowy profil farmakodynamiczny dla innych BDZ, jednakże charakterystyczną cechą jest wysoki, niezależny od narządów klirens eliminacji, co wskazuje jego podobieństwo do remifentanylu [56]. Po dożylnym podaniu remimazolamu występuje wysoce-przewidywalny efekt oraz szybki metabolizm, a przy odpowiedniej dawce nie obserwuje się nadmiernie przedłużonego efektu uspokajającego [56-57]. Wysoka rozpuszczalność w wodzie sprawia, że podczas dożylnego podania nie występuje efekt bólowy [56].

### Budowa chemiczna

Remimazolam to związek chemiczny o systematycznej nazwie: metyl-3-((R)-1-(4-metoksyfenoksy)-3-(2-(2-metylopropionamido)etyloamino)propyl)-1H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-2-on (C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) i średniej masie 439,305 daltonów (Da) [58]. Posiada właściwości dwóch istniejących już leków stosowanych w anestezjologii: midazolamu i remifentanylu [47], [49], [59-61]. Struktura chemiczna oparta jest na benzodiazepinowym szkielecie i zawiera dodatkowe boczne wiązanie estrowo-karboksyłowe, które umożliwia jego szybką hydrolizę przez esterazy tkankowe, głównie karboksylesterazę 1A, lokalizującą się przede wszystkim w komórkach hepatocytów wątroby, do nieaktywnego metabolitu (CNS7054), a jego powinowactwo do receptorów GABA-A jest 300x mniejsze niż samego CNS7056 [47-48], [58-61].



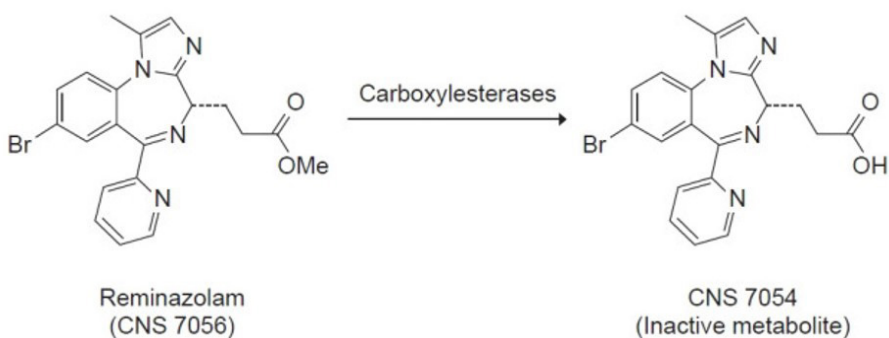
Ryc. 2. Porównanie strukturalnej budowy chemicznej midazolamu i remimazolamu [54]

### Farmakokinetyka

Po podaniu dożylnym remimazolam ulega szybkiej dystrybucji, a zgodnie z badaniem I fazy, w którym zdrowym dorosłym podano w 1-minutowej dawce 0,01-0,3 mg/kg remimazolamu maksymalny efekt sedacji osiągnięty został w ciągu 3 minut od podania. Wykazano również, że remimazolam miał około trzykrotnie większy klirens całkowity (ang. CL – clearance) niż midazolam w dawce 0,075 mg/kg [(70,3±13,9) L/h vs (23,0±4,5) L/h], podczas gdy jego objętość dystrybucji w stanie równowagi (ang.  $V_{ss}$  – steady state volume) wynosiła 50% objętości midazolamu ({34,8±9,4} L vs {81,8±27,1} L), a końcowy czas półtrwania ( $T_{1/2}$ ) był również krótszy niż u midazolamu (0,75±0,15 vs 2,89±0,65 h). Średni czas retencji remimazolamu był zatem jedną siódmą czasu retencji midazolamu (0,51 vs 3,6 h). Część II tego badania wykazała, że  $T_{1/2}$  remimazolamu był znacznie krótszy niż midazolamu, a farmakokinetyka była liniowa w zakresie dawek, a klirens nie był związany z masą ciała w zakresie 65-90kg. Udowadnia to szybką eliminację leku, niezależną od długości czasu trwania infuzji dożylniej [62-74]

Remimazolam nie wykazuje istotnych efektów na odstęp PR i czas trwania QRS, a największa zmiana odstępu QTc nie przekroczyła 10ms, co wskazuje na brak istotnego klinicznie wpływu na repolaryzację mięśnia sercowego [69]. Ponadto, nie wykazuje klinicznych efektów na częstość rytmu serca, obraz elektrokardiogramu, ciśnienie krwi i częstość oddechów [65]. Zgodnie z badaniem przedklinicznym przeprowadzonym na owcach, nie zaobserwowano wzorców tłumienia fal i izoelektrycznych elektroencefalogramów [75], co sugeruje

mniejszą częstość występowania splątania oraz dysfunkcji poznawczych po operacji [75-76]. Remimazolam ulega metabolizmowi niezależnemu od narządów, jest szybko rozkładany przez esterazy tkankowe, zlokalizowane w wątrobie, omijając działanie cytochromowych szlaków wątrobowych, w szczególności metabolizmu zależnego od CYP450, co wskazuje na małe prawdopodobieństwo istotnych klinicznie reakcji z innymi lekami [64], [69], [77]. 99,7% remimazolamu jest przekształcana w osoczu w nieaktywny metabolit CNS7054 i ulega wydaleniu wraz z moczem, a także nie wykazuje efektów akumulacji w tkankach. Brak wpływu na funkcje wątroby i nerek sprawia, że może być bezpiecznie stosowany u pacjentów z upośledzoną funkcją tych narządów [78].



Ryc. 3 Schematycznie przedstawienie procesu inaktywacji remimazolamu (CNS 7056) do nieaktywnego metabolitu (CNS 7054) [54]

### Farmakodynamika

Badania I fazy w zakresie farmakodynamiki wykazały, że u zdrowych ochotników szybko narastające działanie uspokajające remimazolamu zostało zaobserwowane przy dawce 0,05 mg/kg, a szczytowy efekt uspokojenia zaobserwowano w ciągu 1-2 minut po podaniu w dawkach  $\geq 0,075$  mg/kg. Przy wyższych dawkach (0,075-0,2 mg/kg) zaobserwowano większy efekt uspokajający, jednocześnie zachowując krótszy czas wybudzania w porównaniu z midzolanem (0,075 mg/kg), innymi słowy, średni czas trwania uspokojenia oraz średni czas potrzebny do pełnego wybudzenia pacjenta był krótszy niż w przypadku midazolamu (8 vs 12 minut, 5,5-2 vs 40 min). Po podaniu wyższych dawek remimazolamu (0,25, 0,3 i 0,4 mg/kg), czas powrotu do pełnej świadomości trwał nawet do 50 minut, dlatego takie dawki nie nadają się do stosowania w krótkoterminowych zabiegach

lub sedacji w celach diagnostycznych, jednakże mogą być bezpiecznie stosowane do wprowadzenia pacjenta do znieczulenia ogólnego [65-66].

### **Charakterystyka działania**

Remimazolam wykazuje wysoce selektywne powinowactwo do receptorów GABA-A w mózgu, ale nie ma istotnego wpływu na inne podtypy receptorów i na inne cele działania poza receptorem. Wiązanie remimazolamu z receptorem prowadzi do napływu jonów chlorkowych do komórki, skutkując hiperpolaryzacją błony komórkowej neuronów, a co za tym idzie, wpływem hamującym na aktywność hormonalną. To działanie wywiera określone efekty kliniczne: sedacja, amnezja, miorelaksacja, efekt przeciwdrgawkowy [44], [46], [56], [79]. Stabilność hemodynamiczna remimazolamu, szczególnie w porównaniu z propofolem, jest unikatową cechą wartą uwagi. Większość dożylnych leków znieczulających, wyłączając ketaminę, wykazuje zależne od dawki depresyjne działanie na układ sercowo-naczyniowy, takie jak spadek oporu naczyniowego oraz zmniejszenie siły skurczu mięśnia sercowego. Badano wpływ remimazolamu na stężenie wewnątrzkomórkowego wapnia w komórkach śródbłonna naczyń i komórkach nerwowych i wykazano, że może on zwiększać stężenie tego jonu poprzez szlak receptora sprzężonego z białkiem G. Wykazano, że w przypadku CNS7056 efekt jest odwracalny, podczas gdy po podaniu propofolu nie ma takiej możliwości. Może być to pierwszy krok w wyjaśnieniu różnic pomiędzy efektami hemodynamicznymi remimazolamu i propofolu, który polega na modulacji homeostazy wewnątrzkomórkowego wapnia w komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych [56], [80]. Spadek ciśnienia krwi, przy średnim ciśnieniu tętniczym poniżej 65 mmHg > 1 min. wiąże się ze zwiększoną częstością występowania pourazowego uszkodzenia mięśnia sercowego lub ostrej niewydolności nerek [81]. Remimazolam, podobnie jak midazolam, jako lek z grupy benzodiazepin, wykazuje lepszą stabilność hemodynamiczną w porównaniu z propofolem, a jego unikalnymi cechami jest szybki początek i koniec działania [56]. Remimazolam wykazuje mniejszy dyskomfort podczas iniekcji, rzadsze przypadki hipotensji oraz bradykardii w porównaniu do propofolu [82-85].

### **Działania niepożądane**

Najczęściej obserwowane działania niepożądane występujące po znieczuleniu ogólnym to hipotensja, nudności i wymioty. Dodatkowo, występuje ryzyko uzależnienia

psychicznego, gdyż wykazano podobny potencjał uzależniający remimazolamu do midazolamu. Istnieje możliwość wystąpienia niepożądanego reakcji alergicznej do wstrząsu anafilaktycznego włącznie. Remimazolam może spowodować depresję oddechową, a także przejściowe zwiększenie częstości akcji serca o 10-20 uderzeń/min, pojawiające się w ciągu 30 sekund od rozpoczęcia dożyłnej administracji leku i ustępujące do 30 minut po zakończeniu podaży. Wzrost akcji serca może towarzyszyć spadek ciśnienia tętniczego krwi, co może spowodować wydłużenie QTcF w pierwszych kilku minutach po podaniu. Jednoczesne stosowanie remimazolamu i opioidów może wywołać głęboką sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon, dlatego zaleca się ostrożność w przypadku podawania leku osobom stosującym przewlekle opioidy. Przed podaniem remimazolamu nie należy spożywać napojów alkoholowy przez co najmniej 24 h, gdyż istnieje ryzyko nadmiernego efektu sedacyjnego remimazolamu lub istotnej klinicznie depresji oddechowej [47], [49], [60-61], [86-88].

### **Zastosowanie kliniczne w procedurach endoskopowych**

Zabiegi endoskopowe, takie jak gastroscopia i kolonoskopia, są powszechnie wykonywanymi procedurami, którym towarzyszy dyskomfort, ból i lęk [86]. Obecnie stosowanymi lekami w celu złagodzenia towarzyszących badaniu odczuć są benzodiazepiny, najczęściej midazolam [86-87]. Przeprowadzono wiele badań klinicznych, w których wykorzystano remimazolam jako środek uspokajający, ale i również jako środek anestetyczny [59]. W badaniu klinicznym fazy IIa, porównującym skuteczność remimazolamu i midazolamu w sedacji podczas gastroscopii opublikowanym w 2015 roku [67]. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do czterech grup po 25 pacjentów w każdej grupie i otrzymali pojedynczą dożylną dawkę remimazolamu (0,10, 0,15, 0,20 mg/kg) lub midazolamu (0,075 mg/kg). Czas rozpoczęcia działania był szybszy w grupach remimazolamu niż w grupie midazolamu (1,5-2,5 vs 5 min), a średni czas powrotu do pełnej świadomości był również krótszy w grupach remimazolamu (6,8-9,9 vs 11,5 min), ponadto wskaźniki sukcesu proceduralnego w grupach remimazolamu (0,10, 0,15, 0,20 mg/kg) wynosiły odpowiednio 32%, 56% i 64% w porównaniu do grupy midazolamu (44%). Nie odnotowano istotnych różnic w bezpieczeństwie stosowania obu leków [67].

Kilka badań klinicznych wykorzystało remimazolam jako środek uspokajający podczas kolonoskopii [66], [68], [88-91]. W badaniu fazy III z 2018 roku oceniano bezpieczeństwo i skuteczność remimazolamu u pacjentów poddawanych kolonoskopii; wybrano 461 pacjentów z klasą ASA I, II lub III. Wszystkim

pacjentom podano fentanyl w dawkach 50-70 µg przed badaniem, a następnie zostali losowo przydzieleni do otrzymania 2,5/5,0 mg remimazolamu lub równoważnego objętościowo placebo, podczas gdy pacjenci w grupie midazolamu dostali dawkę początkową 1,75mg. Wskaźnik sukcesu procedury był wyższy w grupie remimazolamu niż w grupach placebo i midazolamu (91,3% vs 1,7% vs 25,5%). Czasy procedury i średni czas od zakończenia procedury do pełnego wybudzenia były krótsze dla remimazolamu [91]. To badanie pozwala przypuszczać, że remimazolam jest bezpiecznym i skutecznym środkiem uspokajającym stosowanym u pacjentów poddawanych kolonoskopii.

W randomizowanym, podwójnie ślepy, równoległym badaniu dotyczącym remimazolamu jako środka uspokajającego podczas elastycznej bronchoskopii, pacjenci otrzymywali początkową pojedynczą dawkę dożylną 5,0 mg remimazolamu (n=310) lub równoważne objętościowo placebo (n=63), lub midazolamu (1-1,75 mg; n=63). Wskaźnik sukcesu (ukończenie procedury z zastosowaniem opisanego wyżej protokołu sedacji, bez potrzeby stosowania środków uspokajających ratunkowych) był wyższy w grupie remimazolamu niż w grupach placebo (80,6% vs 4,8%,  $P < 0,0001$ ) i midazolamu (32,9%).remimazolamem niż u tych leczonych placebo ( $6,4 \pm 5,82$  vs  $17,2 \pm 4,15$  min,  $P < 0,0001$ ) i midazolamem ( $16,3 \pm 8,6$  min); a średni czas do pełnego wybudzenia był istotnie krótszy z remimazolamem niż u pacjentów leczonych placebo i midazolamem ( $6,0$  vs  $13,6$  vs  $12,0$  min,  $P = 0,0001$  dla placebo) [92].

### **Zastosowanie kliniczne w premedykacji, indukcji i podtrzymaniu znieczulenia ogólnego**

Benzodiazepiny to typowe leki stosowane w premedykacji znieczulenia ogólnego w celu wywołania u pacjenta anksjolizy i amnezji. BDZ stosowane w tym celu są głównie podawane drogą doustną, rzadziej dożylną, jednakże remimazolam występuje obecnie jedynie w formie do podaży donaczyniowej, co sprawia, że obecnie nie jest możliwe zastosowanie i nie stosuje się rutynowo tego leku w premedykacji. Obecnie nie ma badań dotyczących przydatności i bezpieczeństwa w tej sytuacji klinicznej [58], [61].

W styczniu 2020 roku remimazolam besylate został zatwierdzony do wprowadzania i podtrzymywania znieczulenia ogólnego w Japonii [93]. Przeprowadzono kilka badań klinicznych mających ocenić stosowanie remimazolamu w znieczuleniu ogólnym. Dwa badania kliniczne przeprowadzone w Szpitalu Uniwersyteckim w Hamamatsu w Japonii omawiały zastosowanie remimazolamu

w wprowadzaniu i podtrzymywaniu znieczulenia ogólnego u pacjentów poddawanych operacji. Pierwsze badanie objęło 391 pacjentów z klasą ASA I lub II, którzy zostali losowo przydzieleni do trzech grup. Znieczulenie było wprowadzane z 6 mg/kg/h (n=158) lub 12 mg/kg/h (n=156) remimazolamu, utrzymywane z prędkością 1–2 mg/kg/h. Pacjenci w grupie propofolu (n=77) byli wprowadzani dawką 2–2,5 mg/kg propofolu, a podtrzymanie osiągnęto dawką 4–10 mg/kg/h. Wskaźnik skuteczności w każdej grupie wynosił 100%, a czas osiągnięcia utraty przytomności był istotnie krótszy w grupie propofolu niż w grupach remimazolamu 6 mg/kg/h i 12 mg/kg/h (78,7±38,4 vs 102,0±26,6 vs 88,7±22,7 s); czas wybudzenia był również krótszy w grupie propofolu niż w dwóch grupach remimazolamu (13,1 vs 19,2 min, P<0,05). Jednakże, wystąpienie hipotensji było wyższe w grupie propofolu niż w dwóch pozostałych grupach (49,3% vs 20% vs 24%), a pacjenci w tej grupie potrzebowali więcej leków naczynioskurczowych. Osoby w grupach remimazolamu nie odczuwały bólu w miejscu podania w porównaniu z osobami w grupie propofolu (18,7%). Autorzy potwierdzili, że remimazolam był dobrze tolerowany i porównywalnie skuteczny do propofolu, jako środek uspokajający do znieczulenia ogólnego [94]. Podobnie zaprojektowane drugie badanie obejmowało pacjentów o wysokim ryzyku (klasa ASA III) poddawanych planowej operacji; wykazano porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa remimazolamu, jak w przypadku pacjentów z klasą ASA I–II [61], [95].

## BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA

Działania niepożądane związane z remimazolamem podczas sedacji proceduralnej i znieczulenia ogólnego są dobrze udokumentowane w różnych badaniach klinicznych oraz są zgodne z tymi, obserwowanymi przy stosowaniu innych klasycznych BDZ. Najczęstszymi z nich są zmiany ciśnienia krwi i częstości akcji serca, nudności i wymioty [91], [94]. Dodatkowe niepożądane działania obejmują ból głowy, senność i niedotlenienie [65]. Ponadto wyniki badania elektrofizjologii serca wykazały, że remimazolam nie wydłuża czasu repolaryzacji serca, nawet jeśli przemijający wzrost częstości rytmu serca może być wynikiem niewielkiego wzrostu odstępu QTc [12]. W porównaniu z propofolem zarówno w sedacji, jak i znieczuleniu ogólnym, remimazolam wykazywał lepszy profil bezpieczeństwa, w tym niższą częstość występowania hipotensji, mniejszą potrzebę leczenia bradykardii i brak bólu przy podaniu. Jednakże propofol rzadziej wywoływał nudności i wymioty pooperacyjne (PONV).



Kolejnym zagadnieniem dotyczącym bezpieczeństwa związanym z podawaniem leków z grupy BDZ jest możliwość nadużywania lub potencjalnego uzależnienia [96]. Badanie dotyczące potencjału nadużycia remimazolamu wykazało, że ma on porównywalny lub niższy potencjał nadużycia niż midazolam, który wiadomo, że jest lekiem o niskim potencjale nadużycia dożylnego [97].

Rozpuszczalność remimazolamu maleje w  $\text{pH} > 4,0$ ; dlatego też instrukcje dołączone do ulotki określają, że nie powinien być on rozpuszczany w roztworze alkalicznym. W związku z tym roztwór Ringer'a nie powinien być używany jako rozpuszczalnik, ponieważ lek nie rozpuszcza się w nim całkowicie i tworzy osad. Zaobserwowano powstawanie białych osadów związanych z łącznym stosowaniem remimazolamu i roztworu Ringer'a oraz zbadano wpływ stężenia remimazolamu na powstawanie osadu. W tym eksperymencie obie odmiany roztworu Ringer'a (ang. Ringer's lactate [ $\text{pH}$  5.9–6.2] i Ringer's acetate [ $\text{pH}$  6.0–7.5]) tworzyły osady z remimazolamem. Ponadto autorzy sugerowali, że jeśli łączone stosowanie jest nieuniknione, zaleca się niższe stężenia remimazolamu i wyższe szybkości infuzji roztworu Ringer'a, aby zapobiec powstawaniu osadów [98].

Pomimo trwania różnych badań klinicznych nad potencjalnym zastosowaniem remimazolamu w różnych ustawieniach klinicznych u pacjentów pediatrycznych, a ich bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały jeszcze potwierdzone, dlatego nie jest on obecnie dostępny dla dzieci zarówno do znieczulenia ogólnego, jak i sedacji [99].

Obecnie dostępne są ograniczone dane pozwalające na kompleksową charakterystykę remimazolamu jako leku nasennego. Pomimo, że obecne badania nie wykazały istotnych interakcji farmakologicznych pomiędzy innymi lekami i remimazolamem, który ze względu na swój unikalny metabolizm nie ulega przemianom w szlaku cytochromu P450, potrzebne są dalsze badania z równoczesnym podaniem innych środków znieczulających [62], [91].

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Remimazolam to lek, który charakteryzuje się szybkim początkiem i końcem działania oraz wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa. W przeciwieństwie do propofolu, nie wywiera znacznego wpływu na profil hemodynamiczny, co w świetle aktualnego szerokiego zastosowania propofolu do wszelkich procedur medycznych wymagających sedacji sprawia, że jest uznawany jako jeden z najbardziej zbliżonych leków do miana „idealnego anestetyku”. Jednakże, remimazolam

wciąż znajduje się w fazie wielu badań klinicznych i w najbliższej przyszłości nie będzie w stanie zastąpić obecnie powszechnych anestetyków dożylnych i doustnych. Bez wątplenia jego istotną zaletą jest metabolizm niezależny od narządów, gdyż jest rozkładany przez obfite w osoczu esterazy, a to sprawia, że może być niezwykle korzystny dla pacjentów z chorobami nerek i/lub wątroby. Jak w przypadku wszystkich benzodiazepin, istnieje ryzyko uzależnienia, jednakże nie jest ono wyższe niż w przypadku midazolamu, dlatego też nie wykazuje zwiększonego ryzyka uzależnienia podczas jego stosowania. Remimazolam wykazuje szereg zalet i przypuszczalnie niewiele wad. Do jednej z niekorzystnych cech należy zaliczyć obecnie ograniczoną drogę podania remimazolamu, gdyż jest to jedynie droga dożylna. Jako niedawno zatwierdzony lek, wciąż wymagane są dalsze badania kliniczne, dostarczające społeczności medycznej dalszych informacji na temat profilu bezpieczeństwa, właściwości i możliwości stosowania.

## REFERENCJE

- [1] J. Wadełek, “ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER Sedacja i znieczulenie ogólne do endoskopii przewodu pokarmowego Sedation and general anaesthesia for gastrointestinal endoscopy,” vol. 7, pp. 331–340, 2013.
- [2] M. Piechota and K. Kusza, “ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER Standardy postępowania medycznego w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii Standards of medical treatment in the field of anesthesiology and intensive therapy,” *Anestezjologia i Ratownictwo*, vol. 7, pp. 100–112, 2013.
- [3] A. Zambouri, “Preoperative evaluation and preparation for anesthesia and surgery,” *Hippokratia*, vol. 11, no. 1, p. 13, 2007, Accessed: May 23, 2024. [Online]. Available: [/pmc/articles/PMC2464262/](#)
- [4] A. McCreedy, J. Wacker, R. Ffrench-O’Carroll, K. G. Berthelsen, Z. Kremeňova Tatičová, and A. F. Smith, “Patient safety practices in European anaesthesiology: Expert evaluation and ranking,” *Eur J Anaesthesiol*, vol. 40, no. 2, pp. 113–120, Feb. 2023, doi: 10.1097/EJA.0000000000001779.
- [5] J. D. Tobias, “Preoperative anesthesia evaluation,” *Semin Pediatr Surg*, vol. 27, no. 2, pp. 67–74, Apr. 2018, doi: 10.1053/J.SEMPEDSURG.2018.02.002.

- [6] M. S. KING, “Preoperative Evaluation,” *Am Fam Physician*, vol. 62, no. 2, pp. 387–396, Jul. 2000, Accessed: May 23, 2024. [Online]. Available: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2000/0715/p387.html>
- [7] T. Shiga, Z. Wajima, T. Inoue, and A. Sakamoto, “Predicting difficult intubation in apparently normal patients: A meta-analysis of bedside screening test performance,” *Anesthesiology*, vol. 103, no. 2, pp. 429–437, 2005, doi: 10.1097/00000542-200508000-00027.
- [8] M. Fryer, “Intravenous induction agents,” *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, vol. 5, no. 9, pp. 317–321, Sep. 2004, doi: 10.1383/ANES.5.9.317.49897.
- [9] N. Nathan and I. Odin, “Induction of Anaesthesia,” *Drugs* 2007 67:5, vol. 67, no. 5, pp. 701–723, Sep. 2012, doi: 10.2165/00003495-200767050-00005.
- [10] C. Vanlersberghe and F. Camu, “Propofol,” *Handb Exp Pharmacol*, vol. 182, pp. 227–252, 2008, doi: 10.1007/978-3-540-74806-9\_11.
- [11] D. S. Warner et al., “Propofol Its Role in Changing the Practice of Anesthesia,” *Anesthesiology*, vol. 109, no. 6, pp. 1132–1136, Dec. 2008, doi: 10.1097/ALN.0B013E31818DDBA8.
- [12] C. C. Hug et al., “Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients.,” *Anesth Analg*, vol. 77, no. 4 Suppl, pp. S21-9, Oct. 1993, Accessed: May 23, 2024. [Online]. Available: [https://europepmc.org/article/med/8214693?utm\\_medium=email&utm\\_source=transaction&client=bot&client=bot&client=bot](https://europepmc.org/article/med/8214693?utm_medium=email&utm_source=transaction&client=bot&client=bot&client=bot)
- [13] “Propofol: An Overview of Its Risks and Benefits. | Compendium of Continuing Education in Dentistry (15488578) | EBSCOhost.” Accessed: May 23, 2024. [Online]. Available: <https://openurl.ebsco.com/EPD-B%3Aagcd%3A13%3A17589741/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Aagcd%3A86661247&crl=c>
- [14] Y. tai Yao, L. xian He, N. xin Fang, and J. Ma, “Anesthetic Induction With Etomidate in Cardiac Surgical Patients: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis,” *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 35, no. 4, pp. 1073–1085, Apr. 2021, doi: 10.1053/J.JVCA.2020.11.068.

- [15] A. Criado, J. Maseda, E. Navarro, A. Escarpa, and F. Avello, "INDUCTION OF ANAESTHESIA WITH ETOMIDATE: HAEMODYNAMIC STUDY OF 36 PATIENTS," *Br J Anaesth*, vol. 52, no. 8, pp. 803–806, Aug. 1980, doi: 10.1093/BJA/52.8.803.
- [16] S. A. Forman and D. S. Warner, "Clinical and Molecular Pharmacology of Etomidate," *Anesthesiology*, vol. 114, no. 3, pp. 695–707, Mar. 2011, doi: 10.1097/ALN.0B013E3181FF72B5.
- [17] A. N. Hildreth, V. A. Mejia, R. A. Maxwell, P. W. Smith, B. W. Dart, and D. E. Barker, "Adrenal suppression following a single dose of etomidate for rapid sequence induction: A prospective randomized study," *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*, vol. 65, no. 3, pp. 573–578, Sep. 2008, doi: 10.1097/TA.0B013E31818255E8.
- [18] L. Hüter, T. Schreiber, M. Gugel, and K. Schwarzkopf, "Low-dose intravenous midazolam reduces etomidate-induced myoclonus: A prospective, randomized study in patients undergoing elective cardioversion," *Anesth Analg*, vol. 105, no. 5, pp. 1298–1302, 2007, doi: 10.1213/01.ANE.0000287248.25610.C0.
- [19] P. Zanos et al., "Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms," *Pharmacol Rev*, vol. 70, no. 3, pp. 621–660, Jul. 2018, doi: 10.1124/PR.117.015198.
- [20] S. Mihaljević, M. Pavlović, K. Reiner, and M. Čaćić, "Therapeutic mechanisms of ketamine," *Psychiatr Danub*, vol. 32, no. 3–4, pp. 325–333, 2021, doi: 10.24869/PSYD.2020.325.
- [21] S. Natoli, "The multiple faces of ketamine in anaesthesia and analgesia," *Drugs Context*, vol. 10, Apr. 2021, doi: 10.7573/DIC.2020-12-8.
- [22] A. Conway, K. Chang, S. Mafeld, and J. Sutherland, "Midazolam for sedation before procedures in adults and children: a systematic review update," *Syst Rev*, vol. 10, no. 1, pp. 1–12, Dec. 2021, doi: 10.1186/S13643-021-01617-5/TABLES/4.
- [23] E. Sigel and M. E. Steinmann, "Structure, function, and modulation of GABAA receptors," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 287, no. 48, pp. 40224–40231, Nov. 2012, doi: 10.1074/jbc.R112.386664.

- [24] P. Howard, R. Twycross, J. Shuster, M. Mihalyo, and A. Wilcock, “Benzodiazepines,” *J Pain Symptom Manage*, vol. 47, no. 5, pp. 955–964, 2014, doi: 10.1016/j.jpainsymman.2014.03.001.
- [25] A. Editors, E. Abd El Hady Algharably, U. Gundert-Remy, J.-U. Peter, P. Dieudonné, and O. Zolk, “Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Side Effects of Midazolam: A Review and Case Example,” *Pharmaceuticals* 2024, Vol. 17, Page 473, vol. 17, no. 4, p. 473, Apr. 2024, doi: 10.3390/PH17040473.
- [26] J. J. Rasimas, V. Kivovich, K. K. Sachdeva, and J. W. Donovan, “Antagonizing the errors of history: bedside experience with flumazenil,” *Toxicol Commun*, vol. 4, no. 1, pp. 25–39, Jan. 2020, doi: 10.1080/24734306.2020.1752551.
- [27] A. Kreshak and S. Munday, “Flumazenil,” *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*, pp. 2811–2818, Jun. 2017, doi: 10.1007/978-3-319-17900-1\_152.
- [28] A. S. Razavizadeh, N. Zamani, P. Ziaefar, S. Ebrahimi, and H. Hasanian-Moghaddam, “Protective effect of flumazenil infusion in severe acute benzodiazepine toxicity: a pilot randomized trial,” *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 77, no. 4, pp. 547–554, Apr. 2021, doi: 10.1007/S00228-020-03031-7/METRICS.
- [29] J. C. Hong, “Midazolam: Mechanism and perioperative applications,” *Treatments, Mechanisms, and Adverse Reactions of Anesthetics and Analgesics*, pp. 131–138, Jan. 2022, doi: 10.1016/B978-0-12-820237-1.00014-4.
- [30] H. Allonen, G. Ziegler, and U. Klotz, “Midazolam kinetics,” *Clin Pharmacol Ther*, vol. 30, no. 5, pp. 653–661, 1981, doi: 10.1038/CLPT.1981.217.
- [31] T. E. Miller and T. J. Gan, “Total Intravenous Anesthesia and Anesthetic Outcomes,” *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 29, no. S1, pp. S11–S15, Jun. 2015, doi: 10.1053/j.jvca.2015.01.022.
- [32] A. F. Nimmo et al., “Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA),” *Anaesthesia*, vol. 74, no. 2, pp. 211–224, Feb. 2019, doi: 10.1111/ANAE.14428.

- [33] J. Beverstock et al., “A Comparison of Volatile Anesthesia and Total Intravenous Anesthesia (TIVA) Effects on Outcome From Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 35, no. 4, pp. 1096–1105, Apr. 2021, doi: 10.1053/J.JVCA.2020.10.036.
- [34] F. Guarracino et al., “Target controlled infusion: TCI,” *Minerva Anesthesiol*, vol. 71, no. 6, pp. 335–337, Jun. 2005, doi: 10.1007/s00101-008-1332-z.
- [35] H. Schwilden and J. Schüttler, “Target controlled anaesthetic drug dosing,” *Handb Exp Pharmacol*, vol. 182, pp. 425–450, 2008, doi: 10.1007/978-3-540-74806-9\_20.
- [36] G. Landoni et al., “Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery,” *New England Journal of Medicine*, vol. 380, no. 13, pp. 1214–1225, Mar. 2019, doi: 10.1056/NEJMOA1816476.
- [37] W. Sukhupragarn, P. Leurcharusmee, and T. Sothisopha, “Cardiovascular Effects of Volatile Induction and Maintenance of Anesthesia (VIMA) and Total Intravenous Anesthesia (TIVA) for Laryngeal Mask Airway (LMA) Anesthesia: A Comparison Study,” *J Med Assoc Thai*, vol. 98, no. 4, pp. 388–93, 2015.
- [38] E. L. Ong, J. W. Chiu, J. L. Chong, and K. M. Kwan, “Volatile induction and maintenance (VIMA) versus total intravenous anaesthesia (TIVA) for minor gynaecological procedures,” *Ambul Surg*, vol. 8, no. 1, pp. 37–40, Jan. 2000, doi: 10.1016/S0966-6532(99)00030-X.
- [39] J. Chmielewski et al., “Anesthetic gases. Application, environmental exposure and ways of risk reduction,” *Przemysl Chemiczny*, vol. 97, no. 10, pp. 1760–1763, Oct. 2018, doi: 10.15199/62.2018.10.25.
- [40] A. F. Merry et al., “Multimodal system designed to reduce errors in recording and administration of drugs in anaesthesia: prospective randomised clinical evaluation,” *BMJ*, vol. 343, no. 7826, Sep. 2011, doi: 10.1136/BMJ.D5543.
- [41] C. Tornero Tornero, L. E. Fernández Rodríguez, and J. Orduña Valls, “Multimodal analgesia and regional anaesthesia,” *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*, vol. 64, no. 7, pp. 401–405, Aug. 2017, doi: 10.1016/J.REDARE.2017.01.007.

- [42] K. Krysta, "Bezpieczne i skuteczne stosowanie benzodiazepin w zaburzeniach psychiatrycznych i towarzyszących im innych schorzeniach," *Psychiatria*, vol. 11, no. 1, pp. 9–14, 2014, Accessed: May 26, 2024. [Online]. Available: <https://journals.viamedica.pl/psychiatria/article/view/38032/32029>
- [43] S. A. Stewart, "Effects of Benzodiazepines on Cognition The Effects of Benzodiazepines on Cognition," *J Clin Psychiatry*, 2005.
- [44] E. Sigel and M. E. Steinmann, "Structure, function, and modulation of GABAA receptors," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 287, no. 48, pp. 40224–40231, Nov. 2012, doi: 10.1074/JBC.R112.386664.
- [45] T. A. Simeone, S. D. Donevan, and J. M. Rho, "Molecular biology and ontogeny of  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA) receptors in the mammalian central nervous system," *J Child Neurol*, vol. 18, no. 1, pp. 39–48, Jan. 2003, doi: 10.1177/08830738030180012101.
- [46] A. Ghit, D. Assal, A. S. Al-Shami, and D. E. E. Hussein, "GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders," *Journal of Genetic Engineering & Biotechnology*, vol. 19, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/S43141-021-00224-0.
- [47] N. Noor, R. Legendre, A. Cloutet, A. Chitneni, G. Varrassi, and A. D. Kaye, "A comprehensive review of remimazolam for sedation," *Health Psychol Res*, vol. 9, no. 1, p. 2021, 2021, doi: 10.52965/001C.24514.
- [48] J. Schüttler, A. Eisenried, M. Lerch, J. Fechner, C. Jeleazcov, and H. Ihmsen, "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056) after continuous infusion in healthy male volunteers: part I pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics," *Anesthesiol*, vol. 132, pp. 636–651, 2020, doi: 10.1097/aln.0000000000003103.
- [49] M. DOI, "Remimazolam," *J Japan Soc Clin Anesth*, vol. 34, no. 7, pp. 860–866, 2014, doi: 10.2199/jjsca.34.860.
- [50] K. Masui, T. Stöhr, M. Pesic, and T. Tonai, "A population pharmacokinetic model of remimazolam for general anesthesia and consideration of remimazolam dose in clinical practice," *J Anesth*, vol. 36, no. 4, pp. 493–505, Aug. 2022, doi: 10.1007/S00540-022-03079-Y/METRICS.

- [51] K. M. Kim, “Remimazolam: pharmacological characteristics and clinical applications in anesthesiology,” *Anesth Pain Med (Seoul)*, vol. 17, no. 1, p. 1, Jan. 2022, doi: 10.17085/APM.21115.
- [52] S. J. Keam, “Remimazolam: First Approval,” *Drugs*, vol. 80, no. 6, pp. 625–633, Apr. 2020, doi: 10.1007/S40265-020-01299-8.
- [53] S. H. Kim and J. Fechner, “Remimazolam – current knowledge on a new intravenous benzodiazepine anesthetic agent,” *Korean J Anesthesiol*, vol. 75, no. 4, pp. 307–315, Aug. 2022, doi: 10.4097/kja.22297.
- [54] K. M. Kim, “Remimazolam: pharmacological characteristics and clinical applications in anesthesiology,” *Anesthesia and Pain Medicine*, vol. 17, no. 1. Korean Society of Anesthesiologists, pp. 1–11, Jan. 01, 2022. doi: 10.17085/apm.21115.
- [55] A. Lee and M. Shirley, “Remimazolam: A Review in Procedural Sedation,” *Drugs*, vol. 81, no. 10, pp. 1193–1201, Jul. 2021, doi: 10.1007/s40265-021-01544-8.
- [56] S. H. Kim and J. Fechner, “Remimazolam – current knowledge on a new intravenous benzodiazepine anesthetic agent,” *Korean J Anesthesiol*, vol. 75, no. 4, p. 307, Aug. 2022, doi: 10.4097/KJA.22297.
- [57] J. R. Sneyd and A. E. Rigby-Jones, “Remimazolam for anaesthesia or sedation,” *Curr Opin Anaesthesiol*, vol. 33, no. 4, pp. 506–511, Aug. 2020, doi: 10.1097/ACO.0000000000000877.
- [58] S. Dessai, S. Ninave, and A. Bele, “The Rise of Remimazolam: A Review of Pharmacology, Clinical Efficacy, and Safety Profiles,,” *Cureus*, vol. 16, no. 3, p. e57260, Mar. 2024, doi: 10.7759/cureus.57260.
- [59] A. Lee and M. Shirley, “Remimazolam: A Review in Procedural Sedation,” *Drugs*, vol. 81, no. 10, pp. 1193–1201, Jul. 2021, doi: 10.1007/s40265-021-01544-8.
- [60] D. M. Paton, “Remimazolam: a short-acting benzodiazepine for procedural sedation,,” *Drugs Today (Barc)*, vol. 57, no. 5, pp. 337–346, May 2021, doi: 10.1358/DOT.2021.57.5.3264119.
- [61] Q. Hu, X. Liu, C. Wen, D. Li, and X. Lei, “Remimazolam: An Updated Review of a New Sedative and Anaesthetic,” *Drug Des Devel Ther*, vol. 16, p. 3957, 2022, doi: 10.2147/DDDT.S384155.



- [62] A. Eisenried, J. Schüttler, M. Lerch, H. Ihmsen, and C. Jeleazcov, “Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056) after Continuous Infusion in Healthy Male Volunteers Part II. Pharmacodynamics of Electroencephalogram Effects,” *Anesthesiology*, vol. 132, no. 4, pp. 652–666, Apr. 2020, doi: 10.1097/ALN.0000000000003102.
- [63] H. R. Wiltshire, G. J. Kilpatrick, G. S. Tilbrook, and K. M. Borkett, “A placebo-and midazolam-controlled phase i single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part II. population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation,” *Anesth Analg*, vol. 115, no. 2, pp. 284–296, Aug. 2012, doi: 10.1213/ANE.0B013E318241F68A.
- [64] G. J. Kilpatrick et al., “CNS 7056: A novel ultra-short-acting benzodiazepine,” *Anesthesiology*, vol. 107, no. 1, pp. 60–66, Jul. 2007, doi: 10.1097/01.ANES.0000267503.85085.C0.
- [65] L. J. Antonik, D. R. Goldwater, G. J. Kilpatrick, G. S. Tilbrook, and K. M. Borkett, “A placebo-and midazolam-controlled phase i single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part I. safety, efficacy, and basic pharmacokinetics,” *Anesth Analg*, vol. 115, no. 2, pp. 274–283, Aug. 2012, doi: 10.1213/ANE.0B013E31823F0C28.
- [66] M. T. Worthington et al., “A phase ib, dose-finding study of multiple doses of remimazolam (cns 7056) in volunteers undergoing colonoscopy,” *Anesth Analg*, vol. 117, no. 5, pp. 1093–1100, Nov. 2013, doi: 10.1213/ANE.0B013E3182A705AE.
- [67] K. M. C. Borkett et al., “A Phase IIa, Randomized, Double-Blind Study of Remimazolam (CNS 7056) Versus Midazolam for Sedation in Upper Gastrointestinal Endoscopy,” *Anesth Analg*, vol. 120, no. 4, pp. 771–780, Apr. 2015, doi: 10.1213/ANE.0000000000000548.
- [68] D. J. Pambianco et al., “A phase IIb study comparing the safety and efficacy of remimazolam and midazolam in patients undergoing colonoscopy,” *Gastrointest Endosc*, vol. 83, no. 5, pp. 984–992, May 2016, doi: 10.1016/J.GIE.2015.08.062.

- [69] J. Schüttler, A. Eisenried, M. Lerch, J. Fechner, C. Jeleazcov, and H. Ihmsen, “Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056) after Continuous Infusion in Healthy Male Volunteers Part I. Pharmacokinetics and Clinical Pharmacodynamics,” *Anesthesiology*, vol. 132, no. 4, pp. 636–651, Apr. 2020, doi: 10.1097/ALN.0000000000003103.
- [70] K. M. C. Borkett et al., “A Phase IIa, Randomized, Double-Blind Study of Remimazolam (CNS 7056) Versus Midazolam for Sedation in Upper Gastrointestinal Endoscopy,” *Anesth Analg*, vol. 120, no. 4, pp. 771–780, Apr. 2015, doi: 10.1213/ANE.0000000000000548.
- [71] M. T. Worthington et al., “A phase Ib, dose-finding study of multiple doses of remimazolam (cns 7056) in volunteers undergoing colonoscopy,” *Anesth Analg*, vol. 117, no. 5, pp. 1093–1100, Nov. 2013, doi: 10.1213/ANE.0B013E3182A705AE.
- [72] L. J. Antonik, D. R. Goldwater, G. J. Kilpatrick, G. S. Tilbrook, and K. M. Borkett, “A placebo-and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part I. safety, efficacy, and basic pharmacokinetics,” *Anesth Analg*, vol. 115, no. 2, pp. 274–283, Aug. 2012, doi: 10.1213/ANE.0B013E31823F0C28.
- [73] H. R. Wiltshire, G. J. Kilpatrick, G. S. Tilbrook, and K. M. Borkett, “A placebo-and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part II. population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation,” *Anesth Analg*, vol. 115, no. 2, pp. 284–296, Aug. 2012, doi: 10.1213/ANE.0B013E318241F68A.
- [74] L. J. Antonik, D. R. Goldwater, G. J. Kilpatrick, G. S. Tilbrook, and K. M. Borkett, “A placebo-and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part I. safety, efficacy, and basic pharmacokinetics,” *Anesth Analg*, vol. 115, no. 2, pp. 274–283, Aug. 2012, doi: 10.1213/ANE.0B013E31823F0C28.
- [75] R. N. Upton, A. A. Somogyi, A. M. Martinez, J. Colvill, and C. Grant, “Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the short-acting sedative CNS 7056 in sheep,” *BJA: British Journal of Anaesthesia*, vol. 105, no. 6, pp. 798–809, Dec. 2010, doi: 10.1093/BJA/AEQ260.

- [76] A. M. Wesolowski, M. P. Zaccagnino, R. J. Malapero, A. D. Kaye, and R. D. Urman, “Remimazolam: Pharmacologic Considerations and Clinical Role in Anesthesiology,” *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, vol. 36, no. 9, pp. 1021–1027, Sep. 2016, doi: 10.1002/PHAR.1806.
- [77] H. R. Wiltshire, G. J. Kilpatrick, G. S. Tilbrook, and K. M. Borkett, “A placebo-and midazolam-controlled phase i single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part II. population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation,” *Anesth Analg*, vol. 115, no. 2, pp. 284–296, Aug. 2012, doi: 10.1213/ANE.0b013e318241f68a.
- [78] T. Stöhr et al., “Pharmacokinetic properties of remimazolam in subjects with hepatic or renal impairment,” *Br J Anaesth*, vol. 127, no. 3, pp. 415–423, Sep. 2021, doi: 10.1016/J.BJA.2021.05.027.
- [79] W. K. Rogers and T. S. McDowell, “Remimazolam, a short-acting GABA<sub>A</sub> receptor agonist for intravenous sedation and/or anesthesia in day-case surgical and non-surgical procedures,” *IDrugs*, vol. 13, no. 12, pp. 929–937, Dec. 2010.
- [80] T. Urabe et al., “Characterization of intracellular calcium mobilization induced by remimazolam, a newly approved intravenous anesthetic,” *PLoS One*, vol. 17, no. 2, p. e0263395, Feb. 2022, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0263395.
- [81] V. Salmasi et al., “Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac SurgeryA Retrospective Cohort Analysis,” *Anesthesiology*, vol. 126, no. 1, pp. 47–65, Jan. 2017, doi: 10.1097/ALN.0000000000001432.
- [82] R. Yuan et al., “Efficacy of pretreatment with remimazolam on prevention of propofol-induced injection pain in patients undergoing gastroscopy,” *Sci Rep*, vol. 13, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1038/s41598-023-47151-3.
- [83] J. Y. Choi et al., “Comparison of remimazolam-based and propofol-based total intravenous anesthesia on postoperative quality of recovery: A randomized non-inferiority trial,” *J Clin Anesth*, vol. 82, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.jclinane.2022.110955.

- [84] G. Hasegawa, N. Hirata, Y. Yoshikawa, and M. Yamakage, “Differential effects of remimazolam and propofol on heart rate variability during anesthesia induction,” *J Anesth*, vol. 36, no. 2, pp. 239–245, Apr. 2022, doi: 10.1007/S00540-022-03037-8.
- [85] X. An, T. Shen, X. Yin, J. Xu, Y. Zhang, and T. Wang, “The safety of remimazolam versus propofol in gastroscopic sedation: a meta-analysis,” *BMC Anesthesiol*, vol. 24, no. 1, Dec. 2024, doi: 10.1186/s12871-024-02422-y.
- [86] “Remimazolam: a new ultra short acting benzodiazepine 2”, doi: 10.15406/jaccoa.2016.04.00166.
- [87] J. R. Sneyd, P. L. Gambus, and A. E. Rigby-Jones, “Current status of perioperative hypnotics, role of benzodiazepines, and the case for remimazolam: a narrative review,” *Br J Anaesth*, vol. 127, no. 1, pp. 41–55, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.bja.2021.03.028.
- [88] K. Tsurumi, S. Takahashi, Y. Hiramoto, K. Nagumo, T. Takazawa, and Y. Kamiyama, “Remimazolam anaphylaxis during anesthesia induction,” *J Anesth*, vol. 35, no. 4, pp. 571–575, Aug. 2021, doi: 10.1007/S00540-021-02934-8.
- [89] J. J. Vicari, “Sedation in the Ambulatory Endoscopy Center: Optimizing Safety, Expectations and Throughput,” *Gastrointest Endosc Clin N Am*, vol. 26, no. 3, pp. 539–552, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.giec.2016.02.005.
- [90] V.-A. Dao, F. Schippers, and T. Stöhr, “Efficacy of remimazolam versus midazolam for procedural sedation: post hoc integrated analyses of three phase 3 clinical trials,” *Endosc Int Open*, vol. 10, no. 04, pp. E378–E385, Apr. 2022, doi: 10.1055/A-1743-1936.
- [91] D. K. Rex, R. Bhandari, D. G. Lorch, M. Meyers, F. Schippers, and D. Bernstein, “Safety and efficacy of remimazolam in high risk colonoscopy: A randomized trial,” *Digestive and Liver Disease*, vol. 53, no. 1, pp. 94–101, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.dld.2020.10.039.
- [92] X. Liu et al., “The efficacy and safety of remimazolam tosilate versus etomidate-propofol in elderly outpatients undergoing colonoscopy: A prospective, randomized, single-blind, non-inferiority trial,” *Drug Des Devel Ther*, vol. 15, pp. 4675–4685, 2021, doi: 10.2147/DDDT.S339535.

- [93] W. Ahmer et al., “Remimazolam versus propofol for sedation in gastrointestinal endoscopy and colonoscopy within elderly patients: a meta-analysis of randomized controlled trials,” *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 80, no. 4, pp. 493–503, Apr. 2024, doi: 10.1007/s00228-024-03624-6.
- [94] D. K. Rex et al., “A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy,” *Gastrointest Endosc*, vol. 88, no. 3, pp. 427–437.e6, Sep. 2018, doi: 10.1016/J.GIE.2018.04.2351.
- [95] N. J. Pastis et al., “Safety and Efficacy of Remimazolam Compared With Placebo and Midazolam for Moderate Sedation During Bronchoscopy,” *Chest*, vol. 155, no. 1, pp. 137–146, Jan. 2019, doi: 10.1016/J.CHEST.2018.09.015.
- [96] K. Masui, “Remimazolam besilate, a benzodiazepine, has been approved for general anesthesia!,” *J Anesth*, vol. 34, no. 4, pp. 479–482, Aug. 2020, doi: 10.1007/S00540-020-02755-1/METRICS.
- [97] M. Doi, K. Morita, J. Takeda, A. Sakamoto, M. Yamakage, and T. Suzuki, “Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: a multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase IIb/III trial,” *J Anesth*, vol. 34, no. 4, pp. 543–553, Aug. 2020, doi: 10.1007/S00540-020-02788-6.
- [98] M. Doi, N. Hirata, T. Suzuki, H. Morisaki, H. Morimatsu, and A. Sakamoto, “Safety and efficacy of remimazolam in induction and maintenance of general anesthesia in high-risk surgical patients (ASA Class III): results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group comparative trial,” *J Anesth*, vol. 34, no. 4, pp. 491–501, Aug. 2020, doi: 10.1007/S00540-020-02776-W/METRICS.
- [99] W. Chen, S. Chen, and Y. Huang, “Induction and maintenance of procedural sedation in adults: focus on remimazolam injection,” *Expert Rev Clin Pharmacol*, vol. 14, no. 4, pp. 411–426, Apr. 2021, doi: 10.1080/17512433.2021.1901575.
- [100] F. Schippers et al., “Randomized Crossover Trial to Compare Abuse Liability of Intravenous Remimazolam Versus Intravenous Midazolam and Placebo in Recreational Central Nervous System Depressant Users,” *J Clin Pharmacol*, vol. 60, no. 9, p. 1189, Sep. 2020, doi: 10.1002/JCPH.1614.

- [101] H. Sasaki, H. Hoshijima, and K. Mizuta, “Ringer’s acetate solution-induced precipitation of remimazolam,” *Br J Anaesth*, vol. 126, no. 3, pp. e87–e89, Mar. 2021, doi: 10.1016/J.BJA.2020.11.021.
- [102] C. Bai, M. Xu, Y. Guo, Y. Jin, and X. Zhao, “Clinical Application and Research Progress of Remimazolam for Pediatric Patients,” *Drug Des Devel Ther*, vol. Volume 18, pp. 1221–1229, Apr. 2024, doi: 10.2147/DDDT.S453440.

# SELUMETYNIB - PIERWSZY LEK DLA PACJENTÓW Z NERWIAKOWŁÓKNIAKOWATOŚCIĄ TYPU 1

**Klaudia Zinkowska**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** Nerwiakowłóknikowatość typu 1 (NF1) jest rzadką chorobą genetyczną. Manifestuje się głównie objawami skórnymi i objawami ze strony układu nerwowego. Za jej wystąpienie odpowiada mutacja w genie *NF1*. Pacjenci chorzy na NF1 należą do grupy osób z podwyższonym ryzykiem rozwoju nowotworu złośliwego. Do najbardziej uciążliwych objawów tej choroby należą nerwiakowłókniki, w tym nerwiakowłókniki skórne i spłotowate. Pomimo tego, że są to łagodne guzy nowotworowe, są one dla pacjentów dużym obciążeniem. Osłabiają ciało i mogą powodować zaburzenia motoryczne. Do 2020 roku jedyną opcją leczenia nerwiakowłókników była resekcja chirurgiczna, która jednak nie była zawsze możliwa u każdego pacjenta. W 2020 roku FDA zatwierdziła pierwszy lek dla pacjentów z nieoperacyjnymi nerwiakowłóknikami spłotowatymi- selumetinib. Celem pracy jest omówienie obrazu klinicznego pacjenta z NF1 i działania selumetinibu.

**Słowa kluczowe:** nerwiakowłókniki, neurofibromatoza, NF1, selumetinib

**Abstract:** Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a rare genetic disease. It manifests itself mainly with skin symptoms and symptoms related to the nervous system. A mutation in the *NF1* gene is responsible for its occurrence. Patients suffering from NF1 belong to the group of people with an increased risk of developing malignancy. The most troublesome symptoms of this disease include neurofibromas, including cutaneous and plexiform neurofibromas. Even though these are benign tumors, they are a heavy burden for patients. They disfigure the body and may cause motor disorders. Until 2020, the only treatment option for neurofibromas was surgical resection, but this was not always possible in every patient. In 2020, the FDA approved the first drug for patients with NF1 and inoperable plexiform neurofibromas - selumetinib. The aim of this study is to discuss the clinical picture of a patient with NF1 and the effects of selumetinib.

**Keywords:** neurofibromas , neurofibromatosis, NF1, selumetinib

## WPROWADZENIE

Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (neurofibromatoza typu 1, NF1, choroba von Recklinghausena) jest najczęściej dziedzicznym zespołem nerwowo-skrórnym [1]. Częstość występowania wynosi około 1 na 3000 żywych urodzeń, niezależnie od płci i pochodzenia etnicznego. Rozpoznanie jest stawiane na podstawie objawów klinicznych według kryteriów określonych przez National Institutes of Health (NIH). Kryteria zostały przedstawione w tabeli 1. Osoby chore na NF żyją o około 15 lat krócej w porównaniu do populacji ogólnej, co jest spowodowane zwiększoną zachorowalnością na nowotwory złośliwe i zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpieniem zawału serca lub udaru mózgu [2]. Przyczyną choroby jest mutacja w genie supresorowym NF1, zlokalizowanym na chromosomie 17q11.2 [3]. Neurofibromina (cytoplazmatyczne białko kodowane przez gen NF1) poprzez sprzężenie zwrotne ujemne reguluje rodzinę kinaz protoonkogennych Ras. W przypadku mutacji genu NF1 dochodzi do zaburzeń wytwarzania neurofibrominy, a w konsekwencji do niekontrolowanych proliferacji komórek. Doprowadza to do zwiększonego występowania nieprawidłowości w obrębie skóry, tkanki podskórnej, narządu wzroku oraz układów: ruchu, pokarmowego, sercowo-naczyniowego i ośrodkowego układu nerwowego. Najbardziej zagrażające życiu chorego powikłania wynikają ze zwiększonego zachorowania na nowotwory złośliwe- szczególnie na mięsaki tkanek miękkich [4].

## PODŁOŻE GENETYCZNE

Przyczyną nerwiakowłókniakowatości typu 1 jest mutacja w obrębie genu NF1 (zlokalizowanego na chromosomie 17q11.2 i składającego się z 60 egzonów). Gen jest dziedziczony autosomalnie dominująco. Wszyscy chorzy są heterozygotyczni pod kątem występowania mutacji NF1, ponieważ homozygotyczność jest letalna dla płodów [5]. 50% przypadków mutacji nie ma jednak charakteru rodzinnego. Możliwych jest wiele wariantów zmian w obrębie genu NF1: od całkowitych delecji genu, po rearanżacje chromosomowe zaburzające gen, mniejsze delecje lub insercje zasad, substytucje aminokwasów czy mutacje w splicingu. Dla niektórych mutacji ustalono korelacje genotyp-fenotyp: u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby występuje delecja całego genu (mikrodelecja 17q11.2), a u chorych z łagodną postacią choroby zazwyczaj występuje mozaika genetyczna. Mutacje w miejscu splicingu (często występujące; prowadzące



do przedwczesnej terminacji translacji) są powiązane z większym prawdopodobieństwem występowania guzów kręgosłupa [6,7,8,9].

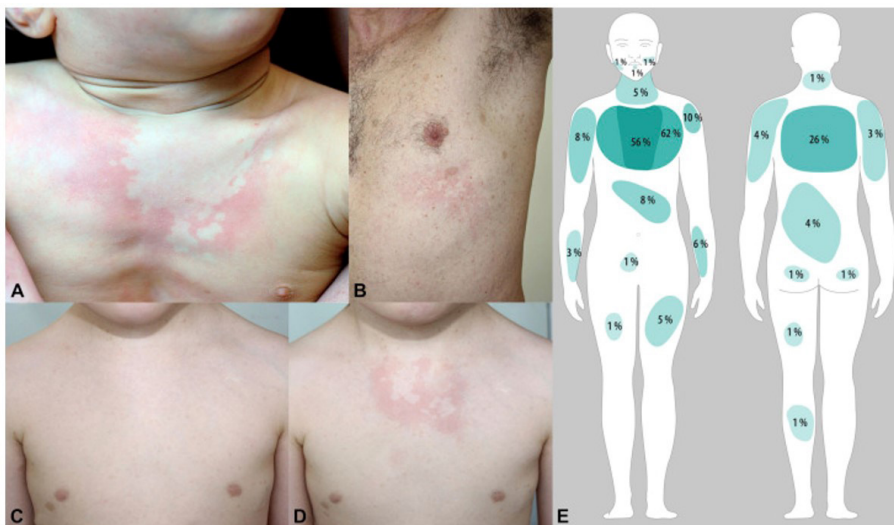
## DIAGNOSTYKA PACJENTÓW Z NEUROFIBROMATOZĄ TYPU 1

NF1 jest diagnozowane na podstawie objawów klinicznych według kryteriów określonych w 1988 r. przez National Institutes of Health (NIH) [10]. Do rozpoznania NF1 konieczne jest stwierdzenie u chorego występowania przynajmniej dwóch objawów klinicznych spośród przedstawionych w tabeli 1 [11]. NF1 ma charakter postępujący. Część objawów ujawnia się w określonych momentach, niektóre z nich nasilają się z wiekiem pacjenta [12]. Uważa się, że kryteria diagnostyczne NIH powinny zostać zrewidowane- część objawów pojawia się w późniejszym wieku pacjenta, co opóźnia postawienie diagnozy u młodszych dzieci, które mogłyby zostać zdiagnozowane na podstawie zauważalnych cech klinicznych nieznanych jeszcze w czasie konferencji konsensusowej NIH (np. zmian naczyńwki, obecności znamienia bladego). Obecne standardy umożliwiają rozpoznanie NF1 około 4 roku życia. Połowa dzieci z NF1 poniżej drugiego roku życia spełnia tylko jednego kryterium NIH. W tej samej grupie wiekowej u większości dzieci można stwierdzić występowanie żółtakoziarniniaka młodzieńczego (łac. *juvenile xanthogranuloma* – JXG) i znamienia bladego (łac. *nevus anemicus*). Zmiany te są zauważalne u 80% chorych niespełniających kryteriów rozpoznania NIH. Nowe kryteria mogłyby uwzględnić również dostępność badań molekularnych w kierunku patogennych wariantów NF1. Badania genetyczne zalecane są na razie tylko u pacjentów, u których spośród kryteriów diagnostycznych NF1 stwierdza się występowanie jedynie plam *café-au-lait* [13-18].

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne neurofibromatozy typu 1 [14]

Do rozpoznania choroby konieczne jest stwierdzenie u chorego występowania dwóch lub więcej z poniższych objawów:	
1	6 lub więcej plam <i>café au lait</i> : -wielkości 1,5 cm lub większych u chorych po okresie pokwitania -wielkości 0,5 cm lub większych u chorych przed okresem pokwitania
2	2 lub więcej newiakowłókniaków lub 1 nerwiakowłókniak splotowaty
3	Pięgi w okolicy pach i pachwin
4	Glejak nerwu wzrokowego

5	2 lub więcej guzków Lischa
6	Charakterystyczne zmiany patologiczne w obrębie układu kostnego: -dysplazja kości klinowej i/lub ściętnienie warstwy korowej -dysplazja kości długich z wytworzeniem lub bez stawów rzekomych
7	Krewny pierwszego stopnia z NF1



Rycina 1. *Nevus anemicus* (NA) związany z NF1. **A:** NA na przedniej stronie klatki piersiowej i szyi u 2-letniego chłopca charakteryzującego się nieregularnymi białymi plamkami anemicznymi z nieregularnymi brzegami kontrastującymi z reaktywnym rumieniem wywołanym pocieraniem szpatułką do języka. **B:** podsutkowe NA u 38-letniego mężczyzny ujawnione po pocieraniu skóry. **C i D:** NA ledwo widoczne w przedniej części klatki piersiowej (**C**) NA staje się wyraźne po pocieraniu skóry szpatułką do języka (**D**). **E:** Podsumowanie wszystkich lokalizacji NA [19]

## OBRAZ KLINICZNY

Obraz kliniczny pacjentów chorych na NF1 jest bardzo zróżnicowany. Niektórzy chorzy wykazują łagodne objawy, podczas gdy pozostali pacjenci mają bardzo zaawansowane zmiany [20]. W tabeli 2 zostały zebrane najczęstsze objawy kliniczne występujące u chorych, a także wiek, w jakim dany objaw można przeobrazić zaobserwować.

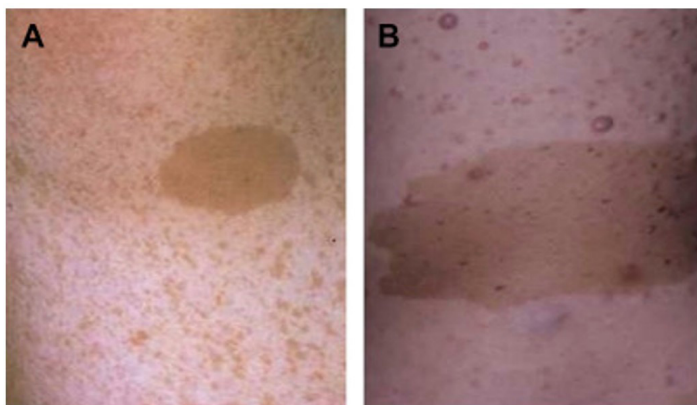
Tabela 2. Częstotliwość i wiek wystąpienia głównych objawów klinicznych NF1 [21]

Objawy kliniczne	Częstość (%)	Wiek wystąpienia objawu
<b>Plamy <i>café-au-lait</i></b>	powyżej 99	od urodzenia do 12 r.ż.
<b>Piegi w fałdach skórnych</b>	85	od 3 r.ż. do okresu dorastania
<b>Guzki Lischa</b>	90-95	od 3 r.ż.
<b>Nerwiakowłókniaki skórne</b>	powyżej 99	od 7 r.ż. (częściej w okresie dorastania)
<b>Nerwiakowłókniaki splotopodobne</b>	u 30% widoczne w badaniu klinicznym, u 50% badaniach obrazowych	od urodzenia
<b>Szpecące nerwiakowłókniaki splotowate twarzy</b>	3-5	od urodzenia do 5 r.ż.
<b>Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych</b>	2-5	5-75 r.ż.
<b>Skolioza</b>	10	od urodzenia
<b>Skolioza wymagająca operacji</b>	5	od urodzenia do 18 r.ż.
<b>Staw rzekomy kości piszczelowej</b>	2	od urodzenia do 3 r.ż.
<b>Zwężenie tętnicy nerkowej</b>	2	przez całe życie chorego
<b>Phaeochromocytoma</b>	2	powyżej 10 r.ż.
<b>Poważne upośledzenie funkcji poznawczych (IQ&lt;70)</b>	4-8	od urodzenia
<b>Problemy w nauce</b>	30-60	od urodzenia
<b>Padaczka</b>	6-7	przez całe życie chorego
<b>Glejak drogi wzrokowej</b>	15 (tylko 5% z objawami)	od urodzenia do 7 r.ż.
<b>Glejaki mózgu</b>	2-3	przez całe życie chorego
<b>Dysplazja skrzydeł kości klinowych</b>	poniżej 1	zmian wrodzona
<b>Zwężenie wodociągu Sylwiusza</b>	1,5	przez całe życie chorego

### Plamy *café au lait* i piegi

Pierwszym zauważalnym objawem u chorych na NF1 są plamy typu kawa z mlekiem (fran. *café-au-lait*- CALM). Plamy są gładkie, wyraźnie oddzielone od otoczenia, mają jednolite (zazwyczaj w odcieniach jasnego brązu) zabarwienie. Można je już wykryć u noworodków, gdzie najczęściej pojawiają

się w okolicach pieluszki. Przeważnie są nieobecne na skórze głowy, brwiach, dłoniach i podeszwach stóp. Wraz z wiekiem pacjenta rośnie ich liczba i zwiększa się ich rozmiar. U chorych na NF1 obserwuje się również zwiększone występowanie piegów. Zazwyczaj mają poniżej 5 mm i są obecne w okolicy pachowej, pachwinowej, na szyi i pod piersiami u kobiet. CALM i piegi nie mają potencjału złośliwego [2,4,20,22-25].



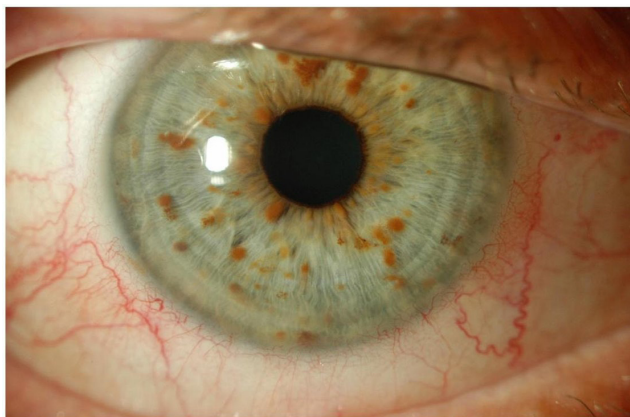
Rycina 2. Z lewej strony (A) plamka typu *café-au-lait* w okolicy pachowej w otoczeniu piegów. Z prawej strony (B) plamka typu *café-au-lait* z nerwiakowłókniami skóry [26]

### **Guzki Lischa**

Najbardziej charakterystycznym objawem w NF1 są guzki Lischa (LN)-żółtawo-brązowe hamartoma melanocytowe w kształcie kopuły obecne na powierzchni tęczówki. Ich średnica wynosi od 1 do 2 mm. Zazwyczaj nie są pojedyncze i występują obustronnie. LN rozpoznaje się u 90–100% dorosłych chorych na NF1. Wraz z wiekiem chorego dochodzi do zwiększenia ich rozmiaru i liczby. Zazwyczaj nie powodują zaburzeń widzenia i nie wymagają leczenia [27,28].

### **Zaburzenia układu kostnego**

Typowe anomalie szkieletowe w NF1 obejmują skoliozę, dysplazję skrzydeł kości klinowej, wrodzoną dysplazję kości piszczelowej i osteopenię. Zmniejszony poziom witaminy D3 koreluje ze zwiększonym ryzykiem złamań: u dzieci jest 3,4-razy wyższe, u dorosłych powyżej 41 r.ż. jest 5,2-razy wyższe niż w populacji ogólnej [30,31,32].



Rycina 3. Zdjęcie wykonane w lampie szczelinowej przedstawiające liczne guzki Lisch [23]

### **Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego**

Zebrane wyniki badań echokardiograficznych sugerują, że 27% chorych na neurofibromatozę typu 1 ma nieprawidłowości sercowo-naczyniowe. Najczęściej spotykane jest zwężenie tętnic nerkowych (manifestujące się nadciśnieniem tętniczym), zwężenie tętnic mózgowych, koarktacja aorty i malformacje tętniczo-żylnie [18,33,34].

### **Glejaki drogi wzrokowej**

Guzem najczęściej spotykanym w przypadku NF1 jest glejak drogi wzrokowej, tzw. gwiazdziak włosowaty. Zajmuje nerwy wzrokowe i/lub skrzyżowanie nerwów wzrokowych, prowadząc do ubytków w polu widzenia. Charakteryzuje się powolnym wzrostem i rzadko przybiera agresywną formę. Może nie dawać żadnych objawów. Występuje u około 15-20% chorych, z których leczenia operacyjnego wymaga tylko jedna trzecia pacjentów [35].

### **Nerwiakowłókniaki**

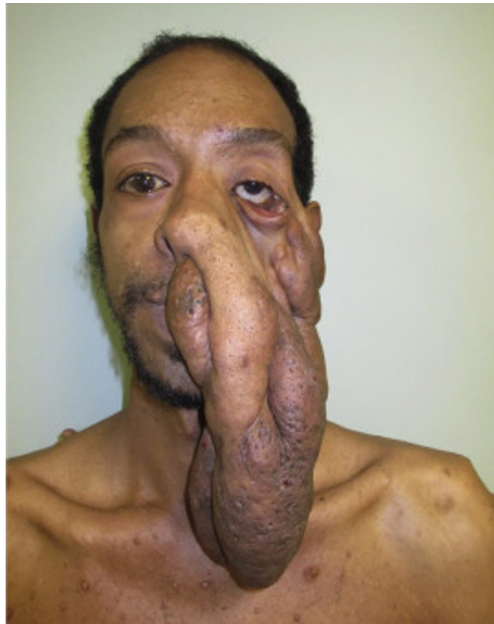
Nerwiakowłókniaki są łagodnymi nowotworami tkanek miękkich. Powstają z komórek Schwanna i występują na nerwach obwodowych. Wyróżnia się cztery typy nerwiakowłókniaków: skórne, podskórne, głębokie guzkowe i splotowate. Nerwiakowłókniaki- obok plam *café-au-lait* – są najczęściej występującym objawem NF1 [36,37].

### Nerwiakowłókniaki skórne (cNF)

Nerwiakowłókniaki skórne to miękkie, kopulaste guzki w kolorze skóry. Ich średnica wynosi od 1 do 2 cm. U większości pacjentów pojawiają się w okresie dojrzewania. Wraz z wiekiem pacjenta zwiększa się ich liczba i rozmiar [38]. U chorych wiążą się z pogorszeniem jakości życia, zaburzeniami czucia i oszpecceniem [39].

### Nerwiakowłókniaki splotowate (PN)

Nerwiakowłókniaki splotowate należą do łagodnych zmian i obejmują duże nerwy, spłoty, korzenie rdzenia kręgowego, nerwy współczulne lub małe obwodowe włókna nerwowe [38]. Mogą powodować ból, zeszpecenie, deficyty neurologiczne, ograniczenia ruchów kończyn, ucisk na narządy wewnętrzne (w tym górne i dolne drogi oddechowe) oraz naczynia krwionośne [40,41]. PN są wykrywalne u około 50% chorych na NF. Ze względu na ich wewnętrzne umiejscowienie mogą być niezauważalne w zwykłym badaniu przedmiotowym, natomiast są widoczne w badaniu przy użyciu rezonansu magnetycznego (MRI) [42]. PN, w odróżnieniu od cNF, mogą ulec złośliwieniu do złośliwych guzów osłonek nerwów obwodowych (MPNST) [38].



Rycina 4. Skrajny przykład zwisających nerwiakowłókniaków splotowatych [43]

## ZWIĘKSZONE RYZYKO WYSTĄPIENIA NOWOTWORÓW U PACJENTÓW Z NF1

Poważnym powikłaniem NF1 są złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych (MPNST) - stanowią najczęściej występujące nowotwory złośliwe związane z neurofibromatozą typu 1. W porównaniu do ogółu społeczeństwa MPNST u chorych na NF1 pojawiają się zwykle we wcześniejszym wieku i wiążą się z mniej korzystnymi rokowaniami. Prawie wszystkie MPNST rozwijają się w istniejących wcześniej rozlanych lub guzkowych PN. W przypadku zezłośliwienia zmiany pacjent może zaobserwować szybki wzrost guza i odczuwać uporczywy ból (niewystępujący wcześniej lub jako zaostrzenie już istniejącego). W badaniu MRI można uwidocznnić zmianę tekstury guza.

Zwiększona zachorowalność u chorych na NF1 występuje również w przypadku glejaków drogi wzrokowej, nowotworów mózgu, raka piersi, młodzieńczej białaczki mielomonocytovej (JMML), guzów chromochłonnych, guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego, przyzwojaków czy mięśniakomięsaków prążkowanokomórkowych [42,44,45].

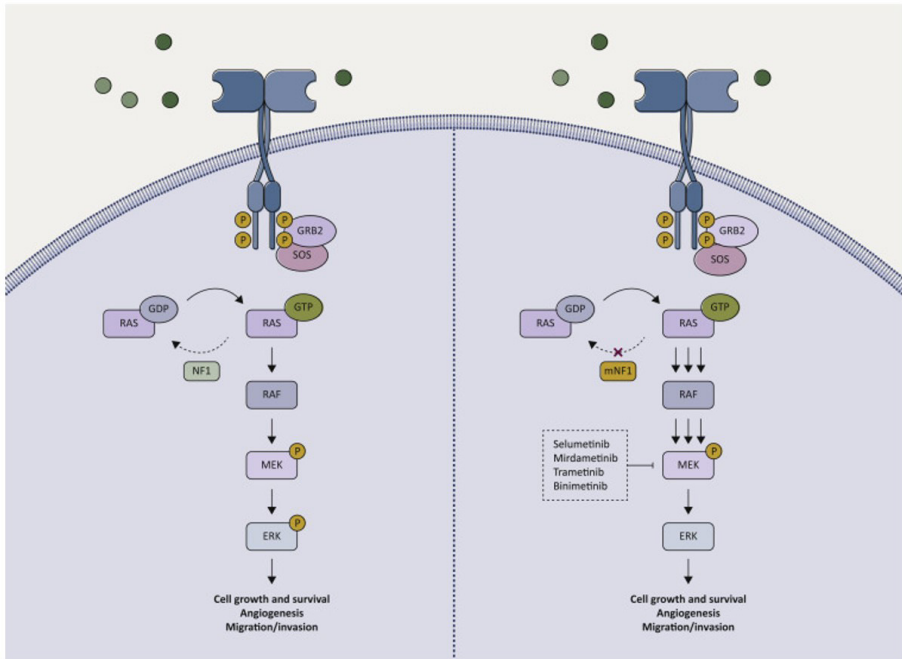
### LECZENIE NF

Leczenie pacjentów chorych na NF1 koncentruje się na łagodzeniu objawów wywołanych przez nerwiakowłókniaki spotowate. Do 2020 r. jedyną metodą leczenia PN było wycięcie chirurgiczne jak największej ilości guzów, przy czym większość PN nie można poddać całkowitej resekcji. Wynika to z ich bliskiego umiejscowienia ważnych struktur- np. resekcja nerwiakowłókniaków obejmujących nerwy ruchowe może skutkować niepełnosprawnością. W 2016 r. opublikowano pierwsze obiecujące badanie z użyciem inhibitora MAPK/kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (MEK) [46-49].

### SZLAK RAS/MAPK

Szlak RAS/MAPK (ryc. 5) jest ciągiem reakcji fosforylacji kolejnych białek (Ras-Raf-MEK-ERK). Ta kaskada reakcji jest jedną z najlepiej zbadanych szlaków przekazywania sygnału ze środowiska komórki do jądra komórkowego. Czynniki wzrostu, hormony i cytokiny doprowadzają do fosforylacji błonowego receptora o aktywności kinazy tyrozynowej (RTK). Receptor wiąże się z kilkoma różnymi białkami, które przekazują sygnał na białko z rodziny RAS (ang. *rat*

*sarcoma*). Białko RAS ulega związaniu z GTP i aktywacji, pobudzając aktywność kinazy białkowej RAF. Kinaza RAF fosforyluje i aktywuje MEK (MEK 1 i 2). MEK jest kinazą serynowo-tyrozynowo-treoninową, która fosforyluje i aktywuje kinazę białkową ERK, co prowadzi do uruchomienia transkrypcji genów związanych z procesami wzrostu, podziału i różnicowania się komórek. RAF i ERK (znane również jako MAPK) należą do kinaz białkowych serynowo-treoninowych [49,50,51].



Rycina 5. Wewnątrzkomórkowy szlak sygnalizacji nowotworowej neurofibrominy i mechanizm działania inhibitorów MEK [49]

## ROLA NEUROFIBROMINY

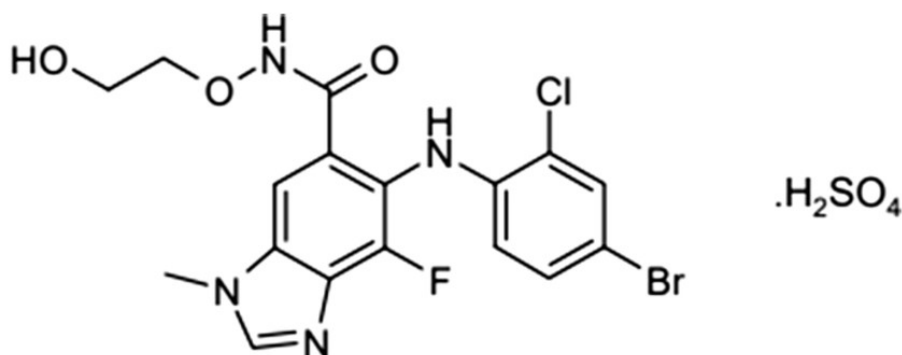
Neurofibromina to białko należące do rodziny białek aktywujących hydrolazę guanozynotrifosforanu (GTP-azy; ang. *guanine nucleotide activating protein-GAP*). Rolą GAP jest stymulacja wewnętrznej aktywności GTP-azy w rodzinie białek RAS-p21. Neurofibromina pobudza niską wewnętrzną aktywność GTP-azy białek RAS, stymulując konwersję aktywnego RAS-GTP do jego nieaktywnego stanu RAS-GDP [18,52]. Mutacje genu NF1 powodujące zaburzenia funkcjonowania neurofibrominy, zwiększają aktywność RAS, promując aktywację



dalszego ciągu reakcji MEK/ERK. W konsekwencji dochodzi do nadmiernej proliferacji komórek i rozwoju NF1 [53,54].

## SELUMETYNIB

Selumetynib jest selektywnym inhibitorem kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK): MEK1 i MEK2. Lek podawany jest doustnie. Jego działanie w szlaku RAS/MAPK zostało przedstawione na rycinie 5. Selumetynib blokuje aktywność MEK i hamuje wzrost linii komórkowych aktywowanych szlakiem RAF-MEK-ERK. W konsekwencji dochodzi do zahamowania aktywności proliferacyjnej komórek i wzrostu PN [54,55].



Rycina 6. Struktura chemiczna siarczan selumetynybu [54]

## Skuteczność

Skuteczność leku oceniano w 1 podgrupie otwartego, wieloośrodkowego badania II fazy z jedną grupą terapeutyczną (SPRINT). W badaniu uczestniczyło 50 dzieci i młodzieży z NF1 i nieoperacyjnym PN, powodującym znaczne powikłania. Nieoperacyjny PN zdefiniowano jako PN, którego nie można całkowicie usunąć operacyjnie bez istotnego ryzyka powikłań z powodu objęcia lub bliskiej odległości do najważniejszych narządów, inwazyjności lub silnego unaczynienia PN. Pacjentów nie kwalifikowano do wzięcia udziału w badaniu w przypadku występowania u nich następujących toksyczności ocznych: jakiegokolwiek obecnej lub przeszłej centralnej surowiczej retinopatii (CSR), obecnej lub przebytej niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO), znanego ciśnienia wewnątrzgałkowego > 21 mmHg (lub górnej granicy normy skorygowanej o wiek) lub niekontrolowanej jaskry. Uczestnicy otrzymywali dawkę 25 mg/m<sup>2</sup> (p.c.) dwa razy

na dobę przez 28 dni (1 cykl leczenia) w schemacie podawania ciągłego. Leczenie kończono w przypadku wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub progresji PN, a także, jeśli pacjent przestał odnosić jakiegokolwiek korzyści kliniczne lub jeśli taka była decyzja osób odpowiedzialnych za przeprowadzane badanie.

Odsetek odpowiedzi ze strony docelowego PN (wykazującego istotne objawy kliniczne lub powikłania), oceniano na podstawie analizy centralnego odczytu wyników wolumetrycznego badania MRI według kryteriów oceny odpowiedzi w nerwiakowłókniałości i schwannomatozie (ang. *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis, REiNS*). Odpowiedź ze strony PN oceniano w badaniu początkowym i w trakcie leczenia po każdym 4 cyklach przez 2 lata, a następnie po 6 cyklach. 84% pacjentów nie wykazało progresji PN po 3 latach, a u 68% pacjentów z objawami (spośród 50 chorych) wystąpiła częściowa odpowiedź, przy medianie zmiany objętości guza wynoszącej 27,9% (w porównaniu z wartością wyjściową). Nie stwierdzono żadnej całkowitej odpowiedzi. Według raportów pacjentów i ich rodziców, które oceniały ból, zakres ruchu, wygląd oraz jakość życia, zaobserwowano istotną klinicznie poprawę [55].

### **Możliwe działania niepożądane**

U dzieci po przyjęciu selumetynibu obserwowano głównie łagodne i odwracalne działania niepożądane. Stwierdzono bezobjawowe zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), wysypkę trądzikopodobną lub plamisto-grudkową, zanokcię i zaburzenia ze strony układu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty) [56]. Stwierdzono również poważne działania niepożądane: niewydolność serca (objawiającą się zmniejszeniem frakcji wyrzutowej) i toksyczność oczną (ostre i przewlekłe uszkodzenie oka). Z tego względu przed rozpoczęciem stosowania leku oraz regularnie w trakcie leczenia pacjentów należy poddawać badaniom kardiologicznym i okulistycznym [55]. Działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku mogą wystąpić wiele lat po rozpoczęciu leczenia, dlatego konieczne jest monitorowanie pacjentów przez cały okres stosowania leku [57].

### **Stanowisko Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) i Europejskiej Agencji Leków (EMA)**

W 2020 r. selumetynib został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do leczenia dzieci w wieku 2 lat i starszych z NF1

i objawowymi, nieoperacyjnymi PN. Lek otrzymał oznaczenie leku przyspieszonego, leku sierocego (lek, który nie jest produkowany przez przemysł farmaceutyczny z przyczyn ekonomicznych, ale jest wytwarzany w celu zaspokojenia potrzeb zdrowia publicznego; tytuł ma zachęcać do opracowywania leków na rzadkie choroby) i „terapii przełomowej” [56,57,58]. W Europie lek został dopuszczony warunkowo u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z NF1- oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści z jego stosowania, a Europejska Agencja Leków zobowiązała się co najmniej raz do roku dokonać przeglądu nowych informacji o jego działaniu i w razie konieczności zaktualizować charakterystykę produktu leczniczego [59].

## **SYTUACJA PACJENTÓW Z NEUROFIBROMATOZĄ TYPU 1 W POLSCE**

W Polsce funkcjonuje Centrum Koordynowanej Opieki Medycznej (CMOK) NF/RAS, dzięki czemu chorym na neurofibromatozę typu 1 jest świadczona opieka medyczna przez wykwalifikowanych specjalistów z zakresu NF1. Pacjent raz do roku ma planową wizytę, podczas której ma wykonywane indywidualnie dobrane badania uwzględniające jego stan zdrowia i wiek. Na podstawie uzyskanych wyników, podejmowane są decyzje odnośnie do dalszego leczenia. Gdyby pacjenta zaniepokoiłyby jakieś zaobserwowane u siebie objawy, które wystąpiłyby pomiędzy wizytami kontrolnymi, może skontaktować się z CMOK, by uzyskać odpowiednią pomoc. Obecnie ten system pilotażowy jest dostępny dla pacjentów z NF1 poniżej 30 r. ż. i ma trwać do końca 2024 roku. W programie biorą udział ośrodki: Szpital Uniwersytecki Nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie oraz Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. prof. dr. Stanisława Popowskiego w Olsztynie [60,61].

W 2024 r. wpisano selumetinib na listę leków refundowanych z możliwością zastosowania w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakówłókninaków splotowych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 [62].

## PODSUMOWANIE

Pojawienie się selumetynibu dla pacjentów z neurofibromatozą typu 1 jest pierwszym i dużym sukcesem w leczeniu tej choroby. Pomimo, że nerwiakowłókniaki należą do łagodnych zmian nowotworowych, wiążą się z przykrymi dla chorego konsekwencjami, do których należy przede wszystkim oszczędnie i zaburzenia motoryczne wynikające z lokalizacji guza i jego ucisku na sąsiednie struktury.

Skuteczność leku została potwierdzona klinicznie, jednak u żadnego pacjenta uczestniczącego w badaniu nie doszło do całkowitej odpowiedzi PN na leczenie. Lek powoduje głównie łagodne objawy niepożądane. Dzięki przeprowadzaniu regularnych badań kardiologicznych i okulistycznych u pacjentów stosujących selumetynib można wcześniej wykryć ewentualne ciężkie objawy niepożądane. Ważne jest, aby leczenie NF1 odbywało się pod kontrolą wykwalifikowanego specjalisty w tej dziedzinie. Długotrwałe skutki stosowania leku nie są jeszcze do końca poznane, dlatego pacjentów podczas leczenia należy stale monitorować. Konieczne są dalsze badania nad bezpieczeństwem stosowania selumetynibu u pacjentów z neurofibromatozą typu 1. Dotychczas przeprowadzone badania wykazują, że jest to lek bezpieczny.

## REFERENCJE

- [1] Steen, C. J.; Schwartz, R. A. Neurofibromatosis type 1. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, 2004, 139.4: 291-293.
- [2] Hirbe AC, Gutmann DH: Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014; 13: 834–43.
- [3] Viskochil, David, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell*, 1990, 62.1: 187-192.
- [4] Sałamacha M, Koseła H, Falkowski S, Cybulska-Stopa B, Nowecki ZI, Rutkowski P. Zespół von Recklinghausena (Neurofibromatoza typu 1)- najczęstszy uwarunkowany genetycznie zespół prowadzący do powstawania mięsaków tkanek miękkich. *Nowotwory Journal of Oncology*. 2011;61(1):43.
- [5] Upadhyaya M, Osborn MJ, Maynard J i wsp. Mutational and functional analysis of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Hum Genet* 1997; 99: 88-92.

- [6] Cichowski K, Jacks T. NF1 Tumor Suppressor Gene Function. *Cell*. 2001; 104(4): 593–604.
- [7] Mautner V-F, Lindenau M, Kaufmann D: Klinik und Genetik der Neurofibromatose. *Dtsch Arztebl* 1995; 92: A1759–64.
- [8] Agaimy A, Vassos N, Croner RS: Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen’s disease): clinicopathological spectrum with pathogenetic considerations. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 852–62.
- [9] Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH: Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol* 1997; 41: 143–9.
- [10] Karwacki MW, Wysocki M, Jatczak-Gaca A, et al. Polski standard medycznej opieki koordynowanej dla dzieci z neurofibromatozami. *Przegląd Pediatryczny*. 2019; 48(3): 152–172.
- [11] Boyd KP, Korf BR, Theos AJ. Neurofibromatosis type 1. *Am Acad Dermatol* 2009; 61: 1-14; quiz 15-6.
- [12] Tonggard JH. Clinical Manifestations and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2006; 13(1):2-7.
- [13] Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, Stevenson DA, Yohay K (2018) Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the american college of medical genetics and genomics (ACMG). *Genet Med* 20(7):671–682.
- [14] DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*. 2000; 105(3 Pt 1): 608–614.
- [15] Parrozzani R, Clementi M, Frizziero L, et al. In Vivo Detection of Choroidal Abnormalities Related to NF1: Feasibility and Comparison With Standard NIH Diagnostic Criteria in Pediatric Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56(10): 6036–6042.
- [16] Tadini G, Milani D, Menni F, et al. Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria? *Eur J Intern Med*. 2014; 25(6): 506–510.

- [17] Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, et al. NF France Network. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15(1): 37
- [18] Rutkowski P, Raciborska A, Szumera-Ciećkiewicz A, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Mięsakowej w odniesieniu do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz kontroli u chorych na neurofibromatozę typu 1 (NF1) oraz związanego z nią złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory.* 2022;7(2):116-139.
- [19] Marque M, Roubertie A, Jausset A, et al. Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: a potential new diagnostic criterion. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):768-775.
- [20] Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007; 44(2): 81–88.
- [21] Karwacki MW, Wysocki M, Jatzak-Gaca A, et al. Polski standard medycznej opieki koordynowanej dla dzieci z neurofibromatozami. *Przegląd Pediatryczny.* 2019; 48(3): 152–172.
- [22] Ruggieri M., Upadhyaya M., Di Rocco C., Gabriele A., Pascual-Castroviejo I.: Neurofibromatosis type 1 and related disorders. [w:] *Neurocutaneous disorders phacomatoses and hamartomatic syndromes.* M. Ruggieri, I. Pascual-Castroviejo, C. Di Rocco (red.). Springer, Wien, NewYork 2008, 51-152
- [23] Karaconji T, Whist E, Jamieson RV, Flaherty MP, Grigg JRB. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2019 Jan-Feb;8(1):62-72.
- [24] Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med.* 1981;305:1617-1627.
- [25] Abdolrahimzadeh B, Piraino DC, Albanese G, et al. Neurofibromatosis: an update of ophthalmic characteristics and applications of optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:851-860
- [26] Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am.* 2019;103(6):1035-1054.

- [27] Maharaj A, Singh VR, Lalchan SA. Lisch and the Importance of His Nodules. *West Indian Med J*. 2014 Dec;63(7):799-802.
- [28] Senthilkumar VA, Tripathy K. Lisch Nodules. 2023 Aug 25. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32491492.
- [29] Lubs ML, Bauer MS, Formas ME, Djokic B. Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. *N Engl J Med*. 1991 May 02;324(18):1264-6.
- [30] Farschtschi S, Mautner VF, Lawson McLean AC, Schulz A, Friedrich R, Rosahl SK: The neurofibromatoses. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 354–60.
- [31] Tucker T, Schnabel C, Hartmann M, Friedrich RE, Frieling I, Kruse HP, Mautner VF, Friedman JM. Bone health and fracture rate in individuals with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet*. 2009 Apr;46(4):259-65.
- [32] Samii M, Matthies C: Management of 1 000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): hearing function in 1 000 tumor resections. *Neurosurgery* 1997; 40: 248–60.
- [33] Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med*. 2002; 4(3): 105–111
- [34] Rea D, Brandsema JF, Armstrong D, et al. Cerebral arteriopathy in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*. 2009; 124(3): e476–e483
- [35] Tarasiuk J, Kułakowska A, Drozdowski W. Współwystępowanie nerwiakowłókniakowatości typu 1. i glejaka skrzyżowania nerwów wzrokowych – opis przypadku. *Aktualności Neurologiczne - Current Neurology*. 2010;10(1).
- [36] Hajdu SI. Peripheral nerve sheath tumors. Histogenesis, classification, and prognosis. *Cancer*. 1993;72:3549-3552.
- [37] Woodruff J.M.: Pathology of tumours of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1999, 89, 23-30.
- [38] Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y: Natural course and characteristics of cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Dermatol* 2018; 45: 53–57.

- [39] Blakeley JO, Wolkenstein P, Widemann BC, Lee J, Le LQ, Jackson R, et al. Creating a comprehensive research strategy for cutaneous neurofibromas. *Neurology*. 2018;91.
- [40] Yokogawa Y, Suzuki T, Suzuki H, Nemoto R, Shimizu H, Ueda T, Uchihara D, Okubo Y, Ichii O, Tai M, Ejiri Y, Harada M. Neurofibromatosis Type 1 with a Giant Diffuse Plexiform Neurofibroma Invading the Liver. *Intern Med*. 2023 Oct 15;62(20):2971-2975.
- [41] N. P. Hirsch, A. Murphy, J. J. Radcliffe, Neurofibromatosis: clinical presentations and anaesthetic implications, *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 86, Issue 4, 1 April 2001, Pages 555–564.
- [42] Friedman JM. Neurofibromatosis 1. 1998 Oct 2 [Updated 2022 Apr 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
- [43] Wilson BN, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Neurofibromatosis type 1: New developments in genetics and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jun;84(6):1667-1676.
- [44] Martin E, Coert JH, Flucke UE, Slooff WM, van de Sande MAJ, van Noesel MM, Grünhagen DJ, Wijnen MHWA, Verhoef C. Neurofibromatosis-associated malignant peripheral nerve sheath tumors in children have a worse prognosis: a nationwide cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67:e28138.
- [45] Sharma MR, Puj KS, Salunke AA, Pandya SJ, Gandhi JS, Parikh AR. Malignant peripheral nerve sheath tumor with analysis of various prognostic factors: a single-institutional experience. *J Cancer Res Ther*. 2021;17:106–13.
- [46] Solares I, Viñal D, Morales-Conejo M, Rodriguez-Salas N, Feliu J. Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas: a comprehensive review. *ESMO Open*. 2021;6(4):100223.
- [47] RATNER, Nancy; MILLER, Shyra J. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nature Reviews Cancer*, 2015, 15.5: 290-301.



- [48] Tonsgard JH, Yamini B, Frim DM. Chapter 48 - Surgical Management of Neurofibromatosis Types 1 and 2. In: Quiñones-Hinojosa A, ed. Schmidek and Sweet Operative Neurosurgical Techniques (Sixth Edition). Sixth Edition. W.B. Saunders; 2012:581-587.
- [49] Solares, D. Viñal, M. Morales-Conejo, N. Rodriguez-Salas, J. Feliu. Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas: a comprehensive review, Vol 6, I 4, (2021),100223,2059-7029, ESMO Open./Solares I, Viñal D, Morales-Conejo M, Rodriguez-Salas N, Feliu J. Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas: a comprehensive review. ESMO Open. 2021 Aug;6(4):100223
- [50] Bartnik E, Fiedorowicz M, Czarnecka AM. Mechanizmy oporności na leczenie czerniaka inhibitorami BRAF i MEK. Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory. 2019;4(3-4):168-176.
- [51] Bezniakow N, Gos M, Obersztyn E. The RASopathies as an example of RAS/MAPK pathway disturbances – clinical presentation and molecular pathogenesis of selected syndromes. Dev Period Med. 2014; 18: 285–296.
- [52] Philpott C, Tovell H, Frayling I, et al. The NF1 somatic mutational landscape in sporadic human cancers. Human Genomics. 2017; 11(1),
- [53] UTMANN, David H., et al. Optimizing biologically targeted clinical trials for neurofibromatosis. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2013, 22.4: 443-462.
- [54] Baldo, F., Grasso, A.G., Cortellazzo Wiel, L. et al. Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Prospective Case Series with Emphasis on Side Effects. *Pediatr Drugs* 22, 417–423 (2020).
- [55] European Medicines Agency. (2023). Koselugo (selumetyynib) - Charakterystyka Produktu Leczniczego [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210617151846/anx\\_151846\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210617151846/anx_151846_pl.pdf)
- [56] <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selumetinib-neurofibromatosis-type-1-symptomatic-inoperable-plexiform-neurofibromas>

- [57] <https://www.orpha.net/pl/other-information/about-orphan-drugs>
- [58] Gross AM, Dombi E, Wolters PL, et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. *Neuro-Oncology*. 2023;25(10):1883-1894.
- [59] Agencja Ochrony Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2022). Koselugo (selumetinib) we wskazaniu: leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1). [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPO RTY/2022/Koselugo\\_13\\_2022\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPO RTY/2022/Koselugo_13_2022_BIP.pdf)
- [60] <https://onkologia-dziecieca.pl/aktualnosci/news/id/4405-przelomowa-terapia-w-neurofibromatozie-typu-1-szansa-dla-chorych-z-ciezkimi-objawami-choroby>
- [61] Ministerstwo Zdrowia. (2020). Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 czerwca 2020 r. w sprawie programu pilotażowego w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami. *Dziennik Ustaw*, poz. 1050.
- [62] <https://www.zwrotnikraka.pl/nowa-lista-lekow-refundowanych/>

# ANTYDEPRESANT W SPRAYU – ESKETAMINA PODAWANA DONOSOWO JAKO NOWA PERSPEKTYWA WALKI Z DEPRESJĄ OPORNĄ NA LECZENIE

Martyna Szlenk<sup>1</sup>, Patryk Walocha<sup>1</sup>, Julia Stachowiak<sup>1</sup>, Michał Wilk<sup>1</sup>

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Psychiatrii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** Depresja oporna na leczenie (*ang. treatment-resistant depression, TRD*), stanowi jedno z największych wyzwań współczesnej psychiatrii ze względu na trudność jej zdefiniowania, ograniczone i mało efektywne możliwości leczenia, brak dokładnego poznania patomechanizmu oraz złe rokowania dla pacjenta. Obecnie przyjmuje się, że TRD klasyfikujemy, gdy u pacjenta nie dojdzie do redukcji nasilenia większej niż 25% po zastosowaniu dwóch różnych terapii lekowych. Zalecenia dotyczące dalszego postępowania nie są spójne, rekomendując modyfikacje terapii lekami przeciwdepresyjnymi, terapie neurostymulujące oraz psychoterapie, jednakże skuteczność opisanych metod jest niska lub krótkotrwała, a powikłania, zwłaszcza w modyfikowanej farmakoterapii, są liczne. W 2019 roku pojawiła się nowa obiecująca perspektywa leczenia TRD, którą okazał się enancjomer powszechnie używanej w anestezjologii ketaminy. Esketamina podawana donosowo, okazała się zaskakującym rozwiązaniem, zarówno z powodu komfortowej dla pacjenta formy podaży, jak również wysokiej skuteczności, przy względnie wysokim bezpieczeństwie. Przewaga omawianego preparatu kryje się w jego niecałkowicie poznanym mechanizmie wpływającym na układu glutaminergicznego, GABA-ergicznego oraz układ receptorów opioidowych, pozwalający zadziałać na zupełnie innego neurofizjologiczne struktury mózgu, niż standardowe leki przeciwdepresyjne wpływające głównie na układ monoaminergiczny. Celem niniejszej pracy jest przybliżenie problematyki TRD wraz z dokładnym omówieniem skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem esketaminy.

**Słowa kluczowe:** bezpieczeństwo, depresja oporna na leczenie, esketamina, ketamina, skuteczność

**Abstract:** Treatment-resistant depression (TRD), represents one of the greatest challenges in modern psychiatry due to the difficulty of defining it, limited and ineffective treatment options, lack of a thorough understanding of the pathomechanism and poor prognosis for the patient. It is currently accepted that we classify TRD when a patient fails to achieve a reduction in severity of more than 25% after two different drug therapies. Recommendations for further management are inconsistent, recommending modification of antidepressant drug therapy, neurostimulant therapies and psychotherapy; however, the efficacy of the described methods is low or short-lived, and complications, especially in modified pharmacotherapy, are numerous. In 2019, a promising new prospect for the treatment of TRD emerged, which turned out to be an enantiomer of the commonly used anaesthetic ketamine. Intranasally administered esketamine has proved to be a surprising solution, both because of its patient-convenient form of delivery and its high efficacy with relatively good safety. The advantage of this preparation lies in its incompletely understood mechanism affecting the glutamatergic, GABAergic and opioid receptor systems, allowing it to act on completely different neurophysiological brain structures than standard antidepressants affecting mainly the monoaminergic system. The aim of this paper is to provide an overview of TRD with a detailed discussion of the efficacy and safety of esketamine therapy

**Keywords:** efficacy, esketamine, ketamine, safety, treatment-resistant depression,

## WPROWADZENIE

Depresja, a właściwie duże zaburzenia depresyjne (*ang. major depressive disorder, MDD*) stanowią wyniszczającą chorobę psychiczną, charakteryzującą się utrzymywaniem negatywnych myśli i emocji oraz zaburzeniami funkcjonowania poznawczego, nastroju, motywacji czy zachowania [1]. Etiologia depresji jest złożona, składając się na komponentę genetyczną, epigenetyczną i środowiskową wpływające na zaburzenia fizjologiczne i anatomiczne mózgu. Choroba ta dotyczy prawie 350 milionów ludzi na świecie, a co najmniej 17% populacji doświadcza chociaż jednego epizodu depresyjnego w trakcie swojego życia, co wskazuje, jak duże jest znaczenie lepszego zrozumienia mechanizmów modulujących jej przebieg [2,3]. Obecnie podstawą leczenia pierwszego rzutu depresji jest farmakoterapia połączona z psychoterapią, jednakże zaledwie 30% pacjentów osiąga remisję po zastosowaniu konwencjonalnego leczenia środkami ukierunkowanych na mechanizm monoaminowy. Przy zastosowaniu dwóch i większej liczby leków nadal nie uzyskuje się odpowiedzi u 34-46% chorych pacjentów, gdzie występującą depresję określamy jak oporną na leczenie (*ang. treatment-resistant depression, TRD*) [3,4]. Nowa możliwość terapii pojawiła się w 2019 roku, kiedy Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*ang. Food and Drug Administration,*

FDA) zatwierdziła donosowo stosowaną esketaminę jako nowy środek w leczeniu TRD. Esketamina w przeciwieństwie do klasycznych środków monoaminergicznych, bazujących na „hipotezie monoaminowej” rozwoju depresji, jest środkiem glutaminergicznym o szybkim działaniu, pozwalającym uzyskać znacznie wyższe wskaźniki odpowiedzi na leczenie [5,6].

Celem niniejszej pracy jest dokładne przedstawienie problematyki terapii TRD i opisanie możliwości, jakie stwarza stosowanie esketaminy. Natomiast w końcowej części naszej pracy podsumowaliśmy dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności esketaminy, poprzez dokonanie przeglądu literatury biomedycznej. W tym celu przeszukaliśmy biomedyczne bazy danych: Cochrane, PubMed, Embase, Scopus i WebofScience, uwzględniając pracę w języku angielskim opublikowane w okresie od stycznia 2010 roku do kwietnia 2024 roku. Łącznie wykorzystaliśmy 73 prac naukowych pozwalających na stworzenie niniejszej pracy.

## CHARAKTERYSTYKA DEPRESJI OPORNEJ NA LECZENIE

Depresja oporna na leczenie jest stanem niejednorodnym o zmiennym charakterze, wielu potencjalnych mechanizmach i różnorodnym przebiegu. Nie istnieje jedna skonsolidowana definicja oporności na leczenie w przebiegu MDD, co wynika z licznych różnic dotyczących liczby nieskutecznych terapii poszczególnymi lekami (od  $\geq 1$  do  $\geq 3$ ), klas stosowanych leków (tej samej grupy lub różnych), adekwatności dawkowania, przestrzegania zaleceń i średniego czasu trwania terapii [7]. Wyniki Europejskiej Grupy Badań nad Depresją Oporną, podają definicję braku odpowiedzi na leczenie jako całkowity wynik skali MADRS  $\geq 22\%$  i  $< 50\%$  zmniejszenia całkowitego wyniku po zastosowaniu jednego odpowiedniego leczenia przeciwdepresyjnego. Z kolei oporność to brak odpowiedzi na stosowane co najmniej dwie kolejne terapie lekami przeciwdepresyjnymi [8]. Nowsza i coraz częściej podawana definicja opisuje TRD u pacjentów, którzy wykazują redukcję nasilenia MDD mniejszą niż 25% po zastosowaniu co najmniej dwóch leków przeciwdepresyjnych w epizodzie dużej depresji (MDE) [9]. Uogólniony z wielu badań minimalny czas poszczególnego leczenia wynosi 4 tygodnie a jego zakres od 4 do 12 tygodni [7]. Podjęto także wiele prób skategoryzowania i usystematyzowania oceny zaawansowania konkurencyjnych dla powyższych definicji TRD, do których obecnie zaliczamy modele Thase'a i Rusha, europejski model stopnia zaawansowania, model stopnia Maudsleya (MSM), model stopnia zaawansowania *Massachusetts General Hospital* i formularz historii leczenia

przeciwdepresyjnego [4,10,11]. Powszechnie cytowany jest model Thase'a i Rusha, wyróżniający 5 etapów nieudanej kontynuacji leczenia MDD (tabela 1) [12].

Możliwość wczesnego rozpoznania oraz predykcji progresji MDD do TRD, skłoniło wielu badaczy do próby wyselekcjonowania potencjalnych czynników ryzyka. Wśród cech demograficznych większość prac klasyfikuje płeć żeńską jako potencjalny czynnik ryzyka, ale w niektórych pracach to płeć męska była uznana za czynnik predykcyjny TRD [13]. Rozbieżności dotyczą także wieku pacjentów, ponieważ ustalono, że wczesny początek depresji (<30 r.ż.) predysponuje do rozwoju oporności na leczenie, przy czym inne prace podkreślają gorszą odpowiedź na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi w populacji ludzi starszych [14,15]. Badania wykazały także dodatnią korelację między częstością występowania TRD, a zwiększonym wskaźnikiem BMI, upośledzeniem syntezy kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego w korze potylicznej i korze obręczy, czy polimorfizmami genetycznymi prowadzącymi do obniżenia poziom BDNF w tkance mózgowej [16,17]. Istotnym czynnikiem rozwoju lekooporności jest także przeżyta trauma w dzieciństwie, która obecnie w psychiatrii jest znanym czynnikiem ryzyka wcześniejszego początku depresji czy występowania objawów psychotycznych w jej przebiegu. Badania wykazały, że procent populacji odpowiadającej na leczenie jest znacząco wyższy (84,1%) w populacji niedoświadczającej traum w dzieciństwie niż u osób, które przeżyły traumatyczne wydarzenia (15,9%) [12,18].

Tabela 1. Model definiowania oporności na leczenie w depresji wg. Thase'a i Rusha (opracowanie własne)

<b>Etap</b>	<b>Definicja oporności na leczenie</b>
<b>I</b>	Niepowodzenie min. 1 odpowiedniej próby leczenia jedną z głównych klas leków przeciwdepresyjnych
<b>II</b>	Niepowodzenie min. 2 odpowiednich prób leczenia min. 2 różnymi głównymi klasami leków przeciwdepresyjnych
<b>III</b>	Cechy oporności etapu II, wraz z niepowodzeniem odpowiedniej próby leczenia trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym (TLPD)
<b>IV</b>	Cechy oporności etapu III, wraz z niepowodzeniem odpowiedniej próby leczenia inhibitorem monoaminooksydazy (IMAO)
<b>V</b>	Cechy oporności etapu IV, wraz z niepowodzeniem dwustronnej terapii elektrowstrząsowej

Obecnie najlepiej poznаныmi i przebadanymi czynnikami predysponującymi do rozwoju oporności na leczenie, są cechy kliniczne MDD. Najczęściej wymienianymi są kolejno cięższy przebieg choroby, myśli samobójcze, nawracające epizody ciężkiej depresji (*ang. major depression episode, MDE*) oraz brak odpowiedzi

na pierwsze stosowane leczenie [8,13,19]. Znacząco część badań podkreśla także znaczenie współwystępowania innych objawów psychopatologicznych, z czego najwięcej dowodów dotyczy zaburzeń lękowych zwiększających ryzyko występowania oporności 4,2-krotnie [8,16,19,20]. Pozostałymi potencjalnymi klinicznymi predyktorami TRD jest współwystępowanie zaburzeń osobowości, zaburzeń psychotycznych, nastroju depresyjnego czy bezsenności [8,13,21].

## OBECNE STANDARDY LECZENIA TRD

Obecne zalecenia dotyczące terapii TRD obejmują modyfikację farmakoterapii, wspierającą psychoterapię oraz fizykoterapię, do której zaliczamy terapię elektrowstrząsową czy przezczaszkową stymulację magnetyczną [2,22]. Pierwszorzędnym, koniecznym do podjęcia działaniem jest modyfikacja leczenia farmakologicznego. Badania wykazują, że ponowna ocena skuteczności leczenia po 6 tygodniach, dała poprawę stanu u 20% pacjentów z rozpoznaniem MDD, nieodpowiadającym na leczenie po 4 tygodniach, co może wskazywać na potrzebę wstępnego wydłużenia leczenia, jednakże badania nie ustaliły powiązania między przedłużeniem leczenia, a prawdopodobieństwem jego powodzenia [23]. Kolejnym podejściem opisywanym w literaturze jest zmiana leków na „atypowe” leki przeciwdepresyjne, przy czym skuteczność tej metody daje sprzeczne rezultaty [5,24]. Podstawowymi lekami stosowanymi w I rzucie leczenia MDD są inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i/lub noradrenaliny (SSRI/SNRI). Zaleca się, by modyfikacja terapii opierała się na substancjach o innym mechanizmie działania niż leki pierwotnie stosowane, co potwierdzają badania dotyczące trójpierscieniowych leków przeciwdepresyjnych z remisją na poziomie 44-73% i inhibitorów monoaminooksydazy z remisją na poziomie 60% [25,26]. Dane z literatury wymieniają także polifarmakoterapię jako alternatywne postępowanie w depresji lekoopornej, przy czym wdrożenie tej modyfikacji powinno być następcze do niepowodzenia terapii po zmianie leku [27]. Obecnie do wzmocnienia działania leków przeciwdepresyjnych zostało zatwierdzonych kilka atypowych neuroleptyków takich jak aripiprazol, rysperidon, kwetiapina czy kariprazyna oraz leki normotymiczne takie jak sole litu, lamotrygina czy walproinian [28,29,30]. Istnieją również dowody o możliwości łączenia leków przeciwdepresyjnych o odmiennych mechanizmach, jednakże ograniczenie takiego postępowania wynika z ryzyka licznych interakcji, zwłaszcza na poziomie modyfikacji aktywności cytochromu P450 oraz nakładających się i wzmocnionych skutków ubocznych, takich jak objawy maniakalne [27]. Najbardziej obiecujące rezultaty polifarmakoterapii

otrzymywano poprzez wzmocnienie działania leków przeciwdepresyjnych z wykorzystaniem leków przeciwpsychotycznych [27,30]. W przypadku skojarzenia dwóch leków przeciwdepresyjnych, wyniki badań są niejednoznaczne i trudne do zinterpretowania. Potencjalnie najlepszy efekt uzyskano poprzez skojarzenie SSRI/SNRI z mitrazapiną lub trazodonem, gdzie poprawa parametrów w skali MADRS była porównywalna ze wzmocnieniem działania przeciwdepresyjnego lekami przeciwpsychotycznymi [12,30].

W przypadku niepowodzenia terapii farmakologicznej następnym krokiem jest wykorzystanie metod neurostymulacyjnych, do których wliczamy przezczaszkową stymulację magnetyczną (*ang. transcranial magnetic stimulation, TMS*), terapię elektrowstrząsową (*ang. electroconvulsive therapy, ECT*) czy stymulację nerwu błędnego (*ang. vagus nerve stimulation, VNS*) [22,24]. Procedura TMS jest nieinwazyjna a jej mechanizm opiera się na stymulacji neuronów korowych z modulacją ich aktywności bez wyzwalania napadu, skupiając się głównie na hipoaktywnym w depresji regionie lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej [31,32]. Obecnie w państwach członkowskich Unii Europejskiej, a także Kanadzie, USA, czy Izraelu zabieg powtarzalnej TMS (rTMS) jest zatwierdzony jako terapia TRD w przypadku nieskuteczności leczenia farmakologicznego. Ponadto jest bezpieczny i skuteczny, szczególnie u kobiet ciężarnych czy osób starszych, u których możliwości farmakoterapii są ograniczone [24,31]. Wyniki badań potwierdzają wysoką odpowiedź na leczenie z wykorzystaniem rTMS, jednakże analizy otrzymanych danych wskazują, że rezultaty nie są długoterminowe, wpływ na remisję jest ograniczony, a pacjenci z opornością na leczenie farmakologiczne słabiej reagują na leczenie rTMS [33]. Obiecującą zmianę przynosi przerywana stymulacja impulsami theta (iTMS), która dokładniej oraz intensywniej oddziałuje na plastyczność i pobudzenie kory mózgowej, przy jednoczesnym krótszym czasie trwania cyklu terapii. Wyższą skuteczność modyfikacji iTMS względem rTMS zdają się potwierdzać liczne badania kliniczne oraz metaanalizy [12,31,32,34]. Istotną skuteczność potwierdzono również dla „głębokiej” TMS, skupiającej się na wykorzystaniu specjalnych cewek, pozwalających na emisję impulsów elektrycznych do głębszych partii kory mózgowej. Metodę charakteryzuje wyższa niż w rTMS skuteczność oraz dobra tolerancja [31,35].

Kolejną metodą leczenia jest terapia elektrowstrząsami, obecnie stanowiąca najlepszą opcję terapeutyczną dla pacjentów z TRD, zwłaszcza w przypadkach występowania zaburzeń psychotycznych oraz zagrożenia życia. Jest to interwencja biologiczna w znieczuleniu ogólnym, wymagająca kontroli parametrów życiowych pacjenta, której dokładny mechanizm neurofizjologiczny nie jest znany

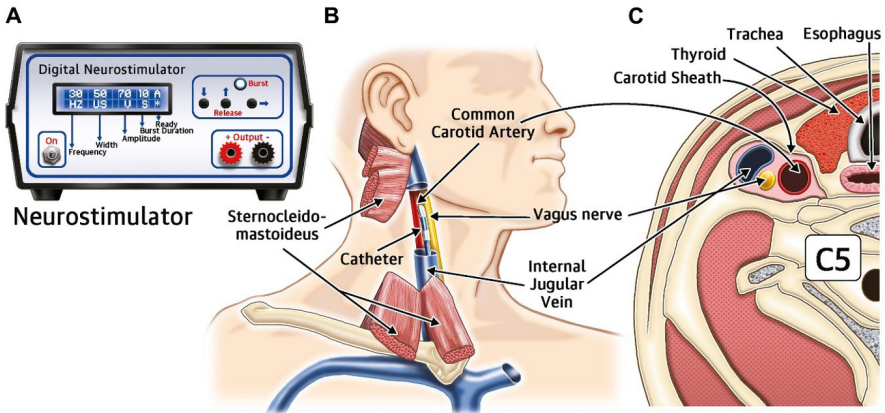


[33,36]. Zabieg polega na wytworzeniu uogólnionego napadu toniczno-klonicznego trwającego około 30-60 sekund. Zabiegi wykonuje się 2-3 razy w tygodniu, z ilością od 6 do 18 cykli, przy czym nie zaleca się odstawiania farmakoterapii [24,31]. Obecnie wskaźnik remisji w przypadku stosowania ECT wynosi około 50-63%, lecz wskaźnik nawrotu MDE w ciągu pierwszego roku po zabiegu sięga ponad 50%. Ponadto wdrożenie leczenia spotyka się z negatywnymi przekonaniami, ukształtowanymi przez przekazy medialne i kinematograficzne [31,33,36].

Opcję terapeutyczną zatwierdzoną przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków jest także stymulacja nerwu błędnego [24]. Mechanizm tej stymulacji opiera się elektrycznym pobudzeniu nerwu błędnego, który przekazuje pobudzenie do jądra pasma samotnego. Włókna aferentne tego jądra rzutują do rdzenia przedłużonego, mostu czy mózdzku, pobudzając m.in.: jądra szwu i miejsce sinawe, które stanowią miejsce syntezy odpowiednio serotoniny i noradrenaliny. Ta stymulacja jąder monoaminowych i ich wpływ na korę mózgu, zwłaszcza przedczołową, jest prawdopodobnie głównym mechanizmem wywierającym działanie przeciwdepresyjne [37,38,39]. Wprowadzenie generatora impulsów wymaga interwencji chirurgicznej i wprowadzenia elektrody w sąsiedztwo lewego nerwu błędnego w odcinku szyjnym (Rycina 1.), co wiąże się z typowym ryzykiem powikłań zabiegu chirurgicznego, jak uszkodzenie nerwu, chrypka lub zmiana głosu [24,37]. Sama procedura charakteryzuje się dobrą tolerancją, zwiększeniem jakości życia pacjentów z TRD, dobrą odpowiedzią na leczenie i wskaźnikiem remisji. Ponadto VNS może wykazywać skuteczność w przebiegu bardzo ciężkiej TRD, przykładowo u pacjentów, u których nie nastąpiła poprawa po ECT [38].

Psychoterapia stanowi podejście uzupełniające, stosowana razem z farmakoterapią lub terapiami somatycznymi TRD. Dane na temat skuteczności ich samodzielnego stosowania są niepełne i ograniczone. W przypadku łączenia psychoterapii z innymi metodami leczenia, dane dotyczące efektywności często są sprzeczne lub stronnicze, wykazują jednak najbardziej pozytywny wpływ psychoterapii poznawczo-behawioralnej, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami osobowości [5,40].

W celu oceny skuteczności wdrożonego leczenia stosuje się wiele rozmaitych skal wykorzystywanych przez klinicystów takich jak kwestionariusz QIDS-SR, skala depresji Becka, skala oceny depresji Hamiltona (HAD-D), skala oceny depresji Montgomery-Åsberg (MADRS-10) czy kwestionariusz PHQ-9. Obecnie najczęściej stosowaną metodą jest skala oceny depresji Hamiltona, jednakże zalecenia wskazują, by preferowanym narzędziem oceny skuteczności leczenia była skala MADRS-10 podana przez klinicystę i skala QIDS-SR wypełniona przez pacjenta [9,20].



Rycina 1. Schematyczne przedstawienie lokalizacji elektrody pobudzającej lewy nerw błędny w odcinku szyjnym wraz z peryferyjnym systemem regulacji neurostymulacji [41]

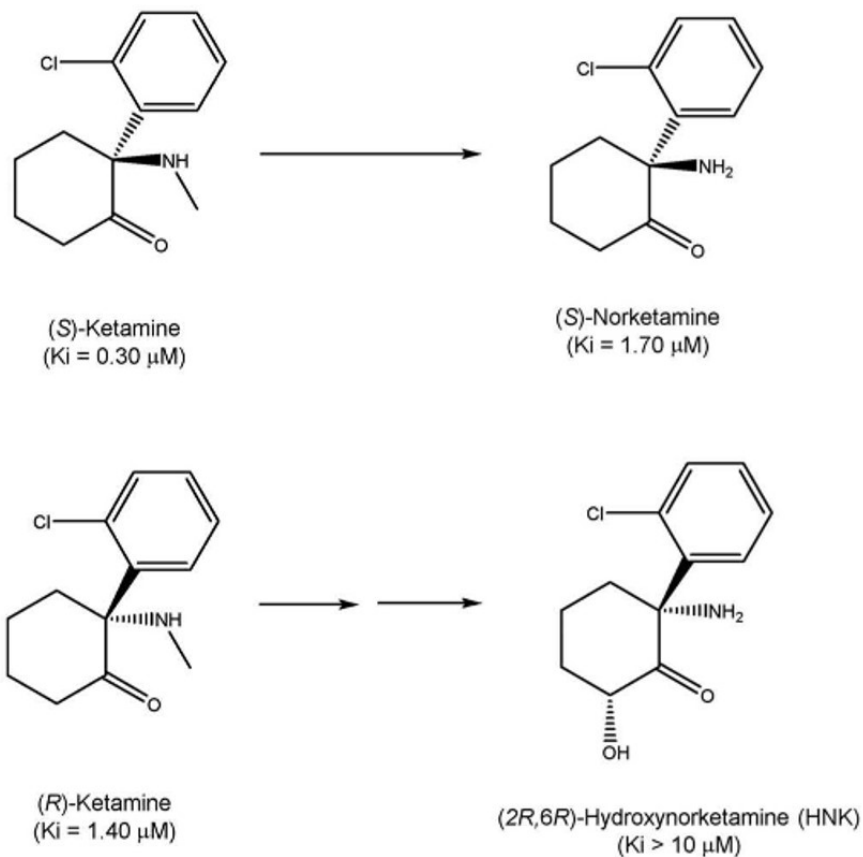
## CHARAKTERYSTYKA ESKETAMINY

### Farmakologia i farmakokinetyka

Esketamina, jest *S*-enancjomerem optycznym racematu ketaminy (*R,S*-ketamina), która jest nieodwracalnym, niekompetycyjnym inhibitorem receptora N-metylo-D-aspargianianu (NMDA), wobec którego wykazuje 4-krotnie silniejsze powinowactwo niż *R*-ketamina [42,43]. Posiada ona znaczący potencjał analgetyczny, około 2-krotnie silniejszy niż racemat ketaminy i około 3-krotnie silniejszy od *R*-ketaminy, co przekłada się na skuteczność analgezji z jednoczesną redukcją powikłań [22,44]. Badania prospektywne potwierdzają silniejszy efekt przeciwbólowy, szybszy powrót do zdrowia, zmniejszony pooperacyjny letarg, zaburzenia koncentracji czy senność, oraz zredukowane ryzyko wystąpienia skutków ubocznych ze strony układu sercowo-naczyniowego i nerwowego [45].

Ketaminę i jej enancjomery charakteryzuje rozpuszczalność w tłuszczach i wodzie, co umożliwia podaż drogą dożylną, doustną, donosową, doodbytniczą czy podskórną. Najwyższą biodostępność na poziomie 100% uzyskuje się podażą dożylną. W przypadku podania doustnego wartości biodostępności sięgają od 17-29%, a przy podaży donosowej omijającej efekt pierwszego przejścia możliwe jest uzyskanie poziomu 45% [22,43]. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosi około 20-40 minut w przypadku podaży donosowej. Zdolność do wiązania z białkami osocza plasuje się na poziomie od 43% do 45%, co przy podaniu dożylnym, w trybie stacjonarym daje objętość dystrybucji wynoszącą 709l

[42,46,47]. Główne przemiany esketaminy prowadzą do powstania metabolitu, jakim jest norketamina (Rycina 2.). Procesy zachodzą w wątrobie przy udziale systemu cytochromu P450, głównie CYP3A4 i CYP2B6, oraz przy mniejszym udziale enzymów CYP2C9 i CYP2C19. Cytochrom CYP3A4 wykazuje selektywność enancjomeryczną, demetylując *S*-ketaminę o 20% szybciej niż *R*-ketaminę, z kolei CYP2B6 nie wykazuje większego powinowactwa do którejś ze składowych racematu [43,46]. Charakterystyczną cechą esketaminy jest jej dwufazowy okres półtrwania, z gwałtownym spadkiem stężenia do 4 godzin, z następczym czasem półtrwania od 7 do 12 godzin [46]. Dalsze przemiany metabolitu norketaminy skutkują jego przekształceniem do *S*-5-hydroksynorketaminy (HNK) i *S*-5,6-dehydroksynorketaminy (DHNK), które są przekształcane dalej w procesie glukuronizacji [22,43]. Następnie eliminacja odbywa się głównie przez nerki (ponad 78%) [42].



Rycina 2. Prezentacja budowy chemicznej enancjomerów *S*-ketaminy i *R*-ketaminy, wraz z ukazaniem produktów ich przemiany metabolicznej: norketaminy i hydroksynorketaminy (HNK) [48]

## Zarys potencjalnego patomechanizmu depresji

Główny efekt działania ketaminy, a tym samym jej enancjomeru esketaminy jest skierowany na modulację czynności systemu glutaminergicznego ośrodkowego układu nerwowego. Prawidłowo kumulowana w pęcherzykach neuronu presynaptycznego glutamina (Glu) jest uwalniania do przestrzeni synaptycznej, gdzie może związać się z receptorem N-metylo-D-asparginianowym (NMDA), receptorem  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowym (AMPA), receptorami kainowymi lub metabotropowymi mGluR [49,50]. W celu wyzwolenia pobudzenia postsynaptycznego cząsteczka glutaminy wiąże się z receptorami jonotropowymi NMDA, jednakże blokada kanału cząsteczką  $Mg^{2+}$  uniemożliwia przepływ jonów dokomórkowo. Konieczne jest dodatkowe związanie z receptorami AMPA, hamującymi szybki przepływ jonów pozwalających na zniesienie blokady i umożliwienie napływu jonów  $K^+$ ,  $Na^+$  i  $Ca^{2+}$  przez kanały NMDA [51]. By zapobiegać ekscytokszyczności, glutaminian jest transportowany do astrocytów, w których jest transformowany do glutaminy, przekazywanej ponownie do neuronów presynaptycznych. Ponadto glutaminian w odpowiednich neuronach jest przekształcany przy udziale dekarboksylazy kwasu glutaminowego w kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA). [50]. Nie jest to jedyne powiązanie między układem pobudzających neuronów glutaminergicznych a układem neuronów hamujących GABA-ergicznych, ponieważ zrównoważona i wzajemnie regulowana aktywność obu systemów jest niezbędna do zewnętrznej i wewnętrznej kontroli impulsów docierających do mózgu [49].

Badania kliniczne wskazują, że dysfunkcja układu glutaminergicznego może leżeć u podstaw rozwoju depresji. Jedna z nowszych teorii patofizjologii depresji opisuje jak przewlekły stres towarzyszący MDD i innym zaburzeniom psychiatrycznym skutkuje zwiększonym stężeniem krążących w krwi glikokortykosteroidów, co wpływa neurotoksycznie na obszary kory przedczołowej (*ang. prefrontal cortex, PFC*), hipokampa (*łac. hippocampus, HPC*), przedniej części kory obręczy (*łac. anterior cingulate cortex, ACC*) i jądra półleżącego (*łac. nucleus accumbens, NA*) [50,52,53]. Rozwijające się deficyty synaptyczne i morfologiczne w obrębie przewodnictwa glutaminergicznego wymienionych obszarów skutkują atrofią regulacyjnych układów interneuronów, zmniejszeniem liczby synaps i przewodnictwa glutaminergicznego, spadkiem aktywności transporterów glutaminergicznych i enzymów przemian glutaminianu, zwiększeniem ekscytokszyczności i redukcją syntezy GABA [49,53]. Rozregulowanie układu glutaminergicznego i GABA-ergicznego prowadzi do dysfunkcji kontroli impulsów neuronalnych

oraz mechanizmu długotrwałego wzmocnienia synaptycznego, a także upośledza syntezę czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (*ang. brain-derived neurotrophic factor, BDNF*) czy ssaczego celu rapamycyny (*ang. mammalian target of rapamycin, mTOR*), niezbędnych w procesach neurogenezy i zależnych od funkcjonalności receptorów AMPA [52]. Przejawem postępującej atrofi neuronalnej jest hipoaktywność PFC z jednoczesnym wzmożonym pobudzeniem ciała migdałowatego, wzmacniającego odpowiedź na negatywne bodźce bez odgórnej kontroli pochodzącej z PFC [49,54]. Powyższy mechanizm o podłożu dysregulacji glutaminergicznej może wykazywać oporność na leczenie lekami wpływającymi na układy monoaminowe, dlatego esketamina może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną w przypadku TRD [53].

### **Mechanizm przeciwdepresyjnego działania esketaminy**

Istnieje kilka hipotez mechanizmu działania esketaminy, przy czym wyróżniamy cztery najważniejsze. Zgodnie z hipotezą „odhamowania”, esketamina w niskich dawkach wykazuje antagonistyczne, niekompetycyjne działanie na receptory NMDA poprzez blokadę otwartego kanału w aktywowanych receptorach, na zasadzie podobnej do blokady cząsteczek  $Mg^{2+}$  [51]. Omawiany wpływ esketaminy dotyczy głównie receptorów ulokowanych na neuronach postsynaptycznych oraz interneuronach GABA-ergicznym, których toniczna aktywność wzmacnia usuwanie jonów  $Mg^{2+}$  z porów NMDA, umożliwiając wnikanie esketaminie [49,50]. Zablockowanie aktywności interneuronów związanych z GABA, skutkuje odhamowaniem aktywności neuronów glutaminergicznych w PFC, ACC i HPC, oraz aktywacją receptorów AMPA, przez co esketaminę można uznać za pośredniego agonistę tych receptorów [22,52]. Aktywowanie receptorów AMPA, wyzwała szereg synaptogennych kaskad sygnalizacyjnych, skutkując wzrostem aktywności BDNF, natomiast wpływ na receptory kainowe pobudza sygnalizację mTOR. Dodatkowo S-ketamina pobudza produkcję tlenu azotu, który również wzmacnia syntezę BDNF [5,50]. Cząsteczki te charakteryzują się aktywnością synaptogenną, wpływając na plastyczność połączeń neuronalnych, co może pozwolić na odwrócenie deficytów morfologicznych i strukturalnych kory mózgowej, zwłaszcza w obszarze PFC, skutkując redukcją objawów klinicznych i poprawą adaptacji behawioralnej [52].

Hipoteza „pozasynaptycznego hamowania NMDA” zakłada wpływ esketaminy na postsynaptyczne receptory NMDA zawierające podjednostkę GluN2B, które są pobudzane tonicznie przez niskie stężenia krążącego

zewnątrzkomórkowego glutaminianu. Podjednostki GluN2B zapewniają wysoką przepuszczalność dla jonów  $Ca^{2+}$ , zmniejszając jednocześnie prawdopodobieństwo zamknięcia kanału jonowego, co przypisuje receptorowi NMDA funkcję regulatora procesów wewnątrzkomórkowych, przebiegających z udziałem kinaz zależnych od  $Ca^{2+}$  [22,51]. Podstawowo szlak ten prowadzi do zahamowania syntezy białek poprzez szlak mTOR i utrzymania homeostazy synaptycznej, jednakże w przebiegu MDD może wykazywać nadaktywność [6,55]. Podana esketamina działa antagonistycznie na postsynaptyczne receptory NMDA z cząsteczką GluN2B w obrębie neuronów piramidowych. Dochodzi do odhamowania supresji syntezy białek poprzez wyrównanie zaburzeń potencjału błonowego oraz indukcję szlaku mTOR, który angażując szlaki synaptogenne, pozwalające częściowo odwrócić ubytki neuronalne [6,52,55].

Kolejna potencjalna hipoteza określająca „blokade spontanicznej aktywności NMDA” skupia się na mechanizmie ciągłego, spontanicznego uwalniania pęcherzyków glutaminianu do przestrzeni synaptycznej w niewielkich stężeniach, wyzwalamyjących miniaturowy postsynaptyczny prąd pobudzający (EPSC), który reguluje aktywność synaptyczną i syntezę białek. Ciągła aktywność EPSC przyczynia się do zahamowania syntezy białek w neuronach [55]. Wykazano, że ketamina blokuje wskazaną neurotransmisję, ograniczając supresję syntezy białek za pośrednictwem eukariotycznego czynnika elongacji 2 (*ang. eukaryotic elongation factor 2*, eEF2), jednocześnie angażując szlaki mTOR i BDNF [22,49,52]. Opisane zmiany indukują wzmocnienie synaptyczne i wzrost plastyczności neuronalnej, co skutkuje poprawą adaptacji behawioralnej i wzmocnieniem przewodnictwa synaptycznego, zaobserwowanego w obrębie pola CA1 kory HPC [55].

Ostatni z omawianych, hipotetycznych mechanizmów działania skupia się na roli metabolitów ketaminy zwłaszcza hydroksynorketaminy (HNK). Początkowe badania na gryzoniach zakładały, że obecność metabolitu HNK jest niezbędna do indukcji efektu przeciwdepresyjnego, przy czym siła działania przeciwdepresyjnego różni się między metabolitami ketaminy (2R,6R)-HNK, a metabolitem esketaminy (2S,6S)-HNK, na korzyść (2R,6R)-HNK wywierającego trwalszy i silniejszy efekt przeciwdepresyjny [56,57]. Jednakże dalsze badania nie udowodniły skuteczności pojedynczej dawki (2R,6R)-HNK w leczeniu depresji o podłożu przewlekłego stresu, co wskazuje na konieczność poszerzenia prowadzonych badań [51,55]. Dalsze analizy badawcze metabolitów ketaminy udowodniły, że metabolit (2S,6S)-HNK może sprzyjać remisji podtypów depresji związanych z przewlekłym stresem, przejawiającej stany anhedoniczne i lękowe oraz/lub zaburzenia funkcjonalności przedniego jądra przykomorowego. Jądro

przykomorowe stanowi docelowy punkt działania metabolitu (2S,6S)-HNK, gdzie modulacja jego aktywności neuronalnej poprzez zmianę transkrypcji białek skutkuje poprawą regulacji zachowania i emocji [58].

Dodatkowo ketamina wpływa na układ monoaminergiczny, cholinergiczny, serotoninergiczny oraz receptory opioidowe [5,22]. Szczególnie zainteresowanie wzbudza jej aktywność wobec receptorów opioidowych, mogących mieć potencjalny udział w patomechanizmie depresji. Receptory  $\mu$  oraz  $\delta$  wykazują wrażliwość na  $\beta$ -endorfiny i enkefaliny, biorąc udział w mechanizmach przeciwłękowych i przeciwdepresyjnych. Natomiast receptory  $\kappa$  w modelach zwierzęcych odgrywały rolę w rozwoju dysfunkcji behawioralnych wywołanych stresem [59]. Wobec wszystkich tych receptorów ketamina oraz jej metabolity wykazują działanie agonistyczne, jednakże znaczenie kliniczne tego wpływu jest złożone i w pełni niewyjaśnione. Obecnie dominująca teoria głosi, że ketamina wymaga działania układu opioidowego w celu osiągnięcia efektu przeciwdepresyjnego [51,59]. Pozostałe mechanizmy działania ketaminy i jej enancjomerów wykraczają poza zagadnienia tego przeglądu.

### **Zasady podaży i dawkowania esketaminy**

Obecnie esketamina jest dostępna na rynku w postaci jednorazowych sprayów do nosa. Każdy spray zawiera 200  $\mu$ l roztworu, zawierającego w całości 28 mg esketaminy. Pojedyncza aplikacja aerozolu dostarcza 100  $\mu$ l roztworu, czyli 14 mg esketaminy. Urządzenie jest wyposażone we wskaźnik informujący pacjenta czy urządzenie jest pełne (dwie zielone kropki), czy zawiera jedną dawkę aerozolu (jedna zielona kropka), czy jest puste (brak zielonych kropek) [22,60]. Leczenie jest wskazane u osób cierpiących na TRD oraz MDD z intensywnymi myślami i tendencjami samobójczymi, przy czym niektóre badania wskazują potencjalne korzyści wynikające ze stosowania esketaminy u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Nie przebadano natomiast wpływu ketaminy na pacjentów z TRD i zaburzeniami związanymi z zażywaniem substancji psychoaktywnych, ani pacjentów z TRD doświadczających demencji [5]. Kryteria wykluczają również stosowanie esketaminy w przypadku pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, nadwrażliwością na ketaminę, tętniakiem aorty, istotnym schorzeniem zastawek serca, niewydolnością serca NYHA III oraz przebyłym incydentem sercowo-naczyniowym w ciągu 6 tygodni [61]. Nie istnieją konkretne zalecenia dotyczące monitorowania leczenia, jednakże etykieta zaleca monitorowanie ciśnienia tętniczego przed oraz przez dwie godziny po

podają dawki donosowej wraz z monitorowaniem czynności oddechowej. Przy ciśnieniu tętniczym powyżej 140/90 mmHg zaleca się rozważenie późniejszego podania leku z uwzględnieniem potencjalnego zysku i strat [60,62].

Obecne zalecenia dotyczące dawkowania dzielą leczenie na okres indukcji i okres podtrzymujący (Tabela 2.). Pierwsze cztery tygodnie stanowią indukcję leczenia z zalecaną dawką 56 mg lub 84 mg, podawaną dwa razy na tydzień. Od piątego do ósmego tygodnia zaleca się podać raz w tygodniu odpowiednio dawki 56 mg lub 84 mg. Od dziewiątego tygodnia zaleca się podać leku w identycznych dawkach, jeden lub dwa razy w tygodniu, przy czym częstotliwość podaży musi być dostosowana do pacjenta w celu uzyskania remisji. W przypadku pacjentów z rozpoznaniem MDD z towarzyszącymi intensywnymi myślami i tendencjami samobójczymi zaleca się podawanie dawki 84 mg dwa razy tygodniowo przez okres 4 tygodni, z możliwością jej redukcji do 56 mg w przypadku złej tolerancji. Ponadto należy stosować esketaminę w połączeniu z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym [60]. Najwięcej dowodów wskazuje na bezpieczne łączenie terapii donosowej esketaminą z lekami doustnymi takimi jak escitalopram, sertralina, duloksetyną i wenlafaksyną. Zalecana jest ostrożność w przypadku stosowania inhibitorów monoaminooksydazy, lecz wstępne badania sugerują bezpieczeństwo tej kombinacji. Istnieją jednak względne przeciwwskazania dotyczące leków psychostymulujących i środków wazopresyjnych [5].

Tabela 2. Zasady podaży i dawkowania esketaminy donosowo (opracowanie własne)

Okres leczenia	Okres i częstotliwość podaży	Dawka leku	Uwagi
Indukujące	<b>Tydzień 1-4</b> Podaż dwa razy tygodniowo	<b>Dzień 1</b> Dawka 56 mg <b>Późniejsze dni</b> Dawka 56 mg lub 84 mg	*Pojedyncze urządzenie dostarcza 28 mg esketaminy, po jednym prysnięciu w każde nozdrze. W celu podania 56 mg i 84 mg są potrzebne odpowiednio dwa lub trzy urządzenia.
Podtrzymujące	<b>Tydzień 5-8</b> Podaż raz tygodniowo	Dawka 56 mg lub 84 mg	**Między każdym prysnięciem leku zaleca się 5 minutową przerwę.
	<b>Tydzień 9 i późniejszy</b> Podaż raz/dwa razy tygodniowo	Dawka 56 mg lub 84 mg	

Zgodnie z ulotką najczęstszymi skutkami ubocznymi terapii donosową esketaminą są zawroty głowy, dysocjacja, nudności, sedacja, niedoczulica, niepokój, podwyższone ciśnienie krwi i wrażenie upojenia alkoholowego [60]. Informacje te pokrywają się z wynikami licznych badań, przy czym objawy charakteryzują



się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem oraz ustępowaniem w dniu podania [63,64]. Największe obawy w przypadku stosowania esketaminy budzi jej wpływ na układ sercowo-naczyniowy i układ moczowy. Najczęstsze powikłania sercowo-naczyniowe dotyczą podwyższonego tętna oraz tachykardii, natomiast w przypadku dróg moczowych głównym problemem są bolesne oddawania moczu, parcie na mocz i nietrzymanie moczu, z czego najgroźniejszym powikłaniem może być tzw.: „pęcherz ketaminowy”, czyli wrzodziejące zapalenie pęcherza moczowego mogące wymagać operacji rekonstrukcyjnej [5,65].

## SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO ESKETAMINY

Ostatnią częścią naszej pracy jest podsumowanie i zebranie danych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania esketaminy w formie donosowej, jako nowej możliwości w walce z depresją oporną na leczenie. W tym celu przeszukaliśmy literaturę elektroniczną, wykorzystując w tym celu biomedyczne bazy danych Cochrane, Pubmed, Embase, Scopus i WebOfScience. Zakres wyszukiwania obejmuje literaturę w języku angielskim, opublikowaną w okresie od stycznia 2010 roku do maja 2024 roku. Uwzględniliśmy jedynie badania w III fazie klinicznej, dotyczące donosowego stosowania esketaminy w terapii depresji z wykluczeniem badań dotyczących populacji pediatrycznej. Strategia wyszukiwania opierała się na wykorzystaniu słownictwa kontrolowanego i operatorów Boole'a, gdzie pierwszą część stanowiło zebranie tytułów i abstraktów zawierających frazy „esketamine” oraz „s-ketamine”, połączonych operatorem logicznym OR. Następnie zebraliśmy drugi zbiór obejmujący terminy „safety”, „efficacy” i „tolerability”, również połączonych operatorem logicznym OR. Trzeci i ostatni utworzony zbiór pozwolił na uzyskanie artykułów dotyczących wyłącznie leczenia depresji poprzez połączenie operatorem logicznym OR następujących fraz: „depression”, „major depressive disorder” oraz „treatment-resistant depression”. Powyższe zbiory zostały zebrane i połączone operatorem AND, pozwalającym na zebranie 285 artykułów. Prace te zostały niezależnie ocenione przez autorów pod kątem przydatności, z wykluczeniem duplikatów, co pozwoliło na otrzymanie 9 prac.

Wieloośrodkowe, podwójnie ślepe badania z 2018 roku, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania esketaminy donosowo, zaangażowały 68 uczestników z rozpoznaniem MDD, których podzielono na grupę przyjmującą esketaminę i grupę placebo. Terapia trwała 4 tygodnie z monitorowaniem stanu pacjentów w 4 godziny po przyjęciu leku za pomocą skali MADRS oraz poprzez

ocenę ryzyka samobójstwa, której dokonywał klinicysta. Stosowane dawki esketaminy wynosiły standardowo 84 mg, z możliwością redukcji dawki do 56 mg w przypadku złej tolerancji. Zaobserwowano poprawę stanu pacjentów w skali MADRS w obu badanych grupach ze szczególną poprawą u pacjentów przyjmujących esketaminę, wraz ze znaczącą poprawą w kategorii MADRS dotyczącej myśli samobójczych. Najczęstsze skutki uboczne pokrywały się z informacjami etykiety leku, jednakże u 5 pacjentów konieczne było przedwczesne zakończenie terapii, a u jednego pacjenta zgłoszono poważne działania niepożądane, jakimi były myśli samobójcze [66].

Kolejne dane dotyczące esketaminy zostały opublikowane w 2019 roku i pochodziły z wieloośrodkowego badania z próbą podwójnie ślepą tzw. TRANSFORM 2, prowadzonych w 39 ośrodkach, częściowo również w Polsce. Fazę 28-dniowego leczenia przeszło 197 pacjentów otrzymujących placebo lub esketaminę podawaną dwa razy w tygodniu w dawce 56 mg lub 84 mg, w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. W grupie otrzymującej esketaminę zaobserwowano znaczącą poprawę wyników w skali MADRS w każdym punkcie czasowym względem grupy placebo. Działania niepożądane w grupie przyjmującej lek przeciwdepresyjny i esketaminę pojawiały się najczęściej po podaniu leku i ustępowały do 1,5 godziny. Najczęstsze działania niepożądane stanowiła dysocjacja, nudności, wzrost ciśnienia tętniczego, zawroty głowy i zaburzenia smaku, przy czym zaledwie 7% grupy badanej przerwało dalsze leczenie [64].

Wieloośrodkowe badanie TRANSFORM-1 prowadziło badanie na populacji 346 pacjentów, z rozpoznaniem MDD niereagującym na min. 2 próby wcześniejszego leczenia. Pacjentów podzielono, podobnie jak we wcześniej wymienionych badaniach, na grupy przyjmujące doustny lek przeciwdepresyjny skojarzony z esketaminą (dawka 84 mg/56 mg) lub z placebo. Grupa przyjmująca lek doustny wraz z donosową esketaminą wykazała ogólną poprawę w skali MADRS względem grupy pacjentów, ale nie udało się uzyskać istotności statystycznej danych wyników. Większość działań niepożądanych wykazywała łagodne lub umiarkowane nasilenie, pojawiając się w dniu podania esketaminy, jednakże dotyczyły one około 5% grupy badanej. Działania niepożądane takie jak dysocjacja lub nudności występowały częściej u pacjentów przyjmujących dawkę 84 mg esketaminy, niż w grupie przyjmującej 56 mg [67].

Inne wieloośrodkowe badania podwójnie ślepe, oceniające długotrwałe skutki działania esketaminy, poddały analizie grupę 297 pacjentów. Grupę badaną przyjmującą esketaminę z doustnymi lekami przeciwdepresyjnymi zestawiono z grupą placebo przyjmującą leki doustne przeciwdepresyjne i placebo. W grupie

przyjmującej esketaminę zaobserwowano znacznie wyższy wskaźnik uzyskanej odpowiedzi na terapię, oraz niższy wskaźnik wystąpienia nawrotu względem grupy placebo, odpowiednio o 51% u pacjentów ze stabilną remisją, oraz o 70% w przypadku pacjentów ze stabilną odpowiedzią na leczenie. Niepożądane działania związane z leczeniem występowały u 20,4 – 27,0% osób badanych, gdzie najczęściej były to zawroty głowy, dysocjacja, senność czy zaburzenia smaku. Tylko 6 pacjentów doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych, takich jak myśli samobójcze, sedacja, udar lakunarny, hipotermia i zaburzenie funkcji układu autonomicznego [68].

Badanie TRANSFORM-3 jest kolejnym prospektywnym, randomizowanym, aktywnie kontrolowanym badaniem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu donosowej esketaminy. Zaangażowano 137 pacjentów, kolejno przydzielonych do grup badanej i kontrolnej, otrzymujących odpowiednio esketaminę lub placebo, w skojarzeniu z antydepresantem. W celu oceny skuteczności wykorzystywano skalę MADRS, jednakże nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupą przyjmującą esketaminę i antydepresant a grupą przyjmującą placebo i antydepresant. Zarówno profil bezpieczeństwa jak i najczęstsze działania niepożądane pokrywały się z wynikami wcześniejszych prac. W przypadku 5,6% badanych przyjmujących esketaminę, konieczne było przerwanie terapii z powodu nasilonych powikłań [69].

Następnym znaczącym badaniem oceniającym ogólną przydatność kliniczną esketaminy, było randomizowane, wieloośrodkowe, długoterminowe badanie SUSTAIN-2. Początkowo zakwalifikowano 802 pacjentów z rozpoznaniem TRD. Zaobserwowano istotny spadek w skali MADRS w trakcie 4-tygodniowego leczenia pacjentów esketaminą i nowym doustnym lekiem przeciwdepresyjnym, gdzie poprawa utrzymywała się w kolejnych fazach optymalizacji i terapii przewlekłej do 48 tygodnia. Typowymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zawroty głowy, dysocjacja, wzrost ciśnienia tętniczego, nudności i bóle głowy. Około 9,5% pacjentów przerwało leczenie z powodu powikłań, a 6,9% badanych doświadczyło poważnych działań niepożądanych [70].

W 2020 roku opublikowano wyniki badania randomizowanego ASPIRE I. Było to wieloośrodkowe badanie III fazy z próbą podwójnie ślepą, porównujące wyniki 226 pacjentów z rozpoznaniem MDD z aktywnymi zamiarami samobójczymi, których podzielono w dwie grupy poddane terapii esketaminą skojarzonej z leczeniem standardowym w próbie badanej oraz terapią placebo w połączeniu z leczeniem standardowym. Wyraźną i większą poprawę w skali MADRS zaobserwowano po 4 godzinach od podania esketaminy oraz w późniejszych punktach

czasowych, przy czym nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w łagodzenie tendencji samobójczych. Do najczęstszych niepożądanych efektów związanych z leczeniem zaliczamy zawroty głowy, dysocjacje, nudności i bóle głowy. Konieczność redukcji dawki esketaminy dotyczyła 21 pacjentów z powodu nietolerancji, natomiast 5 pacjentów musiało przerwać leczenie esketaminą [71].

Opublikowane rok później badania ASPIRE II z próbą podwójnie ślepą, zebrały 230 pacjentów cierpiących na MDD, u których występowały aktywne myśli samobójcze. Populację podzielono podobnie jak w poprzednich badaniach na grupę przyjmującą esketaminę i grupę przyjmującą placebo, gdzie obie terapie były wsparte leczeniem standardowym. Ocenę skuteczności przeprowadzono przy wykorzystaniu skali MADRS, co pozwoliło na stwierdzenie, że grupa otrzymująca esketaminę charakteryzowała się niższymi wynikami w skali MADRS już po 24 godzinach od pierwszej dawki leczenia. Ponadto pacjenci przyjmujący esketaminę charakteryzowali się wyższym odsetkiem remisji od grupy placebo, oraz spadkiem wartości dla kryterium dotyczącego skłonności samobójczych. Najczęstsze powikłania u grupy leczonej esketaminą pokrywają się z wynikami wcześniej wymienionych badań, przy czym u 13 pacjentów wystąpiła konieczność redukcji dawki do 56 mg, a działania niepożądane związane z samobójstwem zgłosiło 10 osób [72].

Ostatnią przytoczoną pracą jest wielośrodkowe, otwarte badanie SUSTAIN-3 kwalifikujące 1148 pacjentów z rozpoznaniem TRD, do 4 tygodniowej fazy indukcji leczenia esketaminą oraz późniejszej fazy optymalizacji/przewlekłego leczenia o zmiennym czasie działania. Średnie wyniki w skali MADRS ulegały poprawie w fazie indukcji i utrzymywały się w fazie optymalizacji/przewlekłego leczenia, z uzyskaniem remisji odpowiednio na poziomie 35,6% i 46,1% w kolejnych fazach. Ponadto u pacjentów pozostających przy leczeniu podtrzymującym, utrzymywała się poprawa wyników parametrów depresji. U ponad 20% pacjentów wystąpiły niepożądane skutki uboczne takie jak zawroty głowy, nudności, dysocjacja, senność i zapalenie nosogardzieli [73].

## WNIOSKI

Depresja jest chorobą cywilizacyjną i jednym z największych problemów współczesnej medycyny. Obecnie psychiatrzy dysponują obszerną gamą grup leków mogących wpływać na poprawę stanu pacjenta, jednakże w niektórych sytuacjach standardowe terapie zawodzą, a depresja jest klasyfikowana jako oporna na leczenie. Problematyka związana zarówno ze zdefiniowaniem oporności

na leczenie, jak i poznaniem mechanizmów leżących u jej podstaw sprawia, że niezwykle trudno jest znaleźć odpowiednie alternatywy pozwalające na poprawę rokowania u pacjentów. Obecnie stosowane modyfikacje leczenia farmakologicznego, psychoterapie czy terapie neurostymulacyjne są obciążone różnymi działaniami niepożądanymi, z jednoczesnym niskim wskaźnikiem długotrwałej remisji. Nowym, nieoczekiwanym kandydatem mogącym stanowić inną perspektywę w leczeniu TRD, okazała się stosowana od lat w anestezjologii ketamina, a konkretniej jej enancjomer esketamina. Złożony wielokierunkowy wpływ tego leku na układ glutaminergiczny, GABA-ergiczny i opioidowy, może okazać się obiecującą alternatywą w przypadku nieskuteczności innych leków przeciwdepresyjnych, aktywnych głównie wobec układu monoaminergicznego. Ponadto esketamina może być podawana donosowo jednorazowo lub dwukrotnie w ciągu tygodnia, bez konieczności podaży parenteralnej, co pozwala na poprawę komfortu terapii i redukcję odsetka pacjentów rezygnujących z dalszego leczenia. W 2019 zarówno Europejska Agencja Leków oraz Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zatwierdziły esketaminę jako metodę wspierającą leczenie depresji lekoopornej, dostępną na rynku w postaci sprayu do nosa. W celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności preparatów esketaminy przeprowadzono liczne, wielośrodkowe randomizowane badania. Wyniki tych analiz wskazują na znaczną skuteczność esketaminy wpływającą na poprawę wyników pacjentów w skali MADRS z redukcją objawów depresyjnych, zwłaszcza myśli i tendencji samobójczych. Ponadto zauważono korzystny wpływ esketaminy na odsetek remisji oraz odsetek nawrotów. Dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują na kilka często występujących działań niepożądanych takich jak zawroty głowy, nudności, dysocjacja czy wzrost ciśnienia tętniczego, jednakże objawy są głównie związane bezpośrednio z podażą leku i względnie szybko ustępują, przez co esketamina jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Nie poznano jednak wszystkich jej właściwości oraz możliwości jej wykorzystania w innych zaburzeniach psychiatrycznych, co stwarza szeroką furtkę do dalszych badań i lepszego poznania jej wpływu na ośrodkowy układ nerwowy.

## REFERENCJE

- [1] H. Akil et al., "Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach," *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 84, pp. 272–288, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.08.019.

- [2] D. Psiuk, E. M. Nowak, N. Dycha, U. Łopuszańska, J. Kurzepa, and M. Samardakiewicz, “Esketamine and Psilocybin—The Comparison of Two Mind-Altering Agents in Depression Treatment: Systematic Review,” *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 19, p. 11450, Sep. 2022, doi: 10.3390/ijms231911450.
- [3] A. Rodrigues, L. Martins, N. R. Villela, L. Razza, and A. R. Brunoni, “Brain stimulation for treatment-resistant depression,” 2023, pp. 55–67. doi: 10.1016/bs.pbr.2023.03.006.
- [4] B. N. Gaynes et al., “Defining treatment-resistant depression,” *Depress Anxiety*, vol. 37, no. 2, pp. 134–145, Feb. 2020, doi: 10.1002/da.22968.
- [5] R. S. McIntyre et al., “Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation,” *American Journal of Psychiatry*, vol. 178, no. 5, pp. 383–399, May 2021, doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20081251.
- [6] G. d’Andrea, M. Pettorruso, G. Di Lorenzo, G. Mancusi, R. S. McIntyre, and G. Martinotti, “Rethinking ketamine and esketamine action: Are they antidepressants with mood-stabilizing properties?,” *European Neuropsychopharmacology*, vol. 70, pp. 49–55, May 2023, doi: 10.1016/j.euroneuro.2023.02.010.
- [7] C. H. Ng et al., “Definition of treatment-resistant depression – Asia Pacific perspectives,” *J Affect Disord*, vol. 245, pp. 626–636, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.jad.2018.11.038.
- [8] L. Bartova et al., “Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) — basis for further research and clinical practice,” *The World Journal of Biological Psychiatry*, vol. 20, no. 6, pp. 427–448, Jul. 2019, doi: 10.1080/15622975.2019.1635270.
- [9] L. Sforzini et al., “A Delphi-method-based consensus guideline for definition of treatment-resistant depression for clinical trials,” *Mol Psychiatry*, vol. 27, no. 3, pp. 1286–1299, Mar. 2022, doi: 10.1038/s41380-021-01381-x.

- [10] C. R. Conway, M. S. George, and H. A. Sackeim, "Toward an Evidence-Based, Operational Definition of Treatment-Resistant Depression," *JAMA Psychiatry*, vol. 74, no. 1, p. 9, Jan. 2017, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2586.
- [11] H. G. Ruhé, G. van Rooijen, J. Spijker, F. P. M. L. Peeters, and A. H. Schene, "Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review," *J Affect Disord*, vol. 137, no. 1–3, pp. 35–45, Mar. 2012, doi: 10.1016/j.jad.2011.02.020.
- [12] R. S. McIntyre et al., "Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions," *World Psychiatry*, vol. 22, no. 3, pp. 394–412, Oct. 2023, doi: 10.1002/wps.21120.
- [13] S. J. O'Connor, N. Hewitt, J. Kuc, and L. S. Orsini, "Predictors and Risk Factors of Treatment-Resistant Depression," *J Clin Psychiatry*, vol. 85, no. 1, Nov. 2023, doi: 10.4088/JCP.23r14885.
- [14] M. Lähteenvuo, H. Taipale, A. Tanskanen, S. Rannanpää, and J. Tiihonen, "Courses of treatment and risk factors for treatment-resistant depression in Finnish primary and special healthcare: A nationwide cohort study," *J Affect Disord*, vol. 308, pp. 236–242, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.jad.2022.04.010.
- [15] C. Cooper et al., "A Systematic Review of Treatments for Refractory Depression in Older People," *American Journal of Psychiatry*, vol. 168, no. 7, pp. 681–688, Jul. 2011, doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10081165.
- [16] D. Bennabi et al., "Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: A systematic review," *J Affect Disord*, vol. 171, pp. 137–141, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.jad.2014.09.020.
- [17] V. Karageorgiou et al., "Body mass index and inflammation in depression and treatment-resistant depression: a Mendelian randomisation study," *BMC Med*, vol. 21, no. 1, p. 355, Sep. 2023, doi: 10.1186/s12916-023-03001-7.
- [18] M. J. KAPLAN and N. A. KLINETOB, "Childhood Emotional Trauma and Chronic Posttraumatic Stress Disorder in Adult Outpatients with Treatment-Resistant Depression," *J Nerv Ment Dis*, vol. 188, no. 9, pp. 596–601, Sep. 2000, doi: 10.1097/00005053-200009000-00006.

- [19] A. Kautzky et al., “Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study,” *Acta Psychiatr Scand*, vol. 139, no. 1, pp. 78–88, Jan. 2019, doi: 10.1111/acps.12959.
- [20] Y. E. Rybak et al., “Treatment-resistant major depressive disorder: Canadian expert consensus on definition and assessment,” *Depress Anxiety*, vol. 38, no. 4, pp. 456–467, Apr. 2021, doi: 10.1002/da.23135.
- [21] M. Takahashi, Y. Shirayama, K. Muneoka, M. Suzuki, K. Sato, and K. Hashimoto, “Personality Traits as Risk Factors for Treatment-Resistant Depression,” *PLoS One*, vol. 8, no. 5, p. e63756, May 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0063756.
- [22] J. Swainson et al., “Esketamine for treatment resistant depression,” *Expert Rev Neurother*, vol. 19, no. 10, pp. 899–911, Oct. 2019, doi: 10.1080/14737175.2019.1640604.
- [23] J. Henssler, M. Kurschus, J. Franklin, T. Bschor, and C. Baethge, “Trajectories of Acute Antidepressant Efficacy,” *J Clin Psychiatry*, vol. 79, no. 3, Jun. 2018, doi: 10.4088/JCP.17r11470.
- [24] K. Rikhani, C. Vas, and M. K. Jha, “Approach to Diagnosis and Management of Treatment-Resistant Depression,” *Psychiatric Clinics of North America*, vol. 46, no. 2, pp. 247–259, Jun. 2023, doi: 10.1016/j.psc.2023.02.011.
- [25] S. H. Kennedy et al., “Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder,” *The Canadian Journal of Psychiatry*, vol. 61, no. 9, pp. 540–560, Sep. 2016, doi: 10.1177/0706743716659417.
- [26] V. L. Ruberto, M. K. Jha, and J. W. Murrough, “Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant Depression,” *Pharmaceuticals*, vol. 13, no. 6, p. 116, Jun. 2020, doi: 10.3390/ph13060116.
- [27] R. Mojtabai and M. Olfson, “National Trends in Psychotropic Medication Polypharmacy in Office-Based Psychiatry,” *Arch Gen Psychiatry*, vol. 67, no. 1, p. 26, Jan. 2010, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.175.
- [28] M. Priyam K. and D. Daijah M., “Managing treatment-resistant depression,” *US Pharm*, vol. 45.5, pp. 15–19, 2020.



- [29] V. L. Ruberto, M. K. Jha, and J. W. Murrough, "Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant Depression," *Pharmaceuticals*, vol. 13, no. 6, p. 116, Jun. 2020, doi: 10.3390/ph13060116.
- [30] M. Dold et al., "Pharmacological treatment strategies in unipolar depression in European tertiary psychiatric treatment centers – A pharmacoepidemiological cross-sectional multicenter study," *European Neuropsychopharmacology*, vol. 26, no. 12, pp. 1960–1971, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.10.005.
- [31] D. Voineskos, Z. J. Daskalakis, and D. M. Blumberger, "Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies," *Neuropsychiatr Dis Treat*, vol. Volume 16, pp. 221–234, Jan. 2020, doi: 10.2147/NDT.S198774.
- [32] A. Boscutti, Juliana Mendonca De Figueiredo, Dana Razouq, N. Murphy, R. Cho, and S. Selvaraj, "Noninvasive Brain Stimulation Techniques for Treatment-Resistant Depression," *Psychiatric Clinics of North America*, vol. 46, no. 2, pp. 307–329, Jun. 2023, doi: 10.1016/j.psc.2023.02.005.
- [33] R. De Raedt, M.-A. Vanderhasselt, and C. Baeken, "Neurostimulation as an intervention for treatment resistant depression: From research on mechanisms towards targeted neurocognitive strategies," *Clin Psychol Rev*, vol. 41, pp. 61–69, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.cpr.2014.10.006.
- [34] D. M. Blumberger et al., "Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial," *The Lancet*, vol. 391, no. 10131, pp. 1683–1692, Apr. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30295-2.
- [35] M. Figeo, P. Riva-Posse, K. S. Choi, L. Bederson, H. S. Mayberg, and B. H. Kopell, "Deep Brain Stimulation for Depression," *Neurotherapeutics*, vol. 19, no. 4, pp. 1229–1245, Jul. 2022, doi: 10.1007/s13311-022-01270-3.
- [36] S. Subramanian, R. Lopez, C. F. Zorumski, and P. Cristancho, "Electroconvulsive therapy in treatment resistant depression," *J Neurol Sci*, vol. 434, p. 120095, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.jns.2021.120095.

- [37] A. Vlaicu and M. Bustuchina Vlaicu, “Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: is this therapy distinct from other antidepressant treatments?,” *Int J Psychiatry Clin Pract*, vol. 24, no. 4, pp. 349–356, Oct. 2020, doi: 10.1080/13651501.2020.1779751.
- [38] L. Y. Kamel, W. Xiong, B. M. Gott, A. Kumar, and C. R. Conway, “Vagus nerve stimulation: An update on a novel treatment for treatment-resistant depression,” *J Neurol Sci*, vol. 434, p. 120171, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.jns.2022.120171.
- [39] S. J. Rizvi, M. Donovan, P. Giacobbe, F. Placenza, S. Rotzinger, and S. H. Kennedy, “Neurostimulation therapies for treatment resistant depression: A focus on vagus nerve stimulation and deep brain stimulation,” *International Review of Psychiatry*, vol. 23, no. 5, pp. 424–436, Oct. 2011, doi: 10.3109/09540261.2011.630993.
- [40] T. Rogan and S. T. Wilkinson, “The Role of Psychotherapy in the Management of Treatment-Resistant Depression,” *Psychiatric Clinics of North America*, vol. 46, no. 2, pp. 349–358, Jun. 2023, doi: 10.1016/j.psc.2023.02.006.
- [41] J. C. Pachon M. et al., “Simplified Method for Vagal Effect Evaluation in Cardiac Ablation and Electrophysiological Procedures,” *JACC Clin Electrophysiol*, vol. 1, no. 5, pp. 451–460, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.jacep.2015.06.008.
- [42] K. M. Bozymiski, E. L. Crouse, E. N. Titus-Lay, C. A. Ott, J. L. Nofziger, and C. K. Kirkwood, “Esketamine: A Novel Option for Treatment-Resistant Depression,” *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 54, no. 6, pp. 567–576, Jun. 2020, doi: 10.1177/1060028019892644.
- [43] B. Sanders and A. Q. Brula, “Intranasal esketamine: From origins to future implications in treatment-resistant depression,” *J Psychiatr Res*, vol. 137, pp. 29–35, May 2021, doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.02.020.
- [44] P. Zanos et al., “Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms,” *Pharmacol Rev*, vol. 70, no. 3, pp. 621–660, Jul. 2018, doi: 10.1124/pr.117.015198.
- [45] J. Muller, S. Pentylala, J. Dilger, and S. Pentylala, “Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects,” *Ther Adv Psychopharmacol*, vol. 6, no. 3, pp. 185–192, Jun. 2016, doi: 10.1177/2045125316631267.

- [46] R. Bahr, A. Lopez, and J. A. Rey, “Intranasal Esketamine (Spravato™) for Use in Treatment-Resistant Depression In Conjunction With an Oral Antidepressant,” *P T*, vol. 44, no. 6, pp. 340–375, Jun. 2019.
- [47] F. Khorassani and O. Talreja, “Intranasal esketamine: A novel drug for treatment-resistant depression,” *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 77, no. 17, pp. 1382–1388, Aug. 2020, doi: 10.1093/ajhp/zxaa191.
- [48] K. Zhang and K. Hashimoto, “An update on ketamine and its two enantiomers as rapid-acting antidepressants,” *Expert Rev Neurother*, vol. 19, no. 1, pp. 83–92, Jan. 2019, doi: 10.1080/14737175.2019.1554434.
- [49] R. S. Duman, G. Sanacora, and J. H. Krystal, “Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments,” *Neuron*, vol. 102, no. 1, pp. 75–90, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.neuron.2019.03.013.
- [50] M. S. Lener et al., “Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine,” *Biol Psychiatry*, vol. 81, no. 10, pp. 886–897, May 2017, doi: 10.1016/j.biopsych.2016.05.005.
- [51] E. M. Hess, L. M. Riggs, M. Michaelides, and T. D. Gould, “Mechanisms of ketamine and its metabolites as antidepressants,” *Biochem Pharmacol*, vol. 197, p. 114892, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.bcp.2021.114892.
- [52] L. R. Aleksandrova and A. G. Phillips, “Neuroplasticity as a convergent mechanism of ketamine and classical psychedelics,” *Trends Pharmacol Sci*, vol. 42, no. 11, pp. 929–942, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.tips.2021.08.003.
- [53] S. Mihaljevic, M. Pavlovic, K. Reine, and M. Cacic, “THERAPEUTIC MECHANISMS OF KETAMINE,” *Psychiatr Danub*, vol. 32, no. 3–4, pp. 325–333, Dec. 2020, doi: 10.24869/psyd.2020.325.
- [54] C. Li et al., “The effects of low-dose ketamine on the prefrontal cortex and amygdala in treatment-resistant depression: A randomized controlled study,” *Hum Brain Mapp*, vol. 37, no. 3, pp. 1080–1090, Mar. 2016, doi: 10.1002/hbm.23085.
- [55] P. Zanos and T. D. Gould, “Mechanisms of ketamine action as an antidepressant,” *Mol Psychiatry*, vol. 23, no. 4, pp. 801–811, Apr. 2018, doi: 10.1038/mp.2017.255.

- [56] K. Fukumoto et al., “Antidepressant Potential of ( R )-Ketamine in Rodent Models: Comparison with ( S )-Ketamine,” *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 361, no. 1, pp. 9–16, Apr. 2017, doi: 10.1124/jpet.116.239228.
- [57] J. Zhang, S. Li, and K. Hashimoto, “R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine,” *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 116, pp. 137–141, Jan. 2014, doi: 10.1016/j.pbb.2013.11.033.
- [58] A. Kawatake-Kuno et al., “Sustained antidepressant effects of ketamine metabolite involve GABAergic inhibition-mediated molecular dynamics in aPVT glutamatergic neurons,” *Neuron*, vol. 112, no. 8, pp. 1265–1285. e10, Apr. 2024, doi: 10.1016/j.neuron.2024.01.023.
- [59] M. Adzic, I. Lukic, M. Mitic, E. Glavonic, N. Dragicevic, and S. Ivkovic, “Contribution of the opioid system to depression and to the therapeutic effects of classical antidepressants and ketamine,” *Life Sci*, vol. 326, p. 121803, Aug. 2023, doi: 10.1016/j.lfs.2023.121803.
- [60] Janssen, SPRAVATO ® (esketamine) nasal spray label; Janssen Pharmaceutical Companies; 2023
- [61] G. Sanacora et al., “A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders,” *JAMA Psychiatry*, vol. 74, no. 4, p. 399, Apr. 2017, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0080.
- [62] A. Feeney and G. I. Papakostas, “Pharmacotherapy,” *Psychiatric Clinics of North America*, vol. 46, no. 2, pp. 277–290, Jun. 2023, doi: 10.1016/j.psc.2023.02.003.
- [63] A. Sapkota et al., “Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Treatment-Resistant Depression in Adults: A Systematic Review,” *Cureus*, Aug. 2021, doi: 10.7759/cureus.17352.
- [64] V. Popova et al., “Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study,” *American Journal of Psychiatry*, vol. 176, no. 6, pp. 428–438, Jun. 2019, doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19020172.

- [65] S. Nikayin, E. Murphy, J. H. Krystal, and S. T. Wilkinson, “Long-term safety of ketamine and esketamine in treatment of depression,” *Expert Opin Drug Saf*, vol. 21, no. 6, pp. 777–787, Jun. 2022, doi: 10.1080/14740338.2022.2066651.
- [66] C. M. Canuso et al., “Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study,” *American Journal of Psychiatry*, vol. 175, no. 7, pp. 620–630, Jul. 2018, doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17060720.
- [67] M. Fedgchin et al., “Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1),” *International Journal of Neuropsychopharmacology*, vol. 22, no. 10, pp. 616–630, Oct. 2019, doi: 10.1093/ijnp/pyz039.
- [68] E. J. Daly et al., “Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression,” *JAMA Psychiatry*, vol. 76, no. 9, p. 893, Sep. 2019, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189.
- [69] R. Ochs-Ross et al., “Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression—TRANSFORM-3,” *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, vol. 28, no. 2, pp. 121–141, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.jagp.2019.10.008.
- [70] E. Wajs et al., “Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression,” *J Clin Psychiatry*, vol. 81, no. 3, Apr. 2020, doi: 10.4088/JCP.19m12891.
- [71] D.-J. Fu et al., “Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent,” *J Clin Psychiatry*, vol. 81, no. 3, May 2020, doi: 10.4088/JCP.19m13191.
- [72] D. F. Ionescu et al., “Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3,

Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II),” *International Journal of Neuropsychopharmacology*, vol. 24, no. 1, pp. 22–31, Jan. 2021, doi: 10.1093/ijnp/pyaa068.

- [73] N. Zaki et al., “Long-term safety and maintenance of response with esketamine nasal spray in participants with treatment-resistant depression: interim results of the SUSTAIN-3 study,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 48, no. 8, pp. 1225–1233, Jul. 2023, doi: 10.1038/s41386-023-01577-5.

# LEPVAX – KROK W STRONĘ ELIMINACJI TRĄDU

**Aleksandra Leszczyk, Julia Hagno, Robert Kasza, Jakub Lisik**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrzcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** Trąd, znany również jako choroba Hansena posiada długą historię, z pierwszymi zapisami pochodzącymi sprzed 4000 lat. Czynnikiem etiologicznym tej choroby zakaźnej są prątki kwasooporne *Mycobacterium leprae* i *Mycobacterium lepromatosis*, które były pierwszymi bakteriami chorobotwórczymi odkrytymi przez człowieka. W 2022 roku zarejestrowano około 174 tysięcy nowych przypadków, z największą liczbą w Indiach, Brazylii i Indonezji. Trąd ma złożoną patogenezę, atakuje głównie skórę i nerwy obwodowe, co prowadzi do poważnych uszkodzeń nerwów i rozwoju niepełnosprawności. Chorobę Hansena klasyfikuje się według systemu Ridley-Joplinga na kilka postaci klinicznych. Od tuberkuloidowego do lepromatycznego oraz według klasyfikacji WHO na trąd bogatoprątkowy (MB) i ubogoprątkowy (PB). Od lat 40. XX wieku leczenie trądu przeszło od monoterapii dapsonem do terapii wielolekowej (MDT) wprowadzonej przez WHO w 1982 roku, obejmującej ryfampicynę, klofazyminę i dapson. Od tej pory uznaje się chorobę za w pełni uleczalną i obecnie jest możliwa do opanowania, dzięki wczesnemu wykrywaniu i leczeniu. Zastosowanie MDT zmniejszyło obciążenie trądem w krajach, w których jest on endemiczny i znacząco zredukowało ryzyko oporności na dapson. Zapobieganie rozprzestrzenianiu się choroby obejmuje szybkie wykrywanie, leczenie, monitorowanie kontaktów, edukację społeczną oraz immunoprofilaktykę za pomocą szczepionki BCG, którą pierwotnie stosowano przeciwko gruźlicy. Obecnie trwają prace nad nową podjednostkową szczepionką LepVax, opracowaną przez American Leprosy Missions. Badania przedkliniczne na myszach i pancerkach wykazały, że LepVax znacząco zmniejsza liczbę bakterii i łagodzi uszkodzenia nerwów. W badaniach klinicznych fazy 1a, LepVax okazał się bezpieczny i immunogenny, wywołując specyficzną odpowiedź immunologiczną bez poważnych działań niepożądanych. Skoordynowane wysiłki w zakresie leczenia, profilaktyki i edukacji są kluczowe w dążeniu do całkowitej eliminacji trądu.

**Słowa kluczowe:** trąd, LepVax, szczepionka, leczenie, MDT

**Abstract:** Leprosy, also known as Hansen's disease, has a long history, with the first records dating back 4000 years. The etiological agents of this infectious disease are the acid-fast bacilli *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium lepromatosis*, which were the first pathogenic bacteria discovered by humans. In 2022, around 174,000 new cases were registered, with the highest numbers in India, Brazil, and Indonesia. Leprosy has a complex pathogenesis, primarily attacking the skin and peripheral nerves, leading to severe nerve damage and the development of disabilities. Hansen's disease is classified according to the Ridley-Jopling system into several clinical forms, from tuberculoid to lepromatous, and according to the WHO classification into multibacillary (MB) and paucibacillary (PB) leprosy. Since the 1940s, the treatment of leprosy has evolved from dapsone monotherapy to multidrug therapy (MDT) introduced by the WHO in 1982, which includes rifampicin, clofazimine, and dapsone. Since then, the disease has been considered fully curable and is currently manageable through early detection and treatment. The implementation of MDT has reduced the burden of leprosy in endemic countries and significantly decreased the risk of dapsone resistance. Preventing the spread of the disease involves rapid detection, treatment, contact monitoring, public education, and immunoprophylaxis with the BCG vaccine, originally used against tuberculosis. Currently, work is underway on a new subunit vaccine, LepVax, developed by American Leprosy Missions. Preclinical studies in mice and armadillos have shown that LepVax significantly reduces bacterial counts and alleviates nerve damage. In phase 1a clinical trials, LepVax proved to be safe and immunogenic, eliciting a specific immune response without serious adverse effects. Coordinated efforts in treatment, prevention, and education are crucial in the pursuit of the total elimination of leprosy.

**Keywords:** leprosy, LepVax, vaccine, treatment, MDT

## WSTĘP

### Historia

Trąd, znany również jako choroba Hansena, towarzyszy ludzkości od wielu wieków. Pierwsze zapisy o trądzie pochodzą sprzed około 4000 lat i mają swoje pochodzenie z obszarów Egiptu i Mezopotamii. Badania molekularne wykazały obecność *Mycobacterium leprae* w organizmach ludzkich już nawet 100 tysięcy lat temu. Liczne odwołania do trądu można znaleźć w Biblii, co doprowadziło do utożsamiania go z karą za grzechy. W średniowieczu była to druga najbardziej rozpowszechniona choroba na świecie zaraz po dżumie. Uważano, że trąd jest wysoce zaraźliwy, z tego względu tworzono specjalne, oddalone od miast, miejsca dla chorych w celu zapobieżenia rozprzestrzenianiu się zarazy. Trędowaci byli silnie stygmatyzowani i izolowani społecznie. Wprowadzono liczne nakazy ograniczające normalne funkcjonowanie, w tym stosowanie dzwoneczków przez zarażonych w celu ostrzegania zdrowych ludzi o zbliżaniu się niebezpieczeństwa. Największe nasilenie zachorowań w Europie przypadało na X-XII wiek, zauważalnie



malejąc w XV wieku. Jednakże w Norwegii i na Islandii problem ten nie ustępował. W Norwegii, dzięki badaniom przeprowadzonym w 1870 roku przez lekarza Gerharda Armauera Hansena, odkryto prątki wywołujące trąd. Była to pierwsza bakteria powiązana z chorobą człowieka. [1, 2]

## **Epidemiologia**

Trąd ma długi okres inkubacji, co sprawia, że dane epidemiologiczne są niejednolite. Wiele przypadków jest niedoszacowanych, zwłaszcza w krajach rozwijających się, gdzie dostęp do opieki medycznej jest ograniczony, a infrastruktura medyczna, w tym szpitale i personel, jest niewystarczająca. W związku z tym wiele przypadków trądu nie jest zgłaszanych, co prowadzi do niekompletnych danych. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO z ang. *World Health Organization*) w 2022 roku zarejestrowano około 174 tysięcy nowych przypadków trądu. Najwięcej nowych zachorowań odnotowano w Indiach (103 819), Brazylii (19 635) oraz Indonezji (12 441). W porównaniu z 2010 rokiem zauważalna jest tendencja spadkowa, gdyż w tamtym okresie w Indiach zarejestrowano prawie 127 tysięcy nowych przypadków, a w Brazylii około 35 tysięcy. Na kontynencie europejskim liderem wśród liczby zachorowań jest Francja (18 przypadków), natomiast w innych krajach trąd obserwuje się znacznie rzadziej. [3]

Rycina 1. Przedstawia mapę świata ze wskazaniem nowych przypadków trądu w 2022 roku według WHO [4]

Obecnie realizowana jest Globalna Strategia Przeciw Trądowi na lata 2021–2030 pod hasłem „W stronę zera trądu”. Jej cele obejmują:

- Eliminację nowych przypadków autochtonicznych w 120 krajach.
- Zmniejszenie o 70% liczby nowych przypadków rocznie.
- Zmniejszenie o 90% częstości występowania nowych przypadków niepełnosprawności 2. stopnia.
- Spadek o 90% częstości występowania przypadków trądu u dzieci. [5, 6]

## **PRZEBIEG I KLASYFIKACJA CHOROBY**

Chorobę Hansena wywołują bezwzględnie tlenowe prątki takie jak *Mycobacterium leprae* i *Mycobacterium lepromatosis*. Są to Gram-dodatnie, silnie kwasooporne bakterie, które są w stanie przeżyć tylko w organizmie gospodarza, z tego powodu niemożliwa jest ich hodowla na podłożach sztucznych. Optymalna

temperatura wzrostu to około 33°C, dlatego atakuje głównie dystalne części ciała, takie jak nerwy obwodowe palców dłoni i stóp, skórę twarzy, błonę śluzową nosa czy małżowiny uszne, gdyż temperatura w tych regionach jest niższa. Przypuszcza się, że transmisja prątków następuje drogą kropelkową przez bezpośredni kontakt z płynami ustrojowymi lub ranami chorych oraz poprzez zwierzęta, najczęściej pancerniki, ponieważ mają niższą temperaturę ciała co jest idealnym środowiskiem do namnażania *M. leprae*, ale również przez szympansy, makaki czy nawet owady. Jednak nadal nie poznano dokładnego mechanizmu przenoszenia. Okres inkubacji choroby jest bardzo długi, czasami trwa kilka lat. [1, 7] Według klasyfikacji Ridley-Joplinga trąd dzieli się na kilka postaci klinicznych:

1. Trąd tuberkuloidowy (TT): Występuje niewiele wyraźnie odgraniczonych, odbarwionych zmian skórnych, głównie pojawiających się na kończynach, a rozwinięte ziarniniaki mogą obejmować całe nerwy, dochodzi do rozwinięcia silnej odpowiedzi immunologicznej, dzięki czemu namnażanie bakterii jest ograniczone.
2. Trąd lepromatyczny (LL): Występuje u chorych z obniżoną odpornością, charakteryzuje się rozległymi zmianami skórnymi, mnogimi guzkami oraz dużą liczbą bakterii w zajętych obszarach. Nacieki są symetryczne i najczęściej obejmują twarz oraz małżowiny uszne tworząc typowy obraz kliniczny zwany *facies leonina*.
3. Trąd graniczny tuberkuloidowy (BT): Zmiany podobne do postaci TT, jednak jest ich więcej i są bardziej rozległe.
4. Trąd graniczny lepromatyczny (BL): Rozsiane, symetryczne, hipopigmentowe zmiany skórne.
5. Trąd graniczny (BB): Zmiany o cechach klinicznych TT i LL, może przekształcić się w inne typy trądu. [7, 8, 9, 10]

Dodatkowo WHO klasyfikuje pacjentów ze względu na ilość zmian skórnych. Osoby, które posiadają więcej niż pięć zmian z widocznymi prątkami w rozmazach skóry zaliczają się do trądu bogatoprątkowego (MB z ang. *multibacillary*), natomiast gdy występuje pięć lub mniej zmian, bez widocznych bakterii w rozmazie określa się jako trąd ubogoprątkowy (PB z ang. *paucibacillary*). [11, 12] *M. leprae* wykazuje powinowactwo do makrofagów w skórze oraz komórek Schwanna, co powoduje demielinizację nerwów i utratę przewodnictwa aksonalnego. Konsekwencją uszkodzenia nerwów jest neuropatia obwodowa, co skutkuje rozwijającą się niepełnosprawnością chorych, z powodu zakażenia drobnymi zranieniami, których pacjenci nie odczuwają, a to może prowadzić do martwicy i konieczności amputacji. Po zakażeniu *M. leprae* dochodzi do szybkiego zajęcia

nerwów, najprawdopodobniej jeszcze przed rozwinięciem komórkowej odpowiedzi immunologicznej. Niestety badania nad uszkodzonymi nerwami u ludzi są utrudnione, ponieważ rzadko można wykonać ich biopsję. Patogenezę zakażenia przez *M. leprae* można wytłumaczyć na podstawie modelu pancernika dziewięciopasmowego. Prątki gromadzą się w naczyniach chłonnych nanerwia i stamtąd przechodzą do naczyń krwionośnych, dzięki czemu dostają się do głębszych warstw nerwu. Bakterie wytwarzają swoisty gatunkowo glikolipid fenolowy PGL-1, wiążący się z domeną G łańcucha 2 lamininy 2 obecnego w blaszce podstawnej komórek Schwanna, co umożliwia im wnikanie do wnętrza. Dodatkowo obecność niewielkiej ilości enzymów lizosomalnych umożliwia prątkom przetrwanie i namnażanie w komórkach. [13] Włókna nerwowe naskórka ulegają uszkodzeniu i zniszczeniu, następuje demielinizacja. Pośrednio dochodzi do niej wskutek uwalniania białek bakteryjnych m.in. lipoarabinomannanu (LAM), który oddziałuje z makrofagami i innymi komórkami układu odpornościowego, prowadząc do produkcji cytokin prozapalnych, takich jak TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , i IL-6. Cytokiny te mogą wywoływać stan zapalny w obrębie nerwów, co uszkadza komórki Schwanna i prowadzi do ich demielinizacji. Dodatkowo działa również jako czynnik wirulencji, który może hamować fuzję fagosomów z lizosomami w makrofagach, co pozwala *M. leprae* na przetrwanie w komórkach układu odpornościowego. [8] Podczas opieki lub leczenia chorego może dojść do rozwoju „reakcji”. Reakcje na trąd są ważnymi immunologicznymi zjawiskami, które mogą wystąpić nawet po skutecznym leczeniu. Są one związane z odpowiedzią organizmu na *M. leprae* i mogą powodować znaczące zaostrzenie się objawów choroby. Wyróżniamy reakcję typu 1 (T1LR), typu 2 (T2LR) i typu 3 (T3LR). T1LR klasyfikowana jest do reakcji nadwrażliwości typu IV, wiąże się z nadmierną odpowiedzią komórkową na antygeny *M. leprae*. Najczęściej występuje gdy dochodzi do zmiany w równowadze immunologicznej u pacjentów z TT lub postaciami granicznymi trądu. Charakterystyczne jest zaostrzenie istniejących zmian skórnych, które stają się bardziej zaczerwienione, obrzęknięte i bolesne oraz może dojść do pojawienia się nowych patologii. Występują również ostre zapalenie nerwów. W T2LR dochodzi do odkładania pozanaczyniowych kompleksów immunologicznych. Najczęściej występuje u pacjentów z LL lub BL. Na skórze pojawiają się bolesne, zaczerwienione guzki, towarzyszy im gorączka, złe samopoczucie, utrata apetytu, bóle stawów i mięśni. Może dojść do rozległego stanu zapalnego obejmującego kłębuszkowe zapalenie nerek, zapalenie tęczówki czy jąder. Podczas T3LR inaczej nazywanej zjawiskiem Lucio dochodzi do powstania fioletowych plam zajmujących duże obszary ciała, co prowadzi do owrzodzeń i martwicy. [10, 12, 15]

## METODY LECZENIA TRĄDU

Od lat 40. XX wieku w leczeniu trądu stosowano monoterapię dapsonem, która trwała do końca życia pacjenta. Jednak z czasem zwiększała się oporność szczepów, a leczenie straciło na znaczeniu. W 1982 roku WHO wprowadziło terapię wielolekową (MDT z ang. *multidrug therapy*), dzięki czemu trąd stał się o wiele mniejszym globalnym problemem niż był dotychczas. WHO zaleciło dwa schematy leczenia: jednodawkowy ROM (ryfampicyna, ofloksacyna, minocyklina) i konwencjonalny (ryfampicyna, klofazymina, dapson). Ostatecznie stwierdzono, że schemat konwencjonalny jest bardziej skuteczny u pacjentów z różnymi postaciami trądu, gdyż ROM nie jest odpowiedni u chorych z postacią bogatoprątkową. MDT jest dostępna bezpłatnie w ramach programów zdrowia publicznego WHO. MDT zazwyczaj obejmuje trzy główne leki:

1. **Dapson:** antybiotyk, który działa bakteriostatycznie poprzez hamowanie syntezy kwasu foliowego (dawka 100 mg/dzień)
2. **Ryfampicyna:** silny antybiotyk, działa bakteriobójczo, selektywnie hamuje bakteryjną polimerazę RNA zależną od DNA (dawka 600 mg/miesiąc)
3. **Klofazymina:** głównie działa przeciwzapalnie i w niewielkim stopniu bakteriobójczo, jednak jego dokładny mechanizm działania nie został jeszcze poznany (dawka 300 mg/miesiąc oraz 50 mg/dzień)

Leczenie trwa zazwyczaj 6 miesięcy w przypadku pacjentów z trądem PB oraz 12 miesięcy u chorych z postacią MB. Dodatkowe środki mogą obejmować podawanie leków przeciwzapalnych, takich jak steroidy. Dzięki wprowadzeniu MDT zmniejszono ryzyko rozwoju oporności, spadła również zakaźność pacjentów oraz ryzyko reakcji i nawrotów choroby. W przypadku reakcji typu 1 podaje się 20-60 mg prednizolonu, natomiast podczas reakcji typu 2 należy zastosować talidomid w dawce 100-400 mg/dobę [10, 11, 12, 16]

## ZAPOBIEGANIE ROZWOJU CHOROBY

Zapobieganie rozprzestrzeniania się trądu wymaga zintegrowanego podejścia, które obejmuje kilka istotnych działań. Po pierwsze, kluczowe jest szybkie wykrywanie choroby i natychmiastowe leczenie. W celu zwiększenia profilaktyki WHO zaleca monitorowanie bliskich kontaktów, opierające się na tym, aby osoby, które w niedawnym czasie miały kontakt z chorymi na trąd, były regularnie monitorowane pod kątem objawów choroby i w razie potrzeby otrzymały

profilaktyczne leczenie antybiotykowe, jakim jest pojedyncza dawka ryfampicyny. Przeprowadza się również badania grupowe na obszarach, gdzie występowanie trądu wynosi więcej niż 1 na 1000 mieszkańców. Polegają one na badaniu określonych grup, takich jak dzieci czy pracownicy przemysłowi itp., poprzez „punkty dermatologiczne” (z ang. „*skin camps*”), gdzie uczestnicy są badani nie tylko pod kątem trądu, ale także innych chorób skóry, a następnie oferowane jest im leczenie lub skierowanie do ośrodków zdrowia, jeśli wystąpi taka konieczność. Wczesne wykrycie pozwala na szybkie rozpoczęcie leczenia, co zmniejsza ryzyko powikłań i dalszego rozprzestrzeniania się choroby. W leczeniu stosuje się wyżej opisaną terapię wielolekową. [17, 18, 19]. Kolejnym aspektem jest edukacja społeczeństwa na temat objawów trądu, sposobów przenoszenia choroby oraz dostępnych metod leczenia. Edukacja może zmniejszyć stygmatyzację i zachęcić osoby z objawami do szukania pomocy medycznej. Ponadto, poprawa warunków życia oraz lepszy dostęp do opieki zdrowotnej mogą znacznie ograniczyć szerzenie się choroby i przyspieszyć diagnozę. Rządy i organizacje międzynarodowe, takie jak WHO, prowadzą programy mające na celu eliminację trądu poprzez wspieranie krajowych systemów opieki zdrowotnej, monitorowanie przypadków choroby i zapewnianie dostępu do leczenia. Jednym z ważniejszych aspektów w zapobieganiu chorobie Hansena są szczepienia. [19] Wykorzystywana jest szczepionka BCG, która zawiera żywe, atenuowane *Mycobacterium bovis*. Została opracowana przez Jean-Marie Camille Guérina i Léona Charlesa Alberta Calmette'a w latach 20. XX wieku. Z początku była stosowana w celu zapobiegania gruźlicy, ale po wielu przeprowadzonych badaniach na różnych obszarach stwierdzono, że częściowo również chroni przed trądem, dzięki obecności wspólnych antygenów między *M. tuberculosis* a *M. leprae*, BCG znalazła zastosowanie w immunoprofilaktyce tej choroby. Z tego powodu w 2018 roku WHO dołączyło trąd do programu szczepień BCG. Stopień ochrony przed trądem zapewniany przez szczepienie BCG znacząco różnił się między badaniami. Analizy systematyczne wykazują, że skuteczność ochronna wynosi od 26% do 41%, rozbieżność w danych może wynikać z różnorodności podszczepów BCG. [20-22] Dzięki skoordynowanym wysiłkom na wielu frontach, możliwe jest znaczne zmniejszenie liczby nowych przypadków trądu i ostateczna eliminacja choroby. [15]

## **INNE BADANIA NAD SZCZEPIONKAMI PRZECIWIW *M. LEPRAE***

Przed opracowaniem szczepionki LepVax miały miejsce inne badania, którym celem również było ograniczenie rozprzestrzeniania trądu. Jedno z nich

zostało opublikowane w 2009 roku, polegało na stworzeniu rekombinowej szczepionki BCG, wydzielającej białko błonowe (MMP-II). Stwierdzono w nim, że białko błonowe *M. leprae*, stymuluje ludzkie komórki dendrytyczne (DC) do produkcji interleukiny-12 i TNF-alfa. DC pulsowane MMP-II aktywowały limfocyty T CD4+ i CD8+ do produkcji IFN- $\gamma$ . W związku z tym stworzono rekombinowany szczep BCG (BCG-SM), który wydziela MMP-II. DC zakażone BCG-SM efektywniej aktywowały naiwne komórki T CD4+ i CD8+ niż kontrolny szczep BCG. U myszy szczep BCG-SM skutecznie hamował namnażanie *M. leprae* w poduszkach łąp, prawdopodobnie dzięki produkcji komórek T reagujących na antygeny trądu. [20, 23] Kolejne badanie, które dotyczy szczepionki rBCG30, opublikowano w 2014 roku. Szczepionkę BCG wzbogacono o antygen 85B pochodzący z *M. tuberculosis*, który również obecny jest w *M. leprae*. Dodatek białka antygeny 85B znacząco zwiększył odpowiedź komórek CD4+ T specyficznych dla tego antygeny oraz poprawił ochronę przed *M. leprae*. Ochrona przed zakażeniem trądem była znacznie lepsza u zwierząt zaszczepionych rBCG30 w porównaniu do tych, które otrzymały konwencjonalną BCG. [24] Następne badanie również z roku 2014 przedstawia chimeryczne białka fuzyjne ID83 i ID93, opracowane jako antygeny szczepionek przeciw gruźlicy, wywołują odpowiedź IFN- $\gamma$  u pacjentów z gruźlicą i trądem ubogoprątkowym oraz u zdrowych domowników mających kontakt z chorymi, ale nie u zdrowych osób, którzy nie byli eksponowani na patogen. Szczepienie myszy białkami ID83 i ID93 z adiuwantem GLA-SE stymulowało odpowiedź Th1 i zmniejszało wzrost bakterii *M. leprae* u zakażonych zwierząt. W związku z tym, przypuszcza się, że szczepionki przeciw gruźlicy ID83/GLA-SE i ID93/GLA-SE mogą zapewniać ochronę krzyżową przed zakażeniem *M. leprae*. [25] Głównym ograniczeniem stosowania żywej szczepionki rBCG jest jej ograniczona skuteczność u osób, które już otrzymały standardową szczepionkę BCG. Najlepiej stosować rBCG u osób niezaszczepionych, co pozwala na ewentualne wzmocnienie odpowiedzi w przyszłości. Istnieją też obawy dotyczące użycia żywych szczepionek w populacjach z immunosupresją, jak dzieci z HIV, które są bardziej narażone na powikłania związane z BCG. [23]

## LEPVAX – SZCZEPIONKA PODJEDNOSTKOWA

### Badania przedkliniczne

Firma American Leprosy Missions (ALM) opracowuje pierwszą

podjednostkową szczepionkę na świecie przeciwko trądowi. W ramach badań przedklinicznych przeprowadzonych na modelach myszy i pancerników, oceniano zmiany liczby bakterii po immunizacji u osobników zarażonych trądem przed i po podaniu preparatu. Obserwowano również wpływ na funkcje nerwów czuciowych i ruchowych oraz interakcje ze szczepionką BCG. Na początku zidentyfikowano kilka antygenów (ML2028, ML2055 i ML2380). Pierwsze białko ML2028 to białkowy katalizator, który wspomaga procesy przyczyniające się do ochrony błony komórkowej bakterii. Kolejne ML2055 tworzy warstwę powierzchniową komórek bakteryjnych, natomiast ostatnie ML2380 jest białkowym antygenem wskaźnikowym, który często stosowany jest w detekcji serologicznej. Wszystkie wcześniej wymienione antygeny biorą udział we wzmacnianiu układu odpornościowego gospodarza, stymulując uwalnianie cytokin oraz chemokin. [13, 26] Następnie immunizowano myszy pojedynczymi antygenami lub ich kombinacją razem z GLA-SE. GLA-SE jest to adiuwant glukopiranozylo-lipidowy w postaci stabilnej emulsji (z ang. *Glucopyranosyl Lipid A-Stable Emulsion*), składa się z: glukopiranozylowanego lipidu A (GLA) oraz ze stabilnej emulsji (SE). GLA jest syntetycznym analogiem naturalnego lipidu A, pochodzącego z bakteryjnego lipopolisacharydu. Działa jako agonista receptora Toll-podobnego 4 (TLR4), wywołując odpowiedź immunologiczną podobną do naturalnego patogenu, ale z mniejszą toksycznością. Natomiast SE jest to emulsja olej-woda, składająca się głównie z naturalnie pozyskiwanego skwalenu, a jego nanoemulsja zwiększa stabilność i efektywność dostarczania GLA do komórek układu odpornościowego. Dodatek adiuwanta do szczepionki ma na celu wzmocnić odpowiedź komórkową Th1, charakteryzującą się obecnością limfocytów T CD4+, dzięki temu zostanie wytworzona silna odpowiedź immunologiczna przeciwko specyficznym antygenom. [25, 27, 28] Wyniki okazały się zadowalające i z tego względu stworzono chimeryczne białko fuzyjne składające się z czterech fragmentów białkowych (ML2028, ML2055, ML2308, ML2531), które oznaczono jako LEP-F1. Dodatek ML2531 odpowiada za stabilizację całej struktury oraz umożliwia jego prawidłową ekspresję. Kolejne badania prowadzono za pomocą preparatu LepVax, składającego się z rekombinowanego białka fuzyjnego LEP-F1 z dodatkiem adiuwanta GLA-SE. Wykonano 3 immunizacje myszy preparatem LepVax, a miesiąc po ostatniej dawce zarażono gryzonie *M. leprae*. Po roku pobrano bakterie z opuszek stóp i stwierdzono że u myszy immunizowanych ich liczba była 85% niższa niż w grupie kontrolnej osobników nie poddanych szczepieniu. Ze względu na duży odsetek populacji zaszczepiony BCG, zamieszkujący obszary endemiczne trądu, sprawdzono również jego interakcje

z preparatem LepVax. Wykazano, że szczepienie BCG nie koliduje na wytwarzanie specyficznych przeciwciał po zaszczepieniu LepVaxem. Funkcjonowanie nerwów ruchowych obserwowano u pancerników badając amplitudę złożonego potencjału czynnościowego mięśnia ruchowego (CMAP z ang. *compound motor action potential*) i szybkość przewodzenia nerwu ruchowego (NCV z ang. *nerve conduction velocity*). Wskaźnik CMAP reprezentuje sumę potencjałów czynnościowych wszystkich stymulowanych motorycznych płytek końcowych i potencjalnie odzwierciedla przerost mięśni oraz zwiększone skurcze mięśniowe. [26, 29, 30] Najpierw zarażono zwierzęta prątkami, a następnie część z nich zaszczepiono LepVaxem, a inne BCG. U zwierząt zarażonych prątkami CMAP osiągał niższy poziom. Po szczepieniu LepVaxem zauważono złagodzenie degeneracji nerwów ruchowych po 24 miesiącach od zarażenia w przeciwieństwie do preparatu BCG, gdzie uszkodzenie nerwów postępowało znacznie szybciej. Podobne rezultaty obserwowano w badaniu nerwów czuciowych. [26]

### **Badania kliniczne fazy 1a**

W październiku 2017 roku rozpoczęto badania kliniczne fazy 1a, które miało na celu określenie bezpieczeństwa i immunogenności szczepionki LepVax. Do badania rekrutowano zdrowe kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 55 lat, którzy nie podróżowali na obszary endemiczne trądu i nie zostali zaszczepieni preparatem BCG. Ostatecznie w badaniu wzięło udział 24 pacjentów, podzielonych na 2 grupy, po 12 osób w każdej. Na początku uczestnikom pierwszej grupy domięśniowo wstrzyknięto niższą dawkę szczepionki o zawartości 2 µg LEP-F1 z 5 µg GLA-SE. W ciągu kolejnych 35 dni nie wystąpiły poważne działania niepożądane, więc po tym czasie zaszczepiono drugą grupę zwiększoną dawką równą 10 µg LEP-F1, nie zmieniając przy tym ilości adiuwantu. Każda z grup otrzymała 3 dawki LepVaxu w dniu 0, 28 i 56. Dodatkowo przed rozpoczęciem procedury oraz siedem dni po każdej iniekcji, wykonano badania hematologiczne i biochemiczne krwi. Dodatkowo z surowicy przeprowadzono badania określające poziom swoistych przeciwciał anty-LEP-F1, mierząc przeciwciała IgG metodą ELISA, która polega na specyficznym wiązaniu przeciwciał IgG z antygenem na płytce, a następnie wykrywaniu tego wiązania poprzez reakcję enzymatyczną, która prowadzi do zmiany koloru. Ostatecznie, intensywność koloru jest mierzona i analizowana, aby określić stężenie przeciwciał w próbce. [31-33] Natomiast we krwi pełnej oceniono wydzielanie cytokin, takich jak INF- $\gamma$ , TNF $\alpha$  i IL-2, przy użyciu technologii Meso Scale Discovery (MSD), aby zmierzyć odpowiedź



immunologiczną po immunostymulacji szczepionką z adiuwantem, bazując na specyficznych reakcjach limfocytów, wytwarzających te cytokiny. [27] Prowadzone badanie składało się z 2 etapów, pierwszy z nich to etap szczepień, który trwał od dnia 0 do 64, a drugi to etap obserwacji, trwający od dnia 84 do 421. Oceniano miejscowe i ogólnoustrojowe działania niepożądane, 60 minut po podaniu każdej z dawek oraz w dniu 2 i 7 w okresie między szczepieniami. Większość dolegliwości lokalnych i ze strony całego organizmu pacjenci zgłaszała w 2 dniu po podaniu preparatu. Reakcje miejscowe, takie jak ból, rumień, stwardnienie, siniak czy krwotok w miejscu wkłucia wystąpiły u 83% badanych 1. grupy i u 92% w 2 grupie (Tabela 3.) W zdecydowanej większości pacjenci sygnalizowali ból o nasileniu 1. stopnia (łagodny) lub 2. stopnia (umiarkowany). Tylko jedna osoba zgłaszała ból na poziomie 3 (ciężki) (Tabela 1.). W przypadku ogólnoustrojowych działań niepożądanych miały miejsce ból stawów, mięśni i gardła, dreszcze, zmniejszony apetyt, zmęczenie, zawroty głowy, katar i zakażenie górnych dróg oddechowych. W grupie 1. 50% badanych skarżyło się na którekolwiek z wyżej wymienionych dolegliwości, a w grupie 2. 67% z czego najwięcej pacjentów informowało o zmęczeniu. Z każdą kolejną dawką występowało coraz mniej niepożądanych reakcji. Biorąc do analizy parametry laboratoryjne stwierdzono, że u 2 pacjentów 1. grupy wzrosło stężenie fosfatazy alkalicznej, natomiast u 1 pacjenta w obu grupach wzrosło stężenie potasu. Również zauważono wyższe pomiary ciśnienia skurczowego u 3 osób. Jednak żadna z wymienionych reakcji nie miała związku ze szczepieniem (Tabela 2.). W okresie obserwacji (od 84 do 421 dnia) badani nie zgłaszali żadnych działań niepożądanych.

Tabela 1. Przedstawia uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane według ciężkości i odstępu czasu między iniekcjami [32]

	2 µg LEP-F1 + 5 µg GLA-SE	10 µg LEP-F1 + 5 µg GLA-SE
Każde zdarzenie niepożądane	12 (100%)	12 (100%)
Stopień 1.	12 (100%)	12 (100%)
Stopień 2.	2 (16,7%)	1 (8,3%)
Stopień 3.	1 (8,3%)	0
Stopień 4.	0	0
Poważne działania niepożądane	0	0
Okres między iniekcjami 1	10 (83,3%)	11 (91,7%)
Okres między iniekcjami 2	10 (83,3%)	10 (83,3%)
Okres między iniekcjami 3	2 (16,7%)	1 (8,3%)

Tabela 2. Przedstawia uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane [32]

	2 µg LEP-F1 + 5 µg GLA-SE	10 µg LEP-F1 + 5 µg GLA-SE
<b>Reakcje związane ze szczepieniem</b>		
Ból stawów	1 (8,3%)	1 (8,3%)
Dreszcze	2 (16,7%)	3 (25,0%)
Zmniejszony apetyt	2 (16,7%)	1 (8,3%)
Zmęczenie	5 (41,7%)	7 (58,3%)
Ból głowy	2 (16,7%)	3 (25,0%)
Ból w miejscu iniekcji	10 (83,3%)	11 (91,7)
Bóle mięśni	1 (8,3%)	4 (33,3%)
<b>Ogólne działania niepożądane</b>		
Zawroty głowy	2 (16,7%)	0
Ból głowy	2 (16,7%)	1 (8,3%)
Skaleczenie	2 (16,7%)	0
Ból jamy ustnej i gardła	2 (16,7%)	3 (25,0%)
Katar	2 (16,7%)	1 (8,3%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (8,3%)	2 (16,7%)
<b>Podwyższone parametry laboratoryjne</b>		
Fosfataza zasadowa	2 (16,7%)	0
Potas	1 (8,3%)	1 (8,3%)
Ciśnienie krwi, rozkurczowe	1 (8,3%)	2 (16,7%)
Ciśnienie krwi, skurczowe	3 (25,0%)	0

Tabela 3. Przedstawia uczestników, u których wystąpiły spodziewane zdarzenia niepożądane w postaci reakcji miejscowej i ogólnoustrojowej według okresu po wstrzyknięciu [32]

	2 µg LEP-F1 + 5 µg GLA-SE	10 µg LEP-F1 + 5 µg GLA-SE
Jakakolwiek lokalna reakcja	10 (83,3%)	11 (91,7%)
Okres po iniekcji 1	8 (66,7%)	10 (83,3%)
Okres po iniekcji 2	9 (75,0%)	8 (66,7%)
Okres po iniekcji 3	5 (41,7%)	5 (41,7%)
Siniaki	0	1 (8,3%)
Rumień	0	1 (8,3%)
Krwotok	1 (8,3%)	0
Stwardnienie	0	1 (8,3%)

Ból	10 (83,3%)	11 (91,7%)
Reakcja	0	1 (8,3%)
Jakakolwiek reakcja ogólnoustrojowa	6 (50,0%)	8 (66,7%)
Okres po iniekcji 1	4 (33,3%)	8 (66,7%)
Okres po iniekcji 2	4 (33,3%)	4 (33,3%)
Okres po iniekcji 3	2 (16,7%)	0
Ból stawów	1 (8,3%)	1 (8,3%)
Dreszcze	2 (16,7%)	3 (25,0%)
Zmniejszony apetyt	2 (16,7%)	1 (8,3%)
Zmęczenie	5 (41,7%)	7 (58,3%)
Ból głowy	2 (16,7%)	3 (25,0%)
Bóle mięśni	1 (8,3%)	4 (33,3%)

Jak wcześniej wspomniano oprócz obserwacji reakcji poszczepiennych, sprawdzano również immunogenność preparatu LepVax, badając poziom przeciwciał IgG swoistych dla antygeny LEP-F1. Po każdej dawce ilość przeciwciał wzrastała, a w 35 dniu miano wzrosło 4-krotnie u 91% pacjentów grupy 1. i 64% w 2. Tak samo w dniu szczepienia 2 i 3 dawką zwiększyła się ilość wytwarzania badanych cytokin. Wyższe miana IgG osiągnęli pacjenci szczepieni preparatem LepVax zawierającym 2 µg LEP-F1. Fazę 1 zakończono w sierpniu 2019 roku. [32, 33]

### **Badania kliniczne fazy 1b/2a**

Faza 1b/2a nad szczepionką LepVax ma trwać około 2 lata w okresie 2024-2026 rok. Ma ona na celu określenie bezpieczeństwa i skuteczności preparatu na obszarach endemicznych dla trądu, z tego powodu badania przeprowadzane są w Brazylii. American Leprosy Missions w tym celu nawiązało współpracę z Fundacją Oswaldo Cruz. Jest to badanie randomizowane, podwójnie ślepe, co oznacza, że pacjenci są losowo przydzielani do grup oraz ani zespół badawczy ani uczestnicy nie wiedzą czy dostają preparat LepVax czy jedynie placebo. Dzięki temu badacze nie mogą manipulować wynikami, aby wykazać pozytywne działanie szczepionki. Szacowana liczba uczestników to 142 osoby, a badania mają trwać 421 dni. Kryteria przyjęcia uczestników do fazy 1b obejmują wiek od 18 do 55 lat bez względu na płeć, dobry stan zdrowia oraz brak chorób takich jak trąd, gruźlica, czy innych infekcji prątkami niegruźliczymi. Natomiast kryteria fazy 2a różnią się kondycją zdrowotną, gdyż do tej części badania brani są

uczestnicy, którzy chorują na trąd ubogoprątkowy, nie stosujący leczenia MDT. W pierwszej fazie, jednej grupie zdrowych uczestników będzie podana niska dawka antygeny równa 2 µg LEP-F1 + 5 µg GLA-SE, a druga dostanie wyższą dawkę - 10 µg LEP-F1 bez zmiany ilości adiuwanta, natomiast trzecia grupa otrzyma placebo w postaci sterylnej soli fizjologicznej. Preparaty podawane będą iniekcją domięśniową w dniu badania 0, 28 i 56. Po ocenie bezpieczeństwa na zdrowych pacjentach, badacze przejdą do fazy 2a, czyli szczepienia osób chorych na trąd, jednak dawka antygeny będzie ustalona na podstawie danych uzyskanych w fazie 1b. Wyniki mają być sporządzane podobnie jak w pierwszej fazie opisanej powyżej, na podstawie działań niepożądanych miejscowych i ogólnoustrojowych, wytwarzaniu IFN-γ, odpowiedzi przeciwciał IgG na LEP-F1 oraz odpowiedzi komórek T. Dodatkowo w fazie 2a ma być sprawdzana funkcja nerwów oraz liczba kopii genomu *M. leprae*. [34]

## PODSUMOWANIE

Obecnie trąd jest w dużej mierze kontrolowany i w wielu częściach świata stał się chorobą rzadką. Jednakże wciąż występuje w niektórych regionach Azji, Afryki i Ameryki Łacińskiej. Pomimo malejącej liczby przypadków trądu, w związku z postępującą globalizacją, nadal istnieje ryzyko przeniesienia choroby na obszary, gdzie trąd jest mniej powszechny lub w miejscach gdzie systemy zdrowotne mogą nie być w pełni przygotowane na kontrolowanie takich przypadków. Z tego względu działania prowadzone przez American Leprosy Missions są ważne dla nas wszystkich. Opracowanie szczepionki LepVax może w końcu przyczynić się do wyeliminowania tego globalnego problemu. Nadal stosuje się immunoprofilaktykę BCG pomimo ograniczonej skuteczności w zapobieganiu trądu. Dlatego konieczne jest poszukiwanie lepszych rozwiązań w zakresie szczepień przeciwko tej chorobie. Dodatkowo szczepionki podjednostkowe, składające się z białka patogenu i adiuwanta nie wykazują potencjału zakaźnego i z tego względu mogą być podawane pacjentom z obniżoną odpornością. [28] LepVax reprezentuje obiecujący krok naprzód w walce z trądem. Jeśli badania kliniczne potwierdzą jej skuteczność i bezpieczeństwo, może stać się kluczowym narzędziem w kontrolowaniu i potencjalnym wyeliminowaniu tej choroby. Jednak jak w przypadku wszystkich nowych szczepionek, niezbędne są dalsze badania i monitorowanie, aby zapewnić jej efektywność i bezpieczeństwo na szeroką skalę.

## REFERENCJE

- [1] Zwolska Z, Augustynowicz-Kopec E. Leprosy – one of the many forgotten tropical diseases. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2017;71(1):69-77. doi:10.5604/01.3001.0010.3791
- [2] Sil A, Das A. History of leprosy in India: An overview of historic and modern contributions. *Clinics in Dermatology*. 2022;40(6):691-699. doi:10.1016/j.clindermatol.2022.07.004
- [3] Number of new leprosy cases. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/number-of-new-leprosy-cases>
- [4] Number of new leprosy cases reported, 2022. World Health Organization. [https://apps.who.int/neglected\\_diseases/ntddata/leprosy/leprosy.html](https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/leprosy/leprosy.html).
- [5] Towards zero leprosy. Global leprosy (Hansen's Disease) strategy 2021–2030. <https://www.who.int/publications/i/item/9789290228509>
- [6] Global leprosy (Hansen disease) update, 2021: moving towards interruption of transmission. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9736-429-450>
- [7] Sugawara-Mikami M, Tanigawa K, Kawashima A, et al. Pathogenicity and virulence of mycobacterium leprae. *Virulence*. 2022;13(1):1985-2011. doi:10.1080/21505594.2022.2141987
- [8] Scollard DM, Truman RW, Ebenezer GJ. Mechanisms of nerve injury in leprosy. *Clinics in Dermatology*. 2015;33(1):46-54. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.07.008
- [9] Talhari C, Talhari S, Penna GO. Clinical aspects of leprosy. *Clinics in Dermatology*. 2015;33(1):26-37. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.07.002
- [10] Fischer M. Leprosy – an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2017;15(8):801-827. doi:10.1111/ddg.13301
- [11] SUZUKI K, AKAMA T, KAWASHIMA A, YOSHIHARA A, YOTSU RR, ISHII N. Current status of leprosy: Epidemiology, basic science and clinical perspectives. *The Journal of Dermatology*. 2011;39(2):121-129. doi:10.1111/j.1346-8138.2011.01370.x

- [12] Li X, Ma Y, Li G, et al. Leprosy: Treatment, prevention, immune response and gene function. *Frontiers in Immunology*. 2024;15. doi:10.3389/fimmu.2024.1298749
- [13] Adnan ML. LEPVAX as a promising specific vaccine for leprosy: A narrative review. *Cambridge Medicine Journal*. Published online March 22, 2022. doi:10.7244/cmj.2022.03.002
- [14] Dewi DA, Djatmiko CB, Rachmawati I, Arkania N, Wiliantari NM, Nadhira F. Immunopathogenesis of type 1 and type 2 leprosy reaction: An update review. *Cureus*. Published online November 21, 2023. doi:10.7759/cureus.49155
- [15] Mungroo MR, Khan NA, Siddiqui R. *Mycobacterium leprae*: Pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Microbial Pathogenesis*. 2020;149:104475. doi:10.1016/j.micpath.2020.104475
- [16] Teo SK, Resztak KE, Scheffler MA, et al. Thalidomide in the treatment of leprosy. *Microbes and Infection*. 2002;4(11):1193-1202. doi:10.1016/s1286-4579(02)01645-3
- [17] Blok DJ, Steinmann P, Tiwari A, et al. The long-term impact of the leprosy post-exposure prophylaxis (LPEP) program on leprosy incidence: A modelling study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2021;15(3). doi:10.1371/journal.pntd.0009279
- [18] Richardus JH, Tiwari A, Barth-Jaeggi T, et al. Leprosy post-exposure prophylaxis with single-dose rifampicin (LPEP): An International Feasibility Programme. *The Lancet Global Health*. 2021;9(1). doi:10.1016/s2214-109x(20)30396-x
- [19] Anjum V. Leprosy: Prevention and control. *Public Health in Developing Countries - Challenges and Opportunities*. Published online September 9, 2020. doi:10.5772/intechopen.92089
- [20] Duthie MS, Gillis TP, Reed SG. Advances and hurdles on the way toward a leprosy vaccine. *Hum Vaccines*. 2011;7(11):1172-1183. doi:10.4161/hv.7.11.16848
- [21] BCG vaccines: WHO position paper – February 2018 – Vaccines BCG: Note de synthèse de l’OMS – Février 2018. World Health Organization (WHO). Dostęp 24.08.2024. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9308-73-96>

- [22] Constantin GB, Căluian I. A Short History of the BCG Vaccine. *Asian J Med Health*. 2021;55-58. doi:10.9734/ajmah/2021/v19i1130410
- [23] Maeda Y, Tamura T, Matsuoka M, Makino M. Inhibition of the Multiplication of *Mycobacterium leprae* by Vaccination with a Recombinant *M. bovis* BCG Strain That Secretes Major Membrane Protein II in Mice. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16(10):1399-1404. doi:10.1128/cvi.00203-09
- [24] Gillis TP, Tullius MV, Horwitz MA. rBCG30-Induced Immunity and Cross-Protection against *Mycobacterium leprae* Challenge Are Enhanced by Boosting with the *Mycobacterium tuberculosis* 30-Kilodalton Antigen 85B. *Infect Immun*. 2014;82(9):3900-3909. doi:10.1128/iai.01499-13
- [25] Duthie MS, Coler RN, Laurance JD, et al. Protection against *mycobacterium leprae* infection by the ID83/GLA-SE and ID93/GLA-SE vaccines developed for tuberculosis. *Infection and Immunity*. 2014;82(9):3979-3985. doi:10.1128/iai.02145-14
- [26] Duthie MS, Pena MT, Ebenezer GJ, et al. LepVax, a defined subunit vaccine that provides effective pre-exposure and post-exposure prophylaxis of *M. Leprae* infection. *npj Vaccines*. 2018;3(1). doi:10.1038/s41541-018-0050-z
- [27] Cauwelaert ND, Desbien AL, Hudson TE, et al. The TLR4 agonist vaccine adjuvant, GLA-se, requires canonical and atypical mechanisms of action for th1 induction. *PLOS ONE*. 2016;11(1). doi:10.1371/journal.pone.0146372
- [28] Coler RN, Bertholet S, Moutaftsi M, et al. Development and characterization of synthetic glucopyranosyl lipid adjuvant system as a vaccine adjuvant. *PLoS ONE*. 2011;6(1). doi:10.1371/journal.pone.0016333
- [29] Molin CJ, Punga AR. Compound motor action potential: Electrophysiological marker for muscle training. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2016;33(4):340-345. doi:10.1097/wnp.0000000000000252
- [30] Tavee J. Nerve conduction studies: BASIC concepts. *Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects*. Published online 2019;217-224. doi:10.1016/b978-0-444-64032-1.00014-x [30]

- 
- [31] Clark MF, Lister RM, Bar-Joseph M. Elisa Techniques. *Methods in Enzymology*. Published online 1986:742-766. doi:10.1016/0076-6879(86)18114-6
- [32] Duthie MS, Frevol A, Day T, et al. A phase 1 antigen dose escalation trial to evaluate safety, tolerability and immunogenicity of the leprosy vaccine candidate LepVax (LEP-F1 + GLA-SE) in healthy adults. *Vaccine*. 2020;38(7):1700-1707. doi:10.1016/j.vaccine.2019.12.050
- [33] Phase 1 LEP-F1 + GLA-SE Vaccine Trial in Healthy Adult Volunteers. *Clinicaltrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03302897?cond=Leprosy&page=2&rank=16>.
- [34] Phase 1b/ 2a Trial to Evaluate LEP-F1 + GLA-SE in Healthy Adults and Leprosy Patients. *Clinicaltrials.gov*. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03947437>.



# NOWE PERSPEKTYWY LECZENIA CUKRZYCY - AGONIŚCI GLP-1

**Błażej Krawczyk<sup>1</sup>, Oskar Fogiel<sup>1</sup>, Marek Kurowicz<sup>1,2</sup>, Monika Kacprzyk<sup>1</sup>,  
Katarzyna Szlachetka<sup>1</sup>, Dominika Mularska<sup>1</sup>**

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Anatomii Opisowej i Topograficznej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** Zachorowalność na cukrzycę, pomimo wzrostu społecznej świadomości o tej chorobie, ciągle wzrasta. Na rynku obecnie dostępnych jest kilka grup leków przeciwcukrzycowych. Poznanie mechanizmów molekularnych umożliwiło stworzenie leków naśladujących endogenne substancje - GLP-1 (glukagonopodobny peptyd-1). Agoniści receptora GLP-1 są jedną z preferowanych strategii leczenia osób chorych na cukrzycę typu 2. Układ inkretynowy stanowi podstawowy mechanizm homeostazy węglowodanowej człowieka. Plejotropowy zakres działania tych leków oraz niewielkie skutki uboczne umożliwiają szerokie zastosowanie w leczeniu. Uwalniane w obecności glukozy hormony inkretynowe stymulują trzustkę do wydzielania insuliny. Celem tej pracy jest przedstawienie molekularnych mechanizmów działania, dostępnych na rynku leków oraz skutków ubocznych ich stosowania.

**Słowa kluczowe:** agoniści GLP-1, cukrzyca, hiperglikemia, układ inkretynowy

**Abstract:** The incidence of diabetes, despite increasing public awareness of this disease, is still increasing. There are several groups of antidiabetic drugs currently available on the market. Understanding the molecular mechanisms has enabled the creation of drugs that mimic endogenous substances - GLP-1 (glucagon-like peptide-1). GLP-1 receptor agonists are one of the preferred treatment strategies for people with type 2 diabetes.

The incretin system is the basic mechanism of human carbohydrate homeostasis. The pleiotropic range of action of these drugs and low side effects enable wide application in treatment. Incretin hormones released in the presence of glucose stimulate the pancreas to secrete insulin. The aim of this work is to present the molecular mechanisms of action of drugs available on the market and the side effects of their use.

**Keywords:** agoniści GLP-1, cukrzyca, hiperglikemia, układ inkretynowy

## WSTĘP

Zachorowania na cukrzycę stanowią obecnie globalny problem. Światowa Organizacja Zdrowia podaje, że prawie pół miliarda ludzi na całym świecie choruje na cukrzycę. Szacuje się, że do 2045 roku 10% światowej populacji zachoruje na cukrzycę [1]. W Polsce blisko dwa i pół miliona osób jest dotkniętych tą chorobą [2]. Cukrzyca typu drugiego to najczęściej występujący typ tej choroby. Stanowi około 90% wszystkich przypadków. Jest to choroba postępująca, w której pełne spektrum objawów ujawnia się po kilku latach trwania. Patomechanizm procesu oparty jest na upośledzeniu wydzielania insuliny przez komórki beta wysp Langerhansa trzustki oraz niewrażliwości komórek organizmu na działanie insuliny - insulinooporność [3]. W początkowym etapie choroby następuje kompensacyjny wzrost wydzielania insuliny, stężenie glukozy we krwi jest w normie. W miarę postępu schorzenia komórki beta ulegają wyczerpaniu [4]. Stężenie insuliny obniża się i nie jest w stanie utrzymać prawidłowej glikemii. Podłoże cukrzycy jest wielopoziomowe. Ważną rolę odgrywają czynniki genetyczne oraz środowiskowe. Najważniejszą, modyfikowalną przyczyną cukrzycy typu II jest nadwaga oraz otyłość [5]. Większość osób z cukrzycą typu II ma znacznie rozwiniętą tkankę tłuszczową, szczególnie w okolicy brzucha. Tkanka tłuszczowa biała wydziela liczne czynniki prozapalne: IL-1, IL-4, IL-6, TNF-alfa, leukotrieny wpływające na stan zapalny oraz stres oksydacyjny komórek prowadząc do insulinooporności [6]. Wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych prowadzi do modyfikacji białek powierzchniowych błon komórkowych zmniejszając wrażliwość komórek na insulinę. Wykazano także wpływ występowania w rodzinie cukrzycy na wzrost ryzyka zachorowania w kolejnych pokoleniach [7]. Badania wskazują na udział ponad 50 różnych genów [8]. W skali globalnej cukrzyca typu II dotyka szczególnie osoby w średnim wieku, pomiędzy 40 a 59 rokiem życia, co powoduje poważne konsekwencje ekonomiczne

i społeczne [9]. Ze względu na epidemię otyłości, niską aktywność fizyczną, wiek zapadalności na cukrzycę typu II istotnie się obniżył, zachorowania wśród dzieci i młodzieży nie są rzadkością [10]. Przewlekła hiperglikemia w niekontrolowanej cukrzycy może powodować szereg powikłań, zarówno przewlekłych jak i ostrych. Cukrzyca jest jedną z głównych przyczyn chorób układu krążenia, niewydolności nerek oraz retinopatii i chorób naczyń mózgowych. Zespół stopy cukrzycowej oraz amputacje kończyn dolnych znacznie upośledzają jakość życia chorych. Do ostrych powikłań zalicza się zespół hiperglikemiczno-hiperosmolarny i hiperglikemiczną śpiączkę cukrzycową [11]. Choroba prowadzi do skrócenia długości życia. Średnia długość życia chorych jest krótsza nawet o 15 lat. Główną przyczyną zgonu są powikłania makronaczyniowe [12]. Poznanie molekularnych mechanizmów regulacji gospodarki węglowodanowej doprowadziło do powstania nowoczesnych leków z grupy agonistów GLP-1 (glukagonopodobny peptyd-1) dając nowe możliwości leczenia.

## **MECHANIZM DZIAŁANIA UKŁADU INKRETYNOWEGO**

Po doustnym spożyciu produktów zawierających glukozę dochodzi do większego uwalniania insuliny niż po podaniu glukozy dożylnie w tej samej ilości. Zjawisko to nosi nazwę efektu inkretynowego (łac. *increscere* - podwyższać) i spowodowane jest działaniem insulinotropowym układu inkretynowego [13]. Komórki należące do układu enteroendokrynowego zlokalizowane są w błonie śluzowej jelita cienkiego i jelita grubego [14]. Pełnią swoistą rolę „czujników”. W odpowiedzi na obecność cukrów, aminokwasów oraz kwasów tłuszczowych uwalniają hormony, regulujące gospodarkę glukozy oraz motorykę przewodu pokarmowego. Komórki K zlokalizowane w dwunastnicy uwalniają GIP (glukozależny polipeptyd insulinotropowy). Komórki L obecne w jelicie krętym oraz w mniejszej ilości w dwunastnicy uwalniają GLP-1. Glukoza poprzez kotransporter glukozowo-sodowy SGLT-1 wraz z kationami sodu wnika do komórki prowadząc do depolaryzacji błony komórkowej i otwarcia bramkowanych napięciem kanałów wapniowych, wyzwalaając egzocytozę pęcherzyków z GLP-1 [15]. Aminokwasy mogą wpływać również poprzez kanały bramkowane napięciem na uwolnienie hormonu. Kwasy tłuszczowe działają poprzez receptor sprzężony z białkiem G [16,17]. Hormony inkretynowe poprzez układ żyły wrotnej i krążenie systemowego docierają do trzustki. Miejscem działania GLP-1 i GIP są receptory obecne na komórkach beta wysp Langerhansa trzustki. Przyłączenie liganda w postaci hormonu aktywuje receptory sprzężone z białkiem G, sygnał poprzez

działanie cyklicznej adenylowej i wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP aktywuje szlak kinazy białkowej który prowadzi do zamknięcia ATP-zależnych kanałów potasowych, wywołując depolaryzację błony komórkowej i otwarcie bramkowanych napięciem kanałów wapniowych. Napływ jonów wapnia umożliwia egzocytozę zawartej w pęcherzykach wydzielniczych insuliny [17]. Stymulacja zależna jest od stężenia glukozy w surowicy, co ma ważne znaczenie w mechanizmie działania leków. Do wzrostu stężenia tych hormonów w surowicy dochodzi w ciągu kilku minut po spożyciu pokarmu, a szczyt osiągany jest po około godzinie od posiłku [18]. GLP-1 oddziałuje na nerw błędny, wpływając na autonomiczne unerwienie trzustki. Receptory dla GLP-1 lokalizują się również w ośrodkowym układzie nerwowym, głównie w podwzgórzu [19]. Wzrost stężenia GLP-1 w OUN prowadzi do zmniejszenia apetytu, wzmacnia uczucie sytości oraz przyczynia się do opóźnienia opróżniania żołądka [20]. Peptyd GLP-1 wpływa na wzrost proliferacji komórek beta trzustki oraz zmniejsza ich apoptozę [21]. Wywiera hamujący wpływ na uwalnianie glukagonu, co zmniejsza wątrobowy rozkład glikogenu do glukozy zmniejszając jej stężenie w osoczu [22]. GIP jest hormonem o szerokim zakresie działania. Po posiłku pobudza wydzielanie insuliny, natomiast w okresie normoglikemii i hipoglikemii nasila wydzielanie glukagonu celem podtrzymania prawidłowego stężenia glukozy, prowadząc do glikogenolizy glikogenu zmagazynowanego w wątrobie [23]. Podobnie jak GLP-1 zwiększa uwalnianie insuliny z trzustki oraz wykazuje działanie protekcyjne na mięszsz tego narządu. Okres półtrwania obu hormonów inkretynowych jest krótki, około 2 minut dla GLP-1 i 5 minut dla GIP. Białka te rozkładane są przez enzym - dipeptydylopeptydazę-4 (DDP-4) - zlokalizowany w błonach komórkowych wielu narządów: nerek, płuc, wątroby, trzustki, nadnerczy oraz śródbłonku naczyń do nieaktywnych produktów. Obecność DDP-4 w błonach komórkowych śródbłonka naczyń powoduje, że tylko niewielka ilość hormonów uwolniona do krążenia wrotnego dociera do trzustki w formie aktywnej [24]. U chorych na cukrzycę typu II działanie układu inkretynowego jest znacznie osłabione. Prawdopodobną przyczyną jest zmniejszenie zdolności hormonów inkretynowych: GIP oraz GLP-1 do stymulacji trzustki, zmniejszając jej zdolności endokrynne [25].

## AGONIŚCI GLP-1

Mechanizm działania agonistów GLP-1 naśladuje fizjologiczny układ inkretynowy [26]. Leki te zwiększają stężenie wewnątrzkomórkowego cAMP poprzez

receptor dla GLP-1, nasilając uwalnianie insuliny. Ważnym aspektem terapii agonistami GLP-1 jest niskie ryzyko hipoglikemii, która stanowić może stan zagrożenia życia chorego [27]. Hipoglikemia może wystąpić w wyniku terapii agonistami GLP-1 skojarzonej z pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną. Obecność glukozy jest niezbędna do działania tych leków. W stanie hiperglikemii stymulują wydzielanie insuliny i hamują wydzielanie glukagonu, w sytuacji hipoglikemii nie prowadzą do egzocytozy insuliny, nie hamując również uwalniania endogennego glukagonu. Utrata masy ciała spowodowana jest ośrodkowym wpływem analogów na ośrodek głodu w podwzgórzu oraz spowolnieniem opróżniania żołądka. Prowadzi to do poczucia sytości i zmniejszenia apetytu [28].

Wyróżnia się leki działające krótko, wymagające podaży codziennej oraz długo działające, dawkowane raz w tygodniu lub raz w miesiącu. Większość dostępnych na rynku agonistów GLP-1 dostępnych jest w formie autostrzykawki do podaży podskórnej. Aktualnie dostępny jest jeden preparat w formie doustnej, przyjmowanej w formie tabletki raz dziennie. Podaż doustna ze względu na niską biodostępność leku musi być codzienna [29]. Do leków działających krótko, podawanych codziennie w formie podskórnej iniekcji zalicza się liraglutyd [30].

**Liraglutyd** - jest to acylowany analog ludzkiego GLP-1. Dzięki wiązaniom wewnętrznym między cząsteczkami leku a albuminami, substancja cechuje się większą odpornością na degradację przez DDP-4. W okresie hipoglikemii nie osłabiając wydzielania glukagonu zmniejsza wydzielanie insuliny. Można go już stosować u dzieci powyżej 10 roku życia. Liraglutyd podaje się w iniekcji podskórnej raz na dobę. Początkowa dawka wynosi 0,6 mg/dobę. Przykładowe preparaty handlowe to: Saxenda i Victoza.

Do długodziałających analogów należą: eksenatyd, dulaglutyd oraz semaglutyd podawanych w raz w tygodniu [31].

**Eksenatyd** - analog ludzkiego GLP-1. Profil farmakokinetyczny został przystosowany do podaży raz w tygodniu. Profil bezpieczeństwa leku obejmuje również stosowanie leku u dzieci powyżej 10 roku życia. Dawka wynosi 2 mg/tydzień. Zastrzyk należy wykonać tego samego dnia każdego tygodnia. Przykładowym preparatem handlowym jest Bydureon.

**Dulaglutyd** - należy do analogów ludzkiego GLP-1. Cząsteczka składa się z dwóch polipeptydowych łańcuchów o takiej samej sekwencji połączonych wiązaniem disulfidowym zawierających zmodyfikowaną sekwencję analogu GLP-1. Łańcuchy poprzez peptydy łącznikowe są połączone z rejonem Fc immunoglobuliny IgG4. Modyfikacja struktury uniemożliwia

rozkład przez DDP-4 i zapewnia długi okres półtrwania leku. Dawka stosowana w monoterapii to 0,75 mg/tydzień. Lek można stosować u dzieci powyżej 10 roku życia. Przykładowym preparatem handlowym jest Trulicity.

**Semaglutyd** - analog ludzkiego GLP-1. Modyfikacja sekwencji aminokwasów w łańcuchu polipeptydowym chroni lek przed rozkładem przez DDP-4, dodanie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do struktury chemicznej umożliwia połączenie z albuminami wydłużając okres półtrwania leku do siedmiu dni. Semaglutyd dostępny jest także w postaci doustnej, należy go przyjmować na pusty żołądek o dowolnej porze dnia. Minimum pół godziny po zażyciu leku nie wolno spożywać posiłku oraz pić, ponieważ wchłania się w żołądku, a pokarm zmniejsza jego biodostępność. Lek można stosować u dzieci powyżej 12 roku życia. Początkowa dawka w iniekcji wynosi 0,75 mg/tydzień, dawka doustna wynosi 3 mg/dobę. Przykładowym preparatem handlowym jest Ozempic. Rybelsus stanowi doustną formę podaży leku.

Dla pacjentów w Polsce obecnie dostępne są na receptę preparaty zawierające: Liraglutyd, Eksenatyd, Dulaglutyd oraz Semaglutyd – zarówno w formie ampułkostrzykawek do iniekcji oraz preparat w formie doustnej. Od stycznia 2024 roku dostępny jest również niżej opisany Tirzepatyd, będący najnowszym lekiem inkretynowym.

### **Tirzepatyd: agonista GLP-1 i GIP**

**Tirzepatyd** jest najnowszym lekiem z grupy leków inkretynowych [32]. Dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej został w roku 2022. Jest to jedyny lek z grupy agonistów GLP-1 i GIP, charakteryzujący się dużą selektywnością wobec receptorów GLP-1/GIP. Jest syntetycznym, długodziałającym, polipeptydowym agonistą, składającym się z łańcucha 39 aminokwasów. Ze względu na wpływ na dwa receptory określa się go jako „twinkretynę”. Prowadzi do znacznej poprawy kontroli glikemii oraz redukcji masy ciała. Zdolność do podwójnego agonizmu zmniejsza hiperglikemię bardziej niż leki oddziałujące jedynie na receptor GLP-1. Zwiększa poczucie sytości, zmniejsza apetyt co przyczynia się do utraty masy ciała i tkanki tłuszczowej. Spowalnia opróżnianie żołądka. Tirzepatyd jest podawany w formie podskórnej iniekcji raz w tygodniu. Lek nie posiada rejestracji do stosowania u osób poniżej 18 roku życia. Jedynym dostępnym preparatem handlowym jest Monujaro.

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE PODCZAS STOSOWANIE AGONISTÓW GLP-1

Do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii analogami GLP-1 zalicza się dolegliwości ze strony układu pokarmowego [33]. Bardzo często występują: nudności, wymioty, biegunka lub zaparcia. Do objawów występujących rzadziej zalicza się: zmęczenie, bóle głowy, refluks żołądkowo-przełykowy. Istotne jest poinformowanie pacjenta o możliwości wystąpienia działań niepożądanych, zmniejsza to prawdopodobieństwo zaniechania przyjmowania leku i niepowodzenia terapii.

Działania niepożądane zwykle mają charakter przejściowy. Rozpoczynają się w okresie zwiększania dawki i na ogół ustępują wkrótce po osiągnięciu dawki podtrzymującej, a w większości przypadków mają nasilenie łagodne do umiarkowanego. U pacjentów leczonych analogami GLP-1 w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną może dojść do hipoglikemii. Zespół ekspertów opracował zalecenia dotyczące postępowania podczas terapii analogami GLP-1 [34]. Obejmują one prawidłowe zachowania podczas spożywania posiłków takie jak: przyjmowanie pokarmów w małych porcjach, lecz o większej częstotliwości, zaprzestanie konsumpcji po odczuwaniu sytości. Posiłki powinny być spożywane bez pośpiechu, z zachowanym odstępem przed snem i aktywnością fizyczną. Zalecana jest dieta ubogotłuszczowa, niskokaloryczna. Zaleca się unikać słodczy, słodzików, dań ostrych, puszkowanych, napoje powinny być pite małymi porcjami. Chory powinien prowadzić dziennik produktów nasilających efekty uboczne celem ich unikania. W przypadku wystąpienia nudności, wymiotów, biegunki należy zadbać o właściwe nawodnienie, dietę lekkostrawną i zwiększyć odstęp od 30 do 60 minut między posiłkiem a przyjęciem leków. Uporczywe objawy należy skonsultować z lekarzem celem modyfikacji leczenia. W badaniach dotyczących analogów GLP-1 nie wykazano zwiększonego ryzyka ostrego zapalenia trzustki oraz nowotworów trzustki podczas stosowania tej grupy leków. Jednak należy poinformować pacjenta o takiej możliwości celem jak najszybszego włączenia leczenia w razie wystąpienia powikłań. Żaden z obecnie dostępnych na rynku analogów GLP-1 nie jest dopuszczony do stosowania w ciąży ani w okresie karmienia piersią. W badaniach na zwierzętach wykazano działanie teratogenne. Należy zaprzestać stosowania podczas planowania ciąży.

## PODSUMOWANIE

Gwałtownie rosnąca liczba zachorowań na cukrzycę, w szczególności typu II wymaga poszukiwania nowych leków i nowoczesnych metod leczenia pacjentów. Terapia oparta na lekach inkretynowych przyczyniła się do radykalnej poprawy leczenia cukrzycy typu II. Właściwości redukujące poziom glukozy analogów GLP-1 są przedmiotem wielu badań klinicznych. Terapie oparte na analogach GLP-1 przynoszą korzyści plejotropowe, od zmniejszenia masy ciała pacjentów, poprawę profilu lipidowego po zmniejszeniu ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Wskazania do stosowania leków obejmują kontrolę masy ciała, jednak podkreślają znaczenie stosowania diety o zmniejszonej wartości kalorycznej oraz zwiększonej aktywności fizycznej zwracając ich szczególną rolę w leczeniu chorób metabolicznych oraz znacznego zmniejszenia ryzyka zachorowania. Ważną rolę w leczeniu otyłości stanowią poradnie leczenia otyłości oraz chorób metabolicznych. Współpraca lekarza, dietetyka, fizjoterapeuty i psychologa umożliwi kompleksową opiekę nad pacjentem poprzez dobrany do stylu życia i potrzeb kalorycznych jadłospis oraz plan treningu fizycznego dostosowany do stanu zdrowia chorego. Ważną cechą leków inkretynowych jest niskie ryzyko hipoglikemii oraz łagodne skutki uboczne. Wraz ze wzrostem ilości preparatów handlowych terapia staje się bardziej przystępna cenowo dla chorego. W oparciu o opisane w pracy mechanizmy i zalety stosowania analogów GLP-1 staną się one już nie nowoczesną perspektywą, ale powszechną praktyką leczenia cukrzycy typu II oraz otyłości.

## REFERENCJE

- [1] Standl E, Khunti K, Hansen TB, Schnell O. The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 Dec;26(2\_suppl):7-14.
- [2] Polakowska M, Piotrowski W. Incidence of diabetes in the Polish population: results of the Multicenter Polish Population Health Status Study--WOBASZ. *Pol Arch Med Wewn.* 2011 May;121(5):156-63.
- [3] Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med.* 2020 Oct 13;10(4):174-188. doi: 10.4103/ajm.ajm\_53\_20.
- [4] Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res.* 2005;36:197-209.



- [5] Aras M, Tchang BG, Pape J. Obesity and Diabetes. *Nurs Clin North Am*. 2021 Dec;56(4):527-541.
- [6] Dilworth L, Facey A, Omoruyi F. Diabetes Mellitus and Its Metabolic Complications: The Role of Adipose Tissues. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 16;22(14):7644.
- [7] Takase M, Nakaya N, Nakamura T, Kogure M, Hatanaka R, Nakaya K, Chiba I, Kanno I, Nochioka K, Tsuchiya N, Hirata T, Narita A, Obara T, Ishikuro M, Uruno A, Kobayashi T, N Kodama E, Hamanaka Y, Orui M, Ogishima S, Nagaie S, Fuse N, Sugawara J, Kuriyama S, Tsuji I, Tamiya G, Hozawa A, Yamamoto M. Influence of Diabetes Family History on the Associations of Combined Genetic and Lifestyle Risks with Diabetes in the Tohoku Medical Megabank Community-Based Cohort Study. *J Atheroscler Thromb*. 2023.
- [8] Wong YH, Wong SH, Wong XT, Yap QY, Yip KY, Wong LZ, Chellappan DK, Bhattamisra SK, Candasamy M. Genetic associated complications of type 2 diabetes mellitus. *Panminerva Med*. 2022 Jun;64(2):274-288.
- [9] Cigolle CT, Kabeto MU, Lee PG, Blaum CS. Clinical complexity and mortality in middle-aged and older adults with diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012 Dec;67(12):1313-20.
- [10] Xie J, Wang M, Long Z, Ning H, Li J, Cao Y, Liao Y, Liu G, Wang F, Pan A. Global burden of type 2 diabetes in adolescents and young adults, 1990-2019: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ*. 2022
- [11] Farmaki P, Damaskos C, Garmpis N, Garmpi A, Savvanis S, Diamantis E. Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Cardiol Rev*. 2020;16(4):249-251.
- [12] Davies MJ, Tringham JR, Troughton J, Khunti KK. Prevention of Type 2 diabetes mellitus. A review of the evidence and its application in a UK setting. *Diabet Med*. 2004 May;21(5):403-14.
- [13] Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Jun;4(6):525-36.

- [14] Santos-Hernández M, Reimann F, Gribble FM. Cellular mechanisms of incretin hormone secretion. *J Mol Endocrinol* 2024.
- [15] Lehmann A, Hornby PJ. Intestinal SGLT1 in metabolic health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016 Jun 1.
- [16] Lindgren O, Pacini G, Tura A, Holst JJ, Deacon CF, Ahrén B. Incretin effect after oral amino acid ingestion in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar.
- [17] Smith NK, Hackett TA, Galli A, Flynn CR. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochem Int*. 2019 Sep;128:94-105.
- [18] Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev*. 2008;60:470–512.
- [19] Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight. *J Clin Invest*. 2014 Oct.
- [20] Willms B, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7–36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*.
- [21] Kaneto H, Kimura T, Shimoda M, Obata A, Sanada J, Fushimi Y, Nakanishi S, Mune T, Kaku K. Favorable Effects of GLP-1 Receptor Agonist against Pancreatic  $\beta$ -Cell Glucose Toxicity and the Development of Arteriosclerosis: "The Earlier, the Better" in Therapy with Incretin-Based Medicine. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 24.
- [22] Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014.
- [23] El K, Campbell JE. The role of GIP in  $\alpha$ -cells and glucagon secretion. *Peptides*. 2020 Mar.
- [24] Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014;121:23-65.
- [25] Nauck MA, Müller TD. Incretin hormones and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023 Oct;66(10):1780-1795.

- [26] Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2018 Apr 3;27(4):740-756.
- [27] Aaron King, Eden M. Miller; Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists Have the Potential to Revolutionize the Attainment of Target A1C Levels in Type 2 Diabetes—So Why Is Their Uptake So Low?. *Clin Diabetes* 1 April 2023; 41 (2): 226–238.
- [28] Shah M, Vella A. Effects of GLP-1 on appetite and weight. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014 Sep;15(3):181-7.
- [29] Miyasaka K. [New drug for type 2 diabetes: introduction of oral Semaglutide (Rybelsus® tablets), an oral GLP-1 receptor agonist]. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2022;157(2):146-154.
- [30] Drucker DJ, Dritselis A, Kirkpatrick P. Liraglutide. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Apr;9(4):267-8. doi: 10.1038/nrd3148. PMID: 20357801.
- [31] Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021 Apr;
- [32] Farzam K, Patel P. Tirzepatide. 2024 Feb 20. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- [33] Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud.* 2014 Fall-Winter;11(3-4):202-30.
- [34] Gorgojo-Martínez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gómez J, Castro A, Cebrián-Cuenca A, de Torres-Sánchez A, García-de-Lucas MD, Núñez J, Obaya JC, Soler MJ, Górriz JL, Rubio-Herrera MÁ. Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Glp-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus. *J Clin Med.* 2022 Dec 24.



# NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUC - CHARAKTERYSTYKA CHOROBY I AMIWANTAMAB JAKO NOWY LEK DLA PACJENTÓW Z INSERCJĄ W EKSONIE 20 GENU EGFR

Paulina Jaruga, Martyna Żurek, Agata Jęczmyk

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** W Polsce nowotwory stanowią drugą co do częstości przyczynę zgonów po chorobach układu krążenia, a rak płuc jest nowotworem, który jest najczęstszą przyczyną zgonów spośród tych onkologicznych. Należy do najgorzej rokujących nowotworów, a tylko 20% przypadków w chwili diagnozy pozwala na przeprowadzenie operacji, dlatego też bardzo ważny jest rozwój innych skutecznych metod leczenia. Wśród dostępnych możliwości terapeutycznych w najczęstszym typie histologicznym raka płuc - raku niedrobnokomórkowym - oprócz chirurgii możemy wyróżnić radioterapię, chemioterapię z wykorzystaniem m.in. pochodnych platyny, leczenie celowane i immunoterapię. W zależności od m.in. stopnia zaawansowania choroby wybiera się właściwy schemat terapii. Grupa pacjentów z rzadko występującą insercją w eksonie 20 genu EGFR jest oporna na leczenie celowane inhibitorami kinazy tyrozynowej. Nadzieją dla tych pacjentów jest lek amiwantamab znany pod nazwą handlową Rybrevant. Amiwantamab to bispecyficzne przeciwcało monoklonalne skierowane przeciwko EGFR i MET. Lek ten poddano badaniom klinicznym CHRYSALIS, MARIPOSA i PAPILLON, których wyniki przedstawiono w monografii. Wyniki badań udowodniły, że czas trwania odpowiedzi na leczenie przy stosowaniu amiwantamabu i amiwantamabu w skojarzeniu z chemioterapią lub leczeniem celowanym jest dłuższy niż u pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię, a profil działań niepożądanych jest łagodniejszy od profilu działań niepożądanych preparatów platynopochodnych.

**Słowa kluczowe:** amiwantamab, immunoterapia, niedrobnokomórkowy rak płuc, onkologia,

**Abstract:** In Poland, cancer is the second most common cause of death after cardiovascular diseases, and lung cancer is the most common cause of death among oncological diseases. It belongs to the worst-prognosis cancers, and only 20% of cases at the time of diagnosis allow for surgery, which is why the development of other effective treatment methods is very important. Among the available therapeutic options for the most common histological type of lung cancer - non-small cell carcinoma - besides surgery, we can distinguish radiotherapy, chemotherapy using, among others, platinum derivatives, targeted treatment, and immunotherapy. Depending on factors such as the stage of disease advancement, the appropriate therapy regimen is selected. A group of patients with a rare insertion in exon 20 of the EGFR gene is resistant to targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors. Hope for these patients is the drug amivantamab, known under the trade name Rybrevant. Amivantamab is a bispecific monoclonal antibody directed against EGFR and MET. This drug was subjected to CHRYSALIS, MARIPOSA and PAPILLON clinical trials, the results of which are presented in the monograph. The study results have proven that the duration of response to treatment when using amivantamab and amivantamab in combination with chemotherapy or targeted therapy is longer than in patients receiving chemotherapy alone, and the side effect profile is milder than the side effect profile of platinum-based preparations.

**Keywords:** amivantamab, immunotherapy, non-small cell carcinoma, oncology

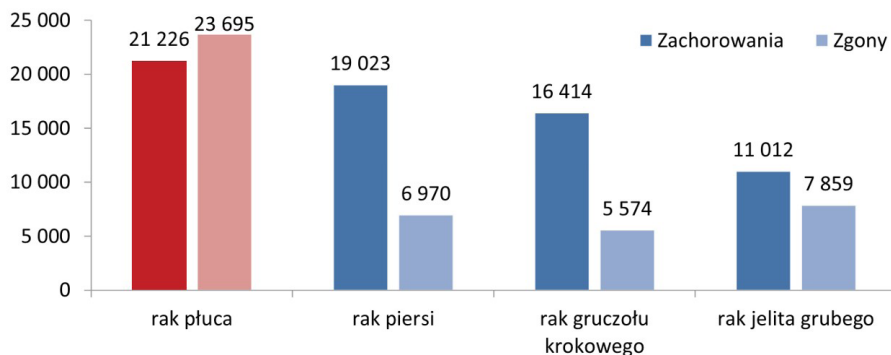
## RAK PŁUCA - EPIDEMIOLOGIA, KLASYFIKACJA I OBRAZ KLINICZNY

W Polsce nowotwory stanowią drugą co do częstości przyczynę zgonów po chorobach układu krążenia [1]. Rak płuc jest drugim pod względem częstości zachorowań nowotworem złośliwym wśród mężczyzn – po raku gruczołu krokowego i wśród kobiet – po raku piersi, jednak jest najczęstszą przyczyną zgonów z przyczyn onkologicznych u obu płci.

Rak płuc należy do grupy najgorzej rokujących nowotworów. W Polsce z powodu raka płuc umiera więcej osób niż łącznie z powodu trzech kolejnych najczęściej występujących nowotworów (rycina 1.). Tylko około 20% chorych otrzymuje diagnozę w stopniu zaawansowania choroby umożliwiającym zaproponowanie im leczenia chirurgicznego [2].

Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuc jest dym tytoniowy. Nowotwór ten rozwija się u ok. 20% palaczy [4]. Osoby niepalące, które zachorowały na raka płuc, w 30-50% przypadków były narażone na bierne palenie papierosów, dlatego podkreśla się znaczenie ekspozycji na dym tytoniowy [5]. Wśród innych czynników ryzyka można wyróżnić predyspozycje genetyczne (aktywacja protoonkogenów), czynniki żywieniowe (negatywny wpływ diety bogatej

w tłuszczce), przewlekłe stany zapalne (przewlekła obturacyjna choroba płuc, idiopatyczne włóknienie płuc, gruźlica, astma, zapalenia płuc), czynniki środowiskowe i zawodowe (ekspozycja na zanieczyszczenie powietrza, związki chemiczne m.in. azbest) [6].



Rycina 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2018r. [3]

Rak płuca wywodzi się z komórek nabłonka dróg oddechowych. Wyróżniamy 2 główne typy histologiczne raka płuca:

- rak drobnokomórkowy (SCLC, ang. *small cell lung cancer*),
- rak niedrobnokomórkowy (NSCLC, ang. *non-small-cell lung cancer*), w którym można dodatkowo wyróżnić: raka płaskonabłonkowego, gruczolakoraka i raka wielkokomórkowego [1, 7].

Rak drobnokomórkowy stanowi ok. 20% raków płuca i charakteryzuje się największą złośliwością - rośnie bardzo szybko i wczesnie daje przerzuty do węzłów chłonnych, ośrodkowego układu nerwowego, wątroby i kości. Zwykle rozwija się centralnie. Cechuje go większa wrażliwość na chemo- i radioterapię niż w przypadku innych raków płuca, jednak nadal rozpoznawanie SCLC wiąże się ze złym rokowaniem. Raka drobnokomórkowego charakteryzuje najsilniejszy związek z paleniem papierosów.

Rak niedrobnokomórkowy oporny jest na chemioterapię, jednak w ok. 75% odpowiada na leczenie operacyjne [8]. Rak płaskonabłonkowy odpowiada za ok. 40% raków płuca i rośnie stosunkowo wolno, a przerzuty występują później niż w przypadku innych typów histologicznych. Gruczolakorak stanowi ok. 25% raków płuca i charakteryzuje się zajmowaniem obwodowych części płuc. Rak wielkokomórkowy to ok. 10% przypadków raka płuca.

Do miejscowych objawów choroby należy kaszel, krwioplucie, duszność, nawracające zapalenia płuc, ból w klatce piersiowej, chrypka, dysfagia, zespół żyły głównej górnej, zespół Hornera. Pojawiają się również objawy związane z miejscem wystąpienia przerzutu nowotworowego np.: limfadenopatia, bóle głowy lub kości i objawy paranowotworowe związane z czynnością wydzielniczą guza np.: zespół Cushinga.

## NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA - MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Leczenie miejscowe nie różni się znacznie w zależności od typu histologicznego NSCLC. Występują jednak pewne różnice w terapii w różnym podtypie, dlatego bardzo ważne jest sklasyfikowanie zaawansowania klinicznego nowotworu w systemie TNM (tabela 1.-2.).

Tabela 1. Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.) w niedrobnokomórkowym raku płuca [9]

guz pierwotny (T)	
guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo	T <sub>x</sub>
nie ma cech guza pierwotnego	T <sub>0</sub>
rak przedinwazyjny ( <i>in situ</i> )	T <sub>is</sub>
guz o największym wymiarze ≤3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego	T <sub>1</sub>
rak gruczołowy minimalnie inwazyjny	T <sub>1</sub> (mi)
guz o największym wymiarze ≤1 cm	T <sub>1a</sub>
guz o największym wymiarze >1 cm, ale ≤2 cm	T <sub>1b</sub>
guz o największym wymiarze >2 cm, ale ≤3 cm	T <sub>1c</sub>
guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤5 cm lub o ≥1 z następujących cech: – naciekający główne oskrzele, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy – naciekający opłucną trzewną – guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco	T <sub>2</sub>
guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤4 cm	T <sub>2a</sub>
guz o największym wymiarze >4 cm, ale ≤5 cm	T <sub>2b</sub>



guz o największym wymiarze >5 cm, ale ≤7 cm lub o ≥1 z następujących cech: – bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca	T3
guz o największym wymiarze >7 cm lub o ≥1 z następujących cech: – naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przelyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca	T4
przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych (N)	
nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych	Nx
nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych	N0
przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie	N1
przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną	N2
przerzuty w przeciwległych węzłach wnękowych lub śródpiersiowych/ przerzuty w węzłach nadobojczykowych	N3
przerzuty odległe (M)	
nie można ocenić obecności przerzutów odległych	Mx
nie stwierdza się przerzutów odległych	M0
odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk nowotworowy w jamie opłucnej lub jamie osierdzia	M1a
pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową)	M1b
mnożne przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach	M1c

Tabela 2. Stopnie zaawansowania raka płuca (edycja 8. TNM z 2017 r.) [9]

M	N	T	stopień
0	0	x	Rak utajony
0	0	is	Stopień 0
0	0	1 (mi), 1a	Stopień IA1
0	0	1b	Stopień IA2
0	0	1c	Stopień IA3
0	0	2a	Stopień IB
0	0	2b	Stopień IIA

0	1	1a, 1b, 1c, 2a, 2b	Stopień IIB
0	0	3	
0	2	1a, 1b, 1c, 2a, 2b	Stopień IIIA
0	1	3	
0	0, 1	4	
0	3	1a, 1b, 1c, 2a, 2b	Stopień IIIB
0	2	3, 4	
0	3	3, 4	Stopień IIIC
1a, 1b	dowolny	dowolny	Stopień IVA
1c	dowolny	dowolny	Stopień IVB

## Zasady ogólne leczenia NSCLC

Główną rolę w leczeniu radykalnym NSCLC odgrywa chirurgia, jednak tylko u ok. 20% pacjentów można ją zastosować z uwagi na późną diagnozę w zaawansowanym raku płuca. Leczenie chirurgiczne jest najskuteczniejszą metodą leczenia, dlatego ochrona zdrowia powinna dbać o czujność onkologiczną. Odpowiednia czujność onkologiczna pozwoliłaby na wcześniejsze rozpoznanie raka płuca, co zwiększyłoby liczbę przypadków możliwych do poddania zabiegowi operacyjnemu [1, 10].

Radykalną resekcję guza można wykonać przy cechach T1-3 i N0-1 (stopień zaawansowania IA-IIIB). Taki wynik w klasyfikacji TNM określa operacyjnego raka płuca. Odsetek przeżyć pięcioletnich po radykalnym zabiegu operacyjnym w tej grupie chorych wynosi ok. 40%. Chemioterapia adiuwantowa u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych zwiększa odsetek przeżyć pięcioletnich o ok. 5%. Rezygnacja z zabiegu operacyjnego i rozpoczęcie radykalnej radioterapii zmniejsza odsetek pięcioletnich przeżyć do 20% [10].

Przy cesze N2 zaleca się zazwyczaj jednoczasową chemioradioterapię i rzadko korzysta się z metod operacyjnych, podobnie przy cesze T4. NSCLC cechuje się średnią chemiowrażliwością - częściową lub całkowitą remisję uzyskuje się u ok. 20-40% pacjentów z rakiem płuca miejscowo zaawansowanym. W NSCLC, który nie kwalifikuje się do radykalnej radioterapii, chemioterapia jest wprowadzana jedynie w ramach opieki paliatywnej.

Cechy N3 i M1 dyskwalifikują chorego z leczenia operacyjnego – przy takich cechach raka płuca opisuje się jako nieoperacyjnego, a podstawowym celem leczenia jest wydłużenie czasu przeżycia i łagodzenie objawów związanych z chorobą.

Paliatywna chemioterapia pozwala na złagodzenie dolegliwości takich jak kaszel, krwiotłucie, ból czy duszność pod warunkiem, że pacjent jest w dobrym stanie sprawności i nie stracił na wadze >10% wyjściowej masy ciała.

W obu typach histologicznych raka płuca istotną rolę odgrywa paliatywna radioterapia i wewnątrzskrzelowa brachyterapia. Obie metody zmniejszają dolegliwości u pacjenta przez np.: uśmierzenie bólu przy przerzutach do kości lub udrażnianie dróg oddechowych przy ich obturacji spowodowanej obecnością guza [10].

## Chirurgia NSCLC

W NSCLC najczęściej wykonuje się resekcję anatomiczną płata (lobektomia) z regionalnymi węzłami chłonnymi [9, 10]. Rzadziej przeprowadza się resekcję dwóch płatów (bilobektomia płuca prawego) lub całego płuca. Do segmentektomii kwalifikowani są chorzy z guzem do 2cm zdyskwalifikowani z lobektomii. Operacja jest wykonywana metodą otwartą (torakotomia) lub wideotorakoskopową.

Leczenie operacyjne często kojarzone jest z innymi metodami:

- radioterapia przedoperacyjna z chemioterapią – guz Pancoasta,
- radioterapia pooperacyjna – po niedoszczętnej resekcji/cecha N2,
- chemioterapia przedoperacyjna – możliwa kwalifikacja do operacji pod warunkiem wstępnej regresji raka,
- chemioterapia pooperacyjna – stopień zaawansowania II i IIIA po doszczętej resekcji mięszu płucnego, bez poważnych chorób towarzyszących oraz w dobrym stanie ogólnym po operacji,
- pooperacyjne leczenie celowane – stopień zaawansowania II i IIIA z tzw. aktywującą mutacją EGFR,
- pooperacyjna immunoterapia – w uzupełnieniu pooperacyjnej chemioterapii w stopniu zaawansowania II i IIIA z ekspresją białka PD-L1.

## Radioterapia

Radykalna radioterapia często kojarzona z chemioterapią stosowana jest rutynowo u pacjentów zdyskwalifikowanych z operacji przy stopniu zaawansowania III lub w razie przeciwwskazań do operacji. Całkowita dawka promieniowania to 60-66Gy (2,0-2,5Gy/dzień, 5dni/tydz.). Po radiochemioterapii stosuje się immunoterapię durwalumabem.

Radioterapia stereotaktyczna wykorzystywana jest u chorych w stopniu zaawansowania I i IIA, których zdyskwalifikowano z operacyjnej resekcji guza.

Radioterapia paliatywna ma za zadanie zmniejszyć dolegliwości, które towarzyszą guzowi pierwotnemu [9, 10].

## Chemioterapia

Chemioterapia stosowana jest w leczeniu paliatywnym. Zwykle stosuje się od 4 do 6 cykli leczenia. Lekiem z wyboru jest cisplatyna lub karboplatyna w skojarzeniu z winorelbina, paklitakselem, gemcytabiną lub pemetrekselem.

Terapia pochodnymi platyny cechuje się umiarkowaną skutecznością, przy wysokiej toksyczności, która manifestuje się nasilonymi wymiotami, nudnościami oraz zaburzeniami hematologicznymi [11]. Nieustannie poszukiwane są nowe schematy leczenia, aby poprawić przeżycie całkowite chorego i ograniczyć potrzebę sięgania po leki o wysokiej toksyczności.

### 2.1.4. Leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane)

W zaawansowanym NSCLC z mutacją genu EGFR stosuje się drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitors*) EGFR np.: erlotynib, gefitynib. Przy obecności rearanżacji genów ALK i ROS1 prowadzi się terapię inhibitorami kinazy ALK np.: cerytynib, alektynib. W przypadku mutacji V600E genu BRAF kojarzy się dabrafenib i tremetynib [9].

### 2.1.5. Immunoterapia

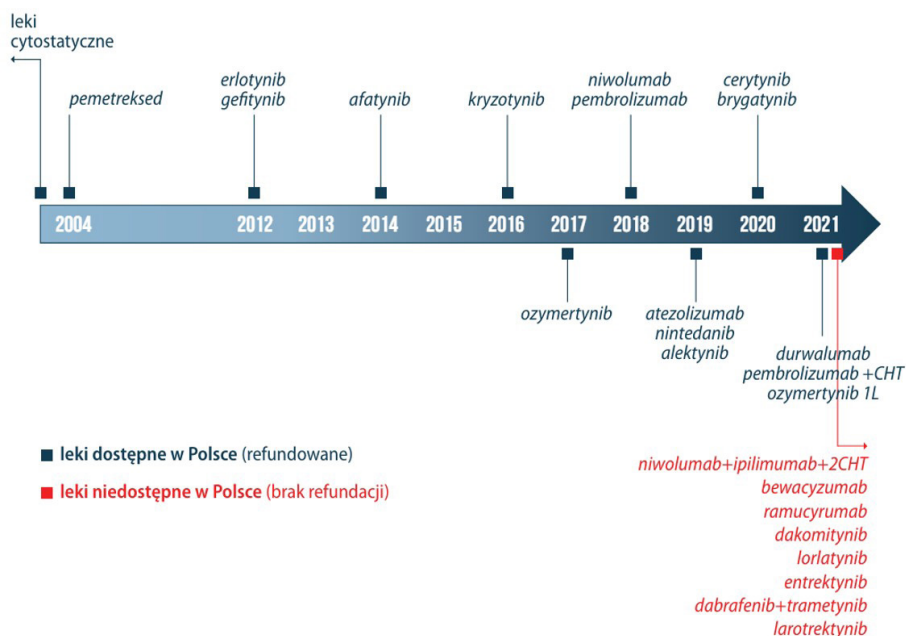
Przeciwciała monoklonalne takie jak: atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab i durwalumab są stosowane w pierwszej i kolejnych liniach leczenia zaawansowanego NSCLC i jako uzupełnienie do radykalnej radiochemioterapii. Przeciwciała te blokują receptor programowanej śmierci typu 1 (PD-1) lub ligand tego receptora (PD-L1). Ipilimumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko CTLA-4 i również znajduje zastosowanie w I linii leczenia NSCLC.

Monoterapia pembrolizumabem jest leczeniem z wyboru u pacjentów z potwierdzoną obecnością PD-L1  $\geq 50\%$  [12].

Podwójna immunoterapia niwolumabem i ipilimumabem w skojarzeniu ze zredukowaną chemioterapią stała się pierwszą skuteczną próbą ograniczenia

toksyczności chemioterapii niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Jej najważniejszą korzyścią jest istotne wydłużenie przeżycia całkowitego, przy jednoczesnym zmniejszeniu hematologicznych działań niepożądanych.

Mimo obserwowanego postępu farmakologicznego w ostatnich latach, nadal wiele leków o udowodnionej skuteczności w leczeniu NSCLC nie jest dostępnych w Polsce (rycyna 2.) [13].



Rycina 2. Dostępność zarejestrowanych na terenie Unii Europejskiej leków w leczeniu raka płuca w Polsce [13, 14]

## MUTACJE WYSTĘPUJĄCE U CHORYCH Z NSCLC

Mutacje aktywujące w genie EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*) należą do najczęstszych mutacji u chorych z NSCLC. Większość z tych mutacji stanowi delecja w eksonie 20 (45-50% wszystkich mutacji w genie EGFR) i substytucja L858R w eksonie 21 (40-45% wszystkich mutacji w genie EGFR). Około 10-15% stanowią rzadkie mutacje, a insercje w eksonie 20 genu EGFR to ok. 40% z nich [15]. W badaniu sekwencjonowania nowej generacji (NGS, ang. *next-generation sequencing*) wykrywa się ponad 100 wariantów insercji [16].

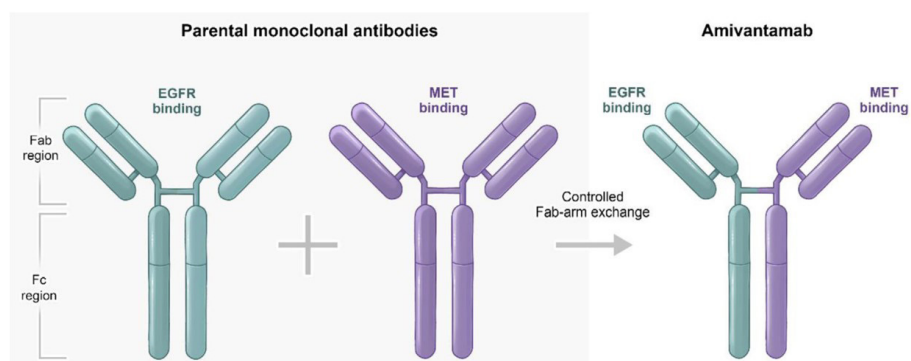
Przy mutacji w genie EGFR molekularnym celem leczenia jest zahamowanie czynności EGFR. W 50-80% NSCLC stwierdza się zwiększoną ekspresję

EGFR [17]. Transmisja sygnału komórkowego poprzez EGFR pobudza wzrost i hamuje apoptozę komórek nowotworowych, nasila angiogenezę i zdolność do tworzenia przerzutów. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib i erlotynib) odwracalnie i selektywnie wiążą się z wewnątrzkomórkową domeną EGFR, hamując transmisję sygnału komórkowego szlakami kinazy serynowo-treoninowej. Prowadzi to do zahamowania cyklu komórkowego w fazie G1 oraz nasilenia apoptozy.

Większość z insercji w eksonie 20 genu EGFR jest oporna na drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR, a pacjenci otrzymujący takie leczenie celowane nie odnoszą korzyści z terapii.

### AMIWANTAMAB JAKO NOWY LEK W TERAPII NSCLC

Amiwantamab jest bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko EGFR i MET (ang. *mesenchymal epithelial transition factor*) (rycina 3.). To przeciwciało monoklonalne wiąże się z domeną zewnątrzkomórkową receptorów, co odróżnia je od TKI. 21. maja 2021r. amiwantamab otrzymał pozwolenie na stosowanie w terapii w USA u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NSCLC, który wykazywał progresję podczas lub po chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Amiwantamab jest znany pod nazwą handlową Rybrevant® [16, 18].



Rycina 3. Amiwantamab jest bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko EGFR i MET [19]

Skuteczność amiwantamabu u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NSCLC z insercją w eksonie 20 genu EGFR wykazano w otwartym, wielośrodkowym, wielokohortowym badaniu I fazy CHRYSALIS. U zakwalifikowanych pacjentów wystąpiła progresja w trakcie lub po chemioterapii

opartej na związkach platyny. Do wykluczonych z badania należeli pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu i pacjenci ze śródmiąższową chorobą płuc, która wymaga długotrwałej steroidoterapii lub terapii innymi lekami immunosupresyjnymi [20].

81 pacjentów po leczeniu pochodnymi platyny otrzymało zalecaną dawkę amiwantamabu wynoszącą 1050 mg (w przypadku masy ciała < 80 kg) lub 1400 mg (w przypadku masy ciała ≥ 80 kg) raz w tygodniu przez 4 tygodnie, następnie co 2 tygodnie aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*) był głównym punktem końcowym skuteczności terapii, a czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *duration of response*) był dodatkowym punktem końcowym. W populacji objętej badaniem (n = 81) mediana wieku wyniosła 62 lata. U wszystkich pacjentów występowała choroba z przerzutami, a 22% miało wcześniej leczone przerzuty do mózgu. Pacjenci otrzymywali średnio dwie wcześniejsze terapie.

ORR wyniósł 40% (95% CI 29–51%) [odpowiedź całkowita 3,7%, odpowiedź częściowa 36%]. Mediana DOR wyniosła 11,1 miesiąca, u 63% pacjentów DOR wynosił ≥ 6 miesięcy. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) i czasu całkowitego przeżycia (OS, ang. *overall survival*) wyniosła odpowiednio 8,3 (tabela 4.) i 22,8 miesiąca [21].

Tabela 3. Skuteczność amiwantamabu w badaniu CHRYSALIS [18]

Pacjenci po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie (N=81)	
40%	ORR (95% CI)
3,7%	Całkowita ORR
36%	Częściowa ORR
	DOR
11,1	Mediana DOR (miesiące)
63%	DOR >6 msc.

Wśród działań niepożądanych występujących po podaniu amiwantamabu występowały najczęściej: wysypka (78%), reakcja związana z podaniem leku dożylnie (65%), zanokcica (40%), bóle mięśniowo-szkieletowe, duszność, nudności i in.

W jednym z wariantów badania I fazy CHRYSALIS 20 pacjentów z wcześniej nieleczonym NSCLC poddano leczeniu amiwantamabem w skojarzeniu z lazertynibem. Badana populacja składała się z 11 przypadków delecji w eksonie 19 EGFR i 9 przypadków mutacji L858R. Wszyscy pacjenci początkowo

zareagowali na leczenie ze 100% ORR. Przy medianie okresu obserwacji, która wynosiła 33,6 miesiący 10/20 (50% początkowej liczby pacjentów) nadal otrzymywało leczenie, w tym 7/11 z delecją w eksonie 19 EGFR i 3/9 z mutacją w L858R. Szacowany 24-miesięczny PFS wyniósł 65% [22].

W badaniu CHRYSALIS-2 wykazano korzystne wstępne działanie amiwantamabu w skojarzeniu z lazertynibem (TKI EGFR 3. gen.) również u pacjentów, u których wystąpiła progresja po leczeniu ozymertynibem (również TKI EGFR 3.gen.) [23]. Ta terapia skojarzona pozwoliła na uzyskanie wyników: ORR 36%, mediana DOR 9,6 miesiąca, mediana PFS 4,9 miesiąca. U 77 pacjentów biorących udział w badaniu 35% z nich miało wynik pozytywny w badaniu immunohistochemicznym dotyczącym MET – ORR dla tych pacjentów wyniósł 61%.

MARIPOSA było otwartym badaniem III fazy, które miało na celu ocenę aktywności przeciwnowotworowej i bezpieczeństwa stosowania amiwantamabu w skojarzeniu z lazertynibem w porównaniu z samym ozymertynibem. Średni wiek uczestników wynosił 63 lata, a 59% było pochodzenia azjatyckiego. 31% zgłosiło palenie w przeszłości, a 40% miało początkowe przerzuty do mózgu. Typ mutacji EGFR obejmował w 60% delecję eksonu 19 i w 40% L858R. Do badania MARIPOSA włączono 1074 pacjentów. Kryteria włączenia do badania obejmowały wcześniej nieleczzonego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NSCLC i wykrycie delecji w eksonie 19 EGFR lub mutacji punktowej L858R. Pacjentów przydzielano losowo w stosunku 2:2:1 do następujących kohort:

- A (n=429) – amiwantamab w dawce 1050 mg dożylnie (lub 1400 mg, jeśli > 80 kg) tygodniowo przez cztery tygodnie, a następnie co 2 tygodnie plus lazertynib 240 mg na dobę;
- B (n=429) – ozymertynib 80 mg na dobę;
- C (n=216) – lazertynib 240 mg na dobę.

Amiwantamab w skojarzeniu z lazertynibem zmniejszały ryzyko progresji lub zgonu o 30%. Połączenie to poprawiało medianę PFS o 7,1 miesiąca (23,7 miesiąca w przypadku terapii skojarzonej (tabela 4.) w porównaniu z 16,6 miesiąca w przypadku terapii ozymertynibem). W grupie otrzymującej lazertynib w monoterapii również wykazano klinicznie istotny PFS wynoszący 18,5 miesiąca. Korzyść w zakresie PFS przy stosowaniu amiwantamabu w skojarzeniu z lazertynibem była korzystna we wszystkich podgrupach, włączając wiek, płeć, rasę, palenie tytoniu w wywiadzie, przerzuty do mózgu i klasyczne mutacje EGFR [24].

W badaniu PAPILLON sprawdzano skuteczność i bezpieczeństwo terapii amiwantamabem skojarzonej z chemioterapią. Porównywano wyniki terapii



skojarzonej do wyników samej chemioterapii. 308 pacjentów otrzymało dożylnie amiwantamab (1400mg 1x/tydz. przez 4 tygodnie; 1750mg 1x/3tyg. rozpoczynając od 7. tygodnia terapii) z chemioterapią (karboplatyna+pemetreksed) lub samą chemioterapię w cyklach co 21 dni. PFS był znacznie dłuższy przy stosowaniu terapii skojarzonej. Mediana PFS w grupie przyjmującej terapię skojarzoną wynosiła 11,4 miesiąca (tabela 4.), a w grupie przymującej samą chemioterapię 6,7 miesiąca. Zakończenie badania PAPILLON szacuje się na styczeń 2026r. [25]

Tabela 4. Porównanie mediany PFS pomiędzy badaniami [opracowanie własne]

PAPILLON (amiwantamab + chemioterapia)	MARIPOSA (amiwantamab + lazertynib)	CHRYSALIS (amiwantamab)	Nazwa badania (badane leki)
11,4	23,7	8,3	Mediana PFS (miesiące)

## PODSUMOWANIE

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów spośród przyczyn onkologicznych. Dym tytoniowy odpowiada za dużą część zachorowań na raka płuca, który dotyczy zarówno palaczy czynnych, jak i biernych. Możliwości terapeutyczne są ograniczone i zależą m.in. od stopnia zaawansowania choroby, wystąpienia mutacji w genach oraz stanu ogólnego pacjenta. Dla grupy pacjentów z insercją w eksonie 20 genu EGFR pojawiają się nowe możliwości terapeutyczne, które dotyczą wprowadzenia amiwantamabu do praktyki klinicznej. Amiwantamab jako bispecyficzne przeciwciało monoklonalne wiąże się z EGFR i MET i dzięki temu hamuje cykl komórkowy komórek nowotworowych posiadających mutację. Wykorzystanie amiwantamabu pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia i zmniejszenie toksyczności terapii. Wyniki badań CHRYSALIS, MARIPOSA i PAPILLON dowodzą, że wykorzystanie terapii z amiwantamabem podnosi takie wskaźniki jak ORR, DOR, PFS i OS w porównaniu z klasyczną chemioterapią pochodnymi platyny. Trwają badania nad łączeniem amiwantamabu z innymi lekami i poszukiwaniem optymalnych schematów leczenia, które poprawią rokowanie pacjentów z rakiem płuc.

## REFERENCJE

- [1] Modlińska A, Kowalczyk A. Lung cancer – epidemiology, clinical symptoms and social consequences. *psy*. 2016;20(2):57-65. doi:10.5114/psn.2016.62054
- [2] Epidemiologia raka płuca. Czynniki ryzyka. *Medycyna Praktyczna*. <https://www.mp.pl/onkologia-nie-tylko-dla-onkologow/rak-pluca/show.html?id=325055>. Published June 12, 2023.
- [3] Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/raporty/>. Accessed April 8, 2021.
- [4] Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in Chest Medicine*. 2011;32(4):605-644. doi:10.1016/j.ccm.2011.09.001
- [5] Hill S. Mortality among „never smokers” living with smokers: two cohort studies, 1981-4 and 1996-9. *BMJ*. 2004;328(7446):988-989. doi:10.1136/bmj.38070.503009.ee
- [6] Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer\*. *Chest*. 2003; 123(1):21S-49S. doi:10.1378/chest.123.1\_suppl.21s
- [7] prof. dr hab. n. med. Wojciech Noszczyk. *Chirurgia Repetytorium*. Warszawa: PZWL; 2019: 486-489.
- [8] Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer*. 1995;75(S1):191-202. doi:10.1002/1097-0142(19950101)75:1+<191::aid-cnrcr2820751307>3.0.co;2-y
- [9] Rak płuca. *Medycyna praktyczna*. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. Updated August 10, 2023.
- [1] prof. Jacek Jassem, prof. Radziśław Kordek. *ONKOLOGIA. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Gdańsk: Via Medica; 2019: 141-152.
- [11] American Cancer Society. Chemotherapy side effects. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/chemotherapy-side-effects.html>. Accessed April 27, 2021.
- [12] Maciej Krzakowski, Jacek Jassem. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019;15(1).

- [13] Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych. Rak płuca – 2021. Leczenie farmakologiczne. <https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf>. Published June 2021.
- [14] European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en>. Accessed April 13, 2021.
- [15] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją aktywującą L858R w eksonie 21 genu EGFR u pacjentów z tamponadą serca. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/241/RPT/241\\_OT.422.127.2020\\_Tagrisso\\_L858R\\_ekson\\_21\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/241/RPT/241_OT.422.127.2020_Tagrisso_L858R_ekson_21_BIP.pdf). Accessed October 21, 2020.
- [16] Katarzyna Stencel. Amiwantamab – nowa opcja terapeutyczna dla chorych na raka płuca. Termedia. <https://www.termedia.pl/onkologia/Amiwantamab-nowa-opcja-terapeutyczna-dla-chorych-na-raka-pluca,43285.html>. Published August 10, 2021.
- [17] Rusch V, Klimstra D, Venkatraman E, Pisters PW, Langenfeld J, Dmitrovsky E. Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor alpha is frequent in resectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression. *Clin Cancer Res.* 1997;3(4):515-522.
- [18] RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) injection, for intravenous use. Janssen Biotech Inc. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/761210s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761210s003lbl.pdf). Accessed 11 Jun 2021.
- [19] Cho BC, Simi A, Sabari J, Vijayaraghavan S, Moores S, Spira A. Amivantamab, an Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Mesenchymal-epithelial Transition Factor (MET) Bispecific Antibody, Designed to Enable Multiple Mechanisms of Action and Broad Clinical Applications. *Clinical Lung Cancer.* 2023;24(2):89-97. doi:10.1016/j.clcc.2022.11.004
- [20] Syed YY. Amivantamab: First Approval. *Drugs.* 2021;81(11):1349-1353. doi:10.1007/s40265-021-01561-7

- [21] Sabari JK, Shu CA, Park K, i in. OA04.04 Amivantamab in Post-platinum EGFR Exon 20 Insertion Mutant Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(3):S108-S109. doi:10.1016/j.jtho.2021.01.284
- [22] Lee SH, Cho BC, Han JY, i in. Amivantamab and lazertinib in treatment-naïve EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): Long-term follow-up and ctDNA results from CHRYSALIS. *JCO*. 2023;41(16\_suppl):9134-9134. doi:10.1200/jco.2023.41.16\_suppl.9134
- [23] Cho BC, Lee KH, Cho EK, i in. 1258O Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET bispecific antibody, in combination with lazertinib, a 3rd-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI), in advanced EGFR NSCLC. *Annals of Oncology*. 2020;31:S813. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.1572
- [23] Cho BC, Felip E, Spira AI, i in. LBA14 Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results from MARIPOSA, a phase III, global, randomized, controlled trial. *Annals of Oncology*. 2023;34:S1306. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.062
- [25] Zhou C, Tang KJ, Cho BC, i in. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *N Engl J Med*. 2023;389(22):2039-2051. doi:10.1056/nejmoa2306441

# TERAPIA ZMIENNYM POLEM ELEKTRYCZNYM (TTF) – BIOFIZYKA KOMÓRKI NOWOTWOROWEJ JAKO NOWY PUNKT ZACZEPIENIA DLA TERAPII ONKOLOGICZNEJ

**Patryk Walocha, Julia Stachowiak, Michał Wilk, Martyna Szlenk**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religii,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** Elektromagnetyczne pola terapeutyczne (*ang. tumor-treating fields* TTF), a właściwie zmienne, niejonizujące pole elektromagnetyczne stanowi zupełnie nowe podejście w terapii nowotworowej, pozwalające na wykorzystanie zmiennych właściwości biofizycznych komórek, w celu selektywnej i skutecznej interferencji procesów mitotycznych oraz metabolicznych zachodzących w obrębie szybko dzielących się komórek nowotworowych. Poprzez zablokowanie procesów formowania się dipolarnych struktur tubuliny w wrzeczono podziałowe, terapia TTF posiada działanie antymitotyczne, które z czasem, dzięki licznym badaniom stało się tylko jednym z wielu efektów biologicznych wywoływanych przez zmienne pole elektromagnetyczne. Mnogość właściwości i ich selektywność wobec komórek nowotworowych, przełożyły się na skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii TTF, która stała się czwartą opcją terapeutyczną dla pacjentów z glejakiem wielopostaciowym oraz złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Niska toksyczność terapii TTF przekłada się na jej bezpieczeństwo w skojarzeniu z pozostałymi opcjami terapeutycznymi w dziedzinie onkologii, co stwarza nowe możliwości jej szerokiego zastosowania w pozostałych nowotworach litych. Obecnie wciąż trwające badania III fazy klinicznej mają na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii TTF w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc, raka trzustki czy raka jajnika, a także ocenę możliwości wykorzystania TTF w populacji pediatrycznej. Prawdopodobnie możliwości wykorzystania terapii TTF wykraczają poza wymienione jednostki chorobowe, jednakże ustalenie i zbadanie limitów owej terapii wymaga dalszych badań.

**Słowa kluczowe:** elektromagnetyczne pola terapeutyczne, glejak wielopostaciowy, międzybłoniak płucnej, onkologia

**Abstract:** Tumor-treating fields (TTFs), or rather, alternating, non-ionizing electromagnetic fields, represent a completely new approach in cancer therapy, allowing the use of the changing biophysical properties of cells to selectively and effectively interfere with mitotic and metabolic processes occurring within rapidly dividing cancer cells. By preventing the processes of division spindle formation from dipolar tubulin structures, TTF therapy has been attributed with an antimitotic effect, which over time, thanks to numerous studies, has become just one of the many biological effects induced by an alternating electromagnetic field. The multitude of properties and their selectivity against tumor cells, translated into the effectiveness and safety of TTF therapy, which became the fourth therapeutic option for patients with glioblastoma multiforme and malignant pleural mesothelioma. The low toxicity of TTF therapy translates into its safety in combination with other therapeutic options in the oncology field, which opens the gateway to its widespread use in other solid tumors. Currently, a phase III clinical trial is still underway to evaluate the efficacy and safety of TTF therapy in the treatment of non-small cell lung cancer, pancreatic cancer or ovarian cancer, as well as to assess the feasibility of using TTF in the pediatric population. It is likely that the potential for the use of TTF therapy extends beyond the listed disease entities; however, establishing and exploring the limits of this therapy requires further research.

**Keywords:** tumor-treating fields, glioblastoma multiforme, pleural mesothelioma, oncology

## WPROWADZENIE

Nowotwory złośliwe są jednym z największych wyzwań z jakimi musi się mierzyć współczesna medycyna, znajdując się w czołówce głównych przyczyn zgonów w światowej populacji [1]. Problematyka związana z możliwymi podejściami terapeutycznymi takimi jak radioterapia, chemioterapia czy terapia celowana, wynika z skutków ubocznych, znacząco obniżających jakość życia pacjenta [2]. Stwarza to ogólną potrzebę stworzenia terapii pozwalającej na eliminację komórek nowotworowych z jednoczesnym minimalnym wpływem na komórki prawidłowe, co pozwoli zredukować skutki uboczne i poprawić dobrostan pacjenta.

Elektromagnetyczne pola terapeutyczne (ang. tumor-treating fields, TTF), czyli zmienne pole elektryczne, umożliwiło rozwiązanie tego problemu, obecnie stanowiąc czwartą najskuteczniejszą metodę leczenia glejaka wielopostaciowego (ang. glioblastoma multiforme, GBM) [3]. Początkowo polom przypisywano im właściwości antymitotyczne, obecnie jednak wiadomo, że spektrum wywieranych efektów biologicznych jest znacznie obszerniejsze i wciąż badane. Największym atutem stosowania TTF jest ich specyficzność wobec komórek nowotworowych, które ulegając intensywnym podziałom wykazują odmienne od komórek

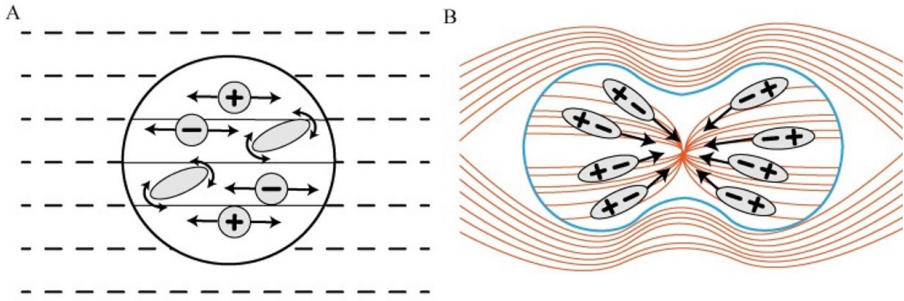
zdrowych właściwości biofizyczne [4,5]. Właściwości te wzbudziły szerokie zainteresowanie wykorzystaniem TTF zarówno w monoterapii, jak również w skojarzeniu z chemioterapią, radioterapią czy leczeniem celowanym, gdzie wyniki prowadzonych badań dają obiecujące rezultaty [6].

Celem niniejszej pracy jest omówienie i podsumowanie mechanizmów wielokierunkowego działania pól TTF, Dodatkowo w pracy zaprezentowano badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo oraz skuteczność omawianej terapii TTF, z zarysowaniem dalszych kierunków badań i wyzwań jakie stwarza wdrożenie omawianej terapii. W celu zebrania aktualnej wiedzy przeszukaliśmy następujące internetowe bazy biomedyczne takie jak: Scopus, Embase, PubMed, WebOfScience oraz Cochrane. Uwzględniliśmy prace opublikowane w okresie od września 2012 roku do maja 2024 roku, zredagowane w języku polskim lub angielskim, uzyskując łącznie 52 artykuły naukowe.

## **MECHANIZM ELEKTROMAGNETYCZNEGO DZIAŁANIA TTF**

Pola niejonizujące, elektromagnetyczne TTF generowane przez układ dwóch ortogonalnych przetworników wykorzystują właściwości przewodzące tkanek, prowadząc do efektu antymitotycznego. Energia pól elektrycznych jest przekazywana przeskórnie, nieinwazyjnie generując efekt poprzez interferencję biofizycznych zjawisk pola elektrycznego komórki i dielektroforezy [3,6]. Charakterystyczną cechą dzielącej się komórki nowotworowej jest niejednorodne pole elektryczne, zapewniające ustawienie się struktur spolaryzowanych równoległe do przepływu pola elektrycznego (Rycina 1A.), inicjując m.in.: tworzenie wrzeciona kariokinetycznego z dwubiegunowych cząsteczek tubuliny [7]. Natomiast zjawisko dielektroforezy, zwanej także elektroforezą dwuwymiarową jest procesem migracji polarnych cząsteczek i organelli w kierunku obszarów o większej gęstości pola elektrycznego, skutkując ich kumulacją w obszarze tworzenia bruzdy podziałowej [3,6].

Zewnętrzne zmienne pole elektryczne zaburza prawidłowy przebieg tych procesów, przy czym kluczowymi parametrami warunkującymi skuteczność działania są częstotliwość, kierunkowość i natężenie. Pola o niskich wartościach częstotliwości (<1 kHz) prowadzą do depolaryzacji błon biologicznych, natomiast wyższe wartości rzędu MHz prowadzą do wzrostu temperatury i ablacji komórek, co także jest wykorzystywane w terapii nowotworów [8,9]. Częstotliwość wykorzystywana w systemach TTF oscyluje w granicach wartości 100 – 400 Hz, w zależności od nowotworu, na który terapia ma być ukierunkowana [4,5].



Rycina 1. Schematyczne przedstawienie prądu przemiennego i jego wpływu na komórki: **(A)** W komórkach spoczynkowych jednorodne pole prowadzi do drobnych oscylacji, drgań i rotacji cząstek bez przemieszczania. **(B)** W przebiegu podziału komórkowego, zmienne pole elektryczne prowadzi do ukierunkowania i migracji cząstek dipolowych w kierunku centrum bruzdy, pozwalając na dalszy przebieg podziału .

Warto nadmienić, że wartości zostały ustalone eksperymentalnie i często są różne dla odmiennych linii komórkowych np.: w GBM dla linii komórkowych U87 wynosi 100 Hz, natomiast dla linii komórek SF188 zaleca się wartość 400 Hz [3]. Natężenie stanowi kolejny parametr determinujący skuteczność efektu terapii. Jego wartości są najczęściej niskie na poziomie 1 – 3 V/cm, przy czym im natężenie wyższe tym efekt antymitotyczny silniejszy, prowadząc do całkowitego zahamowania proliferacji na poziomie 2,25 V/cm, jednakże efektywne parametry natężenia, podobnie jak częstotliwości, mogą być zmienne dla rozmaitych typów nowotworów. Ostatnim omawianym parametrem jest kierunkowość pola elektrycznego. Komórki dzielące się w obrębie guza wykazują losową płaszczyznę podziału, podczas gdy emitowane pole elektromagnetyczne nie wywiera efektu gdy jego płaszczyzna wykazuje odchylenie od osi komórki powyżej  $>45^\circ$ . W tym celu wprowadzono okresową zmianę kierunku pola z częstotliwością 20 Hz, pozwalającą na uzyskanie addytywnego efektu cytotoksycznego [4,8].

Zoptymalizowane odpowiednim doбором parametrów pole zmienne generuje separację ładunków dodatnich i ujemnych, wpływa na moment dipolowy i uniemożliwia skuteczne połączenie mikrotubul w celu utworzenia wrzeciona podziałowego. Ponadto wywołuje wzmożone zjawisko diektroforezy, co skutkuje kumulacją naładowanych elementów, wzrostem ciśnienia, powstaniem pęcherzy i pęknięciem komórki [3,6,9].



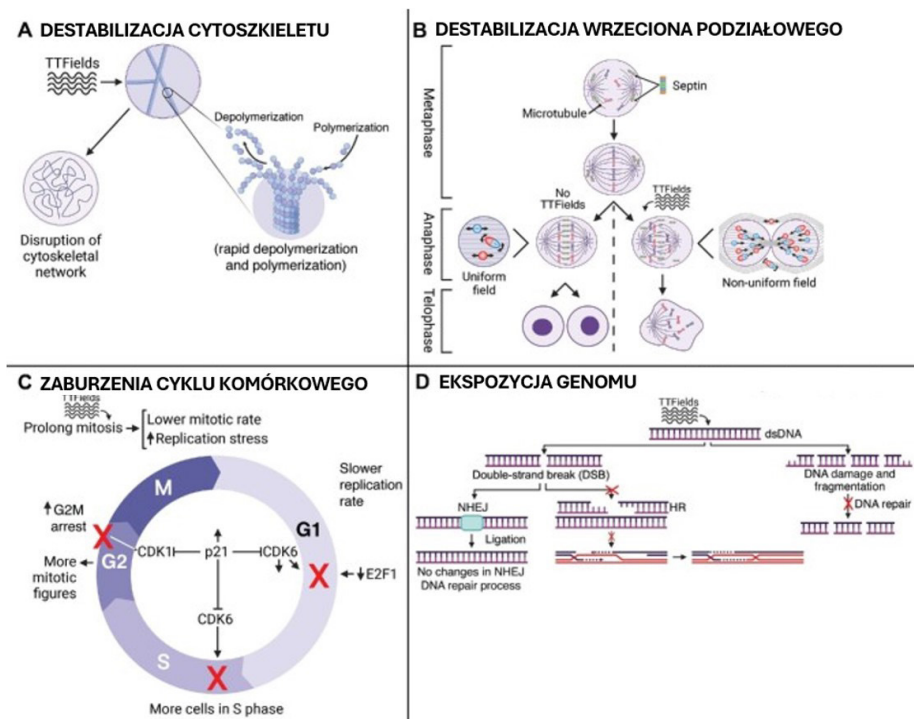
## EFEKTY BIOLOGICZNE TTF

### Efekt antymitotyczny

Najważniejszym i kluczowym elementem działania TTF jest efekt antymitotyczny, wykazujący selektywność wobec wysoce proliferujących komórek, nie wpływając na komórki w fazie S cyklu komórkowego, co wynika z wcześniej omówionych podstaw biofizyki komórki [10]. Całość procesu opiera się na hamowaniu funkcji spolaryzowanych cząsteczek białkowych tubuliny i septyny [6], [11]. Makrocząsteczki tubuliny znajdują się w stałej dynamicznej równowadze naprzemiennych procesów polimeryzacji i depolimeryzacji, zależnych od pola elektrycznego komórki, które regulują prawidłowy montaż wrzecionka mitotycznego w trakcie metafazy cyklu mitozy. Zewnętrzne pole TTF, przy odpowiedniej częstotliwości prowadzi do zablokowania ich ruchliwości, zaburzenia równowagi procesów polimeryzacji i depolimeryzacji, oraz niemożności utworzenia wrzecionka mitotycznego, co skutkuje rozwojem katastrofy mitotycznej oraz następczą śmiercią komórki [3,4,10,11]. Nieprawidłowa budowa płytki metafazowej, wadliwe uformowanie cytoszkieletu mikrotubuli oraz nierównomierne rozdzielanie chromatyd jest rejestrowane przez mechanochemiczny szlak przekazywania sygnału punktu kontrolnego wrzeciona podziałowego (ang. Spindle Assembly Checkpoint, SAC), co prowadzi do zablokowania przejścia metafazy w anafazę, wydłużenia mitozy i śmierci komórki [6,12]. Skojarzenie TTF z inhibitorami kinazy MPS-1, kluczowej dla prawidłowej funkcji SAC, nasila proces cytotoxiczności, ponieważ upośledzony mechanizm kontroli prowadzi do dysproporcjonalnego rozdziału chromosomów, wielojądrowości i śmierci komórki [4,5,12]. Komórki nowotworowe, które ulegną dalszemu pełnemu podziałowi z zakłóconą strukturą wrzeciona często posiadają nieprawidłową liczbę chromosomów, skutkującą hipodiploidalnością lub wielojądrowością. Konsekwencją zaburzeń morfologicznych jest postmitotyczna apoptoza komórki, wynikająca z aneuploidii uniemożliwiającej prawidłowe funkcjonowanie komórki [11].

Drugim kluczowym białkiem w modulacji antymitotycznej pola elektromagnetycznego TTF jest septyna, która odgrywa kluczową rolę pod koniec anafazy jako kompleks mitotyczny septyny, zbudowany z septyny 2, 6 i 7, posiadający silny moment dipolowy [13]. Omawiany kompleks łączy się z wrzecionem w płaszczyźnie równikowej komórki, tworząc strukturę pierścieniową odpowiedzialną za tworzenie bruzdy podziałowej i równomierny podział cytoplazmy do komórek potomnych. Ponadto sieciuje włókna aktyny i miozyny II, zapewniając

siły pozwalające na rozdzielanie komórek [5,13]. Pole oddziałuje z dipolowym kompleksem septyny, uniemożliwiając jego przyłączenie do wrzeciona i stworzenie integralnej, prawidłowo pozycjonowanej struktury pierścienia. Sprzyja to nierównomiernemu rozdzielaniu chromosomów, nieudanej cytokinezie i tym samym apoptozie zależnej lub niezależnej od p53 [4,10,14]. Prawidłowemu ułożeniu kompleksu septyny zapobiega także zjawisko dielektroforezy, szczególnie na granicy telofazy/ cytokinezy, gdy komórka przyjmuje kształt „klepsydry”. Nieregularny kształt komórki skutkuje nierównomiernym rozproszaniem pola elektrycznego (Rycina 1B.), z jego największą gęstością i wartością swoistego współczynnika absorpcji (ang. specific absorption rate, SAR) w okolicy bruzdy podziałowej [6,14]. Stymulacja polami TTF zwiększa wartość SAR, skutkując niekontrolowaną migracją oraz następczą kumulacją elementów naładowanych i/ lub dipolarnych w obrębie bruzdy, co dodatkowo uniemożliwia zajście prawidłowego rozdziału chromosomów i kompletnej mitozy [3,5,15].



Rycina 2. Schematyczne przedstawienie najważniejszych efektów wywieranych przez TTF na komórkę nowotworową: (A) deformacja cytoszkieletu i tworzenia wrzeciona mitotycznego, (B) uniemożliwienie uformowania bruzdy podziałowej i zajścia podziału mitotycznego, (C) spowolnienie cyklu komórkowego i śmierć komórek postmitotyczna w wyniku aktywacji proapoptycznych punktów kontrolnych, (D) zwiększenie ekspozycji genomu [15]

## Uszkodzenie struktur DNA

Terapia TTF wykazuje także bezpośredni wpływ na procesy replikacji i naprawy DNA w komórkach nowotworowych, potęgując efekty pozostałych rodzajów terapii takich jak radioterapia. Główny mechanizm opiera się na obniżeniu ekspresji białek BRCA1, BRCA2, ATRIP, MRE11A, MLH1 oraz białek szlaku niedokrwiistości Fanconiego, które odpowiadają za procesy ochrony i naprawy DNA [5,16]. Białka BRCA1/2 stanowiące produkty ekspresji genów podatności na raka piersi, są cząsteczkami warunkującymi odpowiedź na uszkodzenie DNA, promując naprawę rekombinowanego, homologicznego DNA, aktywując alternatywne szlaki rekonstrukcji materiału genetycznego, oraz stabilizując widełki replikacyjne. Dodatkowymi stabilizatorami widełek replikacyjnych są białka szlaku niedokrwiistości Fanconiego jak FANCM i FANCD2 [3,14,16]. Ponadto TTF indukuje stres replikacyjny powodujący spowolnienie aktywności widełek replikacyjnych, zwiększenie ryzyko błędu replikacji oraz tworzenie pętli R, będących markerami niestabilności genomu [16]. Powyższe mechanizmy samodzielnie hamują procesy replikacji, ale także stanowią wysokoefektywny mechanizm uwrażliwiający komórki nowotworowe na inne formy terapii. Spadek ekspresji białek naprawy DNA, znacząco poprawia efekty radioterapii dla niedrobnokomórkowego raka płuc, zwiększając poziom pętli R w obrębie materiału genetycznego. Ponadto stosowanie TTF wykazało synergistyczny efekt z inhibitorami polimerazy poli(ADP-rybozy)-1 takimi jak olaparyb [16]. Pole elektromagnetyczne TTF indukuje także tworzenie ognisk  $\gamma$ H2AX, stanowiących uznany marker uszkodzenia DNA, poprzez blokowanie syntezy białek MCM6 czy MCM10 [4,15]. Efekt ten został zaobserwowany w badaniach nad terapią skojarzoną TTF z cisplatyną w leczeniu międzybłoniaka opłucnej czy w leczeniu GBM z zastosowaniem TTF oraz radioterapii [17,18]. Badania potwierdziły również możliwość uwrażliwienia linii komórkowych HER2 nowotworu piersi przy jednoczesnym stosowaniu TTF z trastuzumabem [19].

## Modulacja immunologiczna

Cechą wyróżniającą TTF od chemioterapii czy radioterapii jest jej pobudzający wpływ na układ odpornościowy. Standardowe metody leczenia nowotworów skutkują immunosupresją, natomiast zmienne pole elektromagnetyczne ma zdolności do inicjowania odpowiedzi immunologicznej, poprzez zmianę mikrośrodowiska komórek nowotworowych [3]. Nieprawidłowości formowania wrzeciona

mitotycznego i następująca katastrofa mitotyczna skutkują utworzeniem wielu mikrojąder otoczonych słabą otoczką, która pękając pod wpływem pola TTF, uwalnia elementy mikrojąder do cytozolu komórkowego. Obecne w cytozolu mikrojądra aktywują czujniki DNA i szlaki cGAS/STING oraz AIM2, wysyłające następcze sygnały niebezpieczeństwa. Aktywacja szlaku cGAS/STING aktywuje odpowiadające mu inflamasomy, prowadząc do zwiększonej transkrypcji cytokin prozapalnych CXCL10, IL-1, IL-6, IL-8 czy interferonów typu I [4,20,21]. Z kolei wywołona kaskada reakcji szlaku AIM2, skutkuje aktywacją kaspazy 1, prowadzącej do wytworzenia porów jądrowych, pozwalających na uwalnianie cytokin prozapalnych [20]. Uwalnianie cząsteczki prozapalne intensyfikują nacieki komórek zapalnych, natomiast uwolnione cząsteczki interferonu typu I kodymuje limfocyty T do przekształcenia się w komórki pamięci, co w próbach na zwierzętach, pozwoliło uzyskać odporność na ponowną implementację konkretnej grupy komórek nowotworowych [20,21].

Obiecujące wydają się także efekty skojarzenia terapii TTF w skojarzeniu z lekami anti-PD-1, wyzwalające silne pobudzenie odporności wrodzonej, w obrębie populacji makrofagów jak i komórek dendrytycznych [15]. W przypadku makrofagów zarówno fenotyp prozapalny M1 jak i przeciwzapalny M2, ulega modulacji w wyniku działania pola TTF, skutkując stymulacją konwersji fenotypu M2 do fenotypu M1, oraz pobudzeniem prozapalnej aktywności makrofagów M1, uwalniających nie tylko cytokiny prozapalne, ale także tlenek azotu (NO), czy reaktywne formy tlenu (ROS) [5,22]. Prawdopodobnie zarówno NO jak i cząsteczki ROS, wyzwalają dalszą reakcję zapalną poprzez pobudzenie szlaków sygnałowych MAPK i NF- $\kappa$ B [22]. Wyzwalane przez TTF pole elektromagnetyczne modyfikuje także odpowiedź immunologiczną nabytą, pobudzając w umiarkowanych komórkach nowotworowych procesy ekspozycji białka opiekuńczego kalretikuliny, z jednoczesnym uwalnianiem ATP i HMGB1, co pobudza migrację komórek prezentujących antygeny (ang. antygen-presenting cells, APC) w miejsce występowania guza oraz aktywację komórek apoptycznych [14,23]. Dodatkowo TTF stymuluje komórki dendrytyczne pobudzając ekspresję białek powierzchniowych MHC klasy II, CD40+ i CD80+, jednocześnie zwiększając ich właściwości fagocytyczne oraz zdolność do rekrutowania limfocytów. W praktyce powyższe mechanizmy mogą znacząco ograniczać proliferację i rozwój komórek nowotworowych, a połączenie terapii TTF z inhibitorami PD-1 prowadziło w modelach zwierzęcych do redukcji masy guza w przypadku nowotworu płuc i jelita grubego [23].

## Pozostałe mechanizmy działania TTF

Wymienione powyżej mechanizmy działania stanowią jedynie kilka z wielu możliwych efektów wywieranych przez zmienne pole elektromagnetyczne na struktury subkomórkowe i szlaki reakcji biologicznych. Samodzielnie stosowane TTF lub w skojarzeniu z hipertermią oraz niektórymi lekami wykazuje zdolność do indukowania szlaków apoptozy komórkowej w liniach komórkowych GBM [24]. Udowodniono, że TTF zmniejsza aktywność szlaku Akt2/mTOR/p70S6K zaangażowanego w hamowanie procesów autofagii, poprzez obniżenie poziomu białka Akt2, jednocześnie zwiększając stężenie proapoptycznych białek BAX i obniżając stężenie antyapoptycznych cząsteczek Bcl-2 [25]. Ponadto terapia zwiększa aktywność autofagolizosomów bez interferencji ich funkcjonalności oraz podnosi poziom proapoptycznego białka AMPK [26]. Proces autofagii jest także skutkiem wcześniej omówionego wpływu pola TTF na integralność materiału genetycznego. Badania wykazały, że traktowanie komórek TTF przekłada się na spadek ich aktywności mitotycznej z jednoczesnym nasileniem ekspresji LC-3-GFP, markera aktywności autofagosomów, co może wskazywać na znaczenie niestabilności genomu w procesach śmierci komórek nowotworowych [26].

Badania nad efektami biologicznymi TTF wykazały także ich wpływ na reorganizację struktur błon komórkowych, organelli czy bariery krew-mózg. W przypadku błon komórkowych utworzono trzy możliwe teorie mechanizmów działania: (1) zmiana właściwości kanałów jonowych bramkowanych napięciem, (2) model bioelektroreologiczny, (3) model elektroporacji [27]. Pierwsza z teorii zakłada aktywację bramkowanych napięciem kanałów jonów (głównie  $Ca_v1.2$ ) skutkującą destabilizacją mitochondrialnego potencjału błonowego, zatrzymaniem cyklu komórkowego i degradacją DNA, prowadzącą do śmierci komórki [28]. Model bioelektroreologiczny zakłada specyficzny dla komórek nowotworowych, wpływ egzogenego pola elektromagnetycznego na przegrupowanie lipidów błonowych, prowadzące do deformacji lub destabilizacji membrany, umożliwiającym wzrost przepuszczalności lub wystąpienia zjawiska elektroporacji [27]. Model elektroporacji opiera się na mechanizmach opisanego wyżej modelu bioelektroreologicznego, gdzie destabilizacja struktury błony komórkowej prowadzi do odwracalnego zwiększenia ilości porów błonowych, pozwalających na przemieszczanie się substancji o wielkości do 20 kDa. Umożliwia to zwiększenie wychwytu chemioterapeutyków oraz kwasu 5-aminolewulinowego, odczynnika stosowanego śródoperacyjnie do odróżnienia tkanki guza od zdrowej tkanki pacjenta [29,30]. Istnieją także liczne doniesienia o wpływie TTF na funkcjonowanie bariery krew-mózg

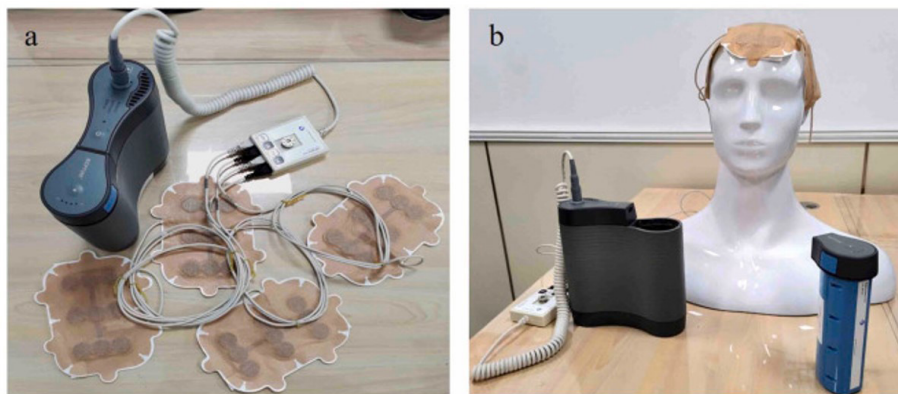
(BKM), poprzez zakłócanie struktury połączeń ścisłych, co tym samym zwiększa przepuszczalność BKM dla substancji leczniczych [14,24]. Ponadto badania udowodniły, że TTF ogranicza migrację oraz inwazyjność komórek nowotworowych, jak również hamuje procesy angiogenezy, co znacząco przekłada się na ograniczenie rozprzestrzeniania się przerzutów [31,32].

## APARATURA WYKORZYSTYWANA W TERAPII TTF

Opisane mechanizmy oraz wybiórczość ich działania skierowana na szybko dzielące się komórki nowotworowe, uczyniły z terapii TTF obiecującą eksperymentalną metodę nieinwazyjnego leczenia terapeutycznego guzów litych. Obecnie Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) zatwierdziła terapię TTF w leczeniu GBM i złośliwego międzybłoniaka opłucnej, jednocześnie badając możliwe zastosowanie terapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc, raku trzustki, raka jajnika czy raka żołądka. Terapia TTF jest obecnie dostępna również w Unii Europejskiej, Japonii i Chinach [3,33]. Egzogenne zmienne pole elektromagnetyczne jest dostarczane do guza, poprzez system nieinwazyjnych przetworników nakładanych na skórę, które emitują pole w dwóch przeciwnych kierunkach. W celu optymalizacji terapii konieczne jest dobranie układu macierzy oraz zindywidualizowanego planu leczenia dla każdego pacjenta, uwzględniając wielkość i lokalizację guza. W tym celu FDA zatwierdziło system planowania oprogramowania NovoTAL<sup>®</sup>, który analizując wyniki pomiarów sekwencji pokontrastowych T1 anatomicznego rezonansu magnetycznego, oblicza konfigurację rozmieszczenia macierzy, optymalizując i zwiększając natężenie pola w lokalizacji guza. Otrzymane dane są następnie przesyłane w celu utworzenia mapy rozmieszczenia macierzy, jednakże zaleca się aktualizację owej konfiguracji poprzez ocenę zmian w obrazie MRI w miarę postępu leczenia, co pozwala na zmaksymalizowanie otrzymywanych korzyści [9,10,34].

Urządzenie Optune<sup>®</sup> jest przenośnym, medycznym urządzeniem operacyjnym umożliwiającym dostarczanie zmiennego pola TTF w ognisko guza, po kalibracji dokonanej za pomocą systemu NovoTAL<sup>®</sup>. Składa się z generatora elektrycznego, czterech izolowanych układów, zestawu akumulatorów, ładowarki, przewodu zasilającego i walizki transportowej (Rycina 3A.) [9]. Starsza generacja urządzeń Optune<sup>®</sup> znana jako System NovoTTF-100A, została zaprojektowana jako lekkie urządzenia do terapii domowej z minimalnym wpływem na codzienne czynności. Obecnie wykorzystywane są urządzenia drugiej generacji takie jak

System NovoTTF-200A, posiadający ulepszenia w zakresie komponentów elektronicznych, płytek drukowanych i technologii sygnalizacji cyfrowej [35]. Terapię przeprowadza się w sposób ciągły (około 18 godz./dobę), z krótkimi przerwami na potrzeby osobiste. System wykorzystuje cztery układy przetworników, gdzie każdy składa się z dziewięciu izolowanych elektrod, które są przymocowane do ogolonej skóry głowy, brzucha, pleców czy miednicy za pomocą taśmy samo-przylepnej (Rycina 3.) [6,34].



Rycina 3. Zdjęcia przedstawiające (A) budowa i elementy przenośnego zestawu Optune® z widocznym układem czterech przetworników, generatorem pola i źródłem zasilania; (B) demonstracja umieszczenia elektrod na głowie pacjenta z wykorzystaniem urządzenia Optune® [34]

## **BADANIA KLINICZNE NAD SKUTECZNOŚCIĄ I BEZPIECZEŃSTWEM TERAPII TTF**

### **Badania dotyczące terapii glejaka wielopostaciowego**

W celu oceny skuteczności omawianej w niniejszej pracy terapii, postanowiliśmy zebrać badania oceniające i porównujące efekty stosowania TTF w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Najwięcej uwagi poświęcono wykorzystaniu TTF w leczeniu glejaka wielopostaciowego i międzybłoniaka opłucnej, jednakże pojawiły się także nieliczne prace traktujące o leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc, raka trzustki czy raka jajnika (Tabela 1.).

W przypadku terapii skierowanej przeciwko GBM, pierwsze istotne badania randomizowane dwuramienne III fazy pojawiły się w 2012 roku. Uwzględniały 237 pacjentów, podzielonych odpowiednio w dwie kohorty, gdzie pierwsza grupa licząca 120 badanych została poddana terapii z wykorzystaniem TTF,

podczas gdy druga grupa licząca 117 osób była leczona standardową chemioterapią. Głównym celem terapii była ocena całkowitego przeżycia (ang. overall survival, OS), a drugorzędowe punkty oceny stanowiły czas wolny od progresji (ang. progression-free survival, PFS), PFS po 6 miesiącach, wskaźnik przeżycia po 1 roku, jakość życia pacjentów oraz bezpieczeństwo terapii. Wskaźnik przeżycia 1 rocznego w obu grupach wynosił odpowiednio po 20%, jednakże w pozostałych aspektach badania terapia TTF prezentowała lepsze rezultaty, szczególnie medianę przeżycia całkowitego wynoszącą odpowiednio 6,6 vs 6,0 miesiąca, oraz wskaźnik PFS po 6 miesiącach otrzymując odpowiednio 21,4% vs 15,1%. Terapia z wykorzystaniem TTF zgodnie z oczekiwaniami była pozbawiona typowych działań niepożądanych chemioterapii. Łagodne od umiarkowanych powikłań występowały u 16% pacjentów obejmowały głównie kontaktowego zapalenia skóry. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u jedynie 6% pacjentów w porównaniu z 16% poddanych chemioterapii. Ponadto stosowanie TTF wiązało się z lepszymi wynikami analiz dotyczących jakości życia pacjentów [36].

Kolejne wyniki badań III fazy (tzw.: EF-14) ukazały się w 2015 roku, obejmując populację 695 pacjentów z nowo rozpoznanym GBM. Po zakończeniu chemioterapii badanych podzielono na dwie grupy w stosunku 2:1 odpowiednio liczących 466 osób i 229 osób. Pierwsza grupa otrzymała leczenie podtrzymujące polami TTF skojarzone z podawaniem temozolomidu, natomiast druga grupa była poddana terapii podtrzymującej z wykorzystaniem temozolomidu (TMZ) w monoterapii. Priorytetowym celem badania było określenie czasu PFS, natomiast dodatkowo skupiono się na określeniu mediany przeżycia całkowitego. Otrzymane wyniki wskazują, że terapii podtrzymująca TTF skojarzona z TMZ znacząco wydłuża czas PFS w porównaniu z monoterapią TMZ (odpowiednio 7,1 miesiąca vs 4,0 miesiąca), jak również zwiększa medianę czasu przeżycia całkowitego (odpowiednio 20,5 miesiąca vs 15,6 miesiąca). Wyniki opisanych badań doprowadziły do zatwierdzenia przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków, stosowania TTF w terapii nowo zdiagnozowanego GBM [37].

W 2017 opublikowano wyniki analizy post hoc dotyczących wyżej wymienionego badania EF-14. Dokonano obserwacji pacjentów z nawrotowym GBM, których podzielono w dwie grupy, odpowiednio 131 pacjentów kontynuujących terapię TTF skojarzoną z TMZ, oraz grupę 73 pacjentów leczonych wyłącznie TMZ. Z powodu toksyczności terapii z wykorzystaniem temozolomidu u 13 pacjentów zmodyfikowano linię leczenia na skojarzenie TTF z chemioterapią. Ponadto toksyczność terapii lub radiologiczna progresja zmian, wymagały zastosowania w chemioterapii drugiej linii leczenia, najczęściej z wykorzystaniem



bewacyzumabu. Ostatecznie 144 pacjentów leczono z wykorzystaniem pól TTF w skojarzeniu z chemioterapią a 60 pacjentów chemioterapią w monoterapii. Pierwszorzędnym celem badania było określenie mediany przeżycia całkowitego, która dla grupy otrzymującej leczenie skojarzone TTF wynosiła 11,8 miesiąca, w porównaniu z 9,0 miesiąca w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 49% uczestników badania leczonych TTF, z wyższym ilościowym wskaźnikiem trombocytopenii, drgawek, bólu głowy czy zmian zachowania psychicznego w porównaniu z pacjentami leczonymi samą chemioterapią, u których zaledwie 31% badanych doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych [38].

Dalszą analizę skuteczności terapii TTF, przeprowadzono z wykorzystaniem wieloskalowej analizy numerycznej danych 340 przypadków pacjentów pochodzących z badania EF-14. Celem badania było określenie związku między dozymetrią TTF z przeżyciem wśród badanej grupy pacjentów, co pozwoliło na ustalenie ram koncepcyjnych dla planowania leczenia i dozymetrii pól TTF. Analiza danych udowodniła znacznie wyższe wskaźniki PFS oraz mediany przeżycia całkowitego u pacjentów u których wartość lokalnej gęstości dawki minimalnej wynosiła  $\geq 0,77 \text{ mV/cm}^3$  w porównaniu z pacjentami u których ta wartość była niższa. Wskaźnik PFS wynosił odpowiednio 8,5 miesiąca w porównaniu z 6,7 miesiąca, a mediana OS wynosiła odpowiednio 25,2 miesiąca w porównaniu z 20,4 miesiąca, co wyraźnie wskazuje na znaczenie parametrów dawkowania TFF w leczeniu onkologicznym [39].

W 2022 roku ukazały się wyniki jednoramiennego badania pilotażowego, obejmującego populację 30 pacjentów z nowo zdiagnozowanym GBM. Wszyscy badani otrzymali radioterapię oszczędzającą skórę głowy, wraz z zastosowaniem TMZ i pól TTF. Następnie zostali poddani leczeniu podtrzymującemu z wykorzystaniem wyłącznie TMZ i TTF. Głównym celem badania było określenie bezpieczeństwa i toksyczności terapii skojarzonej. Działania niepożądane dotyczące skóry głowy dotyczyły około 83,3% badanych pacjentów, ograniczające się do zdarzeń I i II stopnia, obejmujących zapalenie skóry, zapalenie mieszków włosowych czy rumień. Objawy ustępowały samoistnie lub po zastosowaniu leczenia miejscowego. U badanej populacji czas PFS wynosił 9,3 miesiąca, natomiast mediana całkowitego przeżycia wynosiła 15,8 miesiąca [40].

Tabela 1. Zestawienie badań klinicznych dotyczących zastosowania TTF w monoterapii oraz terapii skojarzonej w różnych jednostkach chorobowych (opracowanie własne)

Referencja	Typ nowotworu	Rodzaj badania	Badana populacja	Schemat leczenia	Mediana PFS	Mediana całkowitego czasu przeżycia
Glejak wielopostaciowy ICD-10: C71.9						
<b>Strupp R., 2012</b> [36]	rGBM	Badanie kliniczne randomizowane III fazy (EF-11)	n = 120	TTF z użyciem NovoTTF-100A, 200 kHz, natężenie >0,7 mV/cm <sup>3</sup> 20-24 godz./dobę	21,4% (dla 6 miesięcy)	6,6 miesiąca
			n = 117	Chemioterapia	15,1% (dla 6 miesięcy)	6,0 miesiąca
<b>Strupp R., 2015</b> [37]	ndGBM	Badania kliniczne randomizowane III fazy (EF-14)	n = 466	TTF z użyciem NovoTTF-100A, 200 kHz 18 godz./dobę, w skojarzeniu z TMZ	7,1 miesiąca	20,5 miesiąca
			n = 229	TMZ	4,0 miesiąca	15,6 miesiąca
<b>Kesari S., 2017</b> [38]	rGBM	Analiza post hoc badania EF-14	n = 144	TTF z użyciem NovoTTF-100A, 200 kHz 18 godz./dobę, w skojarzeniu z TMZ/BEV/ lomustyna/ karmustyna/ fotemustyna	-	11,8 miesiąca
			n = 60	TMZ/BEV/ lomustyna/ karmustyna/ fotemustyna	-	9,2 miesiąca

<b>Ballo M., 2019</b> [39]	ndGBM	Wieloskalowa analiza oparta na symulacji numerycznej danych z badania EF-14	n = 148	TTF z użyciem NovoTTF-100A, 200 kHz 18 godz./dobę, natężenie $\geq 7,7$ mV/cm <sup>3</sup>	8,5 miesiąca	25,2 miesiąca
			n = 192	TTF z użyciem NovoTTF-100A, 200 kHz 18 godz./dobę, natężenie $< 7,7$ mV/cm <sup>3</sup>	6,7 miesiąca	20,4 miesiąca
<b>Miller R., 2022</b> [40]	ndGBM	Jednoramiennie pilotażowe badanie klinicznie	n = 30	Radioterapia 60 Gy w 30 frakcjach skojarzone z TMZ i TTF 200 kHz	9,3 miesiąca	15,8 miesiąca
<b>Niedrobnokomórowy rak płuc (NDRP) ICD-10: C34</b>						
<b>Pless M., 2013</b> [41]	Nieoperacyjny NSCLC stopnia IIIB i IV	Badania kliniczne fazy I oraz fazy II	n = 42	TTF z użyciem NovoTTF-100L, 12 godz./dobę, natężenie 1-2 mV/cm <sup>3</sup> skojarzone z pemetrekse-dem	22,2 tygodnia	13,8 miesiąca
<b>Leal T., 2023</b> [42]	Przerzutowy NSCLC	Badanie kliniczne randomizowane III fazy	n = 139	TTF z użyciem NovoTTF-100L lub 200T, 150 kHz, 18 godz./dobę skojarzona z terapią standardową	4,8 miesiąca	13,2 miesiąca
			n = 137	Standardowa terapia ogólnoustrojowa	4,1 miesiąca	9,9 miesiąca

<b>Międzybłoniak opłucnej ICD-10: C45.0</b>						
<b>Ceresoli G., 2019</b> [43]	Nieresekcyjny międzybłoniaka opłucnej	Badanie prospektywne II fazy	n = 80	TTF z użyciem NovoTTF-100L, skojarzone z chemioterapią cisplatiną/karboplatiną oraz pemetreksedem	7,6 miesiąca	18,2 miesiąca
<b>Rak trzustki</b>						
<b>Rivera F., 2019</b> [44]	Gruczolakorak przewodowy trzustki	Badania kliniczne II fazy (PANOVA)	n = 20	TTF 150 kHz, 18 godz./dobę skojarzone z gemcytabiną	8,3 miesiąca	14,9 miesiąca
			n=20	TTF 150 kHz, 18 godz./dobę skojarzone z gemcytabiną oraz nab-paklitakselem	12,7 miesiąca	Nie osiągnięto
<b>Rak jajnika</b>						
<b>Vergote I., 2018</b> [45]	Nawracający rak jajnika	Badania kliniczne II fazy INNOVATE (EF-22)	n = 31	TTF z użyciem NovoTTF-100L, 200 kHz, skojarzone z paklitakselem	8,9 miesiąca	Nie osiągnięto

Skróty: rGBM, nawracający glejak wielopostaciowy; ndGBM, nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy, PFS, czas wolny od progresji; TMZ, temozolomid; BEV, bewacyzumab; NSCLC, rak niedrobnokomórkowy płuca

## **Badania dotyczące terapii niedrobnokomórkowego raka płuca**

Obecnie zastosowanie terapii TTF jest rozpatrywane jako jedna z opcji postępowania w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. non-small-cell lung cancer, NSCLC), która wymaga dalszych badań i oficjalnego zatwierdzenia. Ilość ukończonych badań klinicznych dotycząca tego wskazania TTF jest

obecnie niewielka, lecz ich wyniki przemawiają za skutecznością proponowanego postępowania.

Pierwsze rezultaty badań I/II fazy opublikowano w 2013 roku, oceniające bezpieczeństwo i skuteczność potencjalnego skojarzenia terapii TTF z pemetreksedem w terapii NSCLC stopnia IIIB lub IV. Badania obejmowały grupę 42 pacjentów, a priorytetowym celem była ocena czasu progresji zmian w polu działania TTF. Mediana czasu progresji w obszarze naświetlania wynosiła 28 tygodni, przy czym u 6 pacjentów osiągnięto remisję a u 20 osiągnięto stan stabilnej choroby. W przypadku mediany całkowitego przeżycia osiągnięto czas 13,8 miesiąca, bez występowania działań niepożądanych związanych z terapią TTF. Badania te potwierdziły nie tylko bezpieczeństwo terapii skojarzonej, ale także potencjalnie jej wyższą skuteczność w porównaniu z monoterapią pemetreksedem [41].

W roku 2023 opublikowano wyniki kluczowego, randomizowanego badania klinicznego III fazy, obejmującego populację 276 pacjentów, podzielonych na dwie kohorty. Pierwsza grupa 137 osób otrzymywała leczenie standardowe skojarzone z TTF, natomiast druga grupa licząca 139 badanych otrzymywała wyłącznie leczenie standardowe. Pierwszorzędnym celem badania było określenie bezpieczeństwa i skuteczności terapii TTF. Stosowanie skojarzonej terapii TTF pozwoliło na otrzymanie znacznie wyższego czasu przeżycia całkowitego, względem terapii standardowej (odpowiednio 13,2 miesiąca vs 9,9 miesiąca). Istotne zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie zgłoszono u 53% pacjentów otrzymujących TTF względem 38% pacjentów w grupie leczenia standardowego najczęściej obejmowały leukopenię, zapalenie płuc i niedokrwistość. Natomiast zdarzenia niepożądane związane z TTF wystąpiły u 71% pacjentów z grupy TTF, przy czym były to najczęściej zdarzenia I oraz II stopnia dotyczące zmian skórnych i tkanki podskórnej. Wyniki tych badań potwierdziły, że skojarzenie terapii TTF z terapią standardową znacząco wydłuża czas całkowitego przeżycia, względem terapii standardowej [42].

### **Badania dotyczące zastosowania TTF w innych nowotworów złośliwych**

Mnogość potencjalnego wykorzystania TTF w leczeniu innych nowotworów złośliwych, doprowadziło do rozwoju wielokierunkowych badań, mających na celu ustalenie efektywności tej formy leczenia.

W 2019 roku ukazały się wyniki wieloośrodkowego, jednoramiennego badania II fazy klinicznej, opisujące o wykorzystaniu TTF skojarzonego z chemioterapią. Chemioterapia obejmowała podawanie pemetreksedu, uzupełnianego

o dożylną cisplatynę lub karboplatynę. Badanie wielośrodkowe prowadzono także w Polsce, włączając ogólnie do badania 80 pacjentów z rozpoznany, złośliwym, nieresekcyjnym międzybłoniakiem opłucnej. Mediana czasu przeżycia u pacjentów wynosiła 18,2 miesiąca, natomiast najczęstsze działania niepożądane III i IV stopnia dotyczyły niedokrwistości, trombocytopenii i neutropenii. Reakcje skórne były jedynymi reakcjami niepożądanymi związanymi bezpośrednio z stosowaniem TTF, osiągając stopień I i II u 66% pacjentów, oraz stopień III u 5% pacjentów. Otrzymane wyniki dały zachęcające rezultaty do poszerzenia badań i rozważenia terapii TTF jako wsparcia dla terapii standardowej w przebiegu międzybłoniaka złośliwego [43].

Inne badania dotyczące stosowania TTF w terapii raka trzustki zostały również upublicznione w 2019 roku. Do badania zakwalifikowano 40 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem przewodowym trzustki. Pierwszorzędnym celem badania było określenie bezpieczeństwa terapii TTF, natomiast pozostałe cele obejmowały ocenę PFS i wskaźnika OS. Populację podzielono na dwie grupy po 20 osób, gdzie jedna z grup otrzymywała gemcytabinę skojarzoną z TTF, a druga grupa otrzymywała leczenie skojarzone gemcytabiny, TTF oraz nab-paklitakselu. Toksyczność związaną z TTF zgłosiło 21 pacjentów w obu grupach, przy czym u 7 pacjentów osiągnęły III stopień, natomiast nie zgłoszono innych poważnych działań niepożądanych związanych z TTF. Wszystkie powikłania związane z TTF zostały rozwiązane poprzez zredukowanie dziennej ekspozycji. W pierwszej opisanej grupie wskaźnik PFS wyniósł 8,3 miesiąca w porównaniu z 12,7 miesiąca w drugiej grupie. Medianę całkowitego przeżycia udało się osiągnąć jedynie dla grupy otrzymującej gemcytabinę i TTF, która wynosiła 14,9 miesiąca. Badania wskazały na możliwość bezpiecznego połączenia chemioterapii oraz pól TTF w przypadku terapii raka trzustki [44].

Ostatnie opisane przez nas badanie INNOVATE było badaniem klinicznym II fazy jednoramiennym, które ukazało się w 2018 roku. Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa, oraz ocena PFS i OS u pacjentów z nawracającym rakiem jajnika, którym wdrożono terapię TTF skojarzoną z paklitakselem. Do badania włączono 31 pacjentek, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię opartą na związkach platyny. Stwierdzono wystąpienie zapalenia skóry u 84% pacjentów, lecz tylko jeden pacjent musiał w wyniku tego przerwać terapię. Ponadto nie stwierdzono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z TTF oraz nie stwierdzono wzrostu częstości występowania zdarzeń niepożądanych III i IV stopnia w porównaniu z danymi literaturowymi dotyczącymi monoterapii paklitakselem. Osiągnięto medianę PFS wynoszącą 8,9 miesiąca,

jednakże nie udało się ustalić mediany całkowitego przeżycia. Wyniki sugerują bezpieczeństwo potencjalnego skojarzenia TTF z paklitaksemem w terapii raka jajnika, jednakże konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań klinicznych [45].

## PRZYSZŁE KIERUNKI

Przedstawione wyniki badań wskazują wykorzystanie zmiennego pola elektrycznego w terapii TTF, jako potencjalnie skuteczną i bezpieczną metodę wsparcia standardowego postępowania w schematach terapeutycznych wielu złośliwych chorób nowotworowych. Jednakże wprowadzenie terapii TTF do powszechnego użytku wymaga rozwiązania wielu problemów związanych z jej stosowaniem, oraz dalszej analizy m.in.: bezpieczeństwa terapii. Pomimo względnej niskiej toksyczności, wykorzystanie TTF u znacznej części pacjentów wiąże się z występowaniem skórnych zdarzeń niepożądanych głównie I oraz II stopnia. Głównym problemem są uszkodzenia naskórka związane z koniecznością częstego golenia skóry, zakładaniem i zdejmowaniem zestawu cewek oraz nadmierna wilgoć wynikająca zarówno z nakładanego hydrożelu jak i potu ekrynowego. Powyższe czynniki predysponują do rozwoju zakażeń, uszkodzeń naskórka, nadżerek oraz uwrażliwienia skóry na promieniowanie UV [46,47]. Najczęstszymi typami zapalenia skóry, które towarzyszą terapii TTF są kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia oraz alergiczne zapalenie skóry, gdzie gojenie się zmian mogą dodatkowo utrudniać stosowane leki cytotoksyczne [46]. Leczenie opiera się głównie na stosowaniu miejscowych glikokortykosteroidów oraz antybiotyków, natomiast w prewencji znaczenie ma utrzymanie suchości skóry głowy, rozważenie repozycjonowania nakładanych na skórę elektrod co 3-4 dni oraz stosowanie odpowiednich szamponów [47].

Kolejnym aspektem poszerzenia badań jest skuteczność terapii, która daje przedstawia niezwykle obiecujące wyniki zarówno w monoterapii, jak również w leczeniu skojarzonym. Większość opisanych przez nas badań dotyczyły II fazy klinicznej, jednakże obecnie wciąż trwa wiele badań klinicznych III fazy, wśród których można wymienić badanie PANOVA-3 traktujące o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania skojarzonego TTF w połączeniu z gemcytabiną w porównaniu z samą gemcytabiną [48]. Z kolei badanie INNOVATE-3 porównuje skuteczność paklitakselu a terapii skojarzonej paklitakselu i TTF, gdzie pierwszorzędnym celem będzie określenie mediany czasu przeżycia całkowitego, a drugorzędnymi celami będzie określenie PFS, jakości życia i działań niepożądanych [49]. Wśród istotnych prac należy wymienić jeszcze badanie TRIDENT,

międzynarodowe badanie III fazy mające na celu porównać medianę całkowitego przeżycia, PFS, wskaźnik odpowiedzi, bezpieczeństwo czy jakość życia. Planuje się zrekrutowanie 950 pacjentów i ich podział na dwie kohorty leczone odpowiednio TTF w skojarzeniu z radioterapią lub TMZ, oraz grupę leczoną wyłącznie radioterapią lub TMZ [50].

Rozważane jest także wprowadzenie terapii TTF w populacji pediatrycznej cierpiącej na GBM, jednakże rzadkość oraz ciężkość przebiegu utrudnia ten proces. Obecnie prowadzone są dwa badania kliniczne rozważające stosowanie TTF w terapii guzów mózgu u dzieci. Pierwsze badanie traktuje o wykonalności i bezpieczeństwie stosowania TTF w populacji dzieci w wieku 5-21 lat cierpiących na guzy o wysokiej złośliwości lub wyściółczaki w obszarze nadnamiotowym mózgu. Cele drugorzędowe obejmują ocenę PFS, odsetek odpowiedzi, zgodność i jakość życia [51]. Drugie mniejsze badanie ma na celu określenie bezpieczeństwa i tolerancji leczenia z wykorzystaniem TTF u pacjentów z nawrotowym glejakiem lub wyściółczakiem o wysokim stopniu złośliwości. Dalszymi celami jest ocena PFS oraz całkowitego czasu przeżycia [52].

## PODSUMOWANIE

Właściwości biofizyczne komórek nowotworowych i ich odmienność od komórek prawidłowych, mogą stanowić zupełnie nową możliwość dla stworzenia selektywnej i specyficznej terapii onkologicznej z wykorzystaniem zmiennego pola elektrycznego TTF, która podobnie jak terapia celowana wykazuje ukierunkowanie na określone populacje komórek. Jednakże w przeciwieństwie do terapii celowanej, pola TTF są metodą nieinwazyjną, możliwą do prowadzenia przez pacjenta w jego domu z wykorzystaniem przenośnych urządzeń NovoTFF, co pozwala na znaczne podniesienie jakości życia i komfortu psychicznego. Wielokierunkowość działania pola elektrycznego stwarza możliwość wykorzystania TTF jako samodzielnej metody terapeutycznej, jak również skojarzenia jej z pozostałymi, standardowymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu nowotworów, umożliwiając tym samym zwiększenie skuteczności leczenia, bez jednoczesnego zwiększania jego toksyczności. Opisane zalety znalazły swoje potwierdzenie w licznych badaniach, pozwalając na skojarzenie terapii polami TTF z podstawowym leczeniem onkologicznym m.in.: w przebiegu glejaka wielopostaciowego czy złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Ponadto kolejne, wciąż trwające badania stwarzają nadzieję na wdrożenie omawianej terapii także w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc, raka trzustki czy raka jajników. Dalsze prowadzenie



badań, lepsze zrozumienie mechanizmów biologicznych wywołanych przez prąd zmienny oraz analizowanie klinicznej efektywności stosowania TTF stwarza dla współczesnej medycyny szereg nowych możliwości, otwierając nową ścieżkę w walce przeciw nowotworom.

## REFERENCJE

- [1] R. L. Siegel, K. D. Miller, N. S. Wagle, and A. Jemal, “Cancer statistics, 2023,” *CA Cancer J Clin*, vol. 73, no. 1, pp. 17–48, Jan. 2023, doi: 10.3322/caac.21763.
- [2] C. Wenger et al., “A Review on Tumor-Treating Fields (TTFields): Clinical Implications Inferred From Computational Modeling,” *IEEE Rev Biomed Eng*, vol. 11, pp. 195–207, 2018, doi: 10.1109/RBME.2017.2765282.
- [3] X. Guo et al., “Tumor-Treating Fields in Glioblastomas: Past, Present, and Future,” *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 15, p. 3669, Jul. 2022, doi: 10.3390/cancers14153669.
- [4] J. C. Moser et al., “The Mechanisms of Action of Tumor Treating Fields,” *Cancer Res*, vol. 82, no. 20, pp. 3650–3658, Oct. 2022, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-22-0887.
- [5] O. Rominiyi, A. Vanderlinden, S. J. Clenton, C. Bridgewater, Y. Al-Tamimi, and S. J. Collis, “Tumour treating fields therapy for glioblastoma: current advances and future directions,” *Br J Cancer*, vol. 124, no. 4, pp. 697–709, Feb. 2021, doi: 10.1038/s41416-020-01136-5.
- [6] R. Arvind, S. R. Chandana, M. J. Borad, D. Pennington, K. Mody, and H. Babiker, “Tumor-Treating Fields: A fourth modality in cancer treatment, new practice updates,” *Crit Rev Oncol Hematol*, vol. 168, p. 103535, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103535.
- [7] C. Luo, S. Xu, G. Dai, Z. Xiao, L. Chen, and Z. Liu, “Tumor treating fields for high-grade gliomas,” *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 127, p. 110193, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2020.110193.
- [8] J. Trusheim et al., “A state-of-the-art review and guidelines for tumor treating fields treatment planning and patient follow-up in glioblastoma,” *CNS Oncol*, vol. 6, no. 1, pp. 29–43, Jan. 2017, doi: 10.2217/cns-2016-0032.

- [9] P. Anthony, S. McArdle, and M. McHugh, "Tumor Treating Fields: Adjuvant Treatment for High-grade Gliomas," *Semin Oncol Nurs*, vol. 34, no. 5, pp. 454–464, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.soncn.2018.10.007.
- [10] A. P. Ghiaseddin, D. Shin, K. Melnick, and D. D. Tran, "Tumor Treating Fields in the Management of Patients with Malignant Gliomas," *Curr Treat Options Oncol*, vol. 21, no. 9, p. 76, Sep. 2020, doi: 10.1007/s11864-020-00773-5.
- [11] M. Giladi et al., "Mitotic Spindle Disruption by Alternating Electric Fields Leads to Improper Chromosome Segregation and Mitotic Catastrophe in Cancer Cells," *Sci Rep*, vol. 5, no. 1, p. 18046, Dec. 2015, doi: 10.1038/srep18046.
- [12] A. F. Kessler et al., "Effects of tumor treating fields (TTFields) on glioblastoma cells are augmented by mitotic checkpoint inhibition," *Cell Death Discov*, vol. 4, no. 1, p. 77, Jul. 2018, doi: 10.1038/s41420-018-0079-9.
- [13] N. Gera, A. Yang, T. S. Holtzman, S. X. Lee, E. T. Wong, and K. D. Swanson, "Tumor Treating Fields Perturb the Localization of Septins and Cause Aberrant Mitotic Exit," *PLoS One*, vol. 10, no. 5, p. e0125269, May 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0125269.
- [14] Y. Zhou et al., "Therapeutic potential of tumor treating fields for malignant brain tumors," *Cancer Rep*, vol. 6, no. 5, May 2023, doi: 10.1002/cnr2.1813.
- [15] S. Shams and C. B. Patel, "Anti-cancer mechanisms of action of therapeutic alternating electric fields (tumor treating fields [TTFields])," *J Mol Cell Biol*, vol. 14, no. 8, Dec. 2022, doi: 10.1093/jmcb/mjac047.
- [16] N. K. Karanam, L. Ding, A. Aroumougame, and M. D. Story, "Tumor treating fields cause replication stress and interfere with DNA replication fork maintenance: Implications for cancer therapy," *Translational Research*, vol. 217, pp. 33–46, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.trsl.2019.10.003.
- [17] H. Mumblat et al., "Tumor Treating Fields (TTFields) downregulate the Fanconi Anemia-BRCA pathway and increase the efficacy of chemotherapy in malignant pleural mesothelioma preclinical models," *Lung Cancer*, vol. 160, pp. 99–110, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.lungcan.2021.08.011.

- [18] M. Giladi et al., “Tumor treating fields (TTFields) delay DNA damage repair following radiation treatment of glioma cells,” *Radiation Oncology*, vol. 12, no. 1, p. 206, Dec. 2017, doi: 10.1186/s13014-017-0941-6.
- [19] J. S. Kim, J. M. Cho, H. Kim, Y. K. Jeong, J.-K. Kim, and E. H. Kim, “Tumor treating fields can effectively overcome trastuzumab resistant breast cancer multiplication.,” *Am J Cancer Res*, vol. 11, no. 8, pp. 3935–3945, 2021.
- [20] J. Lee, M. M. Grabowski, and J. D. Lathia, “Tumor Treating Fields: killing two birds with one stone,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 132, no. 8, Apr. 2022, doi: 10.1172/JCI159073.
- [21] D. Chen et al., “Tumor Treating Fields dually activate STING and AIM2 inflammasomes to induce adjuvant immunity in glioblastoma,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 132, no. 8, Apr. 2022, doi: 10.1172/JCI149258.
- [22] J.-I. Park et al., “Tumor-Treating Fields Induce RAW264.7 Macrophage Activation Via NK- $\kappa$ B/MAPK Signaling Pathways,” *Technol Cancer Res Treat*, vol. 18, p. 153303381986822, Jan. 2019, doi: 10.1177/1533033819868225.
- [23] T. Voloshin et al., “Tumor-treating fields (TTFields) induce immunogenic cell death resulting in enhanced antitumor efficacy when combined with anti-PD-1 therapy,” *Cancer Immunology, Immunotherapy*, vol. 69, no. 7, pp. 1191–1204, Jul. 2020, doi: 10.1007/s00262-020-02534-7.
- [24] T. Kutuk, E. Atak, A. La Rosa, R. Kotecha, M. P. Mehta, and M. D. Chuong, “Tumor treating fields: narrative review of a promising treatment modality for cancer,” *Chin Clin Oncol*, vol. 12, no. 6, pp. 64–64, Dec. 2023, doi: 10.21037/cco-23-82.
- [25] E. H. Kim et al., “Tumor-treating fields induce autophagy by blocking the Akt2/miR29b axis in glioblastoma cells,” *Oncogene*, vol. 38, no. 39, pp. 6630–6646, Sep. 2019, doi: 10.1038/s41388-019-0882-7.
- [26] A. Shteingauz et al., “AMPK-dependent autophagy upregulation serves as a survival mechanism in response to Tumor Treating Fields (TTFields),” *Cell Death Dis*, vol. 9, no. 11, p. 1074, Oct. 2018, doi: 10.1038/s41419-018-1085-9.

- [27] A. A. Aguilar et al., “Permeabilizing Cell Membranes with Electric Fields,” *Cancers (Basel)*, vol. 13, no. 9, p. 2283, May 2021, doi: 10.3390/cancers13092283.
- [28] E. Neuhaus et al., “Alternating Electric Fields (TTFields) Activate Cav1.2 Channels in Human Glioblastoma Cells,” *Cancers (Basel)*, vol. 11, no. 1, p. 110, Jan. 2019, doi: 10.3390/cancers11010110.
- [29] E. Chang et al., “Synergistic inhibition of glioma cell proliferation by Withaferin A and tumor treating fields,” *J Neurooncol*, vol. 134, no. 2, pp. 259–268, Sep. 2017, doi: 10.1007/s11060-017-2534-5.
- [30] E. Chang et al., “Tumor treating fields increases membrane permeability in glioblastoma cells,” *Cell Death Discov*, vol. 4, no. 1, p. 113, Dec. 2018, doi: 10.1038/s41420-018-0130-x.
- [31] M. Silginer, M. Weller, R. Stupp, and P. Roth, “Biological activity of tumor-treating fields in preclinical glioma models,” *Cell Death Dis*, vol. 8, no. 4, pp. e2753–e2753, Apr. 2017, doi: 10.1038/cddis.2017.171.
- [32] E. H. Kim, H. S. Song, S. H. Yoo, and M. Yoon, “Tumor treating fields inhibit glioblastoma cell migration, invasion and angiogenesis,” *Oncotarget*, vol. 7, no. 40, pp. 65125–65136, Oct. 2016, doi: 10.18632/oncotarget.11372.
- [33] “Novocure Announces FDA Acceptance of the PMA Application for TTFields Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer,” <https://www.novocure.com/novocure-announces-fda-acceptance-of-the-pma-application-for-ttfields-therapy-in-non-small-cell-lung-cancer/>.
- [34] S. Liu et al., “Progress and prospect in tumor treating fields treatment of glioblastoma,” *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 141, p. 111810, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111810.
- [35] L. Benson, “Tumor Treating Fields Technology: Alternating Electric Field Therapy for the Treatment of Solid Tumors,” *Semin Oncol Nurs*, vol. 34, no. 2, pp. 137–150, May 2018, doi: 10.1016/j.soncn.2018.03.005.
- [36] R. Stupp et al., “NovoTTF-100A versus physician’s choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomised phase III trial of a novel treatment modality,” *Eur J Cancer*, vol. 48, no. 14, pp. 2192–2202, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.011.

- [37] R. Stupp et al., “Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma,” *JAMA*, vol. 314, no. 23, p. 2535, Dec. 2015, doi: 10.1001/jama.2015.16669.
- [38] S. Kesari and Z. Ram, “Tumor-treating fields plus chemotherapy versus chemotherapy alone for glioblastoma at first recurrence: a post hoc analysis of the EF-14 trial,” *CNS Oncol*, vol. 6, no. 3, pp. 185–193, Jul. 2017, doi: 10.2217/cns-2016-0049.
- [39] M. T. Ballo, N. Urman, G. Lavy-Shahaf, J. Grewal, Z. Bomzon, and S. Toms, “Correlation of Tumor Treating Fields Dosimetry to Survival Outcomes in Newly Diagnosed Glioblastoma: A Large-Scale Numerical Simulation-Based Analysis of Data from the Phase 3 EF-14 Randomized Trial,” *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, vol. 104, no. 5, pp. 1106–1113, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.04.008.
- [40] R. Miller et al., “Scalp-Sparing Radiation With Concurrent Temozolomide and Tumor Treating Fields (SPARE) for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma,” *Front Oncol*, vol. 12, Apr. 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.896246.
- [41] M. Pless, C. Droege, R. von Moos, M. Salzberg, and D. Betticher, “A phase I/II trial of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy in combination with pemetrexed for advanced non-small cell lung cancer,” *Lung Cancer*, vol. 81, no. 3, pp. 445–450, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.lungcan.2013.06.025.
- [42] T. Leal et al., “Tumor Treating Fields therapy with standard systemic therapy versus standard systemic therapy alone in metastatic non-small-cell lung cancer following progression on or after platinum-based therapy (LUNAR): a randomised, open-label, pivotal phase 3 study,” *Lancet Oncol*, vol. 24, no. 9, pp. 1002–1017, Sep. 2023, doi: 10.1016/S1470-2045(23)00344-3.
- [43] G. L. Ceresoli et al., “Tumour Treating Fields in combination with pemetrexed and cisplatin or carboplatin as first-line treatment for unresectable malignant pleural mesothelioma (STELLAR): a multicentre, single-arm phase 2 trial,” *Lancet Oncol*, vol. 20, no. 12, pp. 1702–1709, Dec. 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30532-7.

- [44] F. Rivera, M. Benavides, J. Gallego, C. Guillen-Ponce, J. Lopez-Martin, and M. Küng, "Tumor treating fields in combination with gemcitabine or gemcitabine plus nab-paclitaxel in pancreatic cancer: Results of the PANOVA phase 2 study," *Pancreatology*, vol. 19, no. 1, pp. 64–72, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.pan.2018.10.004.
- [45] I. Vergote, R. von Moos, L. Manso, E. Van Nieuwenhuysen, N. Concin, and C. Sessa, "Tumor Treating Fields in combination with paclitaxel in recurrent ovarian carcinoma: Results of the INNOVATE pilot study," *Gynecol Oncol*, vol. 150, no. 3, pp. 471–477, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.ygyno.2018.07.018.
- [46] M. E. Lacouture et al., "Characterization and Management of Dermatologic Adverse Events With the NovoTTF-100A System, a Novel Anti-mitotic Electric Field Device for the Treatment of Recurrent Glioblastoma," *Semin Oncol*, vol. 41, pp. S1–S14, Jun. 2014, doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.03.011.
- [47] M. E. Lacouture, J. DeNigris, and A. A. Kanner, "Supportive Care in Patients Using Tumor Treating Fields Therapy," in *Alternating Electric Fields Therapy in Oncology*, Cham: Springer International Publishing, 2016, pp. 103–116. doi: 10.1007/978-3-319-30576-9\_9.
- [48] H. M. Babiker, T. Macarulla, P. A. Philip, C. R. Becerra, T. Dragovich, and V. J. Picozzi, "Phase 3 PANOVA-3 study: Tumor treating fields (TTFIELDS) therapy concomitant with gemcitabine and nab-paclitaxel (GnP) for front-line treatment of locally advanced pancreatic cancer.," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 41, no. 16\_suppl, pp. TPS4199–TPS4199, Jun. 2023, doi: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.TPS4199.
- [49] I. B. Vergote et al., "Tumour treating fields (200 kHz) concomitant with weekly paclitaxel for platinum-resistant ovarian cancer: Phase III INNOVATE-3/ENGOT-ov50 study," *Annals of Oncology*, vol. 30, p. v431, Oct. 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz250.067.
- [50] W. Shi et al., "Phase 3 TRIDENT study (EF-32): Tumor treating fields (TTFIELDS; 200 kHz) concomitant with chemoradiation, and maintenance TTFIELDS therapy/temozolomide in newly diagnosed glioblastoma.," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 41, no. 16\_suppl, pp. TPS2083–TPS2083, Jun. 2023, doi: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.TPS2083.

- [51] S. Goldman et al., “PDCT-07. FEASIBILITY TRIAL OF TTFIELDS (TUMOR TREATING FIELDS) FOR CHILDREN WITH RECURRENT OR PROGRESSIVE SUPRATENTORIAL HIGH-GRADE GLIOMA (HGG) AND EPENDYMOMA: A PEDIATRIC BRAIN TUMOR CONSORTIUM STUDY: PBTC-048,” *Neuro Oncol*, vol. 20, no. suppl\_6, pp. vi201–vi202, Nov. 2018, doi: 10.1093/neuonc/noy148.837.
- [52] “A Phase I Trial of the Optune NovoTTF-200A System With Concomitant Temozolomide and Bevacizumab in Pediatric Patients With High-grade Glioma,” <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03128047?a=13#more-information>.

# AKUPUNKTURA W LECZENIU BOLESNEGO MIESIĄCZKOWANIA

Martyna Żurek, Agata Jęczmyk, Paulina Jaruga

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** Bolesne miesiączkowanie dotyka nawet 90% kobiet i istotnie zmniejsza jakość ich życia. Akupunktura, jako nowa forma terapii uzupełniającej lub alternatywnej, wyłania się jako obiecująca ze względu na wysoki profil bezpieczeństwa i minimalne efekty uboczne. Analiza opiera się na istniejących badaniach oryginalnych, metaanalizach i przeglądach systematycznych, dążąc do oceny spójności i wiarygodności wyników dotyczących skuteczności akupunktury w leczeniu pierwotnych bólów miesiączkowych. W artykule omawiane są badania, które dokumentują wpływ terapii na nasilenie objawów, tempo wystąpienia efektów oraz porównują jej skuteczność z terapią farmakologiczną. Przedstawiono także wybrane punkty aplikacji igieł oraz omówiono fenomen efektu placebo. Analiza wyników wydobyla zarówno pozytywne aspekty, jak i ograniczenia istniejących badań, wskazując na braki metodologiczne i potrzebę dalszych, wysokiej jakości badań. Główne wnioski artykułu podkreślają potencjał akupunktury jako alternatywnej lub uzupełniającej terapii. Jednakże, aby jednoznacznie potwierdzić jej skuteczność i zrozumieć mechanizmy działania, konieczne są dalsze badania oraz ustalenie jednolitego schematu terapeutycznego. W kontekście badań nad akupunkturą, ważną kwestią jest także rola reakcji placebo i konieczność odpowiedniego uwzględnienia warunków kontrolnych. Ostatecznie podkreślono znaczenie kontynuacji badań, aby możliwe było realne wprowadzenie akupunktury do codziennej praktyki klinicznej w leczeniu bolesnego miesiączkowania.

**Słowa kluczowe:** akupunktura, bolesne miesiączkowanie, ból, leczenie, miesiączka

**Abstract:** The article focuses on the role of acupuncture in the treatment of dysmenorrhea, which affects up to 90% of women and significantly impacts their quality of life. Acupuncture, as a new form of complementary or alternative therapy, emerges as promising due to its high safety profile and minimal side effects.



The analysis is based on existing original studies, meta-analyses, and systematic reviews, aiming to assess the consistency and reliability of results regarding the efficacy of acupuncture in treating PD. The article discusses studies that document the therapy's impact on symptom severity, the onset of effects, and compares its effectiveness with pharmacological therapy. Selected needle application points are also presented, and the placebo effect phenomenon is discussed. The analysis of the results highlights both the positive aspects and the limitations of existing studies, pointing out methodological shortcomings and the need for further high-quality research. The main conclusions of the article emphasize the potential of acupuncture as an alternative or complementary therapy for dysmenorrhea. However, to confirm its effectiveness and understand the mechanisms of action, further research and the establishment of a therapeutic protocol are necessary. In the context of acupuncture research, the role of the placebo response and the need for proper control conditions are also important issues. Ultimately, the importance of continuing research is emphasized to enable the real integration of acupuncture into everyday clinical practice for the treatment of painful menstruation.

**Keywords:** acupuncture, dysmenorrhea, menstruation, pain, treatment

## BOLESNE MIESIĄCZKOWANIE

Bolesne miesiączkowanie (łac. *dysmenorrhea*) dotyczy znacznej części kobiet, szczególnie w młodym wieku. Według badań problem ten spotyka od 17% do nawet 90% populacji ogólnej kobiet [1,2], w tym średnio 66% kobiet w młodym wieku (średnia wieku 19,4 lat) [3]. Dokładne określenie statystyk jest trudne ze względu na różnice definicji, metod badawczych oraz populacji badanej. Dysmenorrhea jest powszechnie dostrzeganym zaburzeniem, którego częstość występowania wzrasta w ciągu ostatnich 10 lat, co wykazano w badaniach [3]. Ma znaczny wpływ na jakość życia kobiet [4]. Nie tylko przyczynia się do dolegliwości ginekologicznych, ale także ma wpływ na obniżenie aktywności fizycznej, zaburzenia koncentracji, unikanie posiłków, a nawet wycofanie się z życia społecznego, opuszczenie pracy oraz szkoły [5, 6].

Patofizjologicznie istnieją 2 typy tego zaburzenia: pierwotna dysmenorrhea (PD) odnosi się do bolesnych miesiączek bez żadnej zidentyfikowanej nieprawidłowości, podczas gdy wtórna dysmenorrhea jest spowodowana kilkoma identyfikowalnymi stanami patologicznymi, takimi jak endometrioza, mięśniaki macicy i choroba zapalna miednicy [7, 8]. W dalszej części rozdziału analizie zostanie poddany typ PD.

Pierwotna dysmenorrhea jest związana z cyklami owulacyjnymi, więc objawy zwykle nie zaczynają się wraz pojawieniem się pierwszej miesiączki. W miarę dojrzewania osi podwzgórze-przysadka-gonady i pojawienia się cykli owulacyjnych

bóle miesięczne mają większe szanse na wystąpienie, zwykle od 6 do 24 miesięcy po menarche i częściej spotykane są u dziewczyn i młodych kobiet [9]. W przypadku każdego cyklu miesięczkowego może występować szeroka różnica w stopniu nasilenia objawów. Uciążliwe objawy zwykle zaczynają się w ciągu godzin po rozpoczęciu krwawienia i mogą utrzymywać się do 72 godzin, osiągając szczyt w ciągu pierwszych 24 do 48 godzin. Ból lokalizuje się w środkowej części miednicy i może promieniować do okolic lędźwiowych pleców oraz ud. Może mieć charakter skurczowy, epizodyczny i zmienny w nasileniu. Towarzyszące objawy mogą obejmować nudności, wymioty, biegunkę, bóle głowy, zawroty głowy, zmęczenie i trudności ze snem. Konkretny wzór objawów i nasilenie mogą być stałe dla danej pacjentki [5, 10, 11].

Leczenie może mieć różny charakter (farmakologiczny, nefarmakologiczny i w krytycznych przypadkach chirurgiczny). Pacjentki najczęściej decydują się na samoleczenie, zwykle preparatami dostępnymi bez recepty. Pierwszym wyborem wśród leków są zwykle doustne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [12], a w przypadku kobiet zdecydowanych na antykoncepcję — stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych [13]. Jednak od 18% do 36% kobiet nie reaguje na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [14], a u 39% leczenie preparatami antykoncepcyjnymi nie daje efektu łagodzącego ból menstruacyjny [15]. Ze względu na nasilenie dolegliwości część pacjentek próbuje mieszać preparaty z różnych grup, co może przyczyniać się do wystąpienia niebezpiecznego zjawiska polipragmazji (wielolekowości, przyjmowania co najmniej 5 leków jednocześnie) [16]. Dodatkowo, nieprzyjemne działania niepożądane mogące się pojawić mimo prawidłowego przyjmowania NLPZ, takie jak bóle brzucha, biegunka i nudności [17], a także ogólnie narastająca niechęć do przewlekłego i rutynowego stosowania farmakoterapii, spowodowała wzrost liczby pacjentów poszukujących alternatywnych technik w celu leczenia objawów PD. Kolejną wadą stosowania standardowych, doustnych preparatów przeciwbólowych jest konieczność odczekania na wchłonięcie tabletki w celu uzyskania efektu oraz umiejętność dokładnego przewidzenia daty następnego krwawienia w celu wdrożenia premedykacji.

Według niektórych badań nawet do 77,3% pacjentek twierdzi, że stosowanie leków na bóle menstruacyjne może być szkodliwe, a 51,4% wspomina, że będą korzystać z metod nefarmakologicznych przed sięgnięciem po środki przeciwbólowe, podczas gdy 29,3% stosuje metody nefarmakologiczne rzadziej, a 19,3% wybiera metody farmakologiczne, nawet nie próbując przynajmniej raz metod nefarmakologicznych [18].

Mimo swojego wysokiego występowania dysmenorrhea często jest niezdiagnozowana, niewłaściwie leczona i nawet przez pacjentki jest uznawana za normalną, nieuniknioną do zaakceptowania reakcję na menstruację.

Alternatywne metody, takie jak odpoczynek i sen, miejscowe stosowanie ciepłych okładów, modyfikacja stylu życia, przezskórna elektrostymulacja nerwów, suplementy diety i wreszcie akupunktura, mogą być alternatywną opcją lub uzupełnieniem standardowego leczenia pierwotnych bólów miesięczkowych [18, 19, 20, 21, 22].

## AKUPUNKTURA

Tradycyjna Medycyna Chińska (TCM) od ponad 3000 lat stosuje akupunkturę, traktując ciało jako mapę obszarów *yin* i *yang*. Akupunktura osiągnęła szczyt popularności w dynastii Ming (1368-1644 r. n.e.), wtedy też Yang Jizhou napisał "*Kompendium Akupunktury i Moksoterapii*", które zawierało kompletny i wyczerpujący opis meridianów, kolaterali, punktów akupunktury, metod manipulacji igłami oraz ich wskazań. Metoda ta ewoluowała od igieł kamiennych do stali nierdzewnej [23, 24]. Na dzień dzisiejszy według danych WHO 103 spośród 194 krajów członkowskich stosuje akupunkturę jako metodę leczenia, 29 z nich wprowadziło ustawy regulujące TCM, podczas gdy 18 krajów włączyło akupunkturę do swojego systemu ubezpieczeń zdrowotnych [25].

Akupunktura jest powszechnie stosowana zarówno profilaktycznie jak i leczniczo w Chinach i wielu innych krajach, szczególnie w zakresie łagodzenia bólu. W rzeczywistości, pod pojęciem "akupunktura" kryje się grupa różnych metod leczenia, obejmująca akupunkturę manualną, elektroakupunkturę (EA), moksoterapię, osadzanie szwów w punktach akupunktury (ACE), przezskórną elektryczną stymulację nerwów (TENS), przezskórną elektryczną stymulację punktów akupunktury (TEAS).

Klasyczna forma – akupunktura manualna jest definiowana jako wprowadzanie cienkich igieł przez skórę w określonych miejscach na ciele, znanych jako punkty, na meridianach (kanałach) zgodnie ze starożytną teorią, w celu poprawy przepływu energii w ciele i utrzymania ogólnego zdrowia. Akupunktura klasyczna to praktyczna medycyna oparta na doświadczeniu. Chińczycy zauważyli, że wkłucie igły w ciało może wpływać na różne jego funkcje, a wyjaśnili to teorią akceptowalną w tamtym czasie. Teoria meridianów jest podstawowym elementem zrozumienia funkcji fizjologicznych i zmian patologicznych w ciele, a także ich związków z narządami wewnętrznymi. Meridiany stanowią główne szlaki

energetyczne, które przebiegają przez całe ciało, łącząc każdą jego część od głowy do stóp oraz z jednej strony na drugą. Z kolei kolaterale to sieci biegnące krzyżowo. Według medycyny chińskiej *qi* (energia życiowa) płynie przez te meridiany, regulując funkcje różnych organów i układów. Istnieje wiele rodzajów meridianów, w tym 12 regularnych meridianów, 8 dodatkowych meridianów oraz inne podporządkowane linie i kolaterale. Na ciele znajduje się około 361 punktów ulokowanych wzdłuż kanałów oraz 34 punkty dodatkowych. Mają one wspólne właściwości terapeutyczne, pozwalające na leczenie różnych schorzeń. Co istotne, punkty akupunktury nie tylko oddziałują lokalnie, ale także mogą wywierać wpływ na odległe obszary ciała, regulując funkcje różnych narządów i układów [26].

W związku z globalnie rosnącym zainteresowaniem tematem akupunktury Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zorganizowała w 1979 roku symposium w Chinach. Lekarze praktykujący akupunkturę stworzyli listę chorób, w których akupunktura miałaby przynosić korzyści zdrowotne. Jednak w krajach, gdzie nowoczesna medycyna zachodnia jest fundamentem opieki zdrowotnej, stosowanie akupunktury wymagało obiektywnych dowodów na jej skuteczność w kontrolowanych warunkach klinicznych. W 1996 roku podczas Konsylium ds. Akupunktury zorganizowanym przez WHO we Włoszech powstał wstępny tekst dotyczący akupunktury w praktyce klinicznej. Na podstawie przeprowadzonych, udokumentowanych i sklasyfikowanych badań WHO umieścił w raporcie *“Acupuncture: review and analysis of reports on controlled clinical trials”* wszystkie choroby, dolegliwości i symptomy, w których leczeniu mogłaby być skutecznie stosowana. Wśród tych chorób znalazła się pierwotna dysmenorrhea [27].

W Polsce akupunktura jest uznaną metodą leczenia i znajduje się w standardach postępowania Poradni Leczenia Bólu Narodowego Funduszu Zdrowia (rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2.11.1989 r.). Niska wycena punktowa zabiegów akupunktury jako procedury w poradniach walki z bólem nie stanowi jednak zachęty do powszechnego stosowania tej metody, pomimo jej efektywności i nikłych skutków ubocznych [28].

Do tej pory podjęto liczne wysiłki w celu określenia klinicznej skuteczności i mechanizmu działania akupunktury. Opublikowano międzynarodowo uznane dowody z badań klinicznych. Te badania kliniczne wskazują, że akupunktura jest skuteczna w leczeniu różnych schorzeń i ma podstawy medyczne.

## AKUPUNKTURA A MEDYCYNA OPARTA NA FAKTACH

Pomimo uznania akupunktury przez WHO jako metodę leczniczą oraz jej włączenia do standardów terapeutycznych w wielu krajach, rzadko można ją spotkać w codziennej praktyce medycznej. Jednym z głównych powodów tego stanu rzeczy może być niejasność mechanizmów jej działania.

Warto zaznaczyć, że akupunktura rozwinęła dwa nurty w świecie współczesnym: akupunkturę klasyczną oraz zachodnią akupunkturę medyczną (przez wielu myloną z suchym igłowaniem). Chociaż zachodnia medyczna akupunktura wywodzi się z chińskiej akupunktury, jej praktycy nie trzymają się koncepcji takich jak yin i yang czy energii qi. Postrzegają akupunkturę raczej jako część medycyny konwencjonalnej, a nie kompletny alternatywny system. Akupunktura medyczna to terapia oparta na przekonaniu, że stymulacja punktów na ciele za pomocą igieł wpływa korzystnie na układ nerwowy. Jej mechanizmy działania obejmują szereg zjawisk, takich jak lokalne odwracalne odruchy aksonów, neuromodulacja oraz wpływ na czynniki zapalne. Poprzez te działania akupunktura może przyczynić się do łagodzenia różnego rodzaju dolegliwości fizycznych i emocjonalnych [29, 30].

Dlatego też konieczne są badania dostarczające wysokiej jakości dowodów na fizjologiczną odpowiedź organizmu na tę terapię, aby realnie wprowadzić akupunkturę do powszechnej praktyki klinicznej. W ostatnich latach badacze zajmujący się podstawowymi badaniami naukowymi dostarczyli pewnej ilości dowodów na wpływ akupunktury na organizm w leczeniu pierwotnych bólów miesiączkowych [31].

W badaniach eksperymentalnych zauważono, że akupunktura może zmniejszać wydzielanie mediatorów zapalnych i wpływać na komórki układu immunologicznego biorące udział w patomechanizmie bólu miesiączkowego. Badania na szczurach wykazały, że łagodzenie dolegliwości poprzez zmniejszanie poziomów interleukiny 2, 5-HT i substancji P w surowicy. Dodatkowo akupunktura zwiększała poziomy limfocytów T CD3, CD4 i CD8 we krwi obwodowej, co sugerowało poprawę funkcji immunologicznej i łagodzenie bólu poprzez ten mechanizm [32].

W niewielkich rozmiarów badaniu ponownie na modelu zwierzęcym, wynioskowano, że akupunktura może wpływać na szlak sygnalizacyjny PI3K/Akt/mTOR. Zaobserwowano hamowanie aktywacji tego szlaku w tkance macicy szczurów, co prowadziło do zmniejszenia stanu zapalnego i bólu [33].

Stymulacja określonych punktów akupunkturowych może wpływać na aktywność mózgu, co może prowadzić do zmniejszenia odczuwania bólu. Badania na ludziach i zwierzętach sugerują, że akupunktura może zmieniać aktywność w obszarach mózgu związanych z przetwarzaniem bólu, co może przyczynić się do analgezji. Obserwowane zmiany u pacjentów z dysmenorrheą leczonych akupunkturą zlokalizowano w: części przedniej zakrętu obręczy, wzgórzu, wyspie, zakręcie przedśrodkowym, środkowym zakręcie czołowy, zakręcie potylicznym, jądrze podstawnym i mózdzku [34]. Inne badania wskazały na zmiany w zstępującym układzie kontroli bólu [35].

Akupunktura może również poprawiać przepływ krwi w określonych obszarach ciała, szczególnie miednicy mniejszej, co może zmniejszać napięcie mięśniowe i łagodzić ból. Biorąc pod uwagę, że ból miesiączkowy jest ściśle związany z przepływem krwi w tętnicach macicznych, w jednym z badań do ewaluacji wyników zastosowano ultrasonografię Dopplera. Obliczono wskaźniki przepływu krwi w tętnicach macicznych, takie jak indeks pulsacyjności (PI), indeks oporu naczyniowego (RI) oraz stosunek szczytów skurczowych i rozkurczowych. Na tej podstawie wykazano poprawę przepływu krwi w okolicy macicy i związane z tym zmniejszenie dolegliwości bólowych u pacjentek [36].

Poprzez te potencjalne mechanizmy, akupunktura miałaby łagodzić ból miesiączkowy i poprawiać jakość życia kobiet dotkniętych tą dolegliwością. Jednakże, ze względu na niewielką ilość i niską jakość dowodów, dalsze badania są potrzebne, aby dokładniej zrozumieć proces, w jakim akupunktura potencjalnie wpływa na bóle miesiączkowe.

## SKUTECZNOŚĆ TERAPII

Dysmenorrhea to powszechnie występujące schorzenie dotykające kobiet w wieku rozrodczym. Istotnie wpływa na jakość życia wielu kobiet i skłania do eksploracji różnych metod leczenia, w tym typowych środków farmaceutycznych, terapii uzupełniających czy zastępczych. Wśród nich akupunktura pojawiła się jako obiecująca opcja w leczeniu, szczególnie ze względu na wysokie bezpieczeństwo i minimalne występowanie efektów ubocznych. Poniżej przytoczono nieliczne badania na powyższy temat, w tym prace oryginalne, przeglądowe i metaanalizy, w których opisano wpływ terapii na nasilenie objawów, szybkość pojawienia się efektów, porównano skuteczność z terapią farmakologiczną, omówiono wybrane punkty aplikacji igieł i efekt placebo.

## Wpływ terapii na nasilenie objawów

W jednym z badań randomizowanych badacze porównali akupunkturę z kontrolną akupunkturą, używającą igły placebo na grupie 92 pacjentek. Choć wyniki po 3 miesiącach terapii sugerowały jedynie niewielkie zmniejszenie wahań nastroju w grupie badawczej i nie wykazały istotnej różnicy w bólu między grupami, ocena po trzech miesiącach od zakończenia terapii wykazała znaczną redukcję trwania bólu menstruacyjnego i potrzeby dodatkowej analgezji w grupie otrzymującej akupunkturę. Obserwacja po kolejnych 6 miesiącach wykazała brak efektu leczenia. Sugeruje to potencjalny opóźniony efekt akupunktury, co wskazuje na znaczenie uwzględnienia długoterminowych wyników leczenia w ocenie jej skuteczności. Trend poprawy objawów w czasie aktywnej fazy leczenia oraz po 6 i 12 miesiącach był statystycznie niewielki, co sugeruje istnienie słabego efektu leczenia lub jego brak. W badaniu akupunktura była bezpieczna, ale badacze zwrócili uwagę na konieczność prowadzenia dalszych badań z odpowiednią mocą, zanim można będzie promować jej stosowanie w praktyce klinicznej [37].

W innym badaniu randomizowanym na 60 kobietach grupa badawcza otrzymywała akupunkturę przez 3 miesiące, a grupa kontrolna nie otrzymywała żadnego leczenia. To badanie wykazało istotną poprawę po 1, 2 i 3 miesiącach terapii wszystkich zmiennych takich jak: wynik na wizualnej skali analogowej bólu, skurcze miesiączkowe, ból głowy, zawroty głowy, biegunka, omdlenia, zmiany nastroju, zmęczenie, nudności i wymioty w grupie badawczej w porównaniu z grupą kontrolną. Badacze zwrócili uwagę na słabe strony badania takie jak brak obiektywnych pomiarów oraz brak kontroli wyników po zakończeniu terapii. Ponownie zwrócono uwagę na konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań [38].

Podobnie przeglądy systematyczne i metaanalizy przyniosły mieszane wyniki dotyczące skuteczności akupunktury w leczeniu PD. Podczas gdy niektóre sugerują, że akupunktura może być skuteczniejsza niż brak leczenia lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w łagodzeniu bólu menstruacyjnego i powiązanych objawów [39], inne podkreślają brak wystarczających dowodów oraz sprzeczność i niespójność wyników [40].

Ponadto autorzy przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących akupunktury i PD jednogłośnie podkreślali potrzebę poprawy raportowania i jakości metodologicznej. Pomimo pewnych pozytywnych wyników zgłoszonych w badaniach o wyższej jakości metodologicznej, problemy takie jak brak rejestracji

protokołu badania, brak listy wykluczonych badań i niejasne uznanie konfliktów interesów budzą wątpliwości co do wiarygodności wyników [39, 40, 41].

Konieczne są dalsze badania o wyższej jakości w celu potwierdzenia rzeczywistej, znaczącej skuteczności akupunktury w leczeniu bólów miesięczkowych. Adresowanie ograniczeń metodologicznych i poprawa jakości przyszłych badań będą kluczowe w ustanowieniu akupunktury jako niezawodnej i bezpiecznej opcji terapii.

### **Porównanie efektów terapii: akupunktura kontra farmakoterapia**

Strategie radzenia sobie z bolesnym miesięczkowaniem często obejmują kombinację interwencji farmakologicznych i nefarmakologicznych. Wśród nich niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i hormonalne środki antykoncepcyjne, pojawiły się jako prominentne metody leczenia. Poniżej przedstawiono skuteczność leczenia bolesnego miesięczkowania akupunkturą w porównaniu z farmakoterapią, na podstawie dowodów zgromadzonych w badaniach.

W metaanalizie obejmującej siedemnaście randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) przeanalizowano skuteczność akupunktury i NSAID w łagodzeniu objawów PD. Warto zauważyć, że różne formy akupunktury, w tym tradycyjna akupunktura, moksycucja, aurikuloterapia, akupresura, a szczególnie elektroakupunktura (OR=22.0, 95% CI 4.50–120) wykazały wyższą skuteczność w porównaniu z NSAID w redukcji bólu. Autorzy metaanalizy zwrócili uwagę na ograniczenia wykorzystanych badań takie jak: słabe testy statystyczne, brak standaryzacji metod leczenia, krótki okres badań, wykluczenie niektórych uczestników oraz małe grupy badawcze [42].

W kolejnym badaniu akupunktura została porównana ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (COC) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej PD. Przez trzy cykle miesięczne obie terapie przyniosły istotne poprawy wyników w skali bólu, czasie trwania objawów, spożyciu leków przeciwbólowych i jakości życia. Chociaż farmakoterapia wykazała większe działanie analgetyczne, akupunktura wykazała porównywalną skuteczność w innych parametrach. Ponadto akupunktura wykazała korzystny profil bezpieczeństwa, z minimalnymi lokalnymi skutkami ubocznymi, w przeciwieństwie do związanych z hormonami skutków ubocznych terapii COC. Wśród ograniczeń badania wymieniono świadomość pacjentów i badaczy co do przypisanej metody terapii, zastosowanie tylko jednego schematu akupunktury (dobór punktów oraz technika), niewielki



rozmiar próby, krótki czas badania, wycofanie się części osób z grupy akupunktury z badania, co mogło zaburzyć realne wyniki [43].

Ogółem, te wyniki podkreślają rosnącą rolę akupunktury jako alternatywnej lub uzupełniającej terapii dla pierwotnej dysmenorii. Podczas gdy farmakoterapeutyczne opcje, takie jak NSAID i COC, nadal odgrywają istotną rolę w praktyce klinicznej, akupunktura oferuje wyraźne zalety, szczególnie korzystny profil bezpieczeństwa. Jednakże, badania o wyższej jakości są konieczne, aby sformułować oparte na dowodach wytyczne kliniczne i zoptymalizować opiekę nad pacjentkami.

### **Efekt natychmiastowy akupunktury**

Chociaż interwencje farmaceutyczne, szczególnie NLPZ, są powszechnie stosowane, akupunktura pojawiła się jako obiecująca alternatywna terapia. Jej potencjalne natychmiastowe działanie przeciwbólowe, stanowi istotną zaletę, dającą przewagę nad tradycyjnymi lekami przeciwbólowymi, które działają dopiero po rozpuszczeniu i wchłonięciu tabletki z przewodu pokarmowego.

W prospektywnym badaniu klinicznym zbadano natychmiastowy wpływ akupunktury na przepływ krwi w tętnicach macicznych u pacjentek z PD. Uczestniczki zostały losowo przydzielone do dwóch grup: jednej otrzymującej akupunkturę w punkcie SP6, a drugiej w punkcie GB39 (dobór punktów omówiono w dalszej części artykułu). Stwierdzono istotne zmniejszenie oceny bólu menstruacyjnego, wskaźnika pulsacji (PI), wskaźnika oporu (RI) oraz stosunku szczytowego ciśnienia skurczowego do rozkurczowego (A/B) po 5 minutach od zastosowania leczenia w grupie otrzymującej akupunkturę w punkcie SP6, w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą akupunkturę w punkcie GB39. Wyniki te sugerują, że akupunktura w punkcie SP6 może natychmiastowo poprawić przepływ krwi w tętnicach macicznych i złagodzić ból menstruacyjny niemal jednocześnie [44].

Inne badanie wykorzystało fMRI wykonane przed terapią i po 7 minutach od zaaplikowania igły, aby wyjaśnić centralne mechanizmy leżące u podstaw natychmiastowych efektów przeciwbólowych akupunktury w PD. Stwierdzono, że akupunktura zastosowana w punkcie SP6 aktywuje przedni skrzyżowanie zakrętu obręczy i prawy dodatkowy obszar motoryczny, sugerując udział tych obszarów mózgu w modulacji bólu. Ponadto stwierdzono zmiany w funkcjonalnej łączności przedniej części zakrętu obręczy i lewego zakrętu przedśrodkowego po zastosowaniu terapii [45].

Konieczne są dalsze badania na większej grupie badawczej i z zastosowaniem innych punktów aplikacji igieł, w celu wyjaśnienia złożoności natychmiastowych efektów akupunktury i optymalizacji jej zastosowania klinicznego w leczeniu bolesnego miesiączkowania.

### Wybór punktów akupunktury

W terapii akupunkturą, szczególną uwagę zwraca się na wybór punktów, zależny od schorzenia pacjenta, celu terapii oraz akupunkturzysty, który może kierować się zarówno zasadami tradycyjnej medycyny chińskiej (TCM), jak i nowoczesnymi wnioskami. Wśród wielu wykorzystywanych punktów akupunktury, kilka wyróżnia się jako podstawowe wybory ze względu na ich udowodnioną skuteczność w łagodzeniu bólu menstruacyjnego i regulowaniu cykli menstruacyjnych.

*Sanyinjiao* (SP6) wyróżnia się najbardziej w protokołach leczenia bolesnych miesiączek. Zlokalizowany na meridianie taiyin śledziony w okolicy kostki przyśrodkowej, punkt jest znany ze swojej zdolności do regulowania przepływu qi i krwi w dolnej części brzucha, co czyni go szczególnie skutecznym w leczeniu problemów ginekologicznych, takich jak bolesne miesiączki.

*Guanyuan* (CV4) i *Qihai* (CV6) są również często stosowanymi punktami akupunktury w leczeniu bolesnych miesiączek. Jako kluczowe punkty wzdłuż linii pępka w dolnej części brzucha, wywierają one głęboki wpływ na układ rozrodczy, poprawiając krążenie krwi i łagodząc dyskomfort menstruacyjny.

Ponadto, punkty rozmieszczone na różnych meridianach i obszarach ciała takie jak *Crossing*, *Front-Mu*, *Five Shu*, *Source-Yuan* i *Back-Shu* są często wykorzystywane ze względu na ich ukierunkowane działanie terapeutyczne na objawy bolesnych miesiączek. Szczególnie często w protokołach leczenia wybierane są punkty zlokalizowane na dolnych kończynach, w tym między innymi *Sanyinjiao* (SP6), *Zusanli* (ST36) i *Taichong* (LR3). Są strategicznie wybierane ze względu na ich zdolność do regulowania przepływu menstruacyjnego, łagodzenia bólu i przywracania ogólnej równowagi w organizmie.

Wykorzystanie koncepcji kompatybilności punktów akupunktury może dodatkowo zwiększyć skuteczność terapii. Poprzez identyfikację synergistycznych kombinacji, np. *Guanyuan* (CV4) i *Sanyinjiao* (SP6), terapeuci mogą maksymalizować korzyści leczenia.

Poprzez wykorzystanie zasad teorii TCM i integrację nowoczesnych wniosków dotyczących specyfiki i kompatybilności punktów akupunktury, praktycy

mogą dostarczać spersonalizowane i skuteczne interwencje terapeutyczne dla osób zmagających się z dyskomfortem menstruacyjnym [46].

### **Placebo w badaniach akupunktury**

Uważa się, że na reakcję placebo w akupunkturze ma wpływ kilka czynników, w tym oczekiwania pacjenta, kontekst leczenia i złożoną interakcję między bodźcami neurofizjologicznymi a czynnikami psychologicznymi. Aktywacja macicy bólu w mózgu przez bodźce igłowe, występująca nawet w pozorowanej akupunkturze, rzuca światło na rolę zarówno specyficznych, jak i niespecyficznych efektów w zarządzaniu bólem [47].

Igła sham, zaprojektowana tak, aby naśladować prawdziwą akupunkturę bez przebijania skóry, to jedna z głównych metodą tworzenia grup kontrolnych w badaniach RCT na temat akupunktury. Igła do takiej kontroli, po raz pierwszy opracowana przez Streitbergera i Kleinhenza w 1998 roku, jest szeroko stosowana do oceny skuteczności akupunktury w leczeniu różnych schorzeń, w tym pierwotnych bolesnych miesiączek. Nie należy jednak uważać jej za idealną igłę placebo. Zastosowanie pozorowanej akupunktury może mieć wpływ na wyniki badań, w których nie zaobserwowano istotnej różnicy między prawdziwą akupunkturą a pozorowaną akupunkturą sham. Wykazano, że stosowanie pozorowanej akupunktury w badaniach RCT jest wadliwe pod względem projektu. To z kolei rzuca wątpliwość na wyniki i wnioski osiągnięte przez stosowanie pozorowanej akupunktury w randomizowanych badaniach kontrolowanych [48].

Tak właśnie metaanaliza mająca na celu ocenę efektów akupunktury sham u pacjentek z pierwotną bolesną miesiączką wykazała znaczące reakcje placebo. Analiza obejmowała dane z 13 RCT i wykazała, że rozmiar reakcji placebo w zakresie intensywności bólu był znaczny (SMD = -0,99; 95% CI, -1,31 do -0,68). Inne miary wyników, takie jak retrospektywne skale objawów i jakość życia związana ze zdrowiem, również wykazały znaczne efekty placebo, choć w mniejszym stopniu [49].

W innym badaniu zaobserwowano, że reakcja placebo jest zależna od rodzaju stosowanej pozorowanej akupunktury. Na przykład, badanie porównujące elektroakupunkturę z czterema rodzajami akupunktury sham (płytkie nakłucia, głębokie nakłucia w punkty nieakupunkturowe, płytkie nakłucia w punkty nieakupunkturowe i akupunktura bez nakłuwania) wykazało, że płytkie nakłucia w punkty nieakupunkturowe wywołują najmniejszą reakcję placebo, nawet w porównaniu z akupunkturą bez przebijania skóry [50].

Silna reakcja placebo zaobserwowana w badaniach nad akupunkturą także w leczeniu PD sugeruje, że zarówno specyficzne efekty nakłuwania, jak i niespecyficzne, kontekstualne czynniki leczenia odgrywają kluczową rolę w łagodzeniu bólu. Te wnioski podkreślają znaczenie odpowiedniego wyboru warunków kontrolnych w celu dokładnej oceny skuteczności akupunktury. Przyszłe badania powinny dążyć do udoskonalenia kontroli placebo i zbadania podstawowych mechanizmów tych reakcji placebo, aby lepiej zrozumieć i wykorzystać potencjał terapeutyczny akupunktury.

## PODSUMOWANIE

Akupunktura wykazuje pewien potencjał jako skuteczna metoda łagodzenia pierwotnych bólów miesiączkowych, oferując alternatywę lub uzupełnienie dla tradycyjnych farmakoterapii, takich jak NLPZ i hormonalne środki antykoncepcyjne. Chociaż istnieją dowody na jej skuteczność, wyniki badań są niespójne, a metodologia wielu badań pozostawia wiele do życzenia. Istnieje potrzeba dalszych, dobrze zaprojektowanych badań, aby jednoznacznie potwierdzić skuteczność akupunktury i zrozumieć mechanizmy jej działania. Kolejnym istotnym tematem badawczym jest uwzględnienie efektów placebo w badaniach nad akupunkturą, aby uzyskać bardziej precyzyjne wyniki. Ważne jest ujednoczenie schematu leczenia z uwzględnieniem punktów aplikacji igieł, czasu aplikacji i częstotliwości wizyt. Poprawa jakości metodologicznej przyszłych badań, bardziej precyzyjne raportowanie wyników oraz usystematyzowanie schematu leczenia będą kluczowe dla ustanowienia akupunktury jako niezawodnej i rozpowszechnionej metody leczenia bolesnych miesiączek.

## REFERENCJE

- [1] Latthe P, Latthe M, Say L, Gülmezoglu M, Khan KS. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health*. 2006;6(1). doi:10.1186/1471-2458-6-177
- [2] Banikarim C, Chacko MR, Kelder SH. Prevalence and Impact of Dysmenorrhea on Hispanic Female Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(12):1226. doi:10.1001/archpedi.154.12.1226
- [3] Wang L, Yan Y, Qiu H, et al. Prevalence and Risk Factors of Primary Dysmenorrhea in Students: A Meta-Analysis. *Value in Health*. 2022;25(10):1678-1684. doi:10.1016/j.jval.2022.03.023

- [4] Unnisa H, Annam P, Gubba NC, Begum A, Thatikonda K. Assessment of quality of life and effect of non-pharmacological management in dysmenorrhea. *Annals of Medicine & Surgery*. 2022;81. doi:10.1016/j.amsu.2022.104407
- [5] Joshi T, Kural M, Agrawal D, Noor N, Patil A. Primary dysmenorrhea and its effect on quality of life in young girls. *Int J Med Sci Public Health*. 2015;4(3):381. doi:10.5455/ijmsph.2015.0711201472
- [6] Fernández-Martínez E, Onieva-Zafra MD, Parra-Fernández ML. The Impact of Dysmenorrhea on Quality of Life Among Spanish Female University Students. *IJERPH*. 2019;16(5):713. doi:10.3390/ijerph16050713
- [7] Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. *BMJ*. 2006;332(7550):1134-1138. doi:10.1136/bmj.332.7550.1134
- [8] Bernardi M, Lazzeri L, Perelli F, Reis FM, Petraglia F. Dysmenorrhea and related disorders. *F1000Res*. 2017;6:1645. doi:10.12688/f1000research.11682.1
- [9] Dawood MY. Primary Dysmenorrhea. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;108(2):428-441. doi:10.1097/01.aog.0000230214.26638.0c
- [10] Nagy H, Carlson K, Khan MAB. Dysmenorrhea. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; November 12, 2023.
- [11] Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):762-778. doi:10.1093/humupd/dmv039
- [12] Nie W, Xu P, Hao C, Chen Y, Yin Y, Wang L. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea. *Medicine*. 2020;99(19):e19881. doi:10.1097/md.00000000000019881
- [13] Davis AR, Westhoff CL. Primary Dysmenorrhea in Adolescent Girls and Treatment with Oral Contraceptives. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2001;14(1):3-8. doi:10.1016/s1083-3188(00)00076-0  
AMA (American Medical Association)
- [14] Oladosu FA, Tu FF, Hellman KM. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(4):390-400. doi:10.1016/j.ajog.2017.08.108

- [15] NEISHABOURI S, RADMAN T, MEYBODI A. Evaluation Of the Relationship Between Drug Use and Dysmenorrhea. *J Complement Med Res.* 2021;12(4):39. doi:10.5455/jcmr.2021.12.04.06
- [16] Chen CX, Carpenter JS, LaPradd M, Ofner S, Fortenberry JD. Perceived Ineffectiveness of Pharmacological Treatments for Dysmenorrhea. *Journal of Women's Health.* 2021;30(9):1334-1343. doi:10.1089/jwh.2020.8581
- [17] Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2005;27(12):1117-1130. doi:10.1016/s1701-2163(16)30395-4
- [18] Unnisa H, Annam P, Gubba NC, Begum A, Thatikonda K. Assessment of quality of life and effect of non-pharmacological management in dysmenorrhea. *Annals of Medicine & Surgery.* 2022;81. doi:10.1016/j.amsu.2022.104407
- [19] Tsonis O, Gkrozou F, Barmpalia Z, Makopoulou A, Siafaka V. Integrating Lifestyle Focused Approaches into the Management of Primary Dysmenorrhea: Impact on Quality of Life. *IJWH.* 2021;Volume 13:327-336. doi:10.2147/ijwh.s264023
- [20] Pattanittum P, Kunyanone N, Brown J, et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;2016(3). doi:10.1002/14651858.cd002124.pub2
- [21] Guy M, Foucher C, Juhel C, Rigaudier F, Mayeux G, Levesque A. Transcutaneous electrical neurostimulation relieves primary dysmenorrhea: A randomized, double-blind clinical study versus placebo. *Progrès en Urologie.* 2022;32(7):487-497. doi:10.1016/j.purol.2022.01.005
- [22] Abubakar U, Zulkarnain AI, Samri F, et al. Use of complementary and alternative therapies for the treatment of dysmenorrhea among undergraduate pharmacy students in Malaysia: a cross sectional study. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1). doi:10.1186/s12906-020-03082-4
- [23] Run-Ming Y. The origin and development of chinese acupuncture and moxibustion. *Anc Sci Life.* 1985;4(4):224-228.
- [24] Hao JJ, Mittelman M. Acupuncture: past, present, and future. *Glob Adv Health Med.* 2014;3(4):6-8. doi:10.7453/gahmj.2014.042

- [25] Zhuang Y, Xing JJ, Li J, Zeng BY, Liang FR. History of acupuncture research. *Int Rev Neurobiol.* 2013;111:1-23. doi:10.1016/B978-0-12-411545-3.00001-8
- [26] Ifrim Chen F, Antochi AD, Barbilian AG. Acupuncture and the retrospect of its modern research. *Rom J Morphol Embryol.* 2019;60(2):411-418.
- [27] World Health Organization (WHO). *Acupuncture: Review and Analysis of Reports on Controlled Clinical Trials.*; 2002. Accessed April 29, 2024. [https://chiro.org/acupuncture/FULL/Acupuncture\\_WHO\\_2003.pdf](https://chiro.org/acupuncture/FULL/Acupuncture_WHO_2003.pdf)
- [28] Jabbari A, Tabasi S, Masrour-Roudsari J. Western medical acupuncture is an alternative medicine or a conventional classic medical manipulation. *Caspian J Intern Med.* 2019;10(2). doi:10.22088/cjim.10.2.239
- [29] Lin JG, Kotha P, Chen YH. Understandings of acupuncture application and mechanisms. *Am J Transl Res.* 2022;14(3):1469-1481. Published 2022 Mar 15.
- [30] Zhu J, Li J, Yang L, Liu S. Acupuncture, from the ancient to the current. *The Anatomical Record.* 2021;304(11):2365-2371. doi:10.1002/ar.24625
- [31] Fan J, Yue W, Cai R, Tang D, Liu T, Xu Q. A bioinformatics-based approach to study the mechanism of acupuncture for primary dysmenorrhea. *Proceedings of the 3rd International Symposium on Artificial Intelligence for Medicine Sciences.* Published online October 13, 2022. doi:10.1145/3570773.3570839
- [32] Yu WY, Ma LX, Zhang Z, et al. Acupuncture for Primary Dysmenorrhea: A Potential Mechanism from an Anti-Inflammatory Perspective. Lu L, ed. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2021;2021:1-12. doi:10.1155/2021/1907009
- [33] Pan SA, Liu Y, Wang SH, et al. Mechanisms of acupuncture for primary dysmenorrhea based on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in rats. 基于PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨电针治疗原发性痛经大鼠的机制. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2023;48(12):1258-1265. doi:10.13702/j.1000-0607.20230007
- [34] Chen B, Guo Q, Zhang Q, Di Z, Zhang Q. Revealing the Central Mechanism of Acupuncture for Primary Dysmenorrhea Based on Neuroimaging: A Narrative Review. Hu L, ed. *Pain Research and Management.* 2023;2023:1-8. doi:10.1155/2023/8307249

- [35] Tu C-H, Lee Y-C, Chen Y-Y, Chen C-M, Lu W-C, Chen Y-H, Yang S-T. Acupuncture Treatment Associated with Functional Connectivity Changes in Primary Dysmenorrhea: A Resting State fMRI Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(20):4731. <https://doi.org/10.3390/jcm10204731>
- [36] Yu YP, Ma LX, Ma YX, et al. Immediate Effect of Acupuncture at Sanyinjiao (SP6) and Xuanzhong (GB39) on Uterine Arterial Blood Flow in Primary Dysmenorrhea. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2010;16(10):1073-1078. doi:10.1089/acm.2009.0326
- [37] Smith CA, Crowther CA, Petrucco O, Beilby J, Dent H. Acupuncture to Treat Primary Dysmenorrhea in Women: A Randomized Controlled Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011;2011:1-11. doi:10.1093/ecam/nep239
- [38] Shetty GB, Shetty B, Mooventhan A. Efficacy of Acupuncture in the Management of Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 2018;11(4):153-158. doi:10.1016/j.jams.2018.04.001
- [39] Woo HL, Ji HR, Pak YK, et al. The efficacy and safety of acupuncture in women with primary dysmenorrhea. *Medicine*. 2018;97(23):e11007. doi:10.1097/md.00000000000011007
- [40] Smith CA, Armour M, Zhu X, Li X, Lu ZY, Song J. Acupuncture for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(4). doi:10.1002/14651858.cd007854.pub3
- [41] Zhang F, Sun M, Han S, et al. Acupuncture for Primary Dysmenorrhea: An Overview of Systematic Reviews. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2018;2018:1-11. doi:10.1155/2018/8791538
- [42] Luo F, Huang X, Liu X, Wang L, Xu N. Comparative efficacy and safety of NSAIDs-controlled acupuncture in the treatment of patients with primary dysmenorrhoea: a Bayesian network meta-analysis. *J Int Med Res*. 2018;47(1):19-30. doi:10.1177/0300060518800609
- [43] Sriprasert I, Suerungruang S, Athilarp P, Matanasarawoot A, Teekachunhatean S. Efficacy of Acupuncture versus Combined Oral Contraceptive Pill in Treatment of Moderate-to-Severe Dysmenorrhea:



- A Randomized Controlled Trial. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2015;2015:1-10. doi:10.1155/2015/735690
- [44] Yu YP, Ma LX, Ma YX, et al. Immediate Effect of Acupuncture at Sanyinjiao (SP6) and Xuanzhong (GB39) on Uterine Arterial Blood Flow in Primary Dysmenorrhea. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2010;16(10):1073-1078. doi:10.1089/acm.2009.0326
- [45] Wang Y, Xu J, Zhang Q, et al. Immediate Analgesic Effect of Acupuncture in Patients With Primary Dysmenorrhea: A fMRI Study. Front Neurosci. 2021;15. doi:10.3389/fnins.2021.647667
- [46] Yu S, Yang J, Yang M, et al. Application of Acupoints and Meridians for the Treatment of Primary Dysmenorrhea: A Data Mining-Based Literature Study. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2015;2015:1-8. doi:10.1155/2015/752194
- [47] Musial F. Acupuncture for the Treatment of Pain – A Mega-Placebo? Front Neurosci. 2019;13. doi:10.3389/fnins.2019.01110
- [48] Wang Y rong, Zhao J ping, Hao D fang. Is sham acupuncture a real placebo: Skeptical for sham acupuncture. World Journal of Acupuncture - Moxibustion. 2017;27(2):1-5. doi:10.1016/s1003-5257(17)30110-1
- [49] Sun C yang, Xiong Z yi, Sun C yi, et al. Placebo response of sham acupuncture in patients with primary dysmenorrhea: A meta-analysis. Journal of Integrative Medicine. 2023;21(5):455-463. doi:10.1016/j.joim.2023.08.005
- [50] Zeng D, Yan X, Deng H, et al. Placebo response varies between different types of sham acupuncture: A randomized double-blind trial in neck pain patients. European Journal of Pain. 2022;26(5):1006-1020. doi:10.1002/ejp.1924

# TECHNIKI RADIOLOGII INTERWENCYJNEJ W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO

**Marcin Jezierzański, Łukasz Grajcarek, Tola Kotkiewicz  
Tomasz Furgoń, Julia Gawron, Witold Kimla**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** Celem niniejszej pracy jest przegląd dostępnych obecnie metod interwencyjnego leczenia bólu neuropatycznego. W poniższym rozdziale opisano: definicję bólu neuropatycznego, jego epidemiologię, metody diagnostyki oraz dostępne obecnie techniki interwencyjne leczenia bólu neuropatycznego, a także narzędzia obrazowania, służące do nawigacji podczas interwencji diagnostyczno-terapeutycznych. Z uwagi na częste trudności w farmakologicznym leczeniu bólu neuropatycznego, duży ciężar jaki stanowi on dla pacjentów oraz koszty społeczne związane z jego terapią, coraz częściej pomocne okazują się techniki z dziedziny radiologii interwencyjnej. Korzyści płynące ze stosowania metod opisanych w poniższym rozdziale są udokumentowane, a lekarze zajmujący się leczeniem bólu neuropatycznego powinni być świadomi ich znaczenia i wdrażać je do swojej codziennej praktyki.

**Słowa kluczowe:** ból, neuropatyczny, leczenie, radiologia, interwencyjna

**Abstract:** The aim of this study is to review currently available methods of interventional treatment of neuropathic pain. The following chapter describes: the definition of neuropathic pain, its epidemiology, diagnostic methods and currently available interventional techniques for the treatment of neuropathic pain, as well as imaging tools used to navigate during diagnostic and therapeutic interventions. Due to the frequent difficulties in the pharmacological treatment of neuropathic pain, the heavy burden it poses to patients and the social costs associated with its therapy, techniques from the field of interventional radiology are increasingly becoming helpful. The benefits of using the methods described in the following section are documented, and physicians treating neuropathic pain should be aware of their importance and implement them in their daily practice.

**Keywords:** pain, neuropathic, treatment, radiology, interventional

## WSTĘP

Zdolność do odczuwania bólu jest niezbędną funkcją organizmu człowieka. Bez niej narażeni byłibyśmy na wszelkiego rodzaju przypadkowe uszkodzenia ciała i urazy. Ból jest najczęstszym powodem zgłaszania się pacjentów do lekarza, często będąc ważnym objawem poważnych stanów zagrażających zdrowiu i życiu. Ta funkcja informacyjna bólu jest niezwykle istotna z punktu widzenia ewolucyjnego, gdyż pozwala nam zinterpretować szkodliwe dla organizmu czynniki, czy zachowania i uczy nas, aby unikać ich w przyszłości. Problem pojawia się wtedy, gdy ból nie mija nawet po usunięciu szkodliwego czynnika, o którym miał on informować. Ból przestaje być wtedy korzystny z punktu widzenia ewolucyjnego, a zaczyna jedynie przeszkadzać w życiu stając się często powodem znacznego pogorszenia jakości życia. W tym momencie na scenę wkracza analgezja – gałąź medycyny zajmująca się tłumieniem odczuwania bólu. Analgezja może być zaplikowana farmakologicznie lub nie-farmakologicznie, inwazyjnymi lub minimalnie inwazyjnymi technikami [1].

Miejscowa analgezja została wynaleziona przez amerykańskiego chirurga Williama Stewarta Halsteda, który w 1884 roku przeprowadził pierwszą blokadę nerwu na nerwie żuchwowym z użyciem kokainy. Wkrótce potem, w 1885 roku wykonano pierwszą blokadę splotu ramiennego. Analgezja miejscowa obejmuje blokady zarówno nerwów ośrodkowych, jak i obwodowych i jest najczęściej wykorzystywana w bólu okołoperacyjnym i przewlekłym. Istnieje szeroka pula dowodów wyższości technik radiologicznych w nawigowaniu podczas interwencji w leczeniu bólu nad technikami wykorzystywanymi dawniej, m.in. wykorzystywaniem anatomicznych punktów orientacyjnych w nawigowaniu podczas procedur blokad nerwowych. Wykorzystanie technik obrazowych pozwala zwiększyć skuteczność zabiegów oraz zmniejszyć ryzyko powikłań. Specjaliści radiologii interwencyjnej są świetnie wykwalifikowani do przeprowadzania tego typu zabiegów. Technikami najczęściej wykorzystywanymi w nawigacji zabiegów z zakresu radiologii interwencyjnej są: ultrasonografia (USG), fluoroskopia oraz tomografia komputerowa (TK). Z uwagi na to radiolodzy interwencyjni są kluczowymi członkami wielodyscyplinarnych zespołów leczenia bólu [2]. Celem niniejszej pracy jest zapoznanie czytelnika z dostępnymi metodami diagnostyki oraz inwazyjnego leczenia bólu neuropatycznego.

## BÓL NEUROPATYCZNY

Ból neuropatyczny powodowany jest przez zmianę lub chorobę somatosensorycznego układu nerwowego, obwodowego lub ośrodkowego i dotyka od 7 do 10% populacji ogólnej. Opisano wiele przyczyn bólu neuropatycznego, a jego rozprzestrzenienie i częstość występowania stale wzrasta z uwagi na starzenie się społeczeństwa, rosnący odsetek chorych na cukrzycę, czy większą przeżywalność chorych na choroby nowotworowe. Za główne czynniki wpływające na występowanie tego schorzenia uważa się: zachwianie równowagi pomiędzy pobudzającą i hamującą funkcją neuronów, zaburzenia działanie kanałów jonowych, czy zmiany szlaków modulacji sygnałów bólowych w układzie nerwowym [3]. Ból neuropatyczny jest częstym problemem w praktyce klinicznej, choć trudno dokładnie oszacować ilu pacjentów dotyka z uwagi na trudności w jego zdefiniowaniu i ocenie. W Stanach Zjednoczonych sama tylko neuropatia cukrzycowa dotyka około 10 milionów ludzi. Szacuje się, że jedna trzecia pacjentów z cukrzycą ma neuropatię obwodową. W 2014 roku CDC (Centers for Disease Control and Prevention) oszacowało, że 30 milionów Amerykanów choruje na cukrzycę, a liczba ta stale rośnie. Poza neuropatią cukrzycową wiele innych chorób może być przyczyną przewlekłego bólu neuropatycznego m.in.: bolesna neuropatia niezwiązana z cukrzycą, neuralgia poprzyszczkowa, neuralgia trójdzielnna, radikulopatia, zespół polaminektomijny, ośrodkowy ból poudarowy, urazy rdzenia kręgowego, czy stwardnienie rozsiane [4]. Nie ma aktualnie złotego standardu, czy swoistego zestawu metod lub biomarkerów pozwalających dokumentować ból neuropatyczny. Dla niektórych mieszanych dolegliwości trudne może okazać się również wyznaczenie granicy pomiędzy neuropatycznym, a nieneuropatycznym bólem. Głównym tego powodem jest to, że dolegliwości te są przede wszystkim subiektywne, a obiektywne objawy przedmiotowe mogą manifestować się w małym lub nawet żadnym stopniu. W ostatnich latach podejmowano wiele prób opracowania przeróżnych skal, czy kwestionariuszy pomocnych w różnicowaniu bólu neuropatycznego od nieneuropatycznego, jednak do dziś nie udało się stworzyć idealnej ujednocnionej klasyfikacji objawów, czy systemu punktowego [5].

## METODY OBRAZOWANIA W DIAGNOSTYCE BÓLU NEUROPATYCZNEGO

Obrazowanie molekularne i komórkowe, wykorzystujące całą gamę przeróżnych receptorów i mediatorów zapalnych zaangażowanych w aktywność

nocyceptywną, jest obiecującym narzędziem pomagającym ocenić obiektywnie przyczyny bólu neuropatycznego. Neuropatie wywoływane są uszkodzeniami nerwów oraz zapaleniem, które mogą być zidentyfikowane w metodach obrazowych, dzięki charakterystycznym zmianom fenotypowym, które często im towarzyszą. Wśród potencjalnych metod obrazowania molekularnego i komórkowego bólu neuropatycznego wymienia się: obrazowanie bramkowanych napięciem kanałów sodowych przy użyciu znakowanej radioaktywnie saksytoksyny, przewodności wapniowej przy użyciu wzmocnionego manganem rezonansu magnetycznego oraz obrazowanie zmian zapalnych i metabolizmu nerwowego przy użyciu 18F-fluorodeoksyglukozy. Inne obiecujące markery aktywności nocyceptywnej to m.in.: receptor substancji P (neurokininy 1), receptor sigma-1, czy makrofagi [6]. Tomografia komputerowa jest jedną z najlepszych metod obrazowania i nawigacji podczas zabiegów na nerwach z uwagi na jej wysoką rozdzielczość przestrzenną oraz kontrast tkankowy [7]. TK zapewnia wyraźny obraz organów wewnętrznych oraz naczyń, zmniejszając ryzyko ich uszkodzenia oraz umożliwia ocenę prawidłowego umiejscowienia igły podczas procedur [8]. Interwencyjna neurografia rezonansu magnetycznego łączy najwyższy kontrast tkankowy oraz najwyższą rozdzielczość. Pozwala ona przeprowadzać skutecznie blokady nerwów oraz iniekcje okołonerkowe, dzięki możliwości bezpośredniej wizualizacji nerwów, właściwego ułożenia końcówki igły i obiektywnej oceny dystrybucji aplikowanego czynnika. Interwencyjna neurografia MR ponadto cechuje się brakiem narażenia pacjenta na promieniowanie jonizujące. Selektywne blokady nerwowe pod kontrolą neurografii MR są szczególnie przydatne w leczeniu neuropatii nerwu sromowego, tylnego nerwu skórno-uda, bocznego nerwu skórno-uda i nerwu zasłonowego [9]. Ultrasonografia jest niezwykle przydatną techniką w anestezjologii i leczeniu bólu. Systematycznie dowodzi się wysokiej skuteczności kontroli USG m.in. w: skróceniu czasu zabiegu blokady nerwowej, początku działania bloku, czy nawet w zwiększonej ogólnej skuteczności procedury [10]. Łącząc czułość i swoistość obrazowania molekularnego z wysoką rozdzielczością i kontrastem tkankowym współczesnych metod obrazowania, radiolodzy mogą z wyższą skutecznością identyfikować miejsca uszkodzeń nerwów, czy też zmian zapalnych, będących przyczyną przewlekłego bólu neuropatycznego. Oprócz możliwości nawigowania zabiegów inwazyjnych metody te mogą okazać się pomocne przy opracowywaniu nowych leków, czy też indywidualnych opcji terapeutycznych dla pacjentów dotkniętych tym schorzeniem [6].

## METODY NAWIGACJI PODCZAS BLOKAD NERWOWYCH

### USG

Wraz z rozwojem technologii w ostatnich latach, blokady nerwów pod kontrolą USG zrewolucjonizowały leczenie bólu. USG jest tanią, bezpieczną oraz efektywną metodą obrazowania. Dawniej lekarze polegali na bardziej prymitywnych oraz mniej dokładnych metodach ustalania miejsca iniekcji, takich jak m.in. orientacyjna palpacja struktur anatomicznych. Nawigowane ultrasonografią iniekcje okołonnerwowe pozwalają osiągnąć krótko- lub średniodługoterminowe uwolnienie od bólu w wielu schorzeniach bólowych. Jednym z przykładów zastosowania nawigacji USG w inwazyjnym leczeniu bólu neuropatycznego jest zespół cieśni nadgarstka. Jest to choroba, spowodowana uciskiem nerwu pośrodkowego przez struktury kanału nadgarstka. W leczeniu tego schorzenia stosuje się okołonnerwowe iniekcje steroidów lub anestetyków. Nawigacja USG pozwala na dokładną lokalizację nerwu pośrodkowego i promieniowego oraz ich ominięcie podczas iniekcji leku. Nerwy promieniowy oraz łokciowy również mogą być zaangażowane w patogenezę zespołu cieśni nadgarstka, podobnie jak nerw pośrodkowy. Dolegliwości bólowe takie jak: ból barku, ból kolana, bóle głowy, pooperacyjny ból pachwiny i wiele innych są skutecznie leczone z pomocą nawigowanych USG iniekcji okołonnerwowych [11].

### Fluoroskopia RTG

Fluoroskopia RTG jest kolejną często używaną metodą nawigacji podczas interwencji terapeutycznych w leczeniu bólu. Wśród zalet fluoroskopii RTG wymienia się szerokie pole widzenia oraz możliwość obserwacji w czasie rzeczywistym. W przypadku iniekcji wewnątrznaczyniowych, lekarz może w łatwy sposób sprawdzić przepływ kontrastu w obrębie celowanego obszaru. Dodatkowo, aparat do RTG jest relatywnie tani. Ograniczeniem fluoroskopii RTG jest to, że pozwala ona uwidocznic jedynie kości, dlatego może być ona wykorzystywana tylko w przypadku interwencji w obrębie nerwów posiadających zdefiniowaną i pewną lokalizację w stosunku do struktur kostnych [12].

## **Tomografia komputerowa (TK)**

Tomografia komputerowa, jako metoda nawigacji w zabiegu biopsji, została wykorzystana po raz pierwszy w 1975 roku. W porównaniu z fluoroskopią RTG, TK pozwala obrazować również narządy wewnętrzne oraz naczynia, co ułatwia ominięcie tych struktur podczas wprowadzania igły. Największe wady konwencjonalnej TK to długi czas procedury oraz znacznie większe dawki promieniowania w porównaniu do fluoroskopii RTG. Ponadto wizualizacja przepływu kontrastu jest utrudniona w klasycznej TK oraz jest to metoda droższa niż fluoroskopia RTG, czy USG. Fluoroskopia TK jest metodą opracowaną w latach 90-tych przez Katadę i wsp. System pozwala na rekonstrukcję oraz wyświetlanie obrazów tomografii w czasie rzeczywistym, w tym również pozycję igły, co umożliwia znaczne skrócenie czasu procedury. Wykorzystanie fluoroskopii TK może zwiększyć efektywność oraz bezpieczeństwo wielu różnych rodzajów blokad nerwowych m.in.: blokady splotu trzewnego, nerwów trzewnych, blokady nerwu trójdzielnego, neurolizy współczulnej, czy interwencji w obrębie kręgosłupa [12].

## **Neurografia rezonansu magnetycznego (MRN)**

Przy ocenie neuropatii obwodowych polegano historycznie na badaniu fizykalnym oraz diagnostyce elektrofizjologicznej. Rezonans magnetyczny (MRI) nerwów obwodowych, nazywane również neurografią MR (MRN) jest stosowana coraz częściej w rutynie klinicznej z uwagi na postęp technologiczny oraz rozwój nowych technik obrazowania. MRN pozwala na dokładne obrazowanie anatomii oraz patologii w obrębie nerwów. MRN jest używane z powodzeniem do: potwierdzania diagnozy klinicznej neuropatii, ukazując dokładnie nieprawidłowości w strukturach nerwowych, oceny zakresu uszkodzenia struktur nerwowych, lokalizacji przyczyn zaburzeń funkcji nerwów, wykluczenia diagnozy neuropatii oraz nawigacji podczas iniekcji okołonерwowych [13]. Silnie T-2-zależne sekwencje z saturacją tkanki tłuszczowej są najczęściej używanymi technikami w MRN. Nowe techniki takie jak: T-2 relaksometria, obrazowanie z użyciem transferu magnetyzacji, czy obrazowanie tensora dyfuzji (DTI) pozwalają na ocenę ilościową zmian nerwowych i stają się coraz ważniejsze, szczególnie w kontekście rozsianych, nie-ogniskowych neuropatii. W celu uzyskania wysokiej rozdzielczości strukturalnej, umożliwiającej obrazowanie pojedynczych włókien w obrębie nerwu stosuje się pole magnetyczne o sile 3.0 Tesli [14]. Selektywne

blokady nerwowe pod kontrolą MRN są szczególnie przydatne w przypadku zabiegów na małych, głęboko umiejscowionych nerwach, ciężko dostępnym obrazowaniu innymi metodami. Blokady zwojów miednicznych pod kontrolą MRN, pozwalają osiągnąć wysoką rozdzielczość i jakość obrazowania przez wizualizację struktur będących celem zabiegu, końcówki igły, leku wprowadzanego okołonерowo oraz sąsiednich struktur [15]. MRN ponadto używane jest z powodzeniem w leczeniu neuralgii nerwu płciowo-udowego [16], neuralgii splotu lędźwiowo-krzyżowego [17], neuralgii nerwu sromowego [18], neuralgii nerwu biodrowo-pachwinowego oraz biodrowo-podbrzusznego [19], neuralgii splotu ramiennego [20] oraz innych.

## **TECHNIKI INWAZYJNE LECZENIA BÓLU NEUROPATYCZNEGO**

Ból neuropatyczny jest przewlekłym schorzeniem, stanowiącym znaczące obciążenie dla pacjentów i systemów opieki zdrowotnej. Jakość życia pacjentów z bólem neuropatycznym jest niższa niż wśród pacjentów zmagających się z innymi rodzajami bólu przewlekłego. Choć koszty leczenia bólu neuropatycznego dla systemów ochrony zdrowia są trudne do dokładnej oceny, szacuje się że są one bardzo wysokie. Ponadto, przewlekły ból neuropatyczny jest często przyczyną zaburzeń psychospołecznych, czy emocjonalnych wśród pacjentów go doświadczających [21].

Leczenie bólu przewlekłego z wykorzystaniem samych opioidów nie zawsze okazuje się skuteczne i z tego względu potrzebne jest multidyscyplinarne podejście w jego leczeniu, szczególnie w kontekście pacjentów z grup ryzyka rozwoju zespołu zależności od opioidów [22].

Poniżej przedstawiono najczęściej wykorzystywane techniki inwazyjnego leczenia przewlekłego bólu neuropatycznego.

### **Blokady nerwowe**

Blokady nerwów można podzielić na dwie kategorie: diagnostyczne i terapeutyczne. Rozważając zastosowanie blokady nerwu w leczeniu bólu przewlekłego klinicysta musi zawsze wziąć pod uwagę wskazania, ryzyko, potencjalne korzyści oraz odpowiednią technikę celem maksymalizacji efektu terapeutycznego dla pacjentów. Terapeutyczne interwencje pozwalają uzyskać długoterminowe uwolnienie od bólu. Pośród wielu możliwych inwazyjnych procedur



lecniczych wymienia się między innymi: zewnątrzoponowe iniekcje steroidów, ablacje częstotliwościami radiowymi oraz neuroлизę współczulną [23].

### Zewnątrzoponowe iniekcje steroidów

Zewnątrzoponowa iniekcja steroidów to jeden z najczęściej wykonywanych zabiegów u pacjentów z bólem pleców. Pomiędzy rokiem 2000, a 2008 zaobserwowano wzrost częstotliwości wykonywania tej procedury wśród populacji Medicare. Wzrost wyniósł 108% w przypadku pacjentów otrzymujących dowolną iniekcję w obrębie kręgosłupa oraz 253% w przypadku zewnątrzoponowych iniekcji steroidów konkretnie. Choć liczba zewnątrzoponowych iniekcji steroidowych z powodu przewlekłego bólu pleców zmalała pomiędzy 2009, a 2018 rokiem, ból pleców niezależnie czy posiada komponentę korzeniową, czy też nie, pozostaje jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności i utraty zdolności do pracy w społeczeństwie [22]. Szacuje się, że ogólnoswiatowo przewlekły ból dolnego odcinka kręgosłupa rozprzestrzeniony jest na poziomie 4,2% wśród populacji pomiędzy 24, a 39 r.ż. oraz 19,6% w populacji pomiędzy 20, a 59 r.ż. Ból dolnego odcinka kręgosłupa, z komponentą korzeniową jest również bardzo rozpowszechniony i cechuje się gorszym rokowaniem w zakresie natężenia, stopnia niepełnosprawności, czasu trwania, utraty zdolności do pracy, pogorszenia jakości życia i obciążenia dla systemu ochrony zdrowia, szczególnie gdy promieniuje on poniżej kolana, gdyż jest to wskaźnik radikulopatii [24]. Steroidy zewnątrzoponowo można aplikować używając dojścia interlaminarnego, transforaminalnego oraz kaudalnego, a także innych w zależności od umiejscowienia objawów [25]. Dojście interlaminarne jest szczególnie często wybierane w leczeniu bólu dolnego odcinka kręgosłupa gdy występują objawy korzeniowe. Dojście interlaminarne może być również wykorzystywane do umieszczania cewników, czy elektrod w przestrzeni zewnątrzoponowej. Interlaminarne iniekcje steroidów są często wykorzystywane w praktyce klinicznej w terapii przepuklin krążków międzykręgowych, stenozie kanału kręgowego, z lub bez komponenty korzeniowej, bólu osiowym dolnego odcinka kręgosłupa, czy nawet w leczeniu powikłań po nieudanych operacjach chirurgicznych [24]. Istotnym ograniczeniem dojścia interlaminarnego jest to, że operator może nie trafić aplikowanym lekiem w planowaną przestrzeń nawet do 40% przypadków. Ostatnimi czasy lobbuje się za transforaminalnym dojściem, ponieważ w tej metodzie, gdy igła umieszczona zostanie w sposób prawidłowy pod kontrolą fluoroskopii, aplikowany lek trafia w celowaną przestrzeń w praktycznie 100% przypadków [25].

## Ablacja częstotliwościami radiowymi

Odnerwienie z użyciem częstotliwości radiowych (RF) to procedura polegająca na ablacji nerwu obwodowego, bądź zwoju czuciowego przy użyciu ciepła generowanego przez stałe źródło prądu zmiennego o wysokiej częstotliwości. Choć metoda ta była do tej pory badana przede wszystkim w kontekście leczenia bólu wywodzącego się z połączeń wyrostków stawowych kręgosłupa, powstaje coraz więcej badań, analizujących jej potencjalne zastosowanie w bólu korzeniowym odcinków szyjnego, czy lędźwiowego kręgosłupa.

W porównaniu do ablacji z użyciem ciepła, technika pulsowych częstotliwości radiowych (PRF) uważana jest za niedestrukcyjną, ponieważ wykorzystuje ona pole elektryczne o wysokiej częstotliwości bez podnoszenia temperatury elektrody powyżej 42 st. C. Kilka niekontrolowanych badań sugeruje korzystne efekty procedur z wykorzystaniem PRF w okolicy zwojów korzeni grzbietowych w leczeniu bólu korzeniowego, jednak brakuje randomizowanych badań kontrolnych w tym temacie [25].

## Neuroliza współczulna

Współczulny układ nerwowy jest kojarzony z wieloma schorzeniami bólowymi od bólu neuropatycznego, przez ból pochodzenia naczyniowego, po ból trzewny. W niektórych przypadkach rozważa się również jego rolę w innych przypadłościach związanych z bólem takich jak ból głowy, czy ból mięśniowo-szkieletowy. Miejscowe blokady zwojów współczulnych stają się powszechną praktyką wśród specjalistów leczenia bólu, aby diagnozować oraz leczyć objawy związane z aktywnością współczulną. Gdy pierwotna blokada określonego zwoju przynosi zamierzony efekt w postaci uwolnienia od bólu, przeprowadza się chemiczną lub termiczną neurolizę celem osiągnięcia długoterminowego efektu. W Stanach Zjednoczonych w najnowszym spisie dostępnych procedur znajdują się bloki: zwoju klinowo-podniebiennego, zwoju gwiazdzistego, zwojów piersiowych i lędźwiowych, splotu trzewnego, splotu podbrzusznego górnego oraz zwoju nieparzystego [26].

Lędźwiowy blok współczulny jest często wykorzystywaną techniką w przypadku nadaktywności lędźwiowego pnia współczulnego. Większość danych dotyczących lędźwiowej neurolizy chemicznej pochodzi z leczenia dolegliwości o podłożu naczyniowym. Wiele neuropatycznych schorzeń bólowych takich jak: zespół odruchowej dystrofii współczulnej oraz kaulgalgia, nazywane kompleksowym

zespołem bólu regionalnego typu I i II, ból fantomowy i wczesne stadia neuralgii poopryszczkowej zdają się być dobrymi kandydatami do leczenia z wykorzystaniem neurolizy współczulnej [27]. Chemiczna neuroliza najczęściej wykonywana jest przy użyciu absolutnego alkoholu, choć możliwe jest również zastosowanie fenolu. Alternatywnie wykorzystuje się częstotliwości radiowe oraz laser do wykonania zabiegu ablacji termicznej. Powikłania zabiegu obejmują krwawienia, uszkodzenia korzeni nerwowych, neuralgię nerwu płciowo-udowego, paraliż i uszkodzenie nerek. Pozytywne wyniki zabiegu lędźwiowej neurolizy współczulnej uzyskuje się u około 2/3 pacjentów [28], a w przypadku kompleksowego zespołu bólu regionalnego u prawie 50% pacjentów [29].

Neuralgia poopryszczkowa zwykle opisywana jest jako stały, bądź przerywany ból o charakterze piekącym, kłującym lub rozdzierającym z często towarzyszącą hiperalgezą lub allodynią, który utrzymuje się po zaniku opryszczkowych zmian skórnych. Jak każdy rodzaj bólu przewlekłego, leczenie neuralgii poopryszczkowej również wymaga wielospecjalistycznego podejścia. Pacjenci z ciężką, oporną na leczenie farmakologiczne neuralgią poopryszczkową, lub nietolerujący leków ze względu na działania niepożądane, powinni mieć zaproponowane inwazyjne metody leczenia. Neuroliza nerwów międzyżebrowych wydaje się być bezpieczną i opłacalną finansowo, a co najważniejsze skuteczną pod kątem długoterminowego uwolnienia od bólu metodą leczenia pacjentów z neuralgią poopryszczkową. Wrażliwość nerwów obwodowych jest związana z odbieraniem bodźców przez ośrodkowy układ nerwowy, dlatego modyfikacja przekazywania w nerwach obwodowych może zredukować allodynię na długi czas [30].

Doniesienia o wykorzystaniu techniki neurolizy współczulnej w leczeniu bólu fantomowego po amputacji kończyny są ograniczone, jednakże istnieją przypadki, w których zabieg ten zastosowano [31, 32]. W obydwu przypadkach zaobserwowano znaczne zmniejszenie poziomu odczuwanego bólu.

## PODSUMOWANIE

Ból neuropatyczny jest dużym problemem społecznym, obciążającym w znacznym stopniu zarówno pacjentów, jak i państwowe systemy ochrony zdrowia. Z uwagi na jego charakterystykę, często stanowi on większe wyzwanie zarówno w kwestii diagnostyki, jak i leczenia, niż inne rodzaje bólu. Ponadto, pacjenci doświadczający bólu neuropatycznego częściej dotknięci są różnego stopnia niepełnosprawnością, przejawiającą się między innymi ograniczeniem możliwości podjęcia pracy zawodowej oraz ich jakość życia jest niższa niż w przypadku

pacjentów borykających się z innymi rodzajami bólu. Z uwagi na często występującą oporność pacjentów na środki farmakologiczne stosowane rutynowo w leczeniu bólu neuropatycznego oraz w dobie rosnącego odsetka uzależnionych od opioidów coraz częściej zwraca się uwagę na interwencyjne metody leczenia bólu neuropatycznego. Radiolodzy interwencyjni są świetnie wykwalifikowani do przeprowadzania takich procedur i powinni być na stałe włączeni do zespołów wielospecjalistycznych leczenia bólu neuropatycznego. Dostępna jest cała gama metod obrazowych pozwalających na skuteczne i bezpieczne wykonywanie tego typu interwencji m.in.: fluoroskopia RTG, USG, fluoroskopia TK, czy MRN. Same blokady nerwowe można podzielić na dwie grupy: diagnostyczne i terapeutyczne. Spośród zabiegów stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego wymienia się m.in.: zewnątrzoponowe iniekcje steroidów, ablacje częstotliwościami radiowymi, czy neurolizę współczulną. Znajdują one szerokie zastosowanie w takich schorzeniach jak: bóle kręgosłupa pochodzenia korzeniowego, kompleksowy zespół bólu regionalnego, neuralgia poopryszczkowa, czy ból fantomowy.

## REFERENCJE

- [1] Hawley, P. (2023). Trends in pain relief and the role of interventional radiology. *Clinical Radiology*, 78(4), 265-269.
- [2] Tan, E., Wang, M. Q. W., Leong, S., Chou, H., & Too, C. W. (2023). Neurological pain relief interventional radiology procedures. *Clinical Radiology*, 78(4), 254-264.
- [3] Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A. H., Yarnitsky, D., ... & Raja, S. N. (2017). Neuropathic pain. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-19.
- [4] Zilliox, L. A. (2017). Neuropathic pain. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 23(2), 512-532.
- [5] Finnerup, N. B., Kuner, R., & Jensen, T. S. (2020). Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiological reviews*.
- [6] Tung, K. W., Behera, D., & Biswal, S. (2015, April). Neuropathic pain mechanisms and imaging. In *Seminars in Musculoskeletal Radiology* (Vol. 19, No. 02, pp. 103-111). Thieme Medical Publishers.

- [7] Filippiadis, D., Bolotis, D., Mazioti, A., Tsitskari, M., Charalampopoulos, G., Vrachliotis, T., ... & Kelekis, A. (2021). Percutaneous imaging-guided techniques for the treatment of benign neuropathic pain. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 102(1), 11-18.
- [8] Hassaf, M. S. (2022). CT-Guided Interventional Radiology Procedures. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 88(1), 3874-3877.
- [9] Fritz, J., Dellon, A. L., Williams, E. H., Belzberg, A. J., & Carrino, J. A. (2015). 3-Tesla high-field magnetic resonance neurography for guiding nerve blocks and its role in pain management. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*, 23(4), 533-545.
- [10] Salinas, F. V., & Hanson, N. A. (2014). Evidence-based medicine for ultrasound-guided regional anesthesia. *Anesthesiology clinics*, 32(4), 771-787.
- [11] Edinoff, A. N., Girma, B., Trettin, K. A., Horton, C. C., Kaye, A. J., Cornett, E. M., ... & Kaye, A. D. (2021). Novel Regional Nerve Blocks in Clinical Practice: Evolving Techniques for Pain Management. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 11(4).
- [12] Koizuka, S., Nakajima, K., & Mieda, R. (2014). CT-guided nerve block: a review of the features of CT fluoroscopic guidance for nerve blocks. *Journal of anesthesia*, 28, 94-101.
- [13] Chhabra, A., Andreisek, G., Soldatos, T., Wang, K. C., Flammang, A. J., Belzberg, A. J., & Carrino, J. A. (2011). MR neurography: past, present, and future. *American Journal of Roentgenology*, 197(3), 583-591.
- [14] Kollmer, J., & Bendszus, M. (2021). Magnetic resonance neurography: improved diagnosis of peripheral neuropathies. *Neurotherapeutics*, 18(4), 2368-2383.
- [15] Fritz, J., Chhabra, A., Wang, K. C., & Carrino, J. A. (2014). Magnetic Resonance Neurography–Guided Nerve Blocks for the Diagnosis and Treatment of Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Neuroimaging Clinics*, 24(1), 211-234.
- [16] Fritz, J., Dellon, A. L., Williams, E. H., Rosson, G. D., Belzberg, A. J., & Eckhauser, F. E. (2017). Diagnostic accuracy of selective 3-T MR neurography–guided retroperitoneal genitofemoral nerve blocks for the diagnosis of genitofemoral neuralgia. *Radiology*, 285(1), 176-185.

- [17] Dalili, D., Isaac, A., & Fritz, J. (2023). Selective MR neurography-guided lumbosacral plexus perineural injections: techniques, targets, and territories. *Skeletal Radiology*, 52(10), 1929-1947.
- [18] Ly, J., Kelly, S., Xi, Y., Ashikyan, O., & Chhabra, A. (2019). Role of 3 tesla MR neurography and CT-guided injections for pudendal neuralgia: analysis of pain response. *Pain Physician*, 22(4), E333.
- [19] Poh, F., Xi, Y., Rozen, S. M., Scott, K. M., Hlis, R., & Chhabra, A. (2019). Role of MR neurography in groin and genital pain: ilioinguinal, iliohypogastric, and genitofemoral neuralgia. *American Journal of Roentgenology*, 212(3), 632-643.
- [20] Raphael, D. T., McIntee, D., Tsuruda, J. S., Colletti, P., & Tatevossian, R. (2005). Frontal slab composite magnetic resonance neurography of the brachial plexus: implications for infraclavicular block approaches. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 103(6), 1218-1224.
- [21] Cruccu, G., Truini, A., & Neuropathic Pain Special Interest Group of the Italian Society of Neurology (Italian NeuPSIG). (2017). Neuropathic pain: the scope of the problem. *Pain and Therapy*, 6(Suppl 1), 1-3.
- [22] Fletcher, A., Moore, K. J., Stensby, J. D., Hulbert, A., Saemi, A. M., Davis, R. M., & Bhat, A. P. (2021). The pain crisis: interventional radiology's role in pain management. *American Journal of Roentgenology*, 217(3), 676-690.
- [23] Hayek, S. M., & Shah, A. (2014). Nerve blocks for chronic pain. *Neurosurgery Clinics*, 25(4), 809-817.
- [24] Rivera, C. E. (2018). Lumbar epidural steroid injections. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, 29(1), 73-92.
- [25] Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Kent, J., Mackey, S. C., Raja, S. N., Stacey, B. R., ... & Wells, C. D. (2013). Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *PAIN*<sup>®</sup>, 154(11), 2249-2261.
- [26] Day, M. (2008). Sympathetic blocks: the evidence. *Pain practice*, 8(2), 98-109.

- [27] Datta, S., Pai, U. T., & Manchikanti, L. (2018). Lumbar Sympathetic Block and Neurolysis. *Essentials of Interventional Techniques in Managing Chronic Pain*, 551-571.
- [28] Zechlinski, J. J., & Hieb, R. A. (2016). Lumbar sympathetic neurolysis: how to and when to use?. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 19(2), 163-168.
- [29] Dev, S., Yoo, Y., Lee, H. J., Kim, D. H., Kim, Y. C., & Moon, J. Y. (2018). Does temperature increase by sympathetic neurolysis improve pain in complex regional pain syndrome? A retrospective cohort study. *World neurosurgery*, 109, e783-e791.
- [30] Aggarwal, A., Suresh, V., Gupta, B., & Sonthalia, S. (2020). Post-herpetic neuralgia: a systematic review of current interventional pain management strategies. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 13(4), 265-274.
- [31] Moraes, M. F. B. D., Barbosa Neto, J. O., Vanetti, T. K., Morais, L. C. D., Sousa, Â. M., & Ashmawi, H. A. (2013). Sympathetic nervous system block to control phantom limb pain: case report. *Revista Dor*, 14, 155-157.
- [30] Mendoza, W. A. S., Gónima-Valero, E., Sarmiento, D. A., Amaya, S., & López, M. J. A. (2022). Stellate ganglion block as an analgesic rescue alternative in phantom limb syndrome following an amputation: A case report. *Rev. Chil. Anest*, 51(5), 598-601.

# WYKORZYSTANIE GŁĘBOKIEJ STYMULACJI MÓZGU W LECZENIU DEPRESJI

Kinga Kwiatkowska<sup>1</sup>, Oliwia Wydmańska<sup>1</sup>,  
Aleksandra Woćław<sup>1</sup>, Jakub Staniszewski<sup>1</sup>, Dominika Kaczyńska<sup>2</sup>

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe Analiz Komputerowych i Sztucznej Inteligencji przy Katedrze Radiologii i Medycyny Nuklearnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

**Abstrakt:** Depresja jest powszechnym zaburzeniem psychicznym, które znacząco obniża jakość życia i utrudnia codzienne funkcjonowanie. Depresja oporna na leczenie (ang. *Treatment-resistant depression* - TRD) odnosi się do przypadków, w których standardowe terapie farmakologiczne i psychoterapia nie przynoszą poprawy stanu pacjenta. W ostatnich latach głęboka stymulacja mózgu (ang. *deep brain stimulation* - DBS) stała się potencjalną terapią. Technologia polega na implantacji elektrod w określone obszary mózgu, które są stymulowane elektrycznie, przez co normalizuje się ich funkcję. Wyniki badań sugerują, że może być to skuteczna terapia, nawet w przypadkach długotrwałej oporności na leczenie. Istnieje również możliwość spersonalizowania terapii poprzez stymulację w zamkniętej pętli, co umożliwia dostosowanie parametrów stymulacji do indywidualnych potrzeb pacjenta. Dalsze badania kliniczne nad mechanizmami działania tej terapii są niezbędne, aby doskonalić jej zastosowanie kliniczne.

**Słowa kluczowe:** depresja oporna na leczenie, duże zaburzenie depresyjne, głęboka stymulacja mózgu, neurostymulacja

**Abstract:** Depression is a common mental disorder that significantly reduces the quality of life and hinders daily functioning. Treatment-resistant depression (TRD) refers to cases in which standard pharmacological therapies and psychotherapy do not improve the patient's condition. In recent years, deep brain stimulation (DBS) has become a potential therapy. This technology involves implanting electrodes in specific areas of the brain, which are electrically stimulated, which normalizes their function. The results of the study suggest that it may be an effective therapy,



even in cases of long-term resistance to treatment. It is also possible to personalize therapy through closed-loop stimulation, which allows the stimulation parameters to be tailored to the individual needs of the patient. Further clinical research on the mechanisms of action of this therapy is necessary to improve its clinical application.

**Keywords:** treatment-resistant depression, major depressive disorder, deep brain stimulation, neurostimulation

## WSTĘP

Depresja jest jednym z najczęściej diagnozowanych zaburzeń psychicznych, na świecie, charakteryzuje się obniżeniem nastroju, anhedonią, myślami samobójczymi oraz innymi zaburzeniami funkcjonowania. Z powodu swojej złożonej etiologii i heterogenicznego przebiegu, stanowi wyzwanie terapeutyczne. Obecna farmakoterapia i psychoterapia, wykazują ograniczoną skuteczność u znacznej liczby pacjentów, prowadząc do rozwoju depresji odpornej na leczenie. Konieczność zastosowania innowacyjnych interwencji terapeutycznych staje się zatem kluczowa w kontekście poprawy jakości życia pacjentów oraz zmniejszenia obciążenia dla systemów opieki zdrowotnej [1].

Głęboka stymulacja mózgu to neurochirurgiczna metoda terapeutyczna, która ma zastosowanie w chorobie Parkinsona, zaburzeniach ruchowych i innych schorzeniach. DBS jest potencjalnym leczeniem w terapii depresji. Metoda polega na implantacji elektrod w określone obszary mózgu, najczęściej w podmodzelowatą korę obręczy (ang. *subcallosal cingulate cortex* - SCC), a następnie precyzyjnie kontrolowanej stymulacji elektrycznej. Stymulacja ma na celu modulację ich aktywności neuronalnej, co prowadzi do przywrócenia równowagi funkcjonalnej i zmniejszenia objawów depresyjnych [2].

Wstępne badania kliniczne wykazały poprawę w zakresie redukcji objawów depresji oraz poprawy funkcjonowania społecznego i jakości życia pacjentów, co potwierdza skuteczność tej metody. Istnieje możliwość spersonalizowania leczenia poprzez zastosowanie systemu zamkniętej pętli, przez co parametry stymulacji są dostosowane indywidualnie do każdego pacjenta [3].

W niniejszej monografii dokonamy przeglądu aktualnego stanu wiedzy na temat zastosowania DBS w terapii depresji, przeanalizujemy mechanizmy działania oraz przedstawimy możliwe perspektywy dalszego rozwoju i zastosowania klinicznego.

## DEPRESJA

Duże zaburzenie depresyjne (ang. *major depressive disorder* - MDD) to zaburzenie, które mocno wpływa na codzienne życie i funkcjonowanie jednostek. Znacząco przyczynia się do rozwoju niepełnosprawności na całym świecie, a obecnie liczba chorujących wynosi około 350 milionów. To schorzenie jest znaczącym czynnikiem zwiększającym ryzyko przedwczesnej śmierci, a oprócz poważnego upośledzenia funkcjonalnego stanowi także obciążenie ekonomiczne. MDD może wystąpić w każdym wieku i przez całe życie. Różnice we wrażliwości biologicznej, wieku wystąpienia choroby, czynnikach ryzyka, objawach i chorobach współistniejących u pacjentów dotkniętych tym schorzeniem wskazują na jego złożoność i heterogeniczność [1,4,5,6].

W DSM-5 zaburzenie rozpoznawane jest w przypadku obecności pięciu lub więcej objawów, utrzymujących się przez co najmniej dwa tygodnie z tym, że jeden z objawów musi dotyczyć obniżonego nastroju, anhedonii lub utraty zainteresowania. Wspomniane symptomy obejmują [7] :

- Obniżony nastrój utrzymujący się przez większość dnia
- Utrata przyjemności lub zainteresowania
- Spadek lub przyrost masy ciała oraz zmiany w apetycie
- Spowolnienie procesu myślenia i ograniczenie aktywności fizycznej
- Zmęczenie lub utrata energii
- Poczucie winy lub bezwartościowości
- Spadek koncentracji
- Nawracające myśli o śmierci lub próby samobójcze

Głównym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju depresji jest deficyt neuroprzekaźników monoaminowych, które regulują apetyt, sen, pamięć, proces uczenia się, termoregulację oraz zachowania społeczne. Udowodniono również, że nadaktywność osi HPA (podwzgórze, przysadka i kora nadnerczy) spowodowana stresem znacząco wpływa na eskalację choroby. Ponadto badania wykazały, że istnieje związek między poziomem kortyzolu, a zachowaniami depresyjnymi. Obecność chorób przewlekłych podwaja ryzyko zachorowania na depresję. Wśród pozostałych czynników wpływających na rozwój tego zaburzenia wymienia się uwarunkowania genetyczne, środowiskowe oraz psychologiczne [8,9].

## **Leczenie i obecne terapie**

W leczeniu farmakologicznym wykorzystuje się różne klasy leków antydepresyjnych: selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory monoaminooksydazy (MAO), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (NDRI) [8].

Obecnie dostępne terapie wykazują ograniczoną skuteczność, wskaźniki remisji terapii elektrowstrząsowej mogą sięgać od 60 do 90% według badań klinicznych. Ponadto istnieje wysokie ryzyko nawrotów, a długotrwałe stosowanie może prowadzić do skumulowanych działań niepożądanych. Powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna, która działa poprzez stymulację określonych obszarów mózgu, wykazała skuteczność w wielu badaniach. Mimo to jest to terapia problematyczna, wymagająca codziennych sesji przez kilka tygodni, a także nie wszyscy pacjenci reagują na nią skutecznie, zwłaszcza ci z wysokim poziomem oporności na leczenie. Stymulacja nerwu błędnego, polega ona na dostarczaniu sygnałów elektrycznych o niskiej częstotliwości do lewej części szyjnego nerwu błędnego, co może prowadzić do długotrwałej, choć powolnej, poprawy klinicznej. Jednakże, wyniki te głównie opierają się na długoterminowej obserwacji naturalnej pacjentów, a nie na ścisłych punktach końcowych badań klinicznych [10,11].

## **Depresja oporna na leczenie**

Badania wykazały, że około 70% pacjentów stale doświadcza uciążliwych objawów mimo stosowania odpowiedniego leczenia przeciwdepresyjnego [12].

Depresję oporną na leczenie definiuje się, kiedy nie nastąpiła poprawa po leczeniu co najmniej dwoma metodami, charakteryzuje się początkową, krótkotrwałą poprawą i odpowiedzi na leczenie, a następnie gwałtowny nawrót objawów depresyjnych. Ten rodzaj zaburzenia jest związany z większą ilością współistniejących zaburzeń psychicznych, częstszymi hospitalizacjami, a odpowiedź na konwencjonalne leki przeciwdepresyjne wymaga kilkutygodniowego stosowania, co niesie ze sobą wysokie ryzyko samobójstwa. Oprócz zmiany kombinacji leków przeciwdepresyjnych można skorzystać z alternatywnych metod psychoterapeutycznych oraz wykorzystać stymulację neuromodulującą. Mimo pozornie wysokiej skuteczności wskaźniki remisji przy użyciu tych metod utrzymują się na

poziomie około 50-60% oraz niosą ryzyko skutków ubocznych [1,2,13].

Wśród obecnych metod leczenia DBS jest eksperymentalną propozycją u pacjentów cierpiących na TRD. Zasadniczo charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa, skutecznością i jest zabiegiem odwracalnym. Dotychczas przeprowadzono badania podwójnie ślepe, kontrolowane pozorowane i otwarte, które wykazały pozytywne rezultaty, mimo ograniczonej liczby pacjentów (maksymalnie 20 osób). Średnio ponad połowa pacjentów odnotowało znaczącą poprawę, co jest istotne, biorąc pod uwagę, że wielu z nich zostało wcześniej klasyfikowanych jako przypadki nieuleczalne [1, 14].

## GŁĘBOKA STYMULACJA MÓZGU

DBS stał się powszechną metodą terapeutyczną od 1987 r. a najstarsze informacje o potencjalnym zastosowaniu pochodzą z 1948 r. W czasach, gdy nie istniały skuteczne leki psychotropowe, leczenie chirurgiczne schorzeń psychiatrycznych było jedyną dostępną. Zabiegi lobotomii i lobektomii narażały pacjentów na krwawienie, infekcje i apatię [15,16].

W latach 80 wzrosło zapotrzebowanie na długoterminowe leczenie zaburzeń psychicznych i innych schorzeń. Obserwowano stopniową utratę skuteczności lewodopy, co skłaniało pacjentów z chorobą Parkinsona do poszukiwania długoterminowych rozwiązań. Podobnie pacjenci cierpiący na zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne i depresję, którzy nie odnotowali poprawy po standardowych terapiach, potrzebowali alternatywnych terapii. Jako innowacyjna metoda przejawia się głęboka stymulacja mózgu, która polega na wykorzystaniu wszczepionych elektrod wewnątrzczaszkowych do precyzyjnego modulowania aktywności neuronalnej w określonych obszarach mózgu. Jej rozwój nastąpił dzięki postępom w dziedzinie rozruszników serca oraz urządzeń do neurostymulacji kręgosłupa [3,17,18].

W ciągu wielu lat prowadzonych badań technologia rozwinęła się, a metody chirurgiczne, sprzęt i rezultaty kliniczne uległy poprawie, co znacząco poszerzyło jej zastosowanie. Z biegiem czasu, bardziej przychylny profil skutków ubocznych przyczynił się do zalecenia zastosowania jej w porównaniu z terapiami ablacyjnymi. DBS został zatwierdzony przez Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* - FDA) w celu leczenia choroby Parkinsona i drżenia samoistnego w Stanach Zjednoczonych. FDA również przyznała wyjątki dotyczące stosowania urządzeń humanitarnych DBS w leczeniu ciężkich zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych i dystonii [19,20,21].

Można ją także wykorzystać w terapii bólu neuropatycznego, klasterowego bólu głowy oraz padaczki. Korzystny profil bezpieczeństwa i potwierdzenie sprawczości w badaniach klinicznych spowodowały wzrost zainteresowania możliwością wprowadzenia DBS w leczeniu zaburzeń psychicznych. W 2008 r. zatwierdzono przez Conformité Européene tę technologię w leczeniu zaburzeń obsesyjno – kompulsywnych, jednak trwają dalsze badania pod kątem wielu innych schorzeń opornych na leczenie w tym, depresji, choroby Alzheimera, zespołu Tourette'a, uzależnień, jądłowstrętu psychicznego i schizofrenii [22].

### **Budowa i działanie systemu DBS**

System składa się z trzech elementów: wszczepionego generatora impulsów (ang. *Implantable Pulse Generator* - IPG), przewodów i przedłużacza. IPG to zasilany bateryjnie neurostymulator, emituje impulsy elektryczne do mózgu, które regulują aktywność neuronalną. Przewód łączy się z IPG za pomocą izolowanego drutu, który przebiega podskórnie. IPG jest umieszczony podskórnie zwykle poniżej obojczyka lub w okolicy brzucha. Za pomocą urządzenia zewnętrznego możliwe jest dostosowanie parametrów stymulacji, które obejmują: rodzaj stymulacji (monopolarną lub bipolarną), intensywność stymulacji (1,5 mA - 4 mA), częstotliwość (130Hz -180 Hz) oraz czas trwania impulsu (60  $\mu$ s - 90  $\mu$ s). Efekt stymulacji objawia się zarówno miejscowo na strukturach mających bezpośredni kontakt z elektrodami, jak i także z odległymi obszarami, które są połączone anatomicznie z regionami stymulowanymi [13].

Istnieje również możliwość dostosowania się do zróżnicowanych potrzeb pacjenta poprzez zmianę położenia wszczepionych elektrod [23].

Większość badań podtrzymuje konieczność stosowania farmakoterapii podczas stosowania DBS, ponieważ zaprzestanie tego u pacjentów z TRD przed rozpoczęciem leczenia stwarza wyzwania etyczne oraz związane z bezpieczeństwem. Jednak kilku pacjentów, którzy zaprzestali terapię w momencie wszczepienia implantu, wykazali podobne efekty odpowiedzi klinicznej, co sugeruje, że farmakoterapia może być zbędna. Przyszłe badania mogą przyczynić się do zmniejszenia dawek leków przed operacją lub na wczesnym etapie optymalizacji DBS [24].

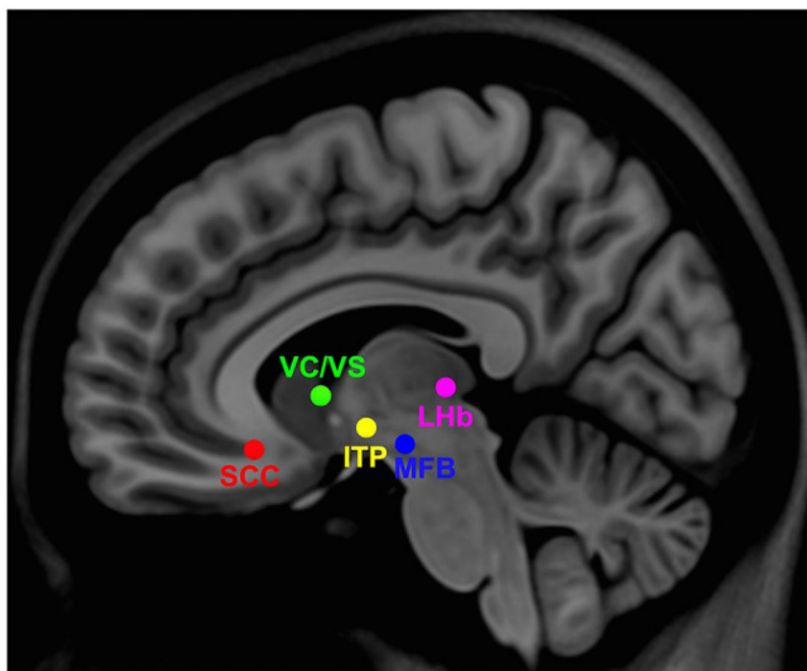
### **Kwalifikacja pacjentów**

Kryteria kwalifikacji do terapii głębokiej stymulacji mózgu obejmują: obecność znacznego zaburzenia depresyjnego, zdefiniowanego w strukturyzowanym

wywiadzie klinicznym zgodnie z DSM-IV, ciężka depresja, z wynikiem co najmniej 20 punktów w 17-punktowej skali depresji Hamiltona (HAM-D-17); oporność na leczenie, ustalana na podstawie braku reakcji na cztery różne klasy leków przeciwdepresyjnych, psychoterapię lub leczenie elektrowstrząsowe oraz wiek od 20 do 60 lat [25].

## CELE DBS W DEPRESJI

Początkowe badania nad zastosowaniem DBS dla pacjentów z TRD opierały się na skuteczności tej metody w leczeniu zaburzeń ruchowych oraz wiedzy na temat obwodów nerwowych zaangażowanych w zaburzenia depresyjne. Zróżnicowanie celów rozważanych w głębokiej stymulacji mózgu wynika ze złożonej symptomatologii tej choroby oraz nieprawidłowościach w obwodach mózgowych. Sugerowane cele najczęściej koncentrują się na obwodach mózgowych związanych z dwoma kluczowymi kryteriami diagnostycznymi MDD: pesymistycznym nastawieniem i anhedonią. Cele związane z obwodami odpowiedzialnymi za niski nastrój obejmują podmodzelową korę obręczy (SCC)



Rys 1. Lokalizacja obszarów stymulowanych w terapii DBS [24].

oraz boczną habenułę (ang. *lateral habenula* - LHb). Cele związane z brakiem przyjemności oraz układami motywacji obejmują torebkę i prążkowie brzuszne (ang. *ventral capsule/ventral striatum* - VC/VS), pęczek przyśrodkowy przodomózgowia (ang. *medial forebrain bundle* - MFB) oraz szypułkę wzgórza dolnego (ang. *inferior thalamic peduncle* - ITP). Warto dodać, że DBS modeluje także aktywność mózgu odległych rejonów poprzez łączące ich obwody neuronalne [24,26].

## SKUTECZNOŚĆ GŁĘBOKIEJ STYMULACJI MÓZGU

W badaniach stopień nasilenia depresji można ocenić za pomocą Skali Oceny Depresji Hamiltona ang. *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) i Skali Oceny Depresji Montgomery'ego-Asberga ang. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS). Odpowiedź kliniczna jest określana jako znaczące obniżenie wyniku HDRS o ponad 50% w porównaniu z punktem wyjściowym, a remisja kliniczna jako spadek wyniku w tej skali do poziomu ośmiu lub niższego [13].

Aby kontrolować efekt placebo, najnowsze analizy obejmują tylko zaślepienie badania, w których porównuje się stymulację aktywną i pozorowaną [27].

Głęboka stymulacja mózgu w terapii TRD osiągnęła średni wskaźnik odpowiedzi wynoszący 60% w różnych badaniach otwartych oraz w serii przypadków klinicznych. Jednakże, wskaźniki odpowiedzi są zmiennymi między osobami oraz badaniami [13].

W przypadku TRD szczególne znaczenie ma ryzyko samobójstwa. Około 30% pacjentów podejmowało przynajmniej jedną próbę samobójczą. W badaniach dotyczących DBS wskaźnik prób samobójczych wynosił 6,7%, co oznacza, że terapia nie zwiększa ryzyka [13].

W ciągu 20 ostatnich lat, badania wielośrodkowe wykazały, że u 50-60% pacjentów nastąpiła poprawa objawów, a około jedna trzecia spełniła kryteria remisji. Badania obrazowe mózgu wykazały zwiększoną aktywność i wzmożony przepływ krwi w obrębie SCC w MDD. W badaniu otwartym z użyciem obrazowania PET po 3 i 6 miesiącach przewlekłej stymulacji zaobserwowano zmniejszony przepływ krwi w obszarach SCC, podwzgórzu, przyśrodkowej korze czołowej i korze oczodołowo-czołowej [27,28].

W analizie opublikowanych danych dotyczących 25 pacjentów z TRD, którzy otrzymali stymulację celowaną w przednią kończynę torebki wewnętrznej (ang. *anterior limb of the internal capsule* - ALIC), czyli ogoniasto-brzusznego

obszaru VC/VS, zaobserwowano znaczną poprawę objawów depresyjnych po upływie 52 tygodni. 40% uczestników zostało uznanych za reagujących na leczenie. Dwa lata obserwacji wykazały, że cel ALIC utrzymywał stałą skuteczność przeciwdepresyjną, a objawy pozostawały stabilne lub ulegały zmniejszeniu, w zależności od zastosowanej skali psychometrycznej [26].

Anhedonia, główny symptom MDD, związany jest z redukcją objętości jądra połączonego (ang. *nucleus accumbens* - NAc) oraz zmniejszoną reaktywnością na nagrodę. Zakłada się, że terapeutyczny wpływ na ten rejon realizuje się poprzez regulację aktywności kluczowych obszarów w NAc, a nie poprzez wpływ na obwody sieciowe. Grupa przeprowadziła długoterminowe badanie otwarte na 11 pacjentach, odnotowując trwałe działanie przeciwdepresyjne (45,5% wskaźnik odpowiedzi po 48 miesiącach) [26].

W krótkoterminowym badaniu nad celem MFB zaobserwowano szybki spadek nasilenia depresji u sześciu z siedmiu pacjentów w ciągu 2 dni od obustronnej stymulacji tego obszaru, a tydzień po stymulacji czterech z siedmiu pacjentów wykazało odpowiedź terapeutyczną. Monitorowano wszystkich sześciu respondentów przez 12 do 33 tygodni, z czego czterech całkowicie wyzdrowiało. Podczas kolejnego badania stwierdzono odpowiedź kliniczną 7 dni po terapii u czterech z sześciu pacjentów. W dodatkowej publikacji ta sama grupa odnotowała spadek wyników MADRS o ponad 70% w porównaniu z wartościami wyjściowymi [26].

Obszar LHb odgrywa istotną rolę w regulacji nastroju, reakcji na nagrodę, motywacji i reakcji na stres. Stymulacja o wysokiej częstotliwości (100 Hz) prowadzi do zmniejszenia negatywnych symptomów oraz zwiększenia doznań hedonistycznych. Specjaliści zgłosili stałe ustąpienie objawów depresyjnych u jednego pacjenta przez 4 miesiące po stymulacji. W badaniu przedklinicznym ustalono, że taka terapia istotnie poprawiła poziomy noradrenaliny, dopaminy i serotoniny w obszarach obwodowych i mózgu po 28 dniach terapii [26].

Badanie pionierskie zostało przeprowadzone przez znaną neurolog Helen Susan Mayberg i współbadaczy. W badaniu otwartym 66% pacjentów osiągnęło kryteria odpowiedzi klinicznej po 6 miesiącach terapii. W kolejnym badaniu ustalono, że DBS wywołała efekt przeciwdepresyjny u 40% pacjentów z TRD już po tygodniu stymulacji, a 55-60% pacjentów osiągnęło odpowiedź terapeutyczną po 6 i 12 miesiącach terapii. W długoterminowym badaniu kontrolnym odnotowano poprawę wyników depresji o 62,5% w pierwszym roku, 46,2% w drugim, 75% w trzecim i 64,3% po 6 latach. Zauważono, że pacjenci reagujący na terapię, utrzymywali się w stabilnym stanie przez okres ośmiu lat. Ostatnie postępy w celowaniu za pomocą technik neuroobrazowania przyniosły lepsze wyniki



w leczeniu depresji. Niestety, mimo korzystnych efektów terapeutycznych tej terapii w badaniach otwartych, badania randomizowane kontrolowane nie potwierdziły tych wyników [3,26].

Najczęstsze przyczyny niepowodzenia kontrolowanych badań nad DBS to: mikrouszkodzenia lub insercje, efekty placebo związane z wszczepieniem stymulatora, niewłaściwy okres obserwacji, nieodpowiednia selekcja pacjentów, nieprecyzyjne umiejscowienie elektrod lub brak wystarczającej wiedzy na temat optymalnych lokalizacji elektrod oraz nieznanne optymalne parametry stymulacji. Aby ulepszyć projektowanie badań w celu potwierdzenia skuteczności, zalecane są następujące dostosowania metodologiczne: optymalizacja planu badawczego, w tym wielkości próby, selekcja pacjentów, wybór parametrów stymulacji, wybór obszaru docelowego i pozycji elektrody w obszarze docelowym [13,14].

## **ZALETY TERAPII DBS ORAZ MOŻLIWE OGRANICZENIA**

Jedną z najważniejszych korzyści jest precyzyjne celowanie w obwody neuronalne, co stanowi przewagę nad technikami nieinwazyjnymi. DBS cechuje wysoka skuteczność, a efekty stymulacji mogą utrzymywać się nawet przez kilka lat, co jest kluczowe w leczeniu pacjentów z TRD, u których odnotowuje się wysokie wskaźniki nawrotu nawet przy skuteczności leczenia. DBS zazwyczaj nie wpływa na aspekty neuropsychologiczne, w tym wynik IQ, tempo reakcji psychomotorycznych, podejmowanie ryzyka, zdolność zapamiętywania oraz funkcje wykonawcze [26,29].

Technologia DBS zastąpiła chirurgiczne leczenie wielu schorzeń z powodu odwracalności i możliwości regulacji. Parametry stymulacji można dostosować indywidualnie do każdego pacjenta w zależności od potrzeb. System monitorujący nadzoruje stymulację, umożliwiając wykrycie działań niepożądanych spowodowanych przypadkową stymulacją sąsiednich struktur mózgu. Te cechy pozwalają na zwiększenie efektywności terapeutycznej oraz minimalizację potencjalnych skutków ubocznych w trakcie leczenia [30].

Powikłania występują dosyć rzadko, a w związku z zabiegiem chirurgicznym mogą obejmować drgawki, infekcje, bóle głowy, splątanie, problemy z koncentracją, udar, ból oraz obrzęk w miejscu implantacji. Efekty niepożądane związane z procesem stymulacji mogą zawierać uczucie drętwienia lub mrowienia, napięcie mięśni twarzy lub ramion, zaburzenia mowy, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, zaburzenia wzroku oraz niekorzystne zmiany nastroju. Częstość występowania działań niepożądanych znacznie zależy od konkretnej lokalizacji jądra

docelowego oraz od anatomii i funkcji otaczającej tkanki [15,31].

Dodatkowe czynniki, które często są uciążliwe dla pacjentów obejmują częste wizyty kontrolne, wysokie koszty związane z implantacją urządzenia oraz konieczność wymiany baterii [30].

## **MEDYCYNA SPERSONALIZOWANA W LECZENIU DBS W DEPRESJI**

W depresji różnorodność objawów może wynikać z nieprawidłowości strukturalnych lub funkcjonalnych w mózgu. Ocena skuteczności DBS wymaga wiarygodnych biomarkerów tych nieprawidłowości. Modyfikacja terapii DBS, która bierze pod uwagę indywidualne potrzeby każdego pacjenta oraz zwiększa szanse na skuteczne leczenie. Do spersonalizowania, konieczne jest stworzenie indywidualnego protokołu stymulacji oraz dokładna ocena potrzeb każdego chorego. W dążeniu do opracowania zindywidualizowanego protokołu warto utworzyć rejestr dla przyszłych badań klinicznych. Na podstawie zgromadzonych danych możliwe jest dokonywanie metaanaliz, co pozwoli dostosować protokół pod każdego pacjenta. Dodatkowo, dla lepszego zrozumienia stopnia choroby, istotne jest stosowanie obiektywnych miar nieprawidłowości mózgu. To umożliwiłoby identyfikację różnych podtypów MDD oraz może służyć jako standaryzowany wskaźnik skuteczności terapii. Aktualne metody diagnostyczne, takie jak ustrukturyzowane wywiady diagnostyczne oraz metody psychometryczne, wydają się być niedostateczne, ponieważ skupiają się one głównie na symptomach choroby, a nie bezpośrednio na strukturalnych lub funkcjonalnych nieprawidłowościach mózgu [32].

Kluczowe dla terapii jest programowanie parametrów stymulacji, poprzez testowanie różnych kombinacji ustawień stymulacji i obserwacje stanu pacjenta. Wymaga to metodycznego podejścia i może trwać długo, aby znaleźć optymalne parametry stymulacji. Mimo pewnych wspólnych cech, takich jak częstotliwość, szerokość impulsu i zakres amplitudy, trudno jest przewidzieć, jak mózg zareaguje na stymulację na poziomie indywidualnym [3].

### **System zamkniętej pętli**

Jednym z podejść, które może poprawić efektywność terapii, jest zastosowanie systemu zamkniętej pętli, który umożliwia jednoczesne monitorowanie aktywności neuronalnej i stymulację [33].

Aktualnie DBS działa w trybie „otwartej pętli”, a parametry stymulacji pozostają stałe. Tryb „zamkniętej pętli” dostarcza stymulację jedynie wtedy, gdy biomarker stanu objawów docelowych sygnalizuje, że jest to konieczne. Dzięki temu skróconemu czasowi stymulacji obniża się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, wydłuża się żywotność baterii i łagodzi adaptację neuronalną [34].

Optymalizacja parametrów stymulacji w DBS w pętli otwartej jest wykonywana manualnie przez neurologa, co jest niekorzystne czasowo i majątkowo. Programowanie stymulatora zależy od stopnia zrozumienia i doświadczenia pacjenta w kontekście korzyści zdrowotnych, jakie może odnieść z tego typu terapii. Częściej mogą pojawić się działania niepożądane, a u niektórych pacjentów leczenie może nie przynieść oczekiwanych rezultatów. W przeciwieństwie do tego optymalizacja parametrów stymulacji w zamkniętej pętli odbywa się automatycznie poprzez monitorowanie biomarkerów [35,36].

Aby zastosować koncepcję neuromodulacji w trybie zamkniętej pętli, ważne jest uwzględnienie: wyboru odpowiedniego biomarkera neuronalnego, lokalizacji monitorowania i stosowania stymulacji elektrycznej, metody detekcji biomarkera, konwersji sygnału i opracowania algorytmów decyzyjnych [37].

### **Identyfikacja i Charakteryzacja Biomarkerów**

Aby zdefiniować biomarkery wykorzystuje się metody elektrofizjologiczne i elektrochemiczne. Techniki elektrofizjologiczne są wykorzystywane do określenia wartości potencjałów elektrycznych w celu opisanego aktywności neuronalnej. Pomiar elektrochemiczny różnych form elektroaktywnych, takich jak katecholamina, pełni rolę w ocenie zmian w stężeniach neuroprzekaźników w przestrzeni międzykomórkowej. Techniki elektrofizjologiczne są powszechnie stosowane w kontekście klinicznym, natomiast metody elektrochemiczne wciąż są rozwijane pod kątem ich zastosowania. Metody te mają trudności w praktycznym zastosowaniu ze względu na problemy technologiczne z rejestrowaniem neurochemicznych danych oraz utrudniony pomiar długoterminowych poziomów neuroprzekaźników w sposób ciągły. Połączenie neurostymulacji z pomiarami neurochemicznymi o krótkim czasie trwania może okazać się skuteczne dla nowych technik stymulacji. Serotonina i dopamina są to potencjalne biomarkery z uwagi na ich istotną rolę w regulacji nastroju, funkcjonowaniu mózgu oraz skuteczności terapii w zaburzeniach depresyjnych. Najczęściej obserwuje się zmiany w poziomach tych neuroprzekaźników w hipokampie i prążkowie, dlatego te obszary są zalecane do elektrochemicznego monitorowania [38,39].

System działa na zasadzie interfejsu mózg-komputer (ang. *Brain-computer interface* - BCI), w którym komputer reguluje aktywność mózgu pacjenta. Mechanizm adaptacyjnie identyfikuje biomarker neuronalny stanu emocjonalnego i aktywuje stymulację, gdy jego wartość przekracza ustaloną wartość graniczną. Ten model stymulacji wykazał pozytywne rezultaty w leczeniu choroby Parkinsona i padaczki [40].

## PODSUMOWANIE

Leczenie schorzeń za pomocą głębokiej stymulacji mózgu stanowi obiecującą perspektywę kliniczną dla depresji odpornej na leczenie. W ostatnich latach, badania wykazały obiecujące wyniki, a terapia ta zyskuje na popularności ze względu na jej potencjał poprawy jakości życia pacjentów dotkniętych tą chorobą. Wśród ograniczeń można wymienić konieczność chirurgicznego wszczępienia elektrod do mózgu, co niesie ryzyko powikłań oraz związane jest z kosztami i dyskomfortem dla pacjenta. Jednakże nadal wymaga to dalszej pracy, aby zgromadzić odpowiednie dowody na skuteczność kliniczną oraz udoskonalić precyzję celowania. Dalsze badania mogą opierać się na postępkach w dziedzinie neuroobrazowania, traktografii oraz stymulacji w pętli zamkniętej.

Dostosowanie parametrów stymulacji do indywidualnych potrzeb pacjenta może zwiększyć skuteczność i zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych. Systemy zamkniętej pętli, umożliwiają monitorowanie aktywności mózgu i dostosowanie stymulacji w czasie rzeczywistym, co może przyczynić się do bardziej efektywnego i spersonalizowanego leczenia.

Podsumowując, mimo obiecujących wyników terapii DBS w leczeniu depresji, pozostają jeszcze nieodkryte obszary oraz wyzwania, które należy zgłębić. Konieczne jest kontynuowanie badań oraz inwestowanie w rozwój technologii, aby w pełni wykorzystać potencjał tej metody terapeutycznej.

## REFERENCJE

- [1] Papp M, Cubala WJ, Swieicki L, Newman-Tancredi A, Willner P. Perspectives for therapy of treatment-resistant depression. *Br J Pharmacol*. 2022;179(17):4181-4200.doi:10.1111/bph.15596
- [2] Roet M, Boonstra J, Sahin E, Mulders AEP, Leentjens AFG, Jahanshahi A. Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression: Towards

- a More Personalized Treatment Approach. *J Clin Med.* 2020;9(9):2729. Published 2020 Aug 24. doi:10.3390/jcm9092729
- [3] Borron BM, Dougherty DD. Deep Brain Stimulation for Intractable Obsessive-Compulsive Disorder and Treatment-Resistant Depression. *Focus (Am Psychiatr Publ).* 2022;20(1):55-63. doi:10.1176/appi.focus.20210029
- [4] Pizzagalli DA, Roberts AC. Prefrontal cortex and depression [published correction appears in *Neuropsychopharmacology.* 2021 Aug 19;:]. *Neuropsychopharmacology.* 2022;47(1):225-246. doi:10.1038/s41386-021-01101-7
- [5] Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, et al. The Economic Burden of Adults with Major Depressive Disorder in the United States (2010 and 2018). *Pharmacoeconomics.* 2021;39(6):653-665. doi:10.1007/s40273-021-01019-4
- [6] Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:221-234. Published 2020 Jan 21. doi:10.2147/NDT.S198774
- [7] Depression in adults: treatment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); June 29, 2022.
- [8] Dobrek L, Głowacka K. Depression and Its Phytopharmacotherapy-A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4772. Published 2023 Mar 1. doi:10.3390/ijms24054772
- [9] Kolasa M, Faron-Górecka A. Preclinical models of treatment-resistant depression: challenges and perspectives. *Pharmacol Rep.* 2023 Dec;75(6):1326-1340. doi: 10.1007/s43440-023-00542-9. Epub 2023 Oct 26. PMID: 37882914; PMCID: PMC10661811
- [10] Riva-Posse P. Why is deep brain stimulation for treatment-resistant depression a needed treatment option?. *Braz J Psychiatry.* 2020;42(4):344-346. doi:10.1590/1516-4446-2020-0004
- [11] Sobstyl M, Kupryjaniuk A, Prokopienko M, Rylski M. Subcallosal Cingulate Cortex Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review. *Front Neurol.* 2022; 13:780481. Published 2022 Apr 1. doi:10.3389/fneur.2022.780481

- [12] Ruberto VL, Jha MK, Murrugh JW. Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant Depression. Pharmaceuticals (Basel). 2020 Jun 4;13(6):116. doi: 10.3390/ph13060116. PMID: 32512768; PMCID: PMC7345023
- [13] Baumann-Vogel H, Ineichen C, Stieglitz L, Kawohl W. Der Stellenwert der tiefen Hirnstimulation bei der schwer behandelbaren sowie therapierefraktären Depression [The Value of Deep Brain Stimulation in Difficult-To-Treat and Treatment-Refractory Depression]. Praxis (Bern 1994). 2023;112(7-8):413-418. doi:10.1024/1661-8157/a004047
- [14] Ramasubbu R, Lang S, Kiss ZHT. Dosing of Electrical Parameters in Deep Brain Stimulation (DBS) for Intractable Depression: A Review of Clinical Studies. Front Psychiatry. 2018;9:302. Published 2018 Jul 11. doi:10.3389/fpsyt.2018.00302
- [15] Visser-Vandewalle V. Netwerkmодulatie door diepe hersenstimulatie [Network modulation through deep brain stimulation]. Tijdschr Psychiatr. 2023;65(10):619-623.
- [16] Unadkat P, Quevedo J, Soares J, Fenoy A. Opportunities and challenges for the use of deep brain stimulation in the treatment of refractory major depression. Discov Ment Health. 2024;4(1):9. Published 2024 Mar 14. doi:10.1007/s44192-024-00062-9
- [17] Hitti FL, Yang AI, Cristancho MA, Baltuch GH. Deep Brain Stimulation Is Effective for Treatment-Resistant Depression: A Meta-Analysis and Meta-Regression. J Clin Med. 2020;9(9):2796. Published 2020 Aug 30. doi:10.3390/jcm9092796
- [8] Clair AH, Haynes W, Mallet L. Recent advances in deep brain stimulation in psychiatric disorders. F1000Res. 2018;7:F1000 Faculty Rev-699. Published 2018 Jun 5. doi:10.12688/f1000research.14187.1
- [19] Chandra V, Hilliard JD, Foote KD. Deep brain stimulation for the treatment of tremor. J Neurol Sci. 2022;435:120190. doi:10.1016/j.jns.2022.120190
- [20] Wickramasuriya DS, Amin MR, Faghih RT. Skin Conductance as a Viable Alternative for Closing the Deep Brain Stimulation Loop in Neuropsychiatric Disorders. Front Neurosci. 2019;13:780. Published 2019 Aug 7. doi:10.3389/fnins.2019.00780

- [21] Ranjan M, Ranjan N, Deogaonkar M, Rezai A. Deep Brain Stimulation for Refractory Depression, Obsessive-Compulsive Disorder and Addiction. *Neurol India*. 2020;68(Supplement):S282-S287. doi:10.4103/0028-3886.302459
- [22] Krauss JK, Lipsman N, Aziz T, et al. Technology of deep brain stimulation: current status and future directions. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(2):75-87. doi:10.1038/s41582-020-00426-z
- [23] Reddy A, Hosseini MR, Patel A, et al. Deep brain stimulation, lesioning, focused ultrasound: update on utility. *AIMS Neurosci*. 2023;10(2):87-108. Published 2023 Apr 26. doi:10.3934/Neuroscience.2023007
- [24] Figuee M, Riva-Posse P, Choi KS, Bederson L, Mayberg HS, Kopell BH. Deep Brain Stimulation for Depression. *Neurotherapeutics*. 2022;19(4):1229-1245. doi:10.1007/s13311-022-01270-3
- [25] Brazilian Neurosurgery Society, Bernardo WM, Cukiert A, Botelho RV. Deep brain stimulation - depression and obsessive-compulsive disorder. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2018;64(11):963-982. doi:10.1590/1806-9282.64.11.963
- [26] Dandekar MP, Diaz AP, Rahman Z, et al. A narrative review on invasive brain stimulation for treatment-resistant depression. *Braz J Psychiatry*. 2022;44(3):317-330. doi:10.1590/1516-4446-2021-1874
- [27] Teixeira SA, Moreira JLS, Sousa NRT, et al. Molecular basis and clinical perspectives of deep brain stimulation for major depressive disorder. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2022;42(4):683-685. doi:10.1177/0271678X221074279
- [28] Brown EC, Clark DL, Forkert ND, Molnar CP, Kiss ZHT, Ramasubbu R. Metabolic activity in subcallosal cingulate predicts response to deep brain stimulation for depression. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(10):1681-1688. doi:10.1038/s41386-020-0745-5
- [29] Giordano U, Mizera J, Žak E, et al. Surgical treatment methods in the course of psychiatric disorders: Deep brain stimulation-Novel insights and indications. *Indian J Psychiatry*. 2023;65(8):799-807. doi:10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry\_266\_23

- [30] Jung B, Yang C, Lee SH. Electroceutical and Bioelectric Therapy: Its Advantages and Limitations. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2023;21(1):19-31. doi:10.9758/cpn.2023.21.1.19
- [31] Cagnan H, Denison T, McIntyre C, Brown P. Emerging technologies for improved deep brain stimulation [published correction appears in *Nat Biotechnol*. 2019 Oct;37(10):1237]. *Nat Biotechnol*. 2019;37(9):1024-1033. doi:10.1038/s41587-019-0244-6
- [32] Drobisz D, Damborská A. Deep brain stimulation targets for treating depression. *Behav Brain Res*. 2019;359:266-273. doi:10.1016/j.bbr.2018.11.004
- [33] Scangos KW, Khambhati AN, Daly PM, et al. Closed-loop neuromodulation in an individual with treatment-resistant depression. *Nat Med*. 2021;27(10):1696-1700. doi:10.1038/s41591-021-01480-w
- [34] Frank AC, Scangos KW, Larson PS, Norbu T, Lee AT, Lee AM. Identification of a personalized intracranial biomarker of depression and response to DBS therapy. *Brain Stimul*. 2021;14(4):1002-1004. doi:10.1016/j.brs.2021.06.009
- [35] Parastarfeiza badi M, Sillitoe RV, Kouzani AZ. Multi-disease Deep Brain Stimulation. *IEEE Access*. 2020;8:216933-216947. doi:10.1109/access.2020.3041942
- [36] Groppa S, Gonzalez-Escamilla G, Tinkhauser G, et al. Perspectives of Implementation of Closed-Loop Deep Brain Stimulation: From Neurological to Psychiatric Disorders. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2024;102(1):40-54. doi:10.1159/000535114
- [37] Mirza KB, Golden CT, Nikolic K, Toumazou C. Closed-Loop Implantable Therapeutic Neuromodulation Systems Based on Neurochemical Monitoring. *Front Neurosci*. 2019;13:808. Published 2019 Aug 20. doi:10.3389/fnins.2019.00808
- [38] Price JB, Rusheen AE, Barath AS, et al. Clinical applications of neurochemical and electrophysiological measurements for closed-loop neurostimulation. *Neurosurg Focus*. 2020;49(1):E6. doi:10.3171/2020.4.FOCUS20167



- [39] Rojas Cabrera JM, Oesterle TS, Rusheen AE, et al. Techniques for Measurement of Serotonin: Implications in Neuropsychiatric Disorders and Advances in Absolute Value Recording Methods. *ACS Chem Neurosci.* 2023;14(24):4264-4273. doi:10.1021/acchemneuro.3c00618
- [40] Fang H, Yang Y. Predictive neuromodulation of cingulo-frontal neural dynamics in major depressive disorder using a brain-computer interface system: A simulation study. *Front Comput Neurosci.* 2023;17:1119685. Published 2023 Mar 6. doi:10.3389/fncom.2023.1119685

# NOWOCZESNE TECHNOLOGIE W LECZENIU DYSFUNKCJI MOTORYCZNYCH SPOWODOWANE URAZEM RDZENIA KRĘGOWEGO

**Joanna Bączyk, Ania Krakowczyk, Marta Tworuszka, Katarzyna Grudnik**

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii przy Katedrze Biofizyki w Zabrzu,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Uraz rdzenia kręgowego (SCI) to złożony stan neurologiczny, charakteryzujący się poważnymi zaburzeniami motorycznymi, czuciowymi i autonomicznymi. SCI obejmuje dwie fazy: pierwotną i wtórną. Pierwotna faza to natychmiastowy uraz mechaniczny, natomiast wtórna obejmuje kaskadę uszkodzeń wtórnych, które mogą trwać tygodniami i pogarszać stan pacjenta. SCI prowadzi do zaburzeń kontroli motorycznej i trudności funkcjonalnych, których stopień zależy od poziomu i zakresu uszkodzenia nerwu. Co roku na świecie od 250 000 do 500 000 osób doznaje urazu rdzenia kręgowego, a liczba ta stale rośnie. SCI znacząco wpływa na jakość życia pacjentów, ograniczając ich zdolność do wykonywania codziennych czynności. Wsparcie technologiczne, takie jak interfejsy mózg-komputer, interfejsy mózg-kręgosłup i wirtualna rzeczywistość, może znacząco poprawić skuteczność terapii rehabilitacyjnych u osób z zaburzeniami ruchu. BCI i BSI mają ogromny potencjał w przywracaniu funkcji osobom z niepełnosprawnościami, umożliwiając kontrolę nad urządzeniami zewnętrznymi, takimi jak wózki inwalidzkie, oraz przywracanie połączeń między mózgiem a rdzeniem kręgowym. Protezy neuromotoryczne, takie jak egzoszkielety kończyn górnych i dolnych, oraz miękkie rękawice robotyczne, znacząco poprawiają jakość życia pacjentów, ułatwiając im wykonywanie codziennych czynności. Terapia VR może skutecznie łagodzić ból neuropatyczny i poprawiać funkcje motoryczne, choć wymaga dalszych badań w celu jej optymalizacji. Dzięki tym zaawansowanym technologiom, osoby z SCI mogą zyskać większą niezależność i poprawić swoją jakość życia.

**Słowa kluczowe:** SCI, BCI, egzoszkielety, wirtualna rzeczywistość

**Abstract:** Spinal cord injury (SCI) is a complex neurological condition characterized by severe motor, sensory and autonomic disturbances. SCI involves two phases: primary and secondary. The primary phase is an immediate mechanical injury, while the secondary phase involves a cascade of secondary damage that can last for weeks and worsen the patient's condition. SCI leads to impaired motor control and functional difficulties, the degree of which depends on the level and extent of nerve damage. Between 250,000 and 500,000 people worldwide suffer a spinal cord injury each year, and the number is growing. SCI significantly affects patients' quality of life, limiting their ability to perform daily activities. Technological support, such as brain-computer interfaces, brain-spinal interfaces and virtual reality, can significantly improve the effectiveness of rehabilitation therapies for people with movement disorders. BCIs and BSIs have great potential for restoring function to people with disabilities, enabling control of external devices such as wheelchairs and restoring connections between the brain and spinal cord. Neuromotor prostheses, such as exoskeletons for the upper and lower limbs, and soft robotic gloves, significantly improve patients' quality of life, making it easier to perform daily activities. VR therapy can effectively relieve neuropathic pain and improve motor function, although it requires further research to optimize. With these advanced technologies, people with SCI can gain greater independence and improve their quality of life.

**Keywords:** SCI, BCI, exoskeletons, virtual reality

## WSTĘP

Uraz rdzenia kręgowego (SCI, ang. *spinal cord injury*) to złożony stan neurologiczny i patologiczny, który powoduje poważne zaburzenia motoryczne, czuciowe oraz autonomiczne. Jego patofizjologia obejmuje zarówno fazę ostrą, jak i przewlekłą, charakteryzującą się serią destrukcyjnych zdarzeń, takich jak niedokrwienie, stres oksydacyjny, procesy zapalne, szlaki apoptozy oraz dysfunkcje układu ruchu [1].

Fizjologia rdzenia kręgowego opiera się na skomplikowanych interakcjach między różnymi typami komórek, takimi jak astrocyty, neurony, mikroglej i oligodendrocyty. Po urazie kręgosłupa te złożone relacje międzykomórkowe zostają zakłócone, co prowadzi do upośledzenia regeneracji kręgosłupa [2]. Istnieją dwie główne fazy urazu rdzenia kręgowego (SCI): faza pierwotna i faza wtórna.

Pierwsza faza SCI, faza pierwotna jest spowodowana nagłym urazem kręgosłupa, prowadzącym do złamań i zwichnięć kręgów. W tej fazie dochodzi do zniszczenia tkanki nerwowej, przerwania aksonów, krwotoku i uszkodzenia błony gębowej. Po pierwotnym urazie rozpoczyna się kaskada zdarzeń związanych z uszkodzeniem wtórnym, które może trwać przez kilka tygodni. Objawy obejmują zwiększoną przepuszczalność komórek, apoptozę, niedokrwienie, obrzęk,

zapalenie, peroksydację lipidów, demielinizację, degenerację Wallera, powstawanie blizn włóknistych i cyst. Uszkodzenie wtórne, kolejna faza, powoduje dalsze uszkodzenia chemiczne i mechaniczne tkanki kręgosłupa, co prowadzi do nadmiernego pobudzenia neuronalnego i zwiększonego stężenia tlenu reaktywnego, co może prowadzić do zaburzeń neurologicznych. Przerwanie naczyń krwionośnych może powodować krwotok w tkankach kręgosłupa, co wywołuje uwalnianie cytokin zapalnych, takich jak interleukina (IL)-1a, IL-1b, IL-6 i czynnik martwicy nowotworu- alfa (TNF- $\alpha$ ) po 6–12 godzinach od urazu. [1]

Ocena ciężkości neurologicznej urazu rdzenia kręgowego powszechnie opiera się na Skali Upośledzenia Funkcji Rdzenia Kręgowego (AIS, ang. *American Spinal Injury Association Impairment Scale*), opracowanej przez Amerykańskie Stowarzyszenie Uszkodzeń Kręgosłupa. Skala służy do oceny funkcji motorycznych i sensorycznych, grupując pacjentów po urazie rdzenia kręgowego w pięciu kategoriach funkcjonalnych od A (brak obu funkcji, całkowite) do E (prawidłowe funkcjonowanie lub minimalny deficyt neurologiczny, stan prawidłowy) [3]. Istnieje, także skala klasyfikująca ból u pacjentów z SCI- Międzynarodowa Klasyfikacja Bólu Urazów Rdzenia Kręgowego (ISCIP, ang. *International Spinal Cord Injury Pain*), została opracowana, aby zapewnić ujednoczone podejście do oceny bólu SCI dla lekarzy i badaczy, co może ułatwić diagnozowanie i terapię [4].

Co roku na całym świecie od 250 000 do 500 000 osób doznaje urazu rdzenia kręgowego, a szacuje się, że od 2 do 3 milionów osób żyje z niepełnosprawnością związaną z tym schorzeniem [5]. W ciągu ostatnich 30 lat obserwuje się wzrost częstości występowania tego schorzenia na świecie z 236 do 1298 przypadków na milion populacji. [6]

SCI znacząco pogarsza jakość życia pacjentów poprzez złożoną korelację między ich dobrostanem fizycznym, a różnymi czynnikami psychospołecznymi oraz wpływami środowiskowymi [7]. SCI prowadzi do zaburzeń kontroli motorycznej oraz funkcjonalnych trudności, a ich stopień zależy od poziomu i stopnia uszkodzenia nerwu. Do zaburzeń motorycznych należy paraplegia (częściowa lub całkowita utrata funkcji kończyn dolnych) czy tetraplegia (częściowa lub całkowita utrata funkcji wszystkich czterech kończyn), trudności w manipulacji kończynami górnymi czy w komunikowaniu się, co może skutkować utratą zdolności do wykonywania codziennych czynności. W celu wspierania ludzi w odzyskiwaniu lub poprawie dysfunkcyjnej aktywności oraz jakości życia rozwijają się różnorodne zaawansowane technologie inteligentne, takie jak interfejs mózg-komputer (BCI, ang. *brain-computer interfaces*), interfejs mózg-kręgosłup (BSI, ang. *brain-spine interface*), rzeczywistość wirtualna (VR, ang. *virtual reality*) oraz

terapię wspomaganą robotami, mającą na celu poprawę oceny funkcjonalności oraz skuteczności terapii rehabilitacyjnych u pacjentów z zaburzeniami narządu ruchu [8,9,10].

## CZYM JEST INTERFEJS MÓZG- KOMPUTER?

BCI zapewniają bezpośrednie połączenie między sygnałami neuronowymi generowanymi w mózgu, a urządzeniami zewnętrznymi, bez konieczności przechodzenia przez obwodowy układ nerwowy [11,12]. Oznacza to, możliwość przywrócenia osobom niepełnosprawnym zdolność do interakcji z otoczeniem takich jak komunikację czy kontrolę wózka inwalidzkiego [12].

BCI składa się z takich elementów jak [13]: systemu akwizycji sygnału, który rejestruje, wzmacnia i cyfrowo przetwarza sygnały mózgowy; etapów wstępnego przetwarzania, które obejmują usuwanie szumów i artefaktów w celu poprawy stosunku sygnału do szumu; oraz etapów ekstrakcji i klasyfikacji cech, które ostatecznie przekształcają sygnały mózgowy w etykiety wysyłane do komputera jako informacje umożliwiające kontrolę, zarówno jawną, jak i ukrytą [14].

Wszystkie implementacje BCI korzystają z tych samych podstawowych komponentów, ale różnią się znacznie pod względem złożoności technologii pozyskiwania sygnałów mózgowych, podstawowego trybu działania (opartego na wskazówkach, synchronicznego lub asynchronicznego) oraz leżących u podstaw mechanizmów fizjologicznych [15].

Do sterowania systemem BCI można wykorzystać dowolny rodzaj sygnału mózgowego. Najczęściej badanymi sygnałami są sygnały elektryczne wytwarzane głównie przez postsynaptyczne zmiany polaryzacji błony neuronalnej, które zachodzą w wyniku aktywacji kanałów bramkowanych napięciem lub jonami [16]. Do nieinwazyjnych metod odbierania sygnałów można wykorzystać takie techniki rejestracji, jak potencjały elektryczne (elektroencefalografia-EEG- rejestrowane na skórze głowy), pola magnetyczne (fMRI - funkcjonalny rezonans magnetyczny, MEG- magnetoencefalografia) czy zmiany hemodynamiczne (spektroskopia bliska podczerwieni- NIRS, ang. *near-infrared spectroscopy*) [17,18]. Inwazyjne metody obejmują elektrokortykografię (ECoG, ang. *electrocorticography*), która rejestruje sygnał z aksonów poprzez stosowanie regularnych siatek elektrod na powierzchni kory lub zewnątrzoponowo oraz układy mikroelektrody wewnętrzkorowej (ICMA, ang. *intracortical microelectrode*) [19,20]. Obecnie nieinwazyjne metody, takie jak EEG i obrazowanie funkcjonalne mózgu, są coraz częściej stosowane do wdrażania BCI ze względu na bezpieczeństwo i aspekty etyczne

[20]. BCI bazujące na sygnałach rejestrowanych na powierzchni skóry głowy są bardziej popularne ze względu na łatwość użycia, bezpieczeństwo oraz przystępność finansową. Jednakże metoda ta ma swoje ograniczenia, takie jak znaczne osłabienie sygnałów podczas przechodzenia przez oponę twardą, czaszkę i skórę, co może skutkować utratą istotnych danych. Pomimo tych problemów, pozostaje jedną z najczęściej stosowanych metod [16,20].

### **Wykorzystanie interfejsu mózg-komputer w leczeniu SCI**

Wózki inwalidzkie kontrolowane za pomocą mózgu (BCW, ang. *brain-controlled wheelchairs*) to obiecujące zastosowanie nieinwazyjnej technologii BCI. W BCW zastosowano EEG na skórę głowy gdzie odczytywano potencjał P300, który występuje jako odpowiedź na dany bodziec, w tym wypadku ekran komputera zamocowany na wózku. [21,22] Dodatkowo zastosowano moduł automatycznej nawigacji, moduł widzenia komputerowego (CV, ang. *computer vision*) oraz zamontowano ramię robota. CV stale wyczuwa zmieniające się otoczenie, użytkownik wydaje polecenia za pośrednictwem BCI, a moduł nawigacyjny kieruje wózek we wskazane miejsce. Użytkownicy mogą wybrać cel w interfejsie, następnie wózek autonomicznie nawiguje do niego i chwyta go swoim ramieniem robota. Eliminuje to potrzebę ręcznego poruszania się wózkiem inwalidzkim, zwiększając efektywność interakcji i zmniejszając obciążenie psychiczne [22].

NIRS to optyczna metoda wykorzystująca zmiany wchłaniania i rozpraszania światła w zależności od stężenia tlenu, która została opracowana do oceny pojemności mitochondrialnej przez analizę tempa odzyskiwania zużycia tlenu po wysiłku, często z zastosowaniem wielu okluzji tętnic [23]. Pojemność mitochondrialna to ważny wskaźnik zdrowia w różnych grupach klinicznych. Dysfunkcja mitochondriów może prowadzić do problemów z produkcją energii i wpływać negatywnie na równowagę komórkową oraz przyczyniać się do śmierci komórkowej. Jest to szczególnie widoczne w procesie starzenia się i w przypadku urazów neurologicznych, w tym urazu rdzenia kręgowego (SCI) [24]. NIRS jest przydatną, nieinwazyjną metodą monitorowania hemodynamiki tkanek rdzenia kręgowego i ich dotlenienia śródoperacyjnie, jak i pooperacyjnie. Jest przenośny, łatwy w obsłudze i stosunkowo niedrogi oraz zapewnia bezpośrednio i czasowe informacje o stanie tkanek w sposób nieinwazyjny, co czyni go przydatnym narzędziem diagnostycznym i monitorującym. Dzięki wysokiej rozdzielczości czasowej umożliwia monitorowanie w czasie rzeczywistym, co pozwala szybko reagować na zmiany hemodynamiczne i jest kluczowe podczas okresu wysokiego ryzyka

po urazie w celu optymalizacji zarządzania hemodynamicznego i poprawy wyników neurologicznych. Nie wymaga skomplikowanej komputeryzacji danych, co odróżnia go od innych technik [25]. Niestety, w przypadku populacji osób z urazem rdzenia kręgowego, zmienność czynników fizjologicznych, takich jak grubość tkanki tłuszczowej, zanik mięśni czy skurcze mięśni oraz ograniczenia metodologiczne, mogą kwestionować skuteczność stosowania NIRS w tym schorzeniu [24].

Mimo częstszego zastosowania metod nieinwazyjnych występują badania na pojedynczych pacjentach, którym wszczepiono ECoG. Wang i wsp. opisali u pacjenta z uszkodzeniem rdzenia kręgowego w szyjnym odcinku kręgosłupa, umiejętność precyzyjnej kontroli inicjacji kroku za pomocą zrobotyzowanego egzoszkieletu. Zastosowano sygnał sterujący, który pierwotnie był używany do kontroli kończyn górnych, osoba wyobrażała sobie ruchy tej części ciała, aby zainicjować kroki kończyn dolnych. To wszechstronne wykorzystanie tego samego sygnału do sterowania różnymi kończynami jest istotną cechą dla użytkowników BCI [26]. Z kolei Cajigas i wsp. u pacjenta z tetraplegią spowodowaną przez całkowite uszkodzenie rdzenia kręgowego na poziomie C4, przed implantacją zastosowali nieinwazyjną metodę wspomnianą wyżej, fMRI. Podczas sesji pacjent oglądał filmy prezentujące ruchy dłoni i ramion, próbując jednocześnie wykonać te same ruchy w celu zlokalizowania lewej kory czuciowo-ruchowej i odpowiedniego umieszczenia siatki. Ważne w tym badaniu było to, że pacjent z tetraplegią niedługo po wszczepieniu urządzenia był w stanie osiągnąć kontrolę nad BCI [27]. Przeprowadzenie dłuższych badań z większą liczbą uczestników ułatwi przeniesienie tej inwazyjnej metody do zastosowań klinicznych [26].

Potencjalni użytkownicy BCI i ich opiekunowie podkreślili, że mobilność, łatwe konfiguracje systemu oraz zredukowane czasy konfiguracji są kluczowymi elementami wdrażania systemu BCI [28]. Właśnie dlatego powstał domowy system BCI, który składał się z minikomputera zamontowanego na wózku inwalidzkim podmiotu, telefonu komórkowego podmiotu, urządzenia do akwizycji sygnału neuronowego (w postaci elektrod wszczepianych na powierzchnię podtwardówkową czuciowo-ruchowego obszaru kory mózgu, generatora wszczepianego poniżej lewego obojczyk i zewnętrznego odbiornika telemetrycznego) i efektora końcowego. Smartfon pełnił funkcję interfejsu użytkownika systemu (zainstalowana jest aplikacja GUI), komputer koordynował rejestrację, przetwarzanie i transmisję danych między urządzeniem akwizycyjnym sygnału a efekto-rem końcowym [29]. Jak każda metoda ta, także ma swoje ograniczenia takie jak korzystanie z aplikacji jest wskazane dla bardziej zręcznych użytkowników,

ale planowane jest dodanie takich funkcji jak aktywacja głosowa czy kontrola wzroku, aby poprawić dostępność dla osób z różnymi niepełnosprawnościami, korzystanie z telemeteru nie jest w pełni bezprzewodowe, a implementacja jest ograniczona do jednego użytkownika i trudna do uogólnienia, ale wykorzystanie desynchronizacji związanej ze zdarzeniami jako metody klasyfikacji obrazów motorycznych jest dobrze udokumentowane i może być stosowane w innych implementacjach BCI [30,31]. Dalszy rozwój tych systemów może zwiększyć niezależność osób z paralizem poprzez zapewnienie bardziej dostępnych opcji wsparcia i rehabilitacji [29].

## WYKORZYSTANIE INTERFEJSU MÓZG-KRĘGOSŁUP W LECZENIU SCI

BSI mają na celu przywrócenie funkcjonalnych połączeń między mózgiem a rdzeniem kręgowym [32]. Początkowo przeprowadzano badania na sparaliżowanych szczurach przy użyciu zewnątrzoponowej stymulacji elektrycznej (EES, ang. *epidural electrical stimulation*), polegające na stymulacji w segmentach lędźwiowych, która skutecznie ożywiła ich ruch adaptacyjny [33]. Wykazano także skuteczność u osób z paraplegią przez aktywację obwodów lędźwiowych, a wcześniejsze badania na tej samej grupie wykazały, że skierowana stymulacja elektryczna w określone obszary rdzenia kręgowego poprawia kontrolę nad poszczególnymi mięśniami nóg, ale było to niewystarczające ponieważ metoda wykazywała ograniczoną elastyczność w reakcji na zmiany terenu i zamierzone ruchy [34].

Capogrosso i wsp. przeprowadzili badanie najpierw na zdrowych, a następnie na sparaliżowanych małpach Rh (*Macaca mulatta*), gdzie połączyli aktywność kory ruchowej nóg z zewnętrzną stymulacją elektryczną, tworząc BSI poprawiający chodzenie po urazie rdzenia kręgowego. Interfejs szybko przywrócił chodzenie w sparaliżowanej nodze małpy bez wcześniejszego treningu. Wykorzystane części są zatwierdzone do badań na ludziach, co otwiera drogę do podobnych badań u pacjentów z urazem rdzenia kręgowego [35].

Najnowszą innowacyjną metodą jest opisaną i zastosowaną przez Loarche i wsp. jest BSI obejmująca cyfrowy most przywracający komunikację między mózgiem a rdzeniem kręgowym, pozwalający osobie z przewlekłą tetraplegią chodzenie i stanie. Interfejs składa się głównie z dwóch implantów korowych (64 elektrody, które zaimplementowano zewnątrzoponowo nad korą somatotoryczną, aby rejestrować sygnały ECoG), jednostki przetwarzającej (prognozuje zamiary ruchowe, przekłada je na modulację programów stymulacji elektrycznej



zewnątrzooponowej skierowanych na sfery wejścia korzenia grzbietowego rdzenia lędźwiowo-krzyżowego) oraz wszczepialnego generatora impulsów (do, którego są przekazywane stymulacje, połączony z wiośłem o 16 elektrodach). Przekłada on sygnały mózgowy na regulację elektrycznej stymulacji zewnątrzooponowej, umożliwiając aktywację mięśni w kończynach dolnych, ułatwiając powrót do zdrowia w pozycji stojącej i chodzeniu po paraliżu rdzenia kręgowego [36]. Konstruując to BSI zakładali możliwość kontrolowania czasu i amplitudy aktywności mięśni, przywracając naturalną i adaptacyjną kontrolę nad stanem i chodzeniem u osób z paralizem spowodowanym SCI [37]. Udało się przywrócić naturalne panowanie nad ruchami kończyn dolnych, aby stać i poruszać się po skomplikowanych terenach oraz przy dodatkowej neurorehabilitacji uzyskana poprawa neurologiczna utrzymywała się nawet po wyłączeniu mostu. Działanie urządzenia została potwierdzona tylko dla jednej osoby z poważnym, ale częściowym uszkodzeniem rdzenia kręgowego, więc nie wiadomo jak zadziała przy rozleglejszych uszkodzeniach rdzenia kręgowego. Mimo to, możliwe jest zastosowanie tego rozwiązania w szerszej grupie pacjentów z paralizem, ponieważ zasady fizjologiczne podstawowej stymulacji elektrycznej rdzenia kręgowego zostały potwierdzone u dziewięciu z dziewięciu pacjentów z różnym stopniem urazów [38]. Kolejnym argumentem jest fakt, że zostały opracowane procedury, które ułatwiły szybką i stabilną kalibrację połączenia między aktywnością mózgu a programami stymulacji, co pozwoliło pacjentowi na samodzielne korzystanie z BSI w domu. Ostatnim punktem jest to, że zaobserwowano analogiczną stabilność i wydajność tego systemu u dwóch kolejnych pacjentów z tetraplegią [39]. Most cyfrowy prawdopodobnie spowodował restrukturyzację szlaków neuronalnych, prowadząc do ich dodatkowej regeneracji. Poszerzenie tej koncepcji na szyjny rdzeń kręgowy może przywrócić ruchy ramion i dłoni po urazie. Aby zwiększyć skalę, potrzebny jest postęp w miniaturyzacji urządzeń i szybkości transmisji danych. Pomimo wyzwań, ten cyfrowy most zapowiada nową epokę w terapii zaburzeń motorycznych związanych z chorobami neurologicznymi [36].

## WYKORZYSTANIE PROTETYCZNYCH URZĄDZEŃ W LECZENIU SCI

Protezy neuromotoryczne (NMP, ang. *neuromotor prostheses*), dążą do przywrócenia utraconych funkcji motorycznych u pacjentów z paralizem przez przesyłanie sygnałów związanych z ruchem z mózgu do urządzeń zewnętrznych. Wyniki pilotażowego badania NMP u pacjenta z tetraplegią są obiecujące. Aktywność

neuronów w korze ruchowej reaguje na zamierzone ruchy dłoni nawet po wielu latach od urazu, co pozwala na kontrolę urządzeń. Uczestnik może manipulować protezą ręki i wykonywać podstawowe zadania za pomocą ramienia robota. To sugeruje, że NMP korzystające z aktywności neuronów mogą przywrócić niezależność u osób sparaliżowanych [40].

Trening robotyczny wyróżnia się jako innowacyjne i niezawodne podejście, wykazujące znaczny potencjał poprawy regeneracji funkcjonalnej, oceny sprawności motorycznej i śledzenia zmian porehabilitacyjnych. W badaniu przeprowadzonym przez Cortes i wsp. oceniano skutki 6-tygodniowego treningu kończyn górnych z udziałem robota na sprawność motoryczną pacjentów z przewlekłym uszkodzeniem rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym. Trening skutkowało zauważalną poprawą w płynności ruchu ramion i celności, bez poprawy siły mięśni. Czynniki mogące przyczynić się do tego progresu to zmiany neuroplastyczne i zmniejszona spastyczność, mimo braku istotnych zmian pobudliwości kory motorycznej [41,42]. Ćwiczenia przy trzymaniu się harmonogramu były dobrze tolerowane i nie spowodowały skutków ubocznych. Przyszłe badania powinny obejmować większą grupę osób, badanie kontrolne, wydłużone okresy treningowe, alternatywne terapie oraz uwzględniać uzupełniające oceny w kontekście długoterminowych korzyści funkcjonalnych. Uzasadnione są także dalsze badania dotyczące optymalnego czasu, intensywności i charakterystyki pacjenta, aby zmaksymalizować korzyści ze szkolenia z użyciem robotów [42].

Egzoszkielety to urządzenia zaprojektowane tak, aby dopasowywały się do określonych stawów i zapewniały im wsparcie, podczas gdy zrobotyzowane efekторы końcowe stykają się z użytkownikami w dystalnej części kończyny [43]. Wśród najnowszych dostępnych na rynku egzoszkieleatów kończyn dolnych posiadających certyfikat Agencji Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) i dostosowanych do osób z urazem rdzenia kręgowego, wyróżniamy trzy egzoszkieleaty [44,45]. Egzoszkieleat Indego firmy Parker Hannifin ma konstrukcję modułową składającą się z miednicy, dwóch górnych i dwóch dolnych nóg. Oferuje cztery aktywne stopnie swobody do zginania/prostowania bioder i kolan oraz dwie regulowane ortezy stawu skokowego. Wyposażony we wbudowane czujniki egzoszkieleat monitoruje postawę i nachylenie użytkownika, a interakcja z zewnętrznym tabletem poprzez Bluetooth ułatwia kontrolę i zarządzanie danymi [46]. Egzoszkieleat EksoNR, posiada cztery aktywne stopnie swobody do zginania/prostowania bioder i kolan. Zapewnia częściową lub pełną pomoc w chodzeniu i monitoruje ruchy nóg w celu adaptacyjnego treningu chodu, ale wymagane jest użycie kul. Egzoszkieleat ReWalk od firmy Argo jest

wyposażony w pasywne, sprężynowe kostki i cztery aktywne DOF w biodrach i kolanach do zginania/prostowania. Urządzenie umożliwia siedzenie, stanie, chodzenie i obracanie się. Podczas chodzenia, użytkownicy przenoszą ciężar ciała do przodu, co uruchamia czujnik pochylenia umieszczony w pasie piersiowym. Użycie tego egzoszkieletu wymaga pomocy do chodzenia [47].

Istnieją, także egzoszkielety kończyn górnych, których obecnie na rynku jest sześc, ale nie wszystkie są albo mogą być wykorzystywane w SCI [50]. Jednym z używanych w tym schorzeniu urządzeń jest HERO (ang. *Hand Extension Robot Orthosis Grip Glove*). Jest to zasilany przez baterie egzoszkielec ręki zamontowany na tekstylnej ortezie nadgarstka. Zawiera istotne elementy takie, jak mikrokontroler, inercyjna jednostka pomiarowa (IMU), przycisk sterujący otwieraniem i zamykaniem oraz siłowniki [48,49]. Siłowniki grzbietowe wspomagają wyprost i odwodzenie kciuka, natomiast siłowniki dłoniowe pomagają w zgięciu i ruchu przeciwnym kciuka. Otwarta konstrukcja dłoni ułatwia noszenie egzoszkieletu, a jego wspomaganie można aktywować za pomocą przycisku lub ruchu ramienia wykrytego przez przyspieszenie IMU. Badanie przeprowadzone przez Yurkewi'a i wsp. wykazało, że włączenie HERO do programów rehabilitacji w klinice i w domu jest wykonalne i może zapewnić większą niezależność w codziennych czynnościach oraz większy dostęp do rehabilitacji. Przyszłe badania powinny skupiać się na większych próbach, dłuższych czasach trwania terapii i opiniach użytkowników, aby uogólnić ustalenia i usunąć bariery użyteczności [49]. Kolejnym przykładem są jednostronne egzoszkielety kończyn górnych Armeo firmy Hocoma AG, przeznaczone do łącznej rehabilitacji dłoni i ramion. Istnieją modele urządzeń dedykowane dla osób z poważniejszymi, jak i mniejszymi upośledzeniami. Dwa badania potwierdzają skuteczność systemu Armeo w rehabilitacji urazów rdzenia kręgowego (SCI) [50]. Rudhe i wsp. udowodnili, że Armeo Spring jest niezawodnym narzędziem do oceny ruchu i monitorowania postępów w ramach Pomiaru Niezależności Rdzenia Kręgowego w wersji III (SCIM III) [51]. Zariffa i zespół wykazali przydatność Armeo Spring w ocenie funkcji klinicznych bez potrzeby stosowania dedykowanych narzędzi oceny [52]. Należy jednak pamiętać, że są to badania wstępne i potrzebne są dalsze prace, aby potwierdzić pełną skuteczność urządzeń [50]. Trzecim wymienionym egzoszkieletem będzie InMotion (Bionik Laboratories Corp., Toronto, Kanada). Ten szeroko stosowany robot rehabilitacyjny kończyny górnej jest przeznaczony do intensywnej, powtarzalnej terapii u dorosłych i starszych dzieci. Może wspomagać zarówno ruchy inicjowane przez użytkownika, jak i działać niezależnie. Istnieją dwa warianty tego urządzenia, ale tylko jeden – InMotion Wrist – jest

przeznaczony dla pacjentów z SCI. Może działać samodzielnie lub z funkcją ARM i zawiera interaktywne gry, które zwiększają skuteczność terapii i zaangażowanie użytkownika. Chociaż badania nad jego zastosowaniem w neurorehabilitacji po SCI są ograniczone, badanie Cortesa i wsp. wykazały znaczną poprawę celu i płynności ruchu po 6-tygodniowym schemacie treningowym, chociaż nie odnotowano żadnych znaczących zmian w sile, bólu ani spastyczności [50,53]. Ostatnim wymienionym egzozszkieletem kończyny górnej jest Hand of Hope (HoH) (Rehab-Robotics Company Ltd., Hongkong, Chiny). Jest to urządzenie do rehabilitacji nerwowo-mięśniowej, zaprojektowane w celu wspomagania powrotu do sprawności ruchowej dłoni. Użytkownicy przypinają rękę i przedramię do urządzenia, które wykorzystuje czujniki elektromiograficzne do kontrolowania ruchów dłoni. Obejmuje visual biofeedback w celu wyświetlenia siły aktywacji mięśni. Jest przeznaczony przede wszystkim dla dorosłych, ale mogą z niego korzystać, także dzieci o dłoniach odpowiedniej wielkości. HoH pomaga w różnych ruchach dłoni, takich jak zamykanie i otwieranie dłoni oraz poruszanie pojedynczymi palcami. Chociaż HoH jest stosowany głównie u pacjentów po udarze, może być także stosowany na populacji osób z tetraplegią w przebiegu SCI [50,54].

Robotyka miękka (ang. *Soft robotics*), łącząca tradycyjną robotykę z miękkimi materiałami, reprezentuje nową klasę aktywnych urządzeń wspomagających. Te urządzenia usprawniają interakcję człowiek-robot dzięki elastycznym i lekkim konstrukcjom. Celem badania przeprowadzonego przez Cappello i wsp. było wykazanie, że miękkie rękawice robotyczne wykonane z tkaniny mogą skutecznie pomóc osobom z urazami rdzenia kręgowego w posługiwaniu się przedmiotami codziennego użytku. Wpływ rękawic robotycznych na funkcję dłoni oceniano u uczestników SCI za pomocą testu funkcji dłoni Toronto Rehabilitation Institute (TRI-HFT). Uczestnicy noszący rękawice uzyskali znacząco lepsze wyniki niż osoby bez niej, co wskazuje na znaczną poprawę funkcji dłoni. Uczestnicy z niskimi wynikami wyjściowymi, szczególnie z urazami C4-C5, odnotowali poprawę o ponad 50%. Osoby z urazami niższego stopnia (C6-C7) również odniosły korzyści, pomimo wysokich wyjściowych wyników. Rękawica zapewniała najbardziej konsekwentną pomoc podczas zadań związanych z jednolitymi przedmiotami, ale miała problemy z precyzyjnym chwytem. Noszenie rękawicy zwiększa siłę chwytu, umożliwiając pacjentom podnoszenie większej liczby przedmiotów codziennego użytku, co przekłada się na większą niezależność. Uczestnicy docenili wygodę, lekką konstrukcję i minimalną uciążliwość rękawicy, sugerując jednocześnie ulepszenia, takie jak cichsza pompa powietrza i łatwiejsze zakładanie

[55]. Lekka konstrukcja rękawicy zapewnia znaczną przewagę, a reszta wyników jest porównywalna z innymi rękawicami wspomagającymi [56]. Przyszłe ulepszenia obejmują lepszą konstrukcję siłownika, integrację czujników zapewniających informację zwrotną oraz optymalizację skrzynki sterującej. Badania będą skupiać się na poprawie użyteczności, integracji sterowania i testach domowych, aby zapewnić skuteczność i akceptację rękawicy [55].

## WYKORZYSTANIE WIRTUALNEJ RZECZYWISTOŚCI W LECZENIU SCI

Rzeczywistość wirtualna to innowacyjne narzędzie wykorzystywane w rehabilitacji neurologicznej pacjentów po SCI, mające na celu poprawę równowagi, mobilności i funkcji motorycznych [58]. Technologia VR umożliwia użytkownikom interakcję ze środowiskiem wirtualnym za pomocą komputera. Istnieją dwie główne wersje VR: immersyjna, która całkowicie absorbuje zmysły użytkownika za pomocą wyświetlacza przymocowanego do głowy, oraz nieimmersyjna, która zachowuje pewne połączenia sensoryczne ze światem rzeczywistym [58].

W przeprowadzonych badaniach skupiono się na bólu neuropatycznym, zdefiniowanym jako „ból spowodowany zmianą lub chorobą somatosensorycznego układu nerwowego” [59]. Ten rodzaj bólu dotyka około 53% pacjentów z SCI [60] i zwykle rozwija się w ciągu pierwszego roku po urazie i często staje się przewlekły. Leczenie bólu neuropatycznego po SCI jest trudne z powodu ograniczonej skuteczności dostępnych opcji przez częste niezidentyfikowalne przyczyny bólu i oporności pacjentów na leki, ale terapia VR oferuje nieinwazyjną, nefarmakologiczną alternatywę z minimalnymi skutkami ubocznymi. W tym badaniu zastosowano metody na wykorzystanie VR w leczeniu bólu neuropatycznego takie, jak: wirtualny spacer, wirtualny spacer z przeczaszkową stymulacją prądem stałym (tDCS ang. *transcranial Direct Current Stimulation*), system terapii rozszerzonej VR do treningu kończyn dolnych, wirtualna iluzja nóg (VLI, ang. *virtual leg illusion*), hipnozę w wirtualnej rzeczywistości (VRH, ang. *virtual reality hypnosis*) [58].

Przytoczone badania dotyczące wirtualnego chodzenia w leczeniu bólu neuropatycznego u pacjentów po urazie rdzenia kręgowego wykazały zmniejszoną intensywność bólu. Czas trwania ulgi wahał się od/do trzech miesięcy po leczeniu, co mogło być spowodowane zastosowaniem różnych protokołów. Na wyniki miały wpływ także, różne dane demograficzne pacjentów, liczba sesji (sugerując zależność dawka-odpowiedź), zastosowanie różnych protokołów, w tym innych

metod VR oraz różne zaawansowanie ciężkości upośledzenia rdzenia kręgowego według skali AIS. Długoterminowe skutki zaobserwowano u pacjentów, u których czas od urazu był dłuższy, co sugeruje ewolucję mechanizmów bólu. Częściowy SCI (AIS B) wykazał bardziej znaczącą redukcję bólu niż całkowity SCI (AIS A), a pacjenci z urazami lędźwiowymi wydawali się bardziej korzystać z wirtualnego chodzenia ze względu na iluzję ruchu kończyn dolnych. Konieczne są dalsze badania, aby zrozumieć, w jaki sposób wirtualne chodzenie wpływa na różne lokalizacje i cechy bólu, ale ogólnie rzecz biorąc, więcej sesji, klasyfikacja SCI, poziom urazu i czas od urazu są kluczowymi czynnikami wpływającymi na skuteczność terapii VR [58].

Dowody wskazują, że połączenie wirtualnego chodzenia z tDCS skutecznie zmniejsza ból neuropatyczny, wykazując efekt synergistyczny [58]. Wykazano, że większe korzyści mają pacjenci z częściowym SCI, niż całkowitym [61]. Dokładne mechanizmy są niejasne, ale wirtualne chodzenie zwiększa pobudliwość korowo-rdzeniową i zmniejsza hamowanie wewnątrzkorowe, podczas gdy tDCS zwiększa pobudliwość korową, co potencjalnie wyjaśnia efekt synergistyczny. Jedynym badaniem w którym nie stwierdzono istotnej redukcji bólu, było badanie przeprowadzane przez Soler i wsp., w którym jako jedyni zastosowali immersyjny protokół VR z kontrolowanym przez pacjenta ruchem awatara, jednakże mała wielkość próby, starsza populacja i mniejsza liczba sesji w tym badaniu mogą wyjaśniać brak znaczących wyników [58,62]. Połączenie wirtualnego chodzenia i tDCS może znacznie zmniejszyć intensywność bólu, potencjalnie oferując trwałe korzyści i większą redukcję bólu niż samo wirtualne chodzenie. Potrzebne są dalsze badania, aby porównać wpływ różnych metod VR na ból SCI [58].

System treningu kończyn dolnych wzmocniony technologią VR zapewnił trwałą ulgę w bólu, zwłaszcza u osób po niepełnym urazie ruchowym (AIS C lub D). System ten jest obiecujący ze względu na jego skuteczność w leczeniu schorzeń takich jak PLP i złożony zespół bólu regionalnego, potencjalnie działając na nieadaptacyjne zmiany neuroplastyczne [58, 63].

Zastosowanie VLI w badaniu Pozega i wsp. potwierdza zdolność VR do modyfikowania własności ciała i percepcji bólu, podkreślając iluzję wzrokowo-taktyczną opartą na VR jako skuteczną metodę redukcji bólu u pacjentów z urazem mózgu [58, 64].

Terapia hipnotyczna, szeroko stosowana w leczeniu bólu, daje lepsze rezultaty w połączeniu z VR, zapewniając dłuższą ulgę w bólu po sesji w porównaniu z samą hipnozą. VRH wymaga mniejszego wysiłku, aby wywołać hipnozę, co prowadzi do lepszej redukcji bólu, nawet u osób z niskimi wynikami podatności

na hipnozę. Pomimo ograniczonej jakości dowodów, VR jest obiecująca we wzmacnianiu terapii hipnozą w leczeniu bólu [65].

Badanie De Miguel-Rubio i wsp. miało ocenić skuteczność systemów VR w poprawie równowagi u osób z urazem rdzenia kręgowego w porównaniu z konwencjonalną fizjoterapią (CPT, ang. *conventional physical therapy*). Wszystkie ujęte badania wykazały znaczną poprawę równowagi dzięki interwencjom VR w porównaniu z CPT, a te wnioski pokrywają się z wcześniejszymi badaniami wskazującymi na potencjał terapii VR w poprawie mobilności i odzyskaniu równowagi u pacjentów z urazem rdzenia kręgowego. Istnieją jednak rozbieżności z wcześniejszymi metaanalizami dotyczącymi wpływu VR na wydajność funkcjonalną, ale trzeba zauważyć, że badania zgłaszające poprawę równowagi wykazały również lepszą wydajność funkcjonalną, co sugeruje pozytywną korelację. Pomimo różnorodności urządzeń VR i charakterystyki uczestników, pozytywne wyniki wspierają integrację VR z praktyką neurorehabilitacji w celu zwiększenia motywacji pacjentów, przestrzegania zasad leczenia i zaangażowania w bezpieczne środowisko. Ograniczenia obejmują małe rozmiary prób, niejednorodność protokołów oraz potrzebę randomizowanych, kontrolowanych badań z większymi próbami i standaryzowanymi protokołami VR w celu dalszej walidacji tych wyników i optymalizacji skuteczności terapii VR w rehabilitacji SCI.

Aby lepiej zrozumieć rolę VR w rehabilitacji neurologicznej pacjentów z urazem rdzenia kręgowego, zaleca się dalsze wysokiej jakości randomizowane badania kliniczne z większymi próbami i standaryzowanymi protokołami interwencji VR [66].

## WNIOSKI

Urazy rdzenia kręgowego stanowią poważny problem zdrowotny, prowadzący do znacznego pogorszenia jakości życia pacjentów. W celu poprawy rehabilitacji pacjentów z SCI, rozwijane są zaawansowane technologie, takie jak interfejsy mózg-komputer, interfejs mózg-kręgosłup, rzeczywistość wirtualna oraz terapie wspomagane robotami. Te innowacyjne podejścia mają na celu poprawę oceny funkcjonalnej i skuteczności terapii rehabilitacyjnych.

Interfejsy mózg-komputer umożliwiają osobom niepełnosprawnym kontrolę urządzeń za pomocą sygnałów neuronowych, co może znacząco zwiększyć ich niezależność. W perspektywie przyszłości, integracja technologii BCI z interfejsami głosowymi i kontrolą wzroku może jeszcze bardziej rozszerzyć zakres ich zastosowania, jednak wymaga to dalszych badań klinicznych.

Ponadto, interfejs mózg-kręgosłup (BSI), protezy neuromotoryczne (NMP), egzoszkielety, robotyka miękka oraz rzeczywistość wirtualna (VR) stanowią kolejne obiecujące metody wspomagające rehabilitację pacjentów z urazami rdzenia kręgowego, jednak ich skuteczność, także wymaga dalszych badań i optymalizacji protokołów terapeutycznych.

## REFERENCJE

- [1] Anjum, A., Yazid, M. D., Fauzi Daud, M., Idris, J., Ng, A. M. H., Selvi Naicker, A., Ismail, O. H. R., Athi Kumar, R. K., & Lokanathan, Y. (2020). Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7533. <https://doi.org/10.3390/ijms21207533>
- [2] O'Shea, T. M., Burda, J. E., & Sofroniew, M. V. (2017). Cell biology of spinal cord injury and repair. *Journal of Clinical Investigation*, 127(9), 3259–3270. <https://doi.org/10.1172/jci90608>
- [3] De Miguel-Rubio, A., Gallego-Aguayo, I., De Miguel-Rubio, M. D., Arias-Avila, M., Lucena-Anton, D., & Alba-Rueda, A. (2023). Effectiveness of the Combined Use of a Brain–Machine Interface System and Virtual Reality as a Therapeutic Approach in Patients with Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Healthcare*, 11(24), 3189. <https://doi.org/10.3390/healthcare11243189>
- [4] Bryce, T. N., Biering-Sørensen, F., Finnerup, N. B., Cardenas, D. D., Defrin, R., Lundberg, T., Norrbrink, C., Richards, J. S., Siddall, P., Stripling, T., Treede, R.-D., Waxman, S. G., Widerström-Noga, E., Yezierski, R. P., & Dijkers, M. (2011). International Spinal Cord Injury Pain Classification: part I. Background and description. *Spinal Cord*, 50(6), 413–417. <https://doi.org/10.1038/sc.2011.156>
- [5] Hashimoto, S., Nagoshi, N., Nakamura, M., & Okano, H. (2023). Regenerative medicine strategies for chronic complete spinal cord injury. *Neural Regeneration Research*, 19(4), 818–824. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.382230>
- [6] Khorasanizadeh, M.; Youseffard, M.; Eskian, M.; Lu, Y.; Chalangari, M.; Harrop, J.S.; Rahimi-Movaghar, V. Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurosurg.* 2019, 30, 683–699.



- [7] Chen, M., Chen, Z., Xiao, X., Zhou, L., Fu, R., Jiang, X., Pang, M., & Xia, J. (2022). Corticospinal circuit neuroplasticity may involve silent synapses: implications for functional recovery facilitated by neuromodulation after spinal cord injury. *IBRO Neuroscience Reports*. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.08.005>
- [8] Cortes, M., Elder, J., Rykman, A., Murray, L., Avedissian, M., Stampas, A., Thickbroom, G. W., Pascual-Leone, A., Krebs, H. I., Valls-Sole, J., & Edwards, D. J. (2013). Improved motor performance in chronic spinal cord injury following upper-limb robotic training. *NeuroRehabilitation*, 33(1), 57–65. <https://doi.org/10.3233/nre-130928>
- [9] Wang, D.-F., Xu, D.-S., Li, Z.-Y., Huo, C.-C., Zheng, Y., Lu, W.-W., & Zhang, T.-Y. (2021). Prospects for intelligent rehabilitation techniques to treat motor dysfunction. *Neural Regeneration Research*, 16(2), 264. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.290884>
- [10] Cappello, L., Meyer, J. T., Galloway, K. C., Peisner, J. D., Granberry, R., Wagner, D.A., Engelhardt, S., Paganoni, S., & Walsh, C.J. (2018). Assisting hand function after spinal cord injury with a fabric-based soft robotic glove. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12984-018-0391-x>
- [11] Collinger, J. L., Boninger, M. L., Bruns, T. M., Curley, K., Wang, W., & Weber, D. J. (2013). Functional priorities, assistive technology, and brain-computer interfaces after spinal cord injury. *The Journal of Rehabilitation Research and Development*, 50(2), 145. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2011.11.0213>
- [12] Tayebi, H., Azadnajafabad, S., Maroufi, S. F., Pour-Rashidi, A., Khorasanizadeh, M., Faramarzi, S., & Slavin, K. V. (2023). Applications of brain-computer interfaces in neurodegenerative diseases. *Neurosurgical Review*, 46(1). <https://doi.org/10.1007/s10143-023-02038-9>
- [13] Birbaumer, N., Ghanayim, N., Hinterberger, T., Iversen, I., Kotchoubey, B., Kübler, A., Perelmouter, J., Taub, E., & Flor, H. (1999). A spelling device for the paralysed. *Nature*, 398(6725), 297–298. <https://doi.org/10.1038/18581>

- [14] Moore, P. J., Lyons, T. J., & Gallacher, J. (2019). Using path signatures to predict a diagnosis of Alzheimer's disease. *PLOS ONE*, 14(9), Artykuł e0222212. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222212>
- [15] Rupp, R. (2014). Challenges in clinical applications of brain computer interfaces in individuals with spinal cord injury. *Frontiers in Neuroengineering*, 7. <https://doi.org/10.3389/fneng.2014.00038>
- [16] Akhtari, M., Bryant, H. C., Mamelak, A. N. M., Heller, L., Shih, J. J., Mandelkern, M., Matlachov, A., Ranken, D. M., Best, E. D., & Sutherling, W. W. (2000). *Brain Topography*, 13(1), 29–42. <https://doi.org/10.1023/a:1007882102297>
- [17] Strait, M., & Scheutz, M. (2014). What we can and cannot (yet) do with functional near infrared spectroscopy. *Frontiers in Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00117>
- [18] Pfurtscheller, G. (2010). The hybrid BCI. *Frontiers in Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnpro.2010.00003>
- [19] Waldert, S., Pistohl, T., Braun, C., Ball, T., Aertsen, A., & Mehring, C. (2009). A review on directional information in neural signals for brain-machine interfaces. *Journal of Physiology-Paris*, 103(3-5), 244–254. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2009.08.007>
- [20] Levett, J. J., Elkaim, L. M., Niazi, F., Weber, M. H., Iorio-Morin, C., Bonizzato, M., & Weil, A. G. (2023). Invasive Brain Computer Interface for Motor Restoration in Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2023.10.006>
- (2006). Brain–computer-interface research: Coming of age. *Clinical Neurophysiology*, 117(3), 479–483. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.11.002>
- [21] Li, F., Chen, B., Li, H., Zhang, T., Wang, F., Jiang, Y., Li, P., Ma, T., Zhang, R., Tian, Y., Liu, T., Guo, D., Yao, D., & Xu, P. (2016a). The Time-Varying Networks in P300: A Task-Evoked EEG Study. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 24(7), 725–733. <https://doi.org/10.1109/tnsre.2016.2523678>

- [22] Chen, X., Yu, Y., Tang, J., Zhou, L., Liu, K., Liu, Z., Chen, S., Wang, J., Zeng, L.-L., Liu, J., & Hu, D. (2022). Clinical Validation of BCI-Controlled Wheelchairs in Subjects With Severe Spinal Cord Injury. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 30, 579–589. <https://doi.org/10.1109/tnsre.2022.3156661>
- [23] Erickson, M. L., Ryan, T. E., Young, H.-J., & McCully, K. K. (2013). Near-infrared assessments of skeletal muscle oxidative capacity in persons with spinal cord injury. *European Journal of Applied Physiology*, 113(9), 2275–2283. <https://doi.org/10.1007/s00421-013-2657-0>
- [24] Ghatas, M. P., Holman, M. E., & Gorgey, A. S. (2019). Methodological considerations for near-infrared spectroscopy to assess mitochondrial capacity after spinal cord injury. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 43(5), 623–632. <https://doi.org/10.1080/10790268.2019.1631585>
- [25] Rashnavadi, T., Macnab, A., Cheung, A., Shadgan, A., Kwon, B. K., & Shadgan, B. (2019). Monitoring spinal cord hemodynamics and tissue oxygenation: a review of the literature with special focus on the near-infrared spectroscopy technique. *Spinal Cord*, 57(8), 617–625. <https://doi.org/10.1038/s41393-019-0304-2>
- [26] Cajigas, I., Davis, K. C., Prins, N. W., Gallo, S., Naeem, J. A., Fisher, L., Ivan, M. E., Prasad, A., & Jagid, J. R. (2023). Brain-Computer interface control of stepping from invasive electrocorticography upper-limb motor imagery in a patient with quadriplegia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.1077416>
- [27] Wang, W., Collinger, J. L., Degenhart, A. D., Tyler-Kabara, E. C., Schwartz, A. B., Moran, D. W., Weber, D. J., Wodlinger, B., Vinjamuri, R. K., Ashmore, R. C., Kelly, J. W., & Boninger, M. L. (2013). An Electrocorticographic Brain Interface in an Individual with Tetraplegia. *PLoS ONE*, 8(2), Artykuł e55344. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055344>
- [28] Huggins, J. E., Moinuddin, A. A., Chiodo, A. E., & Wren, P. A. (2015). What Would Brain-Computer Interface Users Want: Opinions and Priorities of Potential Users With Spinal Cord Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(3), S38—S45.e5. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.05.028>

- [29] Davis, K. C., Meschede-Krasa, B., Cajigas, I., Prins, N. W., Alver, C., Gallo, S., Bhatia, S., Abel, J. H., Naeem, J. A., Fisher, L., Raza, F., Rifai, W. R., Morrison, M., Ivan, M. E., Brown, E. N., Jagid, J. R., & Prasad, A. (2022). Design-development of an at-home modular brain-computer interface (BCI) platform in a case study of cervical spinal cord injury. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12984-022-01026-2>
- [30] Romanelli, P., Piangerelli, M., Ratel, D., Gaude, C., Costecalde, T., Puttilli, C., Picciafuoco, M., Benabid, A., & Torres, N. (2019). A novel neural prosthesis providing long-term electrocorticography recording and cortical stimulation for epilepsy and brain-computer interface. *Journal of Neurosurgery*, 130(4), 1166–1179. <https://doi.org/10.3171/2017.10.jns17400>
- [31] Zulauf-Czaja, A., Al-Taleb, M. K. H., Purcell, M., Petric-Gray, N., Cloughley, J., & Vuckovic, A. (2021). On the way home: a BCI-FES hand therapy self-managed by sub-acute SCI participants and their caregivers: a usability study. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12984-021-00838-y>
- [32] Wenger, N., Moraud, E. M., Raspopovic, S., Bonizzato, M., DiGiovanna, J., Musienko, P., Morari, M., Micera, S., & Courtine, G. (2014). Closed-loop neuromodulation of spinal sensorimotor circuits controls refined locomotion after complete spinal cord injury. *Science Translational Medicine*, 6(255), 255ra133. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008325>
- [33] Hersh, A. M., Weber-Levine, C., Jiang, K., & Theodore, N. (2023). Spinal Cord Injury. *Neurosurgery Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2023.10.001>
- [34] Danner, S. M., Hofstoetter, U. S., Freundl, B., Binder, H., Mayr, W., Rattay, F., & Minassian, K. (2015). Human spinal locomotor control is based on flexibly organized burst generators. *Brain*, 138(3), 577–588. <https://doi.org/10.1093/brain/awu372>
- [35] Capogrosso, M., Milekovic, T., Borton, D., Wagner, F., Moraud, E. M., Mignardot, J.-B., Buse, N., Gandar, J., Barraud, Q., Xing, D., Rey, E., Duis, S., Jianzhong, Y., Ko, W. K. D., Li, Q., Detemple, P., Denison, T., Micera, S., Bezaud, E., ... Courtine, G. (2016).

- A brain–spine interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates. *Nature*, 539(7628), 284–288. <https://doi.org/10.1038/nature20118>
- [36] Lorach, H., Galvez, A., Spagnolo, V., Martel, F., Karakas, S., Interling, N., Vat, M., Faivre, O., Harte, C., Komi, S., Ravier, J., Collin, T., Coquoz, L., Sakr, I., Baaklini, E., Hernandez-Charpak, S. D., Dumont, G., Buschman, R., Buse, N., ... Courtine, G. (2023). Walking naturally after spinal cord injury using a brain–spine interface. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06094-5>
- [37] Lorach, H., Charvet, G., Bloch, J., & Courtine, G. (2022). Brain-spine interfaces to reverse paralysis. *National Science Review*. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwac009>
- [38] Wagner, F. B., Mignardot, J.-B., Le Goff-Mignardot, C. G., Demesmaeker, R., Komi, S., Capogrosso, M., Rowald, A., Seáñez, I., Caban, M., Pirondini, E., Vat, M., McCracken, L. A., Heimgartner, R., Fodor, I., Watrin, A., Seguin, P., Paoles, E., Van Den Keybus, K., Eberle, G., ... Courtine, G. (2018). Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *Nature*, 563(7729), 65–71. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0649-2>
- [39] Benabid, A. L., Costecalde, T., Eliseyev, A., Charvet, G., Verney, A., Karakas, S., Foerster, M., Lambert, A., Morinière, B., Abroug, N., Schaeffer, M.-C., Moly, A., Sauter-Starace, F., Ratel, D., Moro, C., Torres-Martinez, N., Langar, L., Oddoux, M., Polosan, M., ... Chabardes, S. (2019). An exoskeleton controlled by an epidural wireless brain–machine interface in a tetraplegic patient: a proof-of-concept demonstration. *The Lancet Neurology*, 18(12), 1112–1122. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30321-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30321-7)
- [40] Hochberg, L. R., Serruya, M. D., Friehs, G. M., Mukand, J. A., Saleh, M., Caplan, A. H., Branner, A., Chen, D., Penn, R. D., & Donoghue, J. P. (2006). Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature*, 442(7099), 164–171. <https://doi.org/10.1038/nature04970>
- [41] Chouhan, A., Trikha, S., Dhawle, S., Nagwanshi, J., & Chandra, S. (2014). DOI: 10.14260/jemds/2015/10 ORIGINAL ARTICLE J of Evolution of Med and Dent Sci/ eISSN - 2278 - 4802 , pISSN - 2278 - 4748/ Vol

- . 4 / Issue 01 / Jan 01 , 201 5 Page 59 A STUDY OF CORRELATION OF ESOPHAGEAL VARICES IN CIRRHOTIC PATIENTS WITH PORTAL HAEMODYNAMICS WITH SPECIAL REFERENCE TO PORTAL VEIN DIAMETER, PORTAL VEIN VELOCITY, CONGESTION INDEX, LIVER VASCULAR INDEX. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 4(01), 59–66. <https://doi.org/10.14260/jemds/2015/10>
- [42] Cortes, M., Elder, J., Rykman, A., Murray, L., Avedissian, M., Stampas, A., Thickbroom, G. W., Pascual-Leone, A., Krebs, H. I., Valls-Sole, J., & Edwards, D. J. (2013). Improved motor performance in chronic spinal cord injury following upper-limb robotic training. *NeuroRehabilitation*, 33(1), 57–65. <https://doi.org/10.3233/nre-130928>
- [43] Pehlivan, A. U., Sergi, F., Erwin, A., Yozbatiran, N., Francisco, G. E., & O'Malley, M. K. (2014). Design and validation of the RiceWrist-S exoskeleton for robotic rehabilitation after incomplete spinal cord injury. *Robotica*, 32(8), 1415–1431. <https://doi.org/10.1017/s0263574714001490>
- [44] Lau, J. C. L., & Mombaur, K. (2022). Preliminary Study on a Novel Protocol for Improving Familiarity with a Lower-Limb Robotic Exoskeleton in Able-Bodied, First-Time Users. *Frontiers in Robotics and AI*, 8. <https://doi.org/10.3389/frobt.2021.785251>
- [45] Mekki, M., Delgado, A. D., Fry, A., Putrino, D., & Huang, V. (2018). Robotic Rehabilitation and Spinal Cord Injury: a Narrative Review. *Neurotherapeutics*, 15(3), 604–617. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0642-3>
- [46] Tefertiller, C., Hays, K., Jones, J., Jayaraman, A., Hartigan, C., Bushnik, T., & Forrest, G. F. (2018). Initial Outcomes from a Multicenter Study Utilizing the Indego Powered Exoskeleton in Spinal Cord Injury. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation*, 24(1), 78–85. <https://doi.org/10.1310/sci17-00014>
- [47] Contreras-Vidal, J. L., A Bhagat, N., Brantley, J., Cruz-Garza, J. G., He, Y., Manley, Q., Nakagome, S., Nathan, K., Tan, S. H., Zhu, F., & Pons, J. L. (2016). Powered exoskeletons for bipedal locomotion after spinal cord injury. *Journal of Neural Engineering*, 13(3), 031001. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/13/3/031001>

- [48] Yurkewich, A., Kozak, I. J., Ivanovic, A., Rossos, D., Wang, R. H., Hebert, D., & Mihailidis, A. (2020). Myoelectric untethered robotic glove enhances hand function and performance on daily living tasks after stroke. *Journal of Rehabilitation and Assistive Technologies Engineering*, 7, 205566832096405. <https://doi.org/10.1177/2055668320964050>
- [50] Yurkewich, A., Ortega, S., Sanchez, J., Wang, R. H., & Burdet, E. (2022). Integrating hand exoskeletons into goal-oriented clinic and home stroke and spinal cord injury rehabilitation. *Journal of Rehabilitation and Assistive Technologies Engineering*, 9, 205566832211309. <https://doi.org/10.1177/20556683221130970>
- [51] Mekki, M., Delgado, A. D., Fry, A., Putrino, D., & Huang, V. (2018). Robotic Rehabilitation and Spinal Cord Injury: a Narrative Review. *Neurotherapeutics*, 15(3), 604–617. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0642-3>
- [52] Rudhe, C., Albisser, U., Starkey, M. L., Curt, A., & Bolliger, M. (2012). Reliability of movement workspace measurements in a passive arm orthosis used in spinal cord injury rehabilitation. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 9(1), 37. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-9-37>
- [53] Zariffa, J., Kapadia, N., Kramer, J. L. K., Taylor, P., Alizadeh-Meghrizi, M., Zivanovic, V., Albisser, U., Willms, R., Townson, A., Curt, A., Popovic, M. R., & Steeves, J. D. (2012). Relationship Between Clinical Assessments of Function and Measurements From an Upper-Limb Robotic Rehabilitation Device in Cervical Spinal Cord Injury. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 20(3), 341–350. <https://doi.org/10.1109/tnsre.2011.2181537>
- [54] Cortes, M., Elder, J., Rykman, A., Murray, L., Avedissian, M., Stampas, A., Thickbroom, G. W., Pascual-Leone, A., Krebs, H. I., Valls-Sole, J., & Edwards, D. J. (2013). Improved motor performance in chronic spinal cord injury following upper-limb robotic training. *NeuroRehabilitation*, 33(1), 57–65. <https://doi.org/10.3233/nre-130928>
- [55] Susanto, E. A., Tong, R. K., Ockenfeld, C., & Ho, N. S. (2015). Efficacy of robot-assisted fingers training in chronic stroke survivors: a pilot randomized-controlled trial. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s12984-015-0033-5>

- [56] Cappello, L., Meyer, J. T., Galloway, K. C., Peisner, J. D., Granberry, R., Wagner, D. A., Engelhardt, S., Paganoni, S., & Walsh, C. J. (2018). Assisting hand function after spinal cord injury with a fabric-based soft robotic glove. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12984-018-0391-x>
- [57] Soekadar, S. R., Witkowski, M., Gómez, C., Opisso, E., Medina, J., Cortese, M., Cempini, M., Carrozza, M. C., Cohen, L. G., Birbaumer, N., & Vitiello, N. (2016). Hybrid EEG/EOG-based brain/neural hand exoskeleton restores fully independent daily living activities after quadriplegia. *Science Robotics*, 1(1), Artykuł eaag3296. <https://doi.org/10.1126/scirobotics.aag3296>
- [58] Miguel-Rubio, A. D., Rubio, M. D., Salazar, A., Moral-Munoz, J. A., Requena, F., Camacho, R., & Lucena-Anton, D. (2020). Is Virtual Reality Effective for Balance Recovery in Patients with Spinal Cord Injury? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), 2861. <https://doi.org/10.3390/jcm9092861>
- [59] Chi, B., Chau, B., Yeo, E., & Ta, P. (2019). Virtual reality for spinal cord injury-associated neuropathic pain: Systematic review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 62(1), 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.09.006>
- [60] Jensen, T. S., Baron, R., Haanpää, M., Kalso, E., Loeser, J. D., Rice, A. S. C., & Treede, R.-D. (2011). A new definition of neuropathic pain. *Pain*, 152(10), 2204–2205. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.06.017>
- [61] Burke, D., Fullen, B. M., Stokes, D., & Lennon, O. (2016). Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pain*, 21(1), 29–44. <https://doi.org/10.1002/ejp.905>
- [62] Kumru, H., Soler, D., Vidal, J., Navarro, X., Tormos, J. M., Pascual-Leone, A., & Valls-Sole, J. (2012). The effects of transcranial direct current stimulation with visual illusion in neuropathic pain due to spinal cord injury: An evoked potentials and quantitative thermal testing study. *European Journal of Pain*, 17(1), 55–66. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00167.x>



- [63] Soler, M. D., Kumru, H., Pelayo, R., Vidal, J., Tormos, J. M., Fregni, F., Navarro, X., & Pascual-Leone, A. (2010). Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain*, 133(9), 2565–2577. <https://doi.org/10.1093/brain/awq184>
- [64] Villiger, M., Bohli, D., Kiper, D., Pyk, P., Spillmann, J., Meilick, B., Curt, A., Hepp-Reymond, M.-C., Hotz-Boendermaker, S., & Eng, K. (2013). Virtual Reality–Augmented Neurorehabilitation Improves Motor Function and Reduces Neuropathic Pain in Patients With Incomplete Spinal Cord Injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 27(8), 675–683. <https://doi.org/10.1177/1545968313490999>
- [65] Pozeg, P., Palluel, E., Ronchi, R., Solcà, M., Al-Khodairy, A.-W., Jordan, X., Kassouha, A., & Blanke, O. (2017). Virtual reality improves embodiment and neuropathic pain caused by spinal cord injury. *Neurology*, 89(18), 1894–1903. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004585>
- [66] O Neal, B. J., Patterson, D. R., Soltani, M., Teeley, A., & Jensen, M. P. (2008). Virtual Reality Hypnosis in the Treatment of Chronic Neuropathic Pain: A Case Report. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 56(4), 451–462. <https://doi.org/10.1080/00207140802255534>
- [67] Miguel-Rubio, A. D., Rubio, M. D., Salazar, A., Moral-Munoz, J. A., Requena, F., Camacho, R., & Lucena-Anton, D. (2020b). Is Virtual Reality Effective for Balance Recovery in Patients with Spinal Cord Injury? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), 2861. <https://doi.org/10.3390/jcm9092861>

# ZABIEG PRZEZSKÓRNEGO ZAMKNIĘCIA USZKA LEWEGO PRZEDSIONKA LAAO – PREWENCJA UDARU MÓZGU I NIE TYLKO

**Robert Kasza, Lidia Ziętek, Michał Janik**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,  
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** Uszko lewego przedsionka to struktura anatomiczna w sercu człowieka, w której często, zwłaszcza u pacjentów z migotaniem przedsionków, dochodzi do tworzenia się zakrzepów. W wyniku tego u takich osób wzrasta ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, takich jak udar mózgu czy zawał serca. U chorych z migotaniem przedsionków profilaktycznie wdraża się terapię przeciwkrzepliwą, lecz nie dla wszystkich pacjentów jest ona korzystna, ponieważ może być związana z ryzykiem krwawień. W takim przypadku obecnie alternatywę stanowi zabieg zamknięcia uszka lewego przedsionka, który stosowany jest głównie u chorych z migotaniem przedsionków i wskazaniami do przewlekłej antykoagulacji, którzy nie mogą przyjmować antykoagulantów z powodu powikłań, nietolerancji lub obecności przeciwwskazań do stosowania terapii farmakologicznej. W celu zamknięcia uszka stosuje się nowoczesne systemy, które po wprowadzeniu przezcewnikowo do lewego przedsionka umożliwiają implantację specjalnego okludera, który zamyka światło uszka. Badania wskazują na istotną redukcję incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków po zastosowaniu tej metody leczenia. W niniejszym rozdziale przedstawiono aktualny stan wiedzy o zabiegu zamknięcia uszka lewego przedsionka, a także omówiono związane z nim zagadnienia, takie jak wskazania do zabiegu, techniki i stosowane urządzenia, korzyści oraz ryzyko związane z zabiegiem.

**Słowa kluczowe:** zamknięcie uszka lewego przedsionka, LAAO, migotanie przedsionków

**Abstract:** The left atrial appendage is an anatomical structure in the human heart where clots often form, especially in patients with atrial fibrillation. As a result, such people have an increased risk of thromboembolic complications, such as

stroke or heart attack. In patients with atrial fibrillation, prophylactic anticoagulant therapy is implemented, but it is not beneficial for all patients because it may be associated with the risk of bleeding. In such a case, the current alternative is the left atrial appendage closure procedure, which is used mainly in patients with atrial fibrillation and indications for chronic anticoagulation who cannot take anticoagulants due to complications, intolerance or contraindications to the use of pharmacological therapy. To close the ear, modern systems are used which, after being introduced transcatheter into the left atrium, enable the implantation of a special occluder that closes the lumen of the ear. Studies indicate a significant reduction in thromboembolic events in patients with atrial fibrillation after using this treatment method. This chapter presents the current state of knowledge about the left atrial appendage closure procedure and discusses related issues, such as indications for the procedure, techniques and devices used, benefits and risks associated with the procedure.

**Keywords:** left atrial appendage occlusion, LAAO, atrial fibrillation

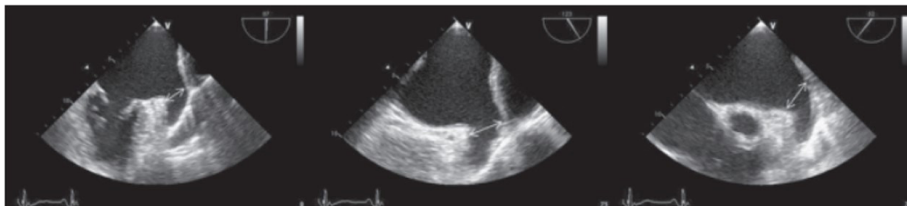
## USZKO LEWEGO PRZEDSIONKA U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

Uszko lewego przedsionka (ang. *left atrial appendage*, LAA) to mała struktura przypominająca woreczek, będąca ważnym elementem anatomii serca. Jest przedłużeniem głównego korpusu lewego przedsionka. Odgrywa kluczową rolę w regulacji przepływu krwi i tworzenia się zakrzepów. LAA jest szczególnie ważne u osób z migotaniem przedsionków (z ang. *atrial fibrillation*, AF), które dotyka ponad 45 milionów ludzi na całym świecie [1]. U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (z ang. *non-valvular atrial fibrillation*, NVAF), LAA może być głównym źródłem powstawania patologicznych zakrzepów, które mogą prowadzić do poważnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, takich jak udar mózgu [2]. U każdego chorego z tymi arytmiami, standardem profilaktycznym jest stosowanie leków przeciwzakrzepowych, by zmniejszyć ryzyko powikłań zagrożających życiu i zdrowiu pacjenta [3].

Zamknięcie uszka lewego przedsionka (ang. *left atrial appendage occlusion*, LAAO) jest procedurą medyczną stosowaną w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu lub innych powikłań powstałych w mechanizmie zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Zabieg polega na zablokowaniu lub zamknięciu uszka lewego przedsionka. Ma to na celu zapobieganie tworzeniu się zakrzepów krwi w LAA i potencjalnemu dotarciu zakrzepu do tętnic zaopatrujących między innymi mózg, powodując udar [4, 5].

current guideline recommendations for LAAO use, performance of LAAO in comparison with direct oral anticoagulants (DOAC). LAAO jest wykonywany

poprzez minimalnie inwazyjne techniki oparte na cewnikach lub procedury chirurgiczne. Celem zabiegu jest stworzenie trwałej blokady LAA, zmniejszenie ryzyka udaru i poprawa ogólnego stanu zdrowia pacjentów z AF. Sukces LAAO został wykazany w licznych badaniach klinicznych, dzięki czemu jest to popularna i skuteczna forma leczenia dla wielu pacjentów. Jednak, jak w przypadku każdej procedury medycznej, istnieje potencjalne ryzyko powikłań, które należy dokładnie rozważyć przed podjęciem decyzji o LAAO [6].



Rycina 1. Obraz LAA w badaniu echokardiograficznym [7oral anticoagulants and antiplatelet drugs are the most commonly used methods of stroke prevention. Left atrial appendage (LAA)]

## WSKAZANIA DO ZABIEGU LAAO

Doustna antykoagulacja (ang. *oral anticoagulation OAC*) jest standardowym postępowaniem w prewencji udaru mózgu towarzyszącemu migotaniu przedsionków. Terapia lekami przeciwkrzepliwymi wiąże się jednak ze znacznym ryzykiem powikłań krwotocznych, a jej skuteczność w znacznym stopniu zależy od współpracy pacjenta z lekarzem i regularnym przyjmowaniem leków. U chorych z niezastawkowym AF uszko lewego przedsionka jest źródłem skrzeplin, które mogą powodować udar w 91–95% przypadków [3]. Zabieg przezskórne zamknięcia uszka lewego przedsionka pozwala w znacznym stopniu zredukować ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych oraz umożliwia zredukowanie, a nawet odstawienie leków przeciwkrzepliwych, co ogranicza ryzyko powikłań krwotocznych. Tak więc część pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy stosują profilaktycznie leczenie przeciwkrzepliwie, które jednak jest nieskuteczne lub ryzykowne ze względu na choroby współistniejące, są potencjalnymi kandydatami do LAAO. Są to chorzy, u których:

- Wystąpił epizod zakrzepowo-zatorowy (np. udar mózgu) mimo przyjmowania doustnych leków antykoagulacyjnych
- Stwierdzamy wysokie ryzyko powikłań krwotocznych przy OAC lub takie powikłania wystąpiły w trakcie leczenia

Do oceny ryzyka udaru niedokrwienego mózgu u chorych z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową wykorzystujemy skalę CHA2DS2-VASc [8,9].

Czynnik ryzyka	Punkty
objawy niewydolności serca lub zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory, lub kardiomiopatia przerostowa	1
nadciśnienie tętnicze <sup>a</sup>	1
wiek $\geq 75$ lat	2
cukrzyca <sup>b</sup>	1
przebyte udar mózgu lub TIA lub inny incydent zakrzepowo-zatorowy <sup>a</sup>	2
choroba naczyniowa <sup>c</sup>	1
wiek 65–74 lat	1
pleć żeńska <sup>d</sup>	1

<sup>a</sup> ciśnienie tętnicze w spoczynku  $>140/90$  mm Hg w  $\geq 2$  pomiarach wykonanych przy różnych okazjach lub stosowane leczenie hipotensyjne

<sup>b</sup> glikemia na czczo  $>125$  mg/dl (7 mmol/l) lub stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych i/lub insuliny

<sup>c</sup> angiograficznie istotna choroba wieńcowa, przebyte zawał serca, miażdżycowa choroba tętnic obwodowych, blaszka miażdżycowa w aorcie

<sup>d</sup> Zwiększa ryzyko w przypadku obecności  $\geq 1$  innego czynnika ryzyka.

TIA – napad przemijającego niedokrwienia mózgu

na podstawie wytycznych ESC (2020), zmodyfikowane

Rycina 2. Skala CHA2DS2-VASc [10]

U pacjentów z wynikiem równym lub większym niż 2 stwierdzamy wysokie ryzyko udaru niedokrwienego mózgu i zaleca się stosowanie u tej grupy chorych doustnych antykoagulantów. W badaniach nad skutecznością LAAO zwykle włączani są pacjenci z wynikiem  $\geq 2$  w skali CHA2DS2-VASc [8,9].

Podsumowując, okluzja LAA jest uzasadniona w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, w tym wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu oraz dużym ryzykiem krwawienia podczas terapii OAC lub przeciwwskazaniami do doustnych antykoagulantów [7].

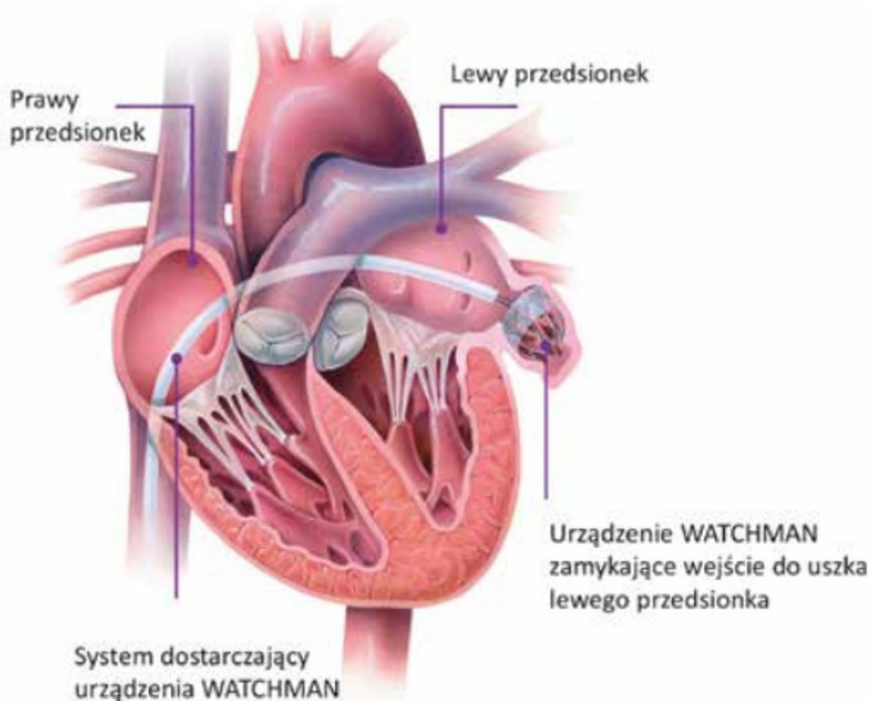
## Zabieg zamknięcia LAA

Istnieje wiele różnych sposobów zamknięcia uszka lewego przedsionka. W przeszłości wykorzystywano klasyczne metody chirurgiczne w czasie zabiegów tj. operacji wad zastawkowych, pomostowania aortalno-wieńcowego,

a w szczególności w ablacji przyczyny migotania przedsionków. W czasie takich operacji chirurdzy dodatkowo odcinali lub zaszywali LAA, używając szwów lub staplerów. Niestety te metody wiązały się z niewielkim zmniejszeniem incydentów sercowo-naczyniowych [3,7,8,11]. Obecnie popularne są zabiegi przezskórnej implantacji specjalnych urządzeń, które zamykają światło LAA. Do najpopularniejszych należą: system WATCHMAN oraz system Amplatzer Cardiac Plug/Amulet. Od kilku lat stosowane są również urządzenia do epikardialnego zamykania LAA u pacjentów, którzy z przyczyn anatomicznych, nie są dobrymi kandydatami do zabiegu naczyniowego. Najszerzej stosowanym nasierdziowym urządzeniem do izolacji uszka w czasie operacji kardiologicznych jest system ArtiClip. Inowacyjny system Lariat, który umożliwia przezskórne podwiązanie szwem LAA za pomocą pętli łączy obie metody podejścia, przezprzegrodową oraz nasierdziową i umożliwia mniej inwazyjnie zamknąć LAA [3,7,9,12,13].

#### Przebieg zabiegu implantacji okluderów z dostępu wsierdziowego

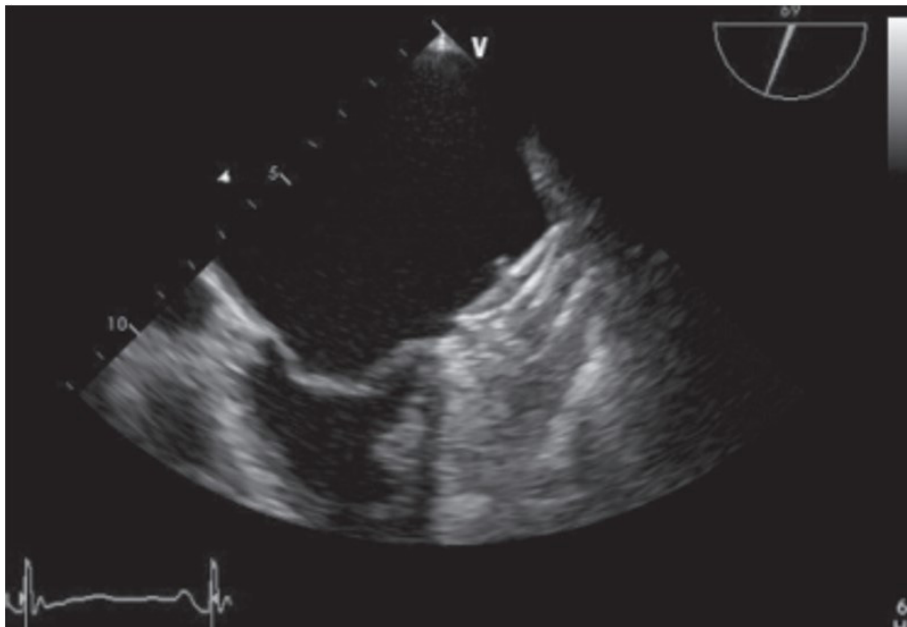
Przed zabiegiem pacjentom podawane są antykoagulanty: kwas acetylosalicylowy (300mg) i kłopidogrel (300-600mg w zależności od ryzyka krwawienia). Podawane są również: sól fizjologiczna w celu nefroprotekcji oraz antybiotyk tj.: cefazolina, w celu zapobiegania zapaleniu wsierdza. Zabieg implantacji urządzenia wykonywany jest w znieczuleniu ogólnym. W pierwszym etapie nakłuwa się żyłę udową i wprowadza się do jej światła specjalny cewnik tzw. "koszulkę", który zabezpiecza dostęp naczyniowy i umożliwia wprowadzanie kolejnych przewodników niezbędnych do zabiegu. Następnie pod kontrolą lampy rentgenowskiej, koronarografii i echokardiografii, wykonuje się nakłucie przegrody międzyprzedsionkowej (podawana jest również heparyna niefrakcjonowana 1000j/kg.mc w celu wydłużenia aktywowanego czasu krzepnięcia do co najmniej 250 sek.). Następnie wprowadza się cewnik, umożliwiającą implantację odpowiedniego okludera. Po zakotwiczeniu urządzenia wykonuje się kontrolę jego pozycji w badaniu echokardiograficznym przezprzełykowym oraz lampy rentgenowskiej. Po wykonaniu całej procedury, mechanizm zwalniający umożliwia nam usunięcie cewnika [9,14,15].



Rycina 3. Implantacja WATCHMAN [9]

Po zabiegu pacjent musi przyjmować antykoagulanty przez okres 3-6 miesięcy. Dąży się do redukcji leków przyjmowanych po zabiegu. Obecnie stosowane są 3 schematy leczenia:

1. NOAC lub OAC przez 3 miesiące, a następnie kwas acetylosalicylowy do 12 miesięcy;
2. Podwójne leczenie przeciwplatekcyjne przez 3 miesiące i kwas acetylosalicylowy do 12 miesięcy;
3. NOAC np. warfaryna przez 45 dni, potem podwójna leczenie przeciwplatekcyjne do 3 miesięcy, a następnie kontynuacja stosowania kwasu acetylosalicylowego do 12 miesięcy [9,16].



Rycina 4. Implant Amplatzer w obrazie echokardiograficznym [7]

## URZĄDZENIA STOSOWANE Z DOSTĘPU WSIERDZIOWEGO DO ZAMKNIĘCIA LAA

### WATCHMAN

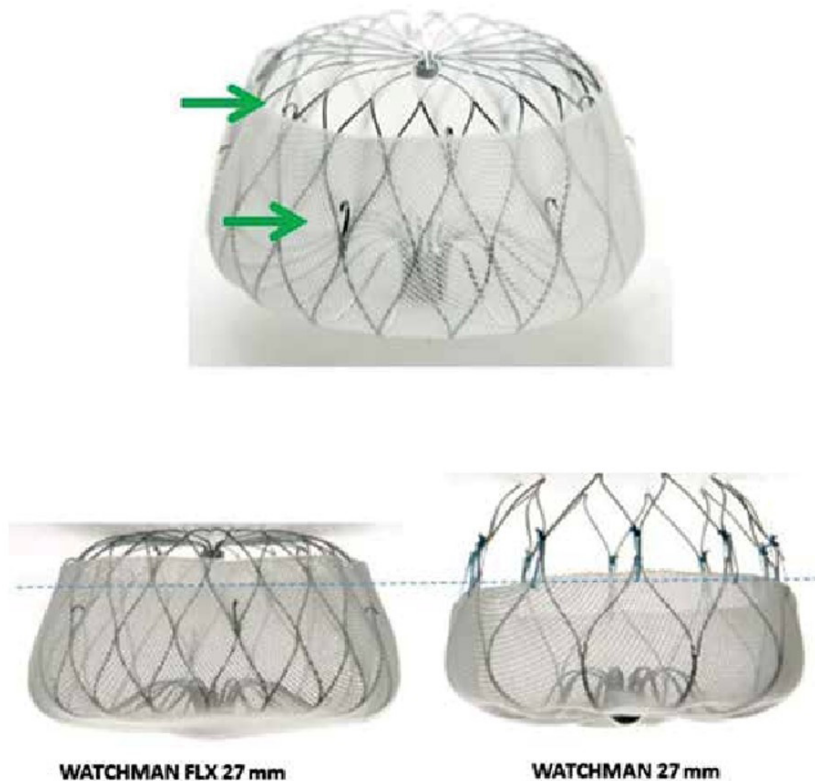
Urządzenie WATCHMAN to jedyne urządzenie, które poddano ocenie w randomizowanych badaniach klinicznych. Jest zbudowane z samorozprężalnej siatki nitinolowej z osadzonymi wokół niej 10 stabilizatorami, pokrytej od strony lewego przedsionka przepuszczalną membraną z politetrafluoroetyleny (PTFE) o grubości 160µm. Dostępne jest w rozmiarach: 21 mm, 24 mm, 27 mm, 30 mm i 33mm. Urządzenie implantowane jest za pomocą koszulki 14F i dostępne jest w 3 wcześniej uformowanych kształtach: przedni, najczęściej stosowany podwójny oraz pojedynczy. W czasie zabiegu możliwe jest ponowna repozycja lub wycofanie protezy, co umożliwia wymianę na nową. Po implantacji urządzenia, membrana chroni przed wydostaniem się materiałów zatorowych do jam serca. Z czasem rozrost endoteliny wokół membrany powoduje zmniejszanie szczelin i potencjalnych obszarów wypływu mniejszych materiałów stałych. Urządzenie WATCHMAN w 2005 r. otrzymało certyfikat CE, a w 2015 r. aprobatę FDA



[9,12–14,17–20]. Badania wskazują, iż skuteczność zabiegu i okluzji LAA urządzeniami Amplatzer była zbliżona do urządzeń WATCHMAN, jednakże częstość występowania poważnych powikłań była wyższa, co przemawia na korzyść za systemem WATCHMAN [21].

Od 2015 r. w Europie dostępna jest nowa generacja okludera WATCHMAN FLX. Przed wprowadzeniem przewidywano większą skuteczność nowej wersji w porównaniu do poprzedników i tak też się stało. WATCHMAN FLX został zaprojektowany w kilku rozmiarach: 20, 24, 27, 31 i 35mm, co umożliwia zamknięcie niestandardowych form i rozmiarów LAA. Wprowadzany jest cewnikiem naczyniowym 14F oraz w trzech pozycjach tak jak jego poprzednik. Ponadto posiada 18 punktów stykowych z uszkiem i rozszerza się promieniowo co zwiększa stabilizację mechanizmu i zmniejsza przeciek. W badaniach klinicznych ukazano niemalże stu procentowy wskaźnik skuteczności implantacji, bez większych poprawek i repozycji. Sami operatorzy twierdzą, że nowa generacja okludera jest bezpieczna i wysoce skuteczna, lecz na ostateczne rezultaty trzeba jeszcze poczekać [22,23].

W 2021 roku opublikowano wyniki badania SWISS APERO, które porównywało zastosowanie urządzenia AMPATZER Amulet i urządzenia Watchman FLX u pacjentów poddanych zamknięciu uszka lewego przedsionka. W porównaniu uwzględniono takie cechy jak: zdolność uszczelnienia, ryzyko występowania powikłań związanych z zabiegiem oraz wyniki kliniczne w krótkim czasie po zabiegu. W badaniu tym dowiedziono, iż okluder Amulet nie odznaczał istotnie pod względem zachowania drożności LAA, ocenionej w 45-dniowej angiografii tomografii komputerowej serca, w porównaniu z Watchmana. Warto także zauważyć, że mechanizmy zachowania drożności LAA znacznie różnią się między tymi dwoma urządzeniami. W przypadku urządzenia Watchman przeważają wycieki mieszane oraz PDL, natomiast przecieki do wnętrza urządzenia występują stosunkowo częściej w przypadku Amuletu. W wynikach autorzy donoszą, iż częstość występowania powikłań proceduralnych była znacząco większa w grupie okludera Amulet, niż u chorych z zastosowanym Watchmanem FLX. Jeśli natomiast chodzi o wyniki kliniczne, to po 45 dniach nie zauważono znaczących odchyień w grupach [24].



Rycina 5. Urządzenie WATCHMAN oraz WATCHMAN FLX [25].

## Amplatzer

Amplatzer Cardiac Plug (ACP; Abbott Vascular, dawniej St. Jude Medical) to postać zatyczki kardiologicznej o strukturze samorozszerzającej się siatki nitinolowej z proksymalnym krążkiem z tkaniny poliestrowej i płatem dystalnym połączonym przegubową talią. Płat dystalny wyposażony jest w 6 par drutów stabilizujących, które należy wszczepić w ujście uszka lewego przedsionka na głębokość 10mm. Zastosowanie krążka ma na celu uszczelnić ujście po lewej stronie przedsionka. Koszulka wprowadzająca (TorqVue TM) posiada dwa zakrzywienia pod kątem 45°, które ułatwiają umiejscowienie urządzenia. Istnieje osiem różnych rozmiarów w zależności od wymiarów płata, od 16 mm do 30 mm. Dodatkowo długość urządzenia jest mniejsza niż jego średnica, co umożliwia łatwiejsze dostosowanie się do krótszych anatomicznie uszek lewego przedsionka [18–20].

Urządzenie Amplatzer Amulet jest najczęściej stosowanym okluderem w Europie i stanowi drugą generację ACP. Jego budowa opiera się na konstrukcji pierwotnego urządzenia ACP, jednak zawiera ulepszenia ułatwiające implantację i zmniejszające powikłania jatrogenne. Urządzenie Amulet posiada większy krążek proksymalny (6–7 mm większy niż płąt w porównaniu z 4–6 mm w przypadku ACP), a także dłuższy płąt dystalny (7,5–10 mm) z większą liczbą drutów stabilizujących (sześć do 10 par w porównaniu z sześcioma parami w przypadku ACP) [14,18,19]. Urządzenie dostępne jest w kilku rozmiarach, od 16mm do 34mm i implantowany przez tę samą koszulkę co jej poprzednik o średnicach 12F-14F. W badaniach opisujących nowszy model Amplatzer Amulet wskaźniki okluzji LAA były większe oraz częstość powikłań mniejsza [18,20,26].

W 2022 roku opublikowano wyniki randomizowanego, kontrolowanego badania Amulet IDE (AMPLATZER™ Amulet™ LAA Occluder Trial), którego celem było ocena częstości występowania i wyników związanych z wystąpieniem przecieku okołourządzeniowego (*ang. Peridevice leak, PDL*). Wykazano, iż urządzenie z podwójnym mechanizmem okluzyjnym, tj. Amplatzer Amulet, zapewniało lepsze zamknięcie w porównaniu z urządzeniem z pojedynczym mechanizmem okluzyjnym – Watchman- zarówno po 45 dniach, jak i po 1 roku od zabiegu. Badanie potwierdziło także, że PDL częściej występowało w przypadku zastosowania urządzenia Watchman 2.5 w porównaniu z urządzeniem Amplatzer Amulet, co wiąże się ze znacznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru, zatorowości układowej lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów w przeciągu 18 miesięcy po zabiegu [27].

Podobnego porównania dokonano w opublikowanym w 2022 roku badaniu, gdzie również analizowano częstości występowania PDL w przypadku stosowania obu urządzeń WATCHMAN®, Boston Scientific i AMPLATZER Amulet®, Abbott Laboratories oraz ocena wyników klinicznych po 12 miesiącach. W tym prospektywnym badaniu również wykazano, że przeciek występował częściej w grupie WATCHMAN w porównaniu z grupą AMPLATZER Amulet, przy dodatkowo większej liczbie zdarzeń sercowo-naczyniowych/zatorowych w ciągu 12-miesięcznej obserwacji. Dodatkowo w trakcie zabiegu, jak i 8 tygodni po zabiegu LAAO dokonano oceny wielkość LAA przy zastosowaniu angiografii tomografii komputerowej serca oraz echokardiografii przezprzełykowej. Wyniki te również przemawiały na korzyść zastosowania urządzenia AMPLATZER Amulet [28].

W 2023 roku opublikowano wyniki badania Amulet IDE, czyli największego randomizowanego bezpośredniego badania porównujące urządzenia Amulet

i Watchman 2.5. W badaniu tym okluder Amulet z podwójnym mechanizmem okluzyjnym okazał się być urządzeniem związanym ze znacznie mniej poważnymi PDL w ciągu 12 miesięcy w porównaniu z urządzeniem Watchman 2.5 z pojedynczą okluzją. Dodatkowo wyniki wskazują, iż większe wymiary anatomiczne LAA mogły predysponować do występowania cięższych postaci PDL w przypadku urządzenia Watchman [29].

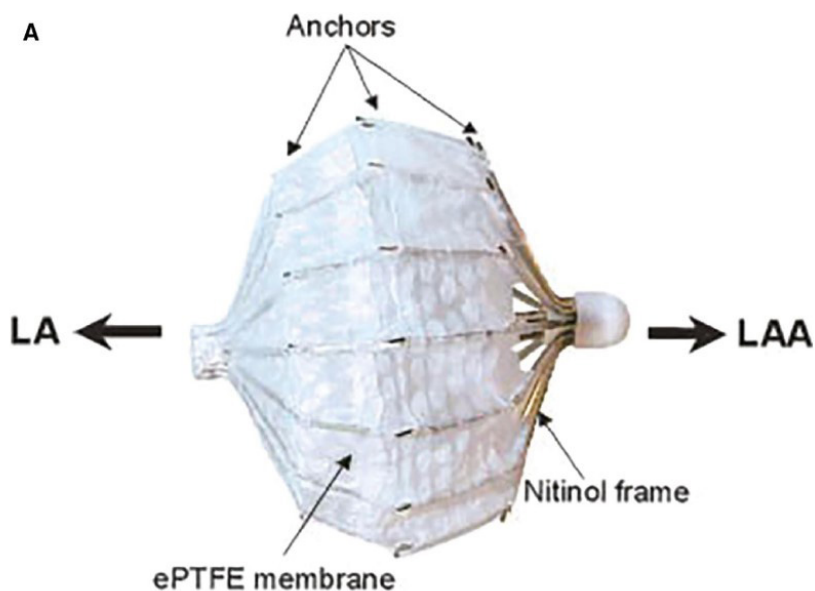
Podwójny mechanizm zamykania okluzyjnego (typ krążka i płatka), urządzenie Amulet (Abbott; urządzenie drugiej generacji, które zastąpiło zatyczkę kardiologiczną Amplatzer) zostało zatwierdzone przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w sierpniu 2021 r. do stosowania przezskórnego okluzji uszka lewego przedsionka (LAAO) [30].



Rycina 6. Okluder Amplatzer do zamykania uszka lewego przedsionka (LAA): A. Pierwsza generacja okludera Amplatzer (Amplatzer Cardiac Plug); B. Druga generacja okludera Amplatzer (Amulet); C. Części składowe urządzenia Amplatzer Amulet; D. Schemat ilustrujący pozycję urządzenia Amplatzer w LAA [14]

## PLATAAO

System PLAATO (Appriva Medical) składa się z implantu i cewnika dostarczającego. Implant to samorozprężająca się klatka nitinolowa o zakresie średnic od 15 do 32 mm, pokryta okluzyjną membraną, ekspandowaną z politetrafluoroetylenem. Membrana ta jest laminowana bezpośrednio do konstrukcji ramy, co zapewnia ścisły i stały kontakt jej obwodu z ścianami lewego uszka. Celem tego działania jest zarówno zamknięcie otworu lewego oraz wprowadzenie tkanki do urządzenia. Implant wyposażony jest również w małe kotwice, które przechodząc przez membranę ułatwiają zakotwiczenie i wspomagają następcze procesy gojenia. Urządzenie jest dostarczane przez niestandardową koszulkę przezprzegrodową 14Fr, zakrzywioną w ten sposób, aby umożliwiła prawidłowe dotarcie do uszka lewego przedsionka. Jego dostarczanie odbywa się pod kontrolą fluoroskopii i echokardiografii przezprzełykowej. Pomimo pozytywnych wyników badań, urządzenie zostało wycofane w 2006 roku. [31–33]

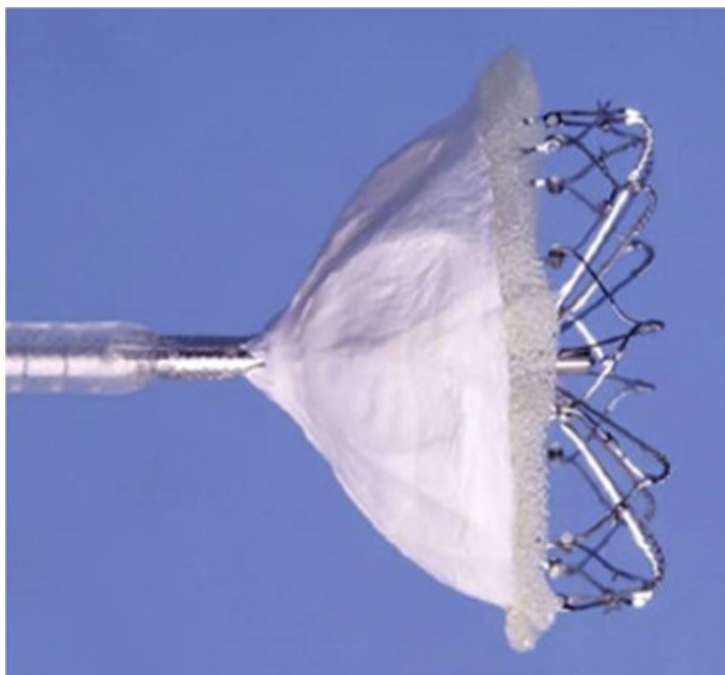


Rycina 7 A: System PLATAOO [23]

## WaveCrest

WaveCrest to jednopłatkowa proteza nitinolowa pokryta ekspandowanym politetrafluoroetylenem (PTFE) z 20 punktami kotwiczenia. Urządzenie

dostępne jest w 3 rozmiarach: 22, 27 i 32 mm i wprowadzane przez koszulkę 15F, co umożliwia proksymalne wstrzyknięcie kontrastu oraz dystalne poprzez okluder. System uzyskał w 2013 rekomendację znakiem CE i znajduje się w fazie oceny klinicznej. Nie jest dostępny do użytku komercyjnego w Stanach Zjednoczonych. [18–20].



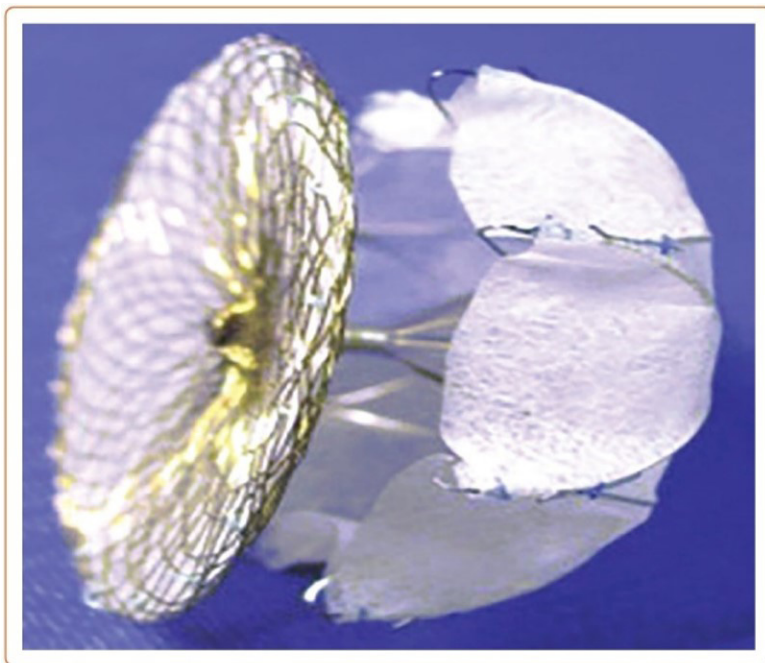
Rycina 8. System WaveCrest [34]

## **Occlutech**

Urządzenia Occlutech to samorozprężalna, nitinolowa, cylindryczna siatka, której proksymalna część jeszcze szersza i zapewnia odpowiednie uszczelnienie. Dostępna jest w wielu rozmiarach, od 18mm do 33mm i wprowadzana jest koszulką naczyniową od 12F do 14F. Pomimo uzyskania unijnego certyfikatu CE w 2016 r., urządzenie to zostało wycofane z użytku, z powodu zwiększonej embolizacji protezy. Nie jest ono dostępne do użytku komercyjnego w Stanach Zjednoczonych [18,19].

## Lambre

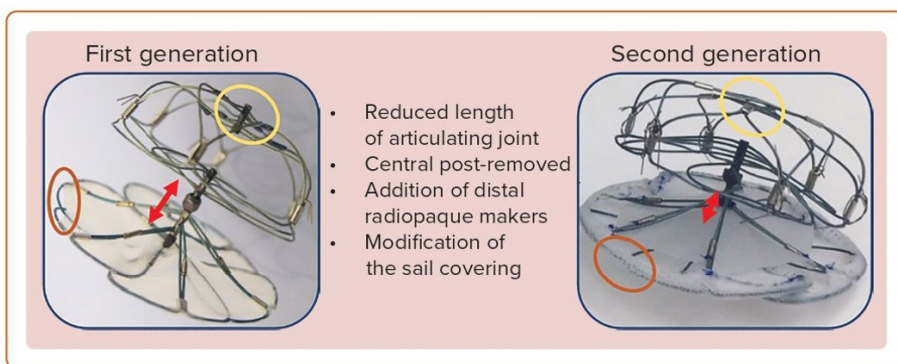
Urządzenie Lambre to nitinolowa samorozprężalna proteza złożona z dystalnego parasola z podwójną membraną z politereftalanu etylenu (PET), zakończonych haczykami. Proksymalna osłonka, również wykonana z PET, ma szerszą średnicę od parasola i łączy się z nim specjalnym przegubem. Opracowane są dwa rodzaje protezy, różniące się wymiarami osłonki i parasola: pokrycie 4-6mm lub 12-14mm większe od parasola. Umożliwia to dokładne dopasowanie Lambre do struktury LAA. Sam parasol dostępny jest w kilku rozmiarach, od średnicy 16-32mm. Urządzenie wprowadza się przez koszulkę naczyniową od 8F do 10F. W przeprowadzonych badaniach implantacji tego systemu uzyskano ponad 99% skuteczności implantacji oraz 99% całkowitego uszczelnienia LAA [19]. Europejskie doświadczenia wykazują skuteczność implantacji sięgająca nawet 100%, całkowite uszczelnienie LAA u 94% pacjentów oraz niskie ryzyko powikłań okołoperacyjnych, jak i pooperacyjnych wynoszące kilka procent [35]. Proteza zyskała unijny certyfikat CE w 2016 r. [18–20].



Rycina 9. Proteza Lambre [20]

## Ultraseal

Ultraseal to samorozprężalne urządzenie nitinolowe zbudowane z dwóch części: dystalnej miękkiej bańki z 12 hakami oraz proksymalnego trójpłatkowego żagla, który stabilizuje pozycję protezy i łączy się z bańką przegubem, umożliwiając tym sposobem ruch dystalnej części w trzech płaszczyznach. Protezy są dostępne w 9 rozmiarach, od 16mm do 32mm. Proksymalne żagle są o 6mm większe od bańki, co jeszcze bardziej uszczelnia zaimplantowane urządzenie. Do implantacji służą koszulki naczyniowe o średnicy od 10F do 12F. Urządzenie jest wysoce skuteczne i bezpieczne, lecz nie jest dostępne do użytku komercyjnego w Stanach Zjednoczonych [18–20]



Rycina 10. Urządzenie Ultraseal [20]

## Pfm Device

Urządzenie Pfm Device z ramą nitinolową składa się z trzech części: głównej kotwicy dystalnej, regulowanego środkowego łącznika oraz proksymalnej kotwicy wtórnej. Możliwość regulacji złącza pozwala na indywidualne dopasowanie długości protezy do długości LAA pacjenta. Urządzenie wprowadzane jest koszulką naczyniową o średnicy od 10F do 12F. Pfm Device nie zostało jeszcze zatwierdzone w Europie [18].

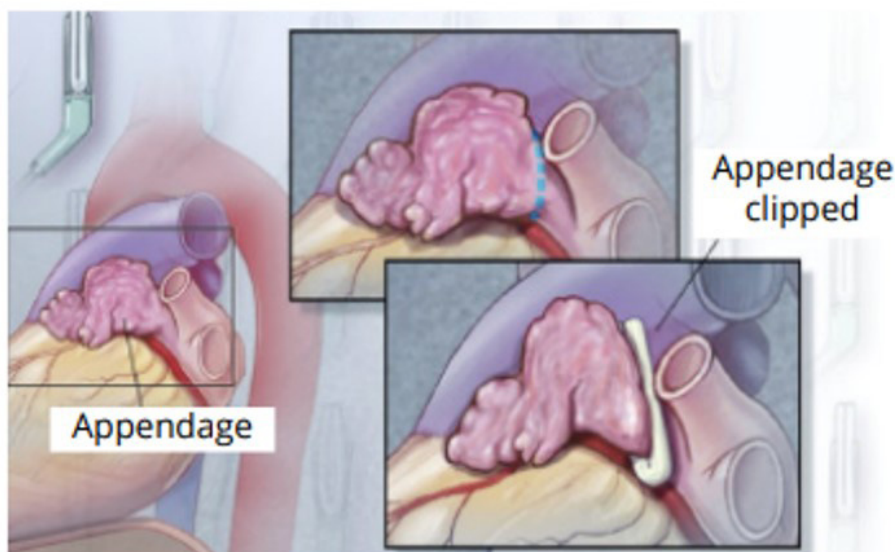


## URZĄDZENIA STOSOWANE Z DOSTĘPU NASIERDZIOWEGO DO ZAMKNIĘCIA LAA

### AtriClip

AtriClip to urządzenie do nasierdziowego zamykania uszka lewego przedsionka. Wyglądem przypomina klips, który wprowadzany jest podczas klasycznych operacji kardiochirurgicznych lub metodą torakoskopi przez wykonane otwory nad lewym przedsionkiem. Chirurg operujący lokalizuje LAA i umieszcza go między klips, który zaciska się, powodując okluzję uszka. Zaletą tej metody jest szybkość wykonania zabiegu, brak kontaktu urządzenia z krwią, możliwość ponownego rozmieszczenia w przypadku nieoptymalnej pierwotnej lokalizacji oraz brak potrzeby stosowania leków rozrzedzających krew. Do powikłań pooperacyjnych należą: perforacja struktur serca, zapalenie mięśnia sercowego, niedokrwienie oraz wysięk osierdziowy. Metoda ta jest najczęstszym nasierdziowym sposobem zamykania LAA [19,36,37].

### LEFT ATRIAL APPENDAGE



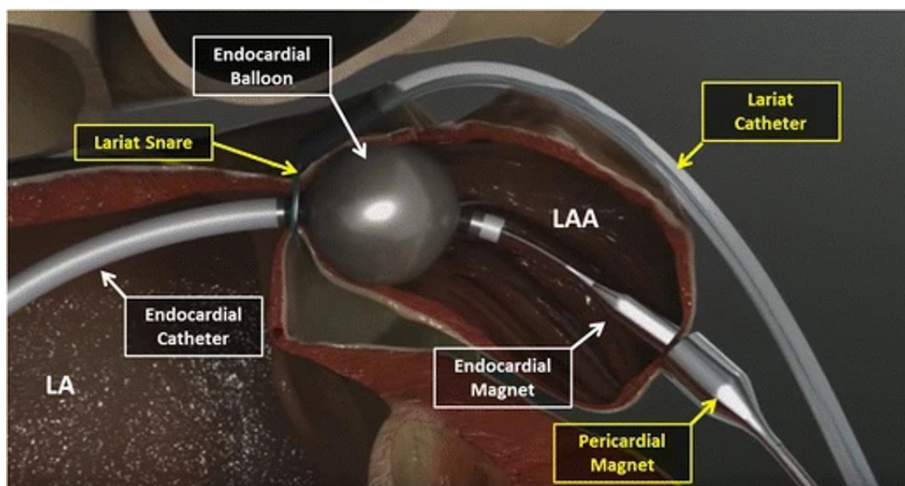
Rycina 11. Zamknięcie LAA systemem AtriClip [36]

## Sierra Litigation System

Jest to kolejne urządzenie do nasierdziowego zamknięcia LAA złożone z chwytaka, którym operator namierza strukturę i podtrzymuje ją oraz systemu podwiązywania, który w kształcie pętli otacza i zaciska podstawę LAA, co skutkuje to okluzją uszka. Zabieg wykonywany jest laparoskopowo. Obecnie tę technikę wykonuje się w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie [18,19].

## LARIAT

System ten łączy ze sobą oba rodzaje dostępu do uszka lewego przedsionka – wsierdziowy oraz nasierdziowy. Swoim działaniem przypomina system podwiązywania obecny w Sierra Litigation System, jednakże różnica obecna jest w dojściu przezprzegrodowym. Po nakłuciu przegrody i zlokalizowaniu LAA, wysuwana jest z cewnika magnetyczna końcówka. Następnie wprowadza się drugi przewodnik nasierdziowy, którego końcówka również zakończona jest magnesem. Oba te magnesy zbliżają się do siebie, co umożliwia wysunięcie pętli z drugiego przewodnika. Następnie dopręża się balonik pierwszego cewnika, który pozycjonuje się w miejscu, za którym pętla ma się zacisnąć i zamknąć LAA. Metoda ta umożliwia precyzyjną okluzję uszka oraz możliwość repozycji zacisku [18,19]. Procedura jest skuteczna i bezpieczna dla pacjentów. Ryzyko powikłań pooperacyjnych wynosi kilka procent. Badania wskazują, iż okluzja LAA szwem LARIAT u pacjentów, u których nie można zastosować leczenia przeciwzakrzepowego [38].



Rycina 12. System LARIAT [39]

## SKUTECZNOŚĆ ZABIEGU I EW. WYSTĘPUJĄCE POWIKŁANIA

Do tej pory wykonano i przeprowadzono wiele badań klinicznych i kontrolnych, w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa tej metody terapii, przy zastosowaniu różnych, wspomnianych również wcześniej urządzeń.

Jednym z pierwszych większych badań klinicznych, oceniającym i testującym urządzenie stosowane do zabiegu LAAO było randomizowane, niezaślepienie badanie PROTECT-AF. Badanie to przeprowadzono w 59 szpitalach z udziałem 707 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (z ang. *atrial fibrillation, AF*) i co najmniej 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka udaru mózgu (1 punktacja w CHADS2), których losowo przydzielono w stosunku 1:2 do grupy otrzymującej długoterminową warfarynę z INR 2,0–3,0 lub do terapii urządzeniem. U 91% pacjentów udało się skutecznie i poprawnie umieścić urządzenie. Po okresie obserwacji, tj. średnio 18 miesiącach częstość występowania zdarzeń związanych z pierwotną skutecznością, takich jak udar, zatorowość systemowa czy zgon w wyniku zaburzeń układu sercowo-naczyniowego była podobna w obu grupach (3,0 w porównaniu z 4,9). Wynik ten dowodzi równoważności zastosowanej terapii urządzeniem Watchman w porównaniu do standardowej terapii warfaryną [40]. W ramach grupy pacjentów włączonych do badania PROTECT AF wykonano także inne badanie, którego celem było ocenienie parametrów jakości życia w wybranej podgrupie osób. W wynikach autorzy donoszą, iż dzięki zastosowaniu urządzenia jako forma terapii całkowite wyniki sprawności fizycznej pacjentów poprawiły się o 34,9% i pozostały niezmienione u 29,9%. Są to o wiele bardziej zadowalające wyniki, gdy porówna się je z zastosowaną terapią warfaryną, gdzie poprawa nastąpiła o 24,7%, a u 31,7% pacjentów nie zauważono poprawy w wydolności fizycznej. Warto także wspomnieć o poprawie stanu zdrowia psychicznego, która wystąpiła u 1/3 (33,0%) pacjentów w grupie poddanej zabiegowi LAAO w porównaniu do 22,6% w grupie otrzymującej warfarynę. Autorzy dowiedli więc, iż wystąpiła znaczna poprawa jakości życia pacjentów, którzy zostali przydzieleni losowo do terapii umieszczenia urządzenia oraz donoszą, że pacjenci odnoszą korzystne zmiany QOL (z ang. quality of life - jakość życia) po 12 miesiącach w porównaniu z pacjentami, u których zastosowano leczenie warfaryną [41]. Badania te były poddane długoletniej obserwacji, a wyniki zostały opublikowane w 2014 roku. Po prawie 4 latach obserwacji grupy poddanej badaniu autorzy wykazali, że wśród pacjentów z niezastawkowym AF, u których istniało zwiększone ryzyko udaru mózgu, procedura

przezskórnego zamknięcia LAA spełniła oczekiwane kryteria, zarówno równoważności, jak i wyższości w porównaniu z leczeniem warfaryną w zapobieganiu połączonemu skutkom udaru mózgu, zatorowości systemowej i zgonowi z przyczyn zaburzeń sercowo-naczyniowych [42].

	Device Group, No. (%) (n = 463)	Warfarin Group, No. (%) (n = 244)	P Value
Cardiovascular	17 (3.7)	22 (9.0)	.005
Heart failure	3 (0.6)	2 (0.8)	>.99
Hemorrhagic stroke	2 (0.4)	8 (3.3)	.004
Ischemic stroke	1 (0.2)	1 (0.4)	>.99
Myocardial infarction	2 (0.4)	2 (0.8)	.61
Sudden cardiac death	4 (0.9)	4 (1.6)	.46
Unexplained/other	5 (1.0)	5 (2.0)	.33
Cancer	10 (2.2)	3 (1.2)	.56
Pulmonary	9 (1.9)	9 (3.7)	.21
Neurologic	2 (0.4)	1 (0.4)	>.99
Multisystem organ failure	6 (1.3)	1 (0.4)	.43
Other	9 (1.9)	5 (2.0)	>.99
Renal failure	3 (0.6)	3 (1.2)	.42
Sepsis	2 (0.4)	1 (0.4)	>.99
Unexplained/other	4 (0.9)	1 (0.4)	.66

Rycina 13. Tabela przedstawiająca przyczyny śmiertelności wedle grup leczenia w badaniu PROTECT-AF [42]

Analysis	Device Group (n = 463)		Warfarin Group (n = 244)		Device/Warfarin, HR (95% CI)	P Value
	Events/Patient-Years	Observed Rate <sup>a</sup>	Events/Patient-Years	Observed Rate <sup>a</sup>		
<b>Primary efficacy outcomes<sup>b</sup></b>						
Intention-to-treat	39/1720.2	2.3 (1.7-3.1)	34/900.8	3.8 (2.7-5.3)	0.61 (0.38-0.97)	.04
Postprocedure	33/1710.1	1.9 (1.4-2.7)	34/900.8	3.8 (2.7-5.3)	0.52 (0.32-0.84)	.007
Per-protocol	29/1597.8	1.8 (1.3-2.6)	32/887.0	3.6 (2.6-5.1)	0.50 (0.30-0.83)	.008
Terminal therapy	24/1306.7	1.8 (1.2-2.7)	32/887.0	3.6 (2.6-5.1)	0.52 (0.30-0.89)	.02
<b>Primary safety outcomes<sup>c</sup></b>						
Intention-to-treat	60/1666.2	3.6 (2.8-4.6)	27/878.2	3.1 (2.1-4.5)	1.21 (0.78-1.94)	.41
Postprocedure	33/1656.2	2.0 (1.4-2.8)	27/878.2	3.1 (2.1-4.5)	0.68 (0.41-1.13)	.13
Per-protocol	20/1604.4	1.2 (0.8-1.9)	27/864.4	3.1 (2.1-4.6)	0.42 (0.23-0.74)	.003
Terminal therapy	13/1321.8	1.0 (0.6-1.7)	27/864.4	3.1 (2.1-4.6)	0.32 (0.17-0.63)	<.001

Rycina 14. Tabela przedstawiająca zestawienie wyników badania PROTECT-AF dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa [42]

Zabieg zamknięcia uszka lewego przedsionka u pacjentów z migotaniem przedsionków i wysokim ryzykiem udaru mózgu i krwotoków przyczyniał się w znacznym stopniu do zmniejszenia występowania niedokrwienia mózgu, a co za tym idzie skutecznie zapobiegał pojawieniu się udaru mózgu. Dowodzi temu także jedno z badań, w którym w 2015 roku poddano 101 pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową i wysokim ryzykiem udaru

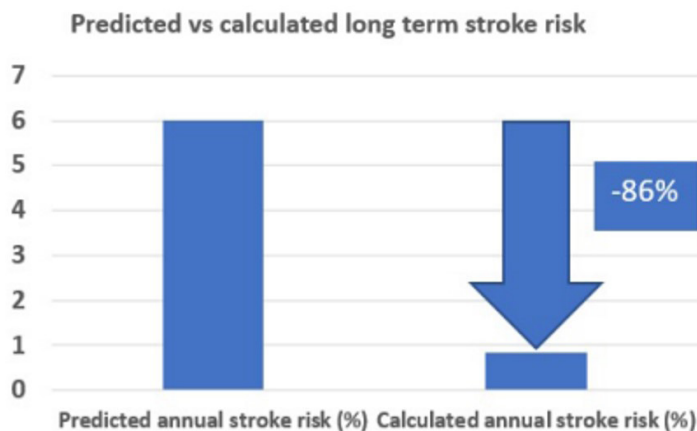
	Device Group, No. (%) (n = 463)			Warfarin Group, No. (%) (n = 244)
	Total Events	Early Events <sup>a</sup>	Late Events	Events
Serious pericardial effusion	22 (4.8)	22 (4.8)	0	
Major bleeding	22 (4.8)	3 (0.6)	19 (4.1)	18 (7.4)
Procedure-related ischemic stroke	6 (1.3)	5 (1.1)	1 (0.2)	
Device embolization	3 (0.6)	3 (0.6)	0	
Hemorrhagic stroke	3 (0.6)	0	3 (0.6)	9 (3.7)
Other	4 (0.9)	4 (0.9)	0	

Rycina 15. Tabela przedstawiająca zestawienie występujących podczas badania PROTECT-AF działań niepożądanych. Do najczęstszych z nich należały poważne wysięki osierdziowe oraz rozległe krwawienia [42]

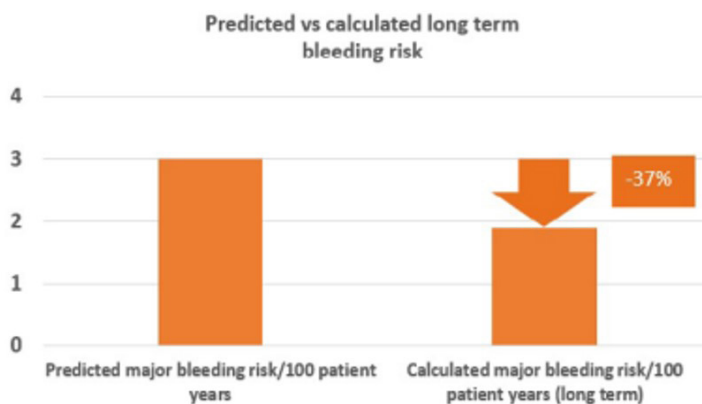
z oceną CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc C1 lub wysokim ryzykiem krwawienia, którzy mieli przeciwwskazania do długotrwałego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego, występowały u nich krwawienia podczas doustnego leczenia przeciwkrzepliwego lub leczenie warfaryną w ich przypadku okazywało się nieskuteczne i nie kwalifikowali się do nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych. Do wykonania zabiegu LAAO zastosowano urządzenie zamykające Watchman LAA. W uzyskanych wynikach autorzy dowodzą, że częstość udaru niedokrwiennego mózgu po zamknięciu LAA wynosił tylko 2 % w czasie średniego czasu obserwacji wynoszącego 400 dni. Co więcej u żadnego z pacjentów nie wystąpił udar krwotoczny [43,44].

W 2023 roku opublikowano również wyniki badania retrospektywnego, nierandomizowanego, do którego włączono pacjentów, którzy w okresie od stycznia 2010 roku do stycznia 2020 roku przeszli zabieg LAAO w Narodowym Centrum Sercowo-Naczyniowym György Gottsegen w Budapeszcie na Węgrzech. Długoterminowej obserwacji zostało poddanych 136 pacjentów, gdzie 58,8% stanowili mężczyźni, natomiast 39,7% pacjentów było w wieku powyżej 75 lat. Średnia wieku dla badanej grupy chorych stanowiła 72,5 ± 7,6 lat. Autorzy badania donoszą, że długoterminowa obserwacja wykazały znaczny spadek ryzyka udaru mózgu oraz krwawienia po zastosowaniu przezskórnej procedury LAAO [45–47].

Dodatkowo w badaniu tym wykazano wysoki odsetek powodzenia zabiegu, a także niski odsetek powikłań okołoperacyjnych przy wykonywaniu procedury przezskórnej zamknięcia uszka lewego przedsionka LAAO [45].



Rycina 16. Rycina przedstawiająca względną redukcję ryzyka udaru niedokrwiennego po zastosowaniu procedury LAO [45]



Rycina 17. Rycina przedstawiająca względną redukcję ryzyka wystąpienia krwawienia po procedurze przeszukornego zamknięcia uszka lewego lewego przedsionka [45]

Variable	
All LAAC procedures, <i>n</i>	139
Successful device implantation, <i>n</i> (%)	134 (96.4)
Reintervention, <i>n</i> (%)	3 (2.2)
Incomplete/unsuccessful interventions, <i>n</i> (%)	5 (3.6)
Pericardial effusion prior to device implantation	2 (1.4)
Tamponade prior to device implantation	1 (0.7)
Shock prior to device implantation	1 (0.7)
Occluder dislocation	1 (0.7)

Rycina 18. Tabela przedstawiająca zestawienie wskaźników powodzenia zabiegu LAO [45]

	Patient number	Rate of event/100 pt years
Ischemic stroke or TIA	3	1.0
Ischemic event (other than stroke or TIA)	1	0.3
Device thrombus	1	0.3
Hemorrhagic stroke	1	0.3
Nonfatal major (extracranial) bleeding (not related to procedural site)	3	1.0
Minor (extracranial) bleeding (not related to procedural site)	10	3.2

Pt indicates patient; and TIA, transient ischemic attack.

Rycina 19. Tabela przedstawiająca odsetek wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, krwawień bądź innych jednostek chorobowych w okresie obserwacji ambulatoryjnej u pacjentów poddanych zabiegowi LAAO [45]

## PRZEWLEKŁE LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE CZY LAAO - PODSUMOWANIE

Przewlekłe, profilaktyczne stosowanie antykoagulantów u pacjentów z AF/NVAF nie jest idealnym rozwiązaniem, ze względu na duże ryzyko krwawień. Dodatkowym czynnikiem utrudniającym tę terapię może być systematyczność i konsekwencja przyjmowania leków, których pacjenci mogą nie przestrzegać. W związku z zamknięciem LAA, pacjenci mogli ograniczyć do minimum terapię przeciwskrzepową, co zmniejszyło powikłania farmakoterapii w postaci krwawień. Zarówno podwójna terapia przeciwskrzepowa jak i stosowanie doustnych antykoagulantów po LAAO mają podobnie niskie wskaźniki wystąpienia poważnych krwawień oraz niskie współczynniki występowania incydentów zatorowych [48–50]. Długoterminowe obserwacje pacjentów po LAAO wykazało, iż częstość występowania poważnych incydentów zatorowych zagrażających życiu u pacjentów po roku od zabiegu została zredukowana do kilku procent [51–54]. Dowodzi to, iż procedura LAAO jest bezpieczną i wysoce skuteczną formą profilaktyki przed incydentami zatorowymi i umożliwia leczenie chorych z AF i NVAF. Obecnie w Europie najpopularniejszymi urządzeniami do zamykania uszka lewego przedsionka są systemy Amplatzer Amulet oraz WATCHMAN. Obie protezy cechuje wysokie bezpieczeństwo implantacji oraz wysoka skuteczność okluzji LAA. Pomimo minimalnych różnic częstości wystąpienia powikłań, zabieg LAAO jest korzystną formą leczenia dla pacjentów.

## REFERENCJE

- [1] Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res.* 2020;127(1):4-20. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316340
- [2] Korsholm K, Damgaard D, Valentin JB, et al. Left atrial appendage occlusion vs novel oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation: rationale and design of the multicenter randomized occlusion-AF trial. *Am Heart J.* 2022;243:28-38. doi:10.1016/j.ahj.2021.08.020
- [3] Cruz-González I, Trejo-Velasco B. Percutaneous left atrial appendage occlusion in the current practice. *Kardiol Pol.* 2021;79(3):255-268. doi:10.33963/KP.15864
- [4] Mohammed M, Ranka S, Reddy M. Percutaneous left atrial appendage occlusion. *Curr Opin Cardiol.* 2021;36(1):36-43. doi:10.1097/HCO.0000000000000818
- [5] Szymała M, Streb W, Mitreğa K, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion procedures in patients with heart failure. *Kardiol Pol.* 2017;75(9):868-876. doi:10.5603/KP.a2017.0115
- [6] Lin AC, Knight BP. Left Atrial Appendage Closure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58(2):195-201. doi:10.1016/j.pcad.2015.07.009
- [7] Streb W, Szymała M, Kukulski T, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage using the Amplatzer Cardiac Plug in patients with atrial fibrillation: evaluation of safety and feasibility. *Pol Heart J Kardiologia Pol.* 2013;71(1):8-16.
- [8] Wiebe J, Bertog S, Franke J, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure with the amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(5):796-802. doi:10.1002/ccd.25329
- [9] Grygier M, Smolka G, Wojakowski W. Zamknięcie uszka lewego przedsionka z wykorzystaniem systemu Watchman. *Kardiologia Inwazyjna.* 2018;13(3):21-24.
- [10] Skala CHA2DS2-VASc Do Oceny Ryzyka Udaru Niedokrwienego Mózgu u Chorych z Migotaniem Przedsionków Niezwiązanym z Wadą Zastawkową.



- [11] Galloo X, Carmeliet T, Prihadi Ea, et al. Left atrial appendage occlusion in recurrent ischaemic stroke, a multicentre experience. *Acta Clin Belg.* 2022;77(2):255-260. doi:10.1080/17843286.2020.1821494
- [12] John Camm A, Colombo A, Corbucci G, Padeletti L. Left atrial appendage closure: A new technique for clinical practice. *Heart Rhythm.* 2014;11(3):514-521. doi:10.1016/j.hrthm.2013.11.030
- [13] Gorczyca-Michta I, Wożakowska-Kapłon B. Percutaneous left atrial appendage occlusion: New perspectives for the method. *Cardiol J.* 2017;24(5):554-562. doi:10.5603/CJ.a2017.0029
- [14] Pracoń R, Demkow M. Technika zabiegu przeznaczeniowego zamknięcia uszka lewego przedsionka z wykorzystaniem urządzenia Amplatzer™ Amulet™. *Kardiologia Inwazyjna.* 2018;13(2):8-13.
- [15] Henrikson CA, Cigarroa JE. Left atrial appendage closure in the warfarin-intolerant patient. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(5):803-804. doi:10.1002/ccd.25439
- [16] Chen S, Weise FK, Chun KRJ, Schmidt B. Antithrombotic strategies after interventional left atrial appendage closure: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(9):675-678. doi:10.1080/14779072.2018.1510316
- [17] Asmarats L, Rodés-Cabau J. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: Current Devices and Clinical Outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(11):e005359. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005359
- [18] Lluís Asmarats, MD JRC MD. The Spectrum of Devices for Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. *Card Interv Today.* Published online June 2018.
- [19] Agasthi P, Arsanjani R. Catheter Management of Left Atrial Appendage Closure Devices. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2024. Accessed May 26, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557458/>
- [20] Bavishi C. Transcatheter Left Atrial Appendage Closure: Devices Available, Pitfalls, Advantages, and Future Directions. *US Cardiol Rev.* 2023;17:e05. doi:10.15420/usc.2022.37

- [21] Lakkireddy D, Thaler D, Ellis CR, et al. Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis (Amulet IDE): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2021;144(19):1543-1552. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057063
- [22] Grygier M, Markiewicz A, Araszkiwicz A, et al. Watchman FLX: the initial Polish experience with a new device for left atrial appendage occlusion. *Kardiol Pol*. 2020;78(3):240-242. doi:10.33963/KP.15172
- [23] Han X, Dong J, Benditt DG. Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion Therapy: Past, Present, and Future. *Cardiovasc Innov Appl*. 2023;8(1). doi:10.15212/CVIA.2023.0026
- [24] Galea R, De Marco F, Meneveau N, et al. Amulet or Watchman Device for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: Primary Results of the SWISS-APERO Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2022;145(10):724-738. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057859
- [25] Grygier M, Ołasińska-Wiśniewska A, Araszkiwicz A, Trojnarśka O, Babicz-Sadowska A, Lesiak M. The Watchman FLX – a new device for left atrial appendage occlusion – design, potential benefits and first clinical experience. *Adv Interv Cardiol*. 2017;1:62-66. doi:10.5114/aic.2017.66188
- [26] Galea R, De Marco F, Meneveau N, et al. Amulet or Watchman Device for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: Primary Results of the SWISS-APERO Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2022;145(10):724-738. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057859
- [27] Price MJ, Ellis CR, Nielsen-Kudsk JE, et al. Peridevice Leak After Transcatheter Left Atrial Appendage Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15(21):2127-2138. doi:10.1016/j.jcin.2022.09.001
- [28] Mansour MJ, Harnay E, Al Ayouby A, et al. One year outcome and analysis of peri-device leak of left atrial appendage occlusion devices. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022;64(1):27-34. doi:10.1007/s10840-021-01002-1
- [29] Lakkireddy D, Nielsen-Kudsk JE, Windecker S, et al. Mechanisms, predictors, and evolution of severe peri-device leaks with two different left atrial appendage occluders. *Europace*. 2023;25(9):euad237. doi:10.1093/europace/euad237

- [30] Kewcharoen J, Shah K, Bhardwaj R, et al. Adverse events associated with amplatzer left atrial appendage occlusion delivery system: A Food and Drug Administration MAUDE database study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2023;34(11):2382-2385. doi:10.1111/jce.16053
- [31] Bayard YL, Omran H, Neuzil P, et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention.* 2010;6(2):220-226.
- [32] Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion (PLAATO System) to Prevent Stroke in High-Risk Patients With Non-Rheumatic Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(1):9-14. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.042
- [33] Ussia GP, Mulè M, Cammalleri V, et al. Percutaneous closure of left atrial appendage to prevent embolic events in high-risk patients with chronic atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74(2):217-222. doi:10.1002/ccd.22099
- [34] Suradi HS, Hijazi ZM. Left atrial appendage closure: outcomes and challenges. *Neth Heart J.* 2017;25(2):143-151. doi:10.1007/s12471-016-0929-0
- [35] Park JW, Sievert H, Kleinecke C, et al. Left atrial appendage occlusion with lambre in atrial fibrillation: Initial European experience. *Int J Cardiol.* 2018;265:97-102. doi:10.1016/j.ijcard.2018.02.120
- [36] Heart Rhythm Clinic. The AtriClip Procedure. Patient Information Booklet. <https://heartrc.com.au/wp-content/uploads/2020/02/Booklet-AtriClip.pdf>
- [37] Bedeir K, Warriner S, Kofsky E, Gullett C, Ramlawi B. Left Atrial Appendage Epicardial Clip (AtriClip): Essentials and Post-Procedure Management. *J Atr Fibrillation.* 2019;11(6):2087. doi:10.4022/jafb.2087
- [38] Musat D, Mittal S. LARIAT Trial Updates. *J Atr Fibrillation.* 2018;11(1):1806. doi:10.4022/jafb.1806
- [39] Vainrib AF, Bamira DG, Saric M. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure Devices. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2017;10(12):40. doi:10.1007/s12410-017-9437-x

- [40] Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 2009;374(9689):534-542. doi:10.1016/S0140-6736(09)61343-X
- [41] Alli O, Doshi S, Kar S, et al. Quality of Life Assessment in the Randomized PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) Trial of Patients at Risk for Stroke With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(17):1790-1798. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.061
- [42] Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2014;312(19):1988. doi:10.1001/jama.2014.15192
- [43] Andrzej Kutarski. Eliminacja uszka lewego przedsionka w profilaktyce zatorów spowodowanych migotaniem przedsionków. Left atrial appendage elimination for embolization prophylaxis in patients with atrial fibrillation. *Folia Cardiol.* 2005;12(5):327-337.
- [44] Seeger J, Bothner C, Dahme T, et al. Efficacy and safety of percutaneous left atrial appendage closure to prevent thromboembolic events in atrial fibrillation patients with high stroke and bleeding risk. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(3):225-229. doi:10.1007/s00392-015-0910-8
- [45] Zadori A, Kis Z, Toth T, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Left Atrial Appendage Closure Procedures: A Single-Center Study. *Int Heart J.* 2023;64(2):188-195. doi:10.1536/ihj.22-639
- [46] Kar S, Doshi SK, Alkhouli M, et al. Rationale and design of a randomized study comparing the Watchman FLX device to DOACs in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2023;264:123-132. doi:10.1016/j.ahj.2023.05.022
- [47] Wazni OM, Boersma L, Healey JS, et al. Comparison of anticoagulation with left atrial appendage closure after atrial fibrillation ablation: Rationale and design of the OPTION randomized trial. *Am Heart J.* 2022;251:35-42. doi:10.1016/j.ahj.2022.05.003

- [48] Price MJ, Reddy VY, Valderrábano M, et al. Bleeding Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Compared With Long-Term Warfarin. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(15):1925-1932. doi:10.1016/j.jcin.2015.08.035
- [49] Søndergaard L, Wong YH, Reddy VY, et al. Propensity-Matched Comparison of Oral Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy After Left Atrial Appendage Closure With WATCHMAN. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(11):1055-1063. doi:10.1016/j.jcin.2019.04.004
- [50] Huijboom M, Maarse M, Aarnink E, et al. COMPARE LAAO: Rationale and design of the randomized controlled trial “COMPARing Effectiveness and safety of Left Atrial Appendage Occlusion to standard of care for atrial fibrillation patients at high stroke risk and ineligible to use oral anticoagulation therapy.” *Am Heart J.* 2022;250:45-56. doi:10.1016/j.ahj.2022.05.001
- [51] Wiebe J, Franke J, Lehn K, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure With the Watchman Device. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(15):1915-1921. doi:10.1016/j.jcin.2015.07.040
- [52] Jazayeri MA, Vuddanda V, Parikh V, et al. Five years of keeping a watch on the left atrial appendage—how has the WATCHMAN fared? *J Thorac Dis.* 2016;8(12):E1726-E1733. doi:10.21037/jtd.2016.12.57
- [53] Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(24):2964-2975. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.021
- [54] Saw J. Long-Term Results With Left Atrial Appendage Closure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(24):2976-2978. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.056

# PRZEGLĄD ZASTOSOWAŃ I TECHNIK STOSOWANYCH W METODZIE OTWARTEGO BRZUCHA

**Natalia Nafalska, Maksymilian Kściuczyk,  
Patrycja Bonanaty, Małgorzata Stopyra, Krzysztof Feret**

Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** Metoda otwartego brzucha (OA) po raz pierwszy zastosowana w ramach chirurgii kontroli uszkodzeń w warunkach urazowych, znajduje zastosowanie jako strategia leczenia ciężkich urazów, zespołów ciasnoty przedziału powięziowego, ostrych zapaleń trzustki, nagłych stanów naczyniowych, sepsy brzusznej czy powikłań leczenia chirurgicznego u pacjentek chorych na raka jajnika. Istotnym elementem koncepcji OA jest laparostomia, czyli zabieg, podczas którego jama brzuszna jest celowo pozostawiona otwarta, a zawartość trzewno-otrzewnowa jest tymczasowo chroniona różnego rodzaju metodami zabezpieczającymi. Metoda ta umożliwia sekwencyjne usuwanie zakażonych i martwiczych tkanek oraz rekonstrukcję narządów wewnątrzbrzusznych przy zachowanej stabilizacji hemodynamicznej, co przyczynia się do poprawy wskaźników przeżywalności pacjentów. W niniejszym przeglądzie omówiono metody służące do wykonywania zabiegów tymczasowego zamknięcia brzucha.

**Słowa kluczowe:** metoda otwartego brzucha, tymczasowe zamknięcie jamy otrzewnej, podciśnieniowa terapia ran, protezy syntetyczne, worek Bogota

**Abstract:** The open abdominal (OA) method, first used as part of damage control surgery in traumatic conditions, is used as a strategy for the treatment of severe injuries, compartment syndromes, acute pancreatitis, vascular emergencies, abdominal sepsis or complications of surgical treatment in patients with ovarian cancer. An important element of the OA concept is laparostomy, i.e. a procedure during which the abdominal cavity is intentionally left open and the visceral-peritoneal contents are temporarily protected by various types of protective

methods. This method enables sequential removal of infected and necrotic tissues and reconstruction of intra-abdominal organs while maintaining hemodynamic stabilization, which contributes to improved patient survival rates. This review discusses methods used to perform temporary abdominal closure procedures.

**Keywords:** open abdominal method, temporary closure of the peritoneal cavity, negative pressure wound therapy, synthetic prostheses, Bogota bag

## METODA OTWARTEGO BRZUCHA

Metoda otwartego brzucha (OA) po raz pierwszy została zastosowana jako część „chirurgii kontroli uszkodzeń” (*damage control surgery*) w warunkach urazowych. To strategia leczenia stosowana głównie w przypadkach ciężkich urazów, zespołów ciasnoty przedziału powięziowego, ciężkich ostrych zapaleń trzustki, stanów nagłych naczyniowych, sepsy brzusznej lub innych poważnych stanów zapalnych, gdzie standardowe zamknięcie jamy brzusznej nie jest możliwe lub bezpieczne. Ponadto, pacjenci urazowi najczęściej prezentują inne współistniejące obrażenia, które wymagają leczenia w pierwszej kolejności, dlatego w pierwszym etapie stosuje się u nich metodę otwartego brzucha, polegającą na tymczasowym zamykaniu jamy otrzewnej (TCA) z zastosowaniem specjalnych wszczepów syntetycznych. Wojskowa praktyka chirurgiczna wykazała, że krytycznie ranni pacjenci z niewydolnością wielonarządową odnoszą największe korzyści ze skróconej procedury operacyjnej w ramach chirurgii kontroli uszkodzeń, skupiającej się zatrzymaniem krwotoku i tymczasowym zamknięciem jamy brzusznej. Po ustabilizowaniu stanu pacjenta na OIT możliwe jest przeprowadzenie ostatecznej interwencji operacyjnej [1]. Obecnie metoda OA z powodzeniem wykorzystywana jest również w, innych niż urazy wewnątrzbrzuszne, schorzeniach. Znajduje zastosowanie u chorych z zespołem ciasnoty wewnątrzbrzusznej oraz sepsą z pierwotnym źródłem zakażenia w jamie brzusznej. Metoda OA umożliwia sekwencyjne usuwanie zakażonych i martwiczych tkanek oraz rekonstrukcję narządów wewnątrzbrzusznych przy zachowanej stabilizacji hemodynamicznej. Poprawia ona również wskaźniki przeżywalności pacjentów [2]. Istotnym elementem koncepcji „chirurgii kontroli uszkodzeń” jest laparostomia, czyli zabieg, podczas którego jama brzuszna jest celowo pozostawiona otwarta, a zawartość trzewno-otrzewnowa jest tymczasowo chroniona różnego rodzaju metodami zabezpieczającymi [3]. Metoda otwartego brzucha niesie za sobą jednak ryzyko utrudnionego zamknięcia powięzi brzusznej, co wydłuża pobyt w szpitalu

narażając chorego na zakażenia, silne dolegliwości bólowe i wiąże się z ryzykiem niedożywienia [4-5]. W związku z tym opracowano kilka technik chirurgicznych umożliwiających skuteczne zamknięcie powięzi po OA. Między innymi jest to terapia ran podciśnieniowych (NPWT) [6], technika dynamicznego zamykania za pomocą urządzeń trakcyjnych [7], separacja komponentów oraz metoda z wykorzystaniem plastikowych powłok [5].

## **WSKAZANIA DO STOSOWANIA METOD OTWARTEGO BRZUCHA**

Poza wskazaniami związanymi z rozległymi urazami jamy brzusznej, metoda otwartego brzucha znajduje zastosowanie w wielu innych sytuacjach klinicznych, wymagających interwencji chirurgicznej jam brzusznych. W przypadku zapalenia otrzewnej, powikłanego sepsą, długie zabiegi są przeciwwskazane. Gdy istnieje potrzeba odroczenia wykonania zespolenia jelitowego lub występuje rozległy obrzęk narządów OA znajdują zastosowanie. Techniki te są wskazane również w przypadku pękniętego tętniaka aorty brzusznej. Ostre zapalenie trzustki, w którego przebiegu wystąpił zespół przedziału brzusznego jest kolejnym wskazaniem do zastosowania metod otwartego brzucha [3].

## **WYKORZYSTANIE W GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ**

W przypadku raka jajnika stopień wykonanej cytoredukcji jest jednym z najważniejszych czynników determinujących rokowanie u pacjentek i wpływa na przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji [8-9]. Całkowita cytoredukcja (CC-0) w zaawansowanym raku jajnika stanowi wyzwanie chirurgiczne wymagające rozległej operacji, która w większości przypadków obejmuje: poszerzone wycięcie otrzewnej, wycięcie sieci większej, resekcję jelita grubego i jelita cienkiego, wycięcie torebki wątroby lub wycięcie śledziony, a w wybranych przypadkach chemioterapię dootrzewnową w hipertermii [10-13]. Te złożone operacje, obejmujące wiele narządów, wiążą się z niemałym odsetkiem powikłań pooperacyjnych. Większość powikłań leczy się zachowawczo, jednak inne takie jak nieszczelność zespolenia z zapaleniem otrzewnej, perforacja jelita, czynne krwawienie z jamy brzusznej lub ropnie wewnątrzbrzuszne mogą wymagać nagłej interwencji chirurgicznej [14]. Takie następstwa mogą śmiertelnie pogorszyć sytuację kliniczną i prowadzić do niedokrwienia trzewnego, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego lub nadciśnienia wewnątrzbrzuszego, w przypadku których leczenie za pomocą tymczasowej procedury otwartego brzucha może być



skuteczną metodą uniknięcia zespołu przedziałów brzusznych (ACS) i monitorowania żywotności wnętrzości [15].

## **RODZAJE ZAOPATRZENIA**

Decyzja chirurga o zastosowaniu koncepcji otwartego brzucha wiąże się z odpowiednim przygotowaniem i osłonięciem jamy brzusznej. Proces ten kontroluje utratę płynów i zapewnia odpowiednie napięcie powięzi brzusznych, dzięki czemu nie ulegają niepożądanym zmianom. W ciągu ostatnich 30 lat chirurgiczne zaopatrzenie OA uległo znacznemu postępowi. Ustalenie najlepszej metody TCA nie jest jednak możliwe, ze względu na odmienną specyfikę różnych sytuacji klinicznych [16].

### **Metoda *Simple Packing***

Metoda ta polega na umieszczeniu nieprzylegających wilgotnych gazików lub hydrofobowych opatrunków bezpośrednio na zawartość jamy brzusznej pozostawiając brzuch otwarty, przygotowany do zastosowania drenażu. Zmiany opatrunków i płukanie jamy brzusznej są wykonywane codziennie w ramach OIT [16].

### **Tymczasowe zamknięcie skóry**

Technika tymczasowego zamknięcia skóry wykorzystuje skórę do stabilizacji ściany brzucha i zabezpieczenia narządów wewnętrznych. Metoda ta obejmuje użycie serii klipsów chirurgicznych lub monofilamentowego szwu. Zamknięcie za pomocą klipsów chirurgicznych jest najszybszą techniką tymczasowego zamknięcia. Aplikacja polega na umieszczeniu klipsów na skórze co około 1 cm, z uchwytami skierowanymi do środka, co umożliwi pokrycie rany przezroczystą plastikową folią i zminimalizowanie artefaktów radiologicznych. Niezależnie od tego, czy używa się klipsów chirurgicznych, czy zamknięcia szwem, obie metody charakteryzują się krótkim czasem aplikacji, przystępną ceną oraz dostępnością. Jednak ze względu na niską wytrzymałość skóry na wzrost objętości jamy brzusznej, techniki te wiążą się z zwiększonym ryzykiem powikłań, takich jak wytrzewienie, uszkodzenie/ rozerwanie tkanki skórnej, infekcje oraz nawrotowy zespół ciasnoty wewnątrzbrzusznej. Ze względu na wysokie wskaźniki tych powikłań, w tym częstość występowania zespołu ciasnoty wewnątrzbrzusznej w zakresie

od 13% do 36%, techniki te są coraz rzadziej stosowane we współczesnej praktyce [17].

### **Łata Wittmanna**

Technika polega na zastosowaniu systemu w którym łata Wittmanna (łata składająca się z 2 przylegających do siebie płatów biokompatybilnego materiału polimerycznego) jest przyszywana do powięzi brzusznej, a zamknięcie na linii środkowej osiąga się za pomocą mechanizmu podobnego do rzepu, który jest stopniowo zaciskany co 24 do 48 godzin, aż powięź zbliży się do siebie na odległość około 2 do 4 cm. Umożliwia to opóźnione zamknięcie powięzi, wykazujące wysoki wskaźnik skuteczności, wynoszący od 78% do 100%. Pomimo swojej popularności, łata Wittmanna jest drogą metodą (około 1440 dolarów na pacjenta), wymaga przyszycia do powięzi brzusznej i może nie być skuteczna w ewakuacji płynów z jamy brzusznej, co stanowi potencjalne wyzwanie w drenażu rany brzusznej [16].

### **Technika polegająca na przykryciu trzewi folią plastikową**

Technika ta polega na przyszyciu dużego, wysterylizowanego, półprzezroczystego worka do powięzi lub skóry brzucha. Można zastosować worek do dializatu, irygacji lub worek dożylny (IV). Ta ostatnia forma jest znana jako worek Bogota. Polega na użyciu wstępnie wysterylizowanego, miękkiego worka dożylnego o pojemności 3 litrów, który jest przycięty do owalnego kształtu i zszyty standardowo lub szwem monofilamentowym do brzegów skóry rany. Sterylne, nasączone antybiotykiem gazy umieszcza się nad workiem, który następnie przykrywa się samoprzylepną serwetą z tworzywa sztucznego nasączoną jodyną. Opatrunek zmieniany jest co 24 godziny. Pomimo swojej prostoty i niskiego kosztu technika ta jest czasochłonna i stwarza wyzwania w zakresie kontrolowania strat płynów. Worek Bogota nie zapobiega cofaniu się ściany jamy brzusznej ani nie pozwala na skuteczne usunięcie płynów brzusznych, co wymaga późniejszego zabiegu usunięcia i ostatecznego zamknięcia. Pomimo swoich wad, technika worka Bogota wiąże się z szerokim zakresem wskaźników pierwotnych zamknięć (12% do 82%) i niskim odsetkiem przetok jelitowych (0% do 14,4%). W jednym badaniu odnotowano 39% wskaźnika pierwotnego zamknięcia powięzi i 12% śmiertelności wewnątrzszpitalnej. W ciągu 48 miesięcy obserwacji u 60% pacjentów rozwinęła się przepuklina brzuszna [17].

## Terapia podciśnieniowa

Podciśnieniowe terapie ran (NPWT), znane również jako okłady próżniowe, zostały po raz pierwszy opisane przez grupę Barkera w 1995 roku. Technika ta wykorzystywała serwetę chirurgiczną przymocowaną do arkusza polietylenowego strategicznie umieszczonego pomiędzy narządami przedniej ściany brzucha, a jej tylną częścią. Obecnie w elastycznej serwecie znajdują się małe perforacje, ułatwiające odprowadzanie płynów z jamy brzusznej. Rurka drenażowa umieszczona nad ręcznikiem połączona jest z zamkniętym systemem ssącym drenażu, zapewniającym skuteczne wychwytywanie wydalanego płynu. Nałożenie zewnętrznej, przylegającej elastycznej warstwy pozwala skutecznie pokryć ubytek ściany brzucha. Chociaż system ten sprawdza się w kontrolowaniu płynów w jamie brzusznej, brakuje mu możliwości ewakuacji go. Niezależnie od tego ograniczenia system wykazuje względną przydatność, umożliwiając kompensację łagodnego wzrostu objętości jamy brzusznej bez powodowania podwyższonego ciśnienia w jamie brzusznej. Aktualnie coraz częściej stosuje się NPWT na bazie gąbki. Perforowaną warstwę elastomeru silikonowego umieszcza się pomiędzy jelitem a ścianą jamy brzusznej, a do wypełnienia podskórnego ubytku jamy brzusznej stosuje się przyściętą gąbkę. Zewnętrzna samoprzylepna serweta skórna zawiera port ssący podłączony do urządzenia ssącego. Chociaż system podciśnieniowy oparty na gąbce jest droższy niż system podciśnieniowy oparty na ręczniku, to zapewnia ono bardziej równomierne ssanie w całej jamie otrzewnej. Jest to zatem podejście bardziej skuteczne w zapobieganiu gromadzenia się płynu w jamie brzusznej. W celu zamknięcia powięzi jamy brzusznej nadal preferuje się NPWT niż opatrunki, takie jak worek Bogotá [18]. Randomizowane badania wykazały, że terapia dynamiczna ABRA (zwana kotwicą do ponownego zamknięcia jamy brzusznej) w połączeniu z NPWT jest bardziej skuteczna w zamykaniu powięzi niż sama NPWT [19]. Niedawna metaanaliza badania kohortowego wykazała 93% zamknięcia powięzi w przypadku NPWT + ABRA w porównaniu do 72% w przypadku NPWT [20]. Oprócz zwiększonego współczynnika zamykania powięzi, kolejną wyraźną zaletą tej techniki jest możliwość umożliwienia irygacji NPWT (NPWT-I), która, jak sugeruje się, pomaga w usuwaniu cytokin zapalnych w leczeniu septycznej przyczyny otwartego brzucha [21]. Przegląd 48 przypadków, w których zastosowano NPWT-I, wykazał dodatkowe korzyści w porównaniu z tradycyjnymi metodami, takimi jak worek Bogotá, plaster Wittmanna lub sama NPWT, w leczeniu otwartego brzucha w przypadku ciężkiej posocznicy brzusznej. NPWT-I u pacjentów z ciężką sepsą brzuszną przyniosła obiecujące wyniki w postaci większego odsetka

zamykania powięzi, niższej śmiertelności oraz skrócenia czasu pobytu w szpitalu i na oddziale intensywnej terapii bez powikłań przypisywanych temu podejściu terapeutycznemu [22].

### **NPWT z solą hipertoniczną fizjologiczną i toksyną botulinową A**

Protokół opracowany przy użyciu hipertonicznej soli fizjologicznej do resuscytacji płynowej i NPWT okazał się skuteczny we wczesnym zamykaniu powięzi u pacjentów po laparotomii z kontrolą uszkodzeń [23]. Toksyna botulinowa A stosowana w tej technice umożliwia chemiczny paraliż silnych przeciwnych sił mięśni bocznej ściany brzucha, stosowana w złożonej rekonstrukcji ścian brzucha. W jednym badaniu przeprowadzonym przez Zielinskiego i wsp. opisano zastosowanie tej techniki w otwartym brzuchu w celu ułatwienia pierwotnego zamknięcia powięzi [24-25].

### **Siatki**

Materiały naprawcze stosowane w TAC obejmują wchłaniane i trwałe materiały syntetyczne. Stałe protezy syntetyczne, takie jak siatka polipropylenowa i politetrafluoroetylenowa, zapewniają ochronę tkanek ściany brzucha, zapobiegają boczemu cofaniu się powięzi i zmniejszają częstość występowania przepuklin ściany brzucha. Mogą jednak wystąpić powikłania, takie jak infekcja, przepuklina, wciśnięcie siatki i przetoka jelitowa. Powikłania te mogą również utrudniać ewentualne reoperacje. Siatki wchłaniane, takie jak poliglaktyna 910 i kwas poliglikolowy, są odporne na infekcje, ale ich zastosowanie w TAC może powodować powstawanie przetok i ropni wewnątrzbrzusznych. Wchłanianą siatkę tworzy ziarninę do przeszczepiania skóry, podczas gdy niewchłanianą siatkę można początkowo luźno zszyć, co pozwala zapobiegać obrzękom trzewnym. Siatki niewchłanianie zwiększają współczynnik pierwotnego zamknięcia z 33% do 89%.

W przypadku masywnej utraty tkanek skórnych może to być jedyna technika ułatwiająca pokrycie jelit i ułatwiająca ziarninowanie, aby umożliwić przeszczep skóry i późniejszą rekonstrukcję [26-27]. Trakcja powięzi za pośrednictwem siatki to technika, w której siatka jest przyszyta do przeciwległych krawędzi powięzi i sekwencyjnie napina przednią ścianę brzucha [28-29]. Dodatkowe korzyści może przynieść połączenie tej terapii z systemem usuwania płynów, takim jak opatrunek próżniowy [30-31].

## ZAMKNIĘCIE RANY LAPAROTOMIJNEJ

Priorytetem w celu ograniczenia śmiertelności, powikłań i długości hospitalizacji w związku z otwartym brzuchem powinno być wczesne ostateczne zamknięcie jamy brzusznej. Głównymi czynnikami wpływającymi na wczesne ostateczne zamknięcie są pooperacyjne postępowanie na OIT i technika TAC. Wczesne zamknięcie powięzi powszechnie definiuje się jako występujące w ciągu 4–7 dni od operacji. W przeciwieństwie do pacjentów po urazach, u osób dotkniętych posoczną brzuszną wskaźnik wczesnego zamykania powięzi jest zwykle niższy. Próbę zamknięcia powięzi należy podjąć, gdy tylko źródło zakażenia zostanie wyleczone. W przypadku przedłużającego się otwarcia jamy brzusznej może wystąpić cofnięcie powięzi i duże ubytki tkanek ściany brzucha wymagające skomplikowanej rekonstrukcji ściany brzucha [32].

## POWIKŁANIA METOD OTWARTEGO BRZUCHA

Ryzyko zakażenia miejsca operowanego wiąże się, z każdą interwencją chirurgiczną, w tym w obrębie jamy brzusznej. Jedno z badań wykazało wzrost częstości zakażeń grzybiczych w obrębie jamy brzusznej u pacjentów po urazach pooperacyjnych, u których stosuje się TAC [33].

Głównym celem po zastosowaniu technik otwartego brzucha jest osiągnięcie opóźnionego pierwotnego zamknięcia powięzi. Jednak ze względu na utrzymujący się stan zapalny, infekcję lub rozległe uszkodzenie tkanki jest to trudne do osiągnięcia.

W przypadku urazów lub stanów zapalnych jelit istnieje ryzyko powstania nieprawidłowych połączeń między jelitami, a innymi strukturami, co prowadzi do powstania przetoki jelitowej. Przetoki jelitowe są niezwykle trudne do leczenia, ponieważ śluz jelitowy przepływa przez obszar rany, utrudniając jej gojenie. Mimo to przetoki jelitowe częściej występują u pacjentów po klasycznych operacjach [19]. Krwotok może wystąpić w trakcie lub po zabiegu tymczasowego zamknięcia jamy brzusznej. Odpowiednia hemostaza podczas pierwszej operacji i uważne monitorowanie po są kluczowe w zapobieganiu powikłaniom związanym z utratą krwi. W przypadkach, gdy niemożliwe jest pierwotnie zamknięcie ściany brzucha, istnieje ryzyko powstania przepukliny, zarówno planowanej (w niektórych przypadkach zamierzonej), jak i nieplanowanej. Wczesne zamknięcie w ciągu 10 do 14 dni jest najłatwiejszym sposobem zapobiegania przepuklinie. Badania wskazują, że częstość występowania przepukliny po technikach tymczasowego

zamknięcia jamy brzusznej wynosi aż 21% po 2 latach i >50% po 5 latach [34]. Może dojść do zrostów pomiędzy narządami jamy brzusznej a ścianą jamy brzusznej, co może skutkować powikłaniami podczas kolejnych operacji. W niektórych przypadkach sam zabieg TAC lub choroby towarzyszące mogą przyczynić się do wystąpienia zespołu przedziału brzuszego, powodując zwiększenie ciśnienia w jamie brzusznej i pogorszenia perfuzji narządów. Kolejnym istotnym powikłaniem jest ból i dyskomfort związany z otwartym brzuchem i urządzeniami wspierającymi ten system. Leczenie bólu jest więc niezwykle istotnym aspektem opieki pooperacyjnej. Długotrwałe otwarty brzuch może prowadzić do zaburzeń fizjologicznych, w tym zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej czy zaburzeń oddychania. Podsumowując, zespół terapeutyczny oddziałów intensywnej terapii powinien być świadomy szeregu komplikacji i powikłań, które mogą pojawić się u pacjentów z tymczasowo otwartym brzuchem [16].

## WNIOSKI I PODSUMOWANIE

Podsumowując, stosowanie technik otwartego brzucha zmniejsza śmiertelność nie tylko u pacjentów po urazach, ale także u pacjentów onkologicznych, u których występuje duże ryzyko powikłań pooperacyjnych, u pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki, po urazie naczyniowym oraz z zespołem przedziału brzuszego. Należy zaznaczyć, że specjalistycznie przeszkolony zespół zarówno lekarski, jak i pielęgniarski odgrywa kluczową rolę w codziennej opiece nad pacjentem, w tym w leczeniu ran, kontroli infekcji i monitorowaniu parametrów życiowych.

Niezwykle istotne jest, aby lekarze wszystkich specjalności byli świadomi zalet i metod wchodzących w zakres OA, co wpłynie na zminimalizowanie ryzyka powikłań i zwiększoną skuteczność terapii określonych ostrych stanów jamy brzusznej. Autorzy niniejszej pracy wiążą nadzieję z intensyfikacją badań nad technikami zabiegów tymczasowego zamknięcia brzucha, co da perspektywę na poprawę skuteczności leczenia określonych ostrych stanów narządów jamy brzusznej [35].

## REFERENCJE

- [1] Soliman F, Carlson GL, McWhirter D. Management of the open abdomen. *British Journal of Surgery*. 2023;111(1). doi:10.1093/bjs/znad341
- [2] Yamamoto R, Kuramoto S, Shimizu M, i in. Optimal tentative abdominal closure for open abdomen: a multicenter retrospective observational study

- (OPTITAC study). *International Journal of Surgery*. 2023;109(12):4049-4056. doi:10.1097/js9.0000000000000687
- [3] Anastasiu M, Şurlin V, Beuran M. The Management of the Open Abdomen - A Literature Review. *chr*. 2021;116(6 suppl):645. doi:10.21614/chirurgia.116.6.645
- [4] Sartelli M, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, i in. The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg*. 2015;10(1). doi:10.1186/s13017-015-0032-7
- [5] Diaz JJ, Dutton WD, Ott MM, i in. Eastern Association for the Surgery of Trauma: A Review of the Management of the Open Abdomen—Part 2 “Management of the Open Abdomen”. *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care*. 2011;71(2):502-512. doi:10.1097/ta.0b013e318227220c
- [6] Coccolini F, Montori G, Ceresoli M, i in. The role of open abdomen in non-trauma patient: WSES Consensus Paper. *World J Emerg Surg*. 2017;12(1). doi:10.1186/s13017-017-0146-1
- [7] Diaz JJ, Cullinane DC, Khwaja KA, i in. Eastern Association for the Surgery of Trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013;75(3):376-386. doi:10.1097/ta.0b013e318294bee3
- [8] Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology*. 2013;130(3):493-498. doi:10.1016/j.ygyno.2013.05.040
- [9] Chiva L, Lapuente F, Castellanos T, Alonso S, Gonzalez-Martin A. What Should We Expect After a Complete Cytoreduction at the Time of Interval or Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer? *Ann Surg Oncol*. 2015;23(5):1666-1673. doi:10.1245/s10434-015-5051-9
- [10] Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2003;12(3):703-727. doi:10.1016/s1055-3207(03)00048-6
- [11] Angeles MA, Martínez-Gómez C, Migliorelli F, Chantalat E, Martinez A, Ferron G. Right diaphragmatic peritonectomy for ovarian carcinomatosis in 10 steps. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;30(4):556-557. doi:10.1136/ijgc-2019-000997

- [12] Angeles MA, Martínez-Gómez C, Martinez A, Ferron G. En bloc pelvic resection for ovarian carcinomatosis: Hudson procedure in 10 steps. *Gynecologic Oncology*. 2019;153(1):209-210. doi:10.1016/j.ygyno.2018.12.006
- [13] van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, i in. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(3):230-240. doi:10.1056/nejmoa1708618
- [14] Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, i in. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *European Journal of Cancer*. 2016;59:22-33. doi:10.1016/j.ejca.2016.01.017
- [15] Navarro AS, Gomez CM, Angeles MA, i in. Open abdominal vacuum pack technique for the management of severe abdominal complications after cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2023;170:108-113. doi:10.1016/j.ygyno.2023.01.009
- [16] Brown LR, Rentea RM. Temporary Abdominal Closure Techniques. PubMed. Published 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564378/>
- [17] Huang Q, Li J, Lau W yee. Techniques for Abdominal Wall Closure after Damage Control Laparotomy: From Temporary Abdominal Closure to Early/Delayed Fascial Closure—A Review. *Gastroenterology Research and Practice*. 2016;2016:1-15. doi:10.1155/2016/2073260
- [18] Hu P, Uhlich R, Gleason F, Kerby J, Bosarge P. Impact of initial temporary abdominal closure in damage control surgery: a retrospective analysis. *World J Emerg Surg*. 2018;13(1). doi:10.1186/s13017-018-0204-3
- [19] Cristaudo A, Jennings S, Gunnarsson R, DeCosta A. Complications and Mortality Associated with Temporary Abdominal Closure Techniques: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am Surg*. 2017;83(2):191-216.
- [20] Poortmans N, Berrevoet F. Dynamic closure techniques for treatment of an open abdomen: an update. *Hernia*. 2020;24(2):325-331. doi:10.1007/s10029-020-02130-9



- [21] Shah SK, Jimenez F, Letourneau PA, i in. Strategies for modulating the inflammatory response after decompression from abdominal compartment syndrome. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012;20(1). doi:10.1186/1757-7241-20-25
- [22] Sibaja P, Sanchez A, Villegas G, Apestegui A, Mora E. Management of the open abdomen using negative pressure wound therapy with instillation in severe abdominal sepsis. *International Journal of Surgery Case Reports.* 2017;30:26-30. doi:10.1016/j.ijscr.2016.11.024
- [23] Loftus TJ, Efron PA, Bala TM, i in. The impact of standardized protocol implementation for surgical damage control and temporary abdominal closure after emergent laparotomy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86(4):670-678. doi:10.1097/ta.0000000000002170
- [24] Loftus TJ, Efron PA, Bala TM, i in. The impact of standardized protocol implementation for surgical damage control and temporary abdominal closure after emergent laparotomy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86(4):670-678. doi:10.1097/ta.0000000000002170
- [25] Zielinski MD, Goussous N, Schiller HJ, Jenkins D. Chemical components separation with botulinum toxin A: a novel technique to improve primary fascial closure rates of the open abdomen. *Hernia.* 2012;17(1):101-107. doi:10.1007/s10029-012-0995-1
- [26] Como JJ, Gunter OL, Diaz JJ, Ho VP, Miller PR. Use of posterior component separation and transversus abdominis release in trauma and emergency general surgery patients: a case report and review of the literature. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2019;4(1):e000268. doi:10.1136/tsaco-2018-000268
- [27] Petro CC, Como JJ, Yee S, Prabhu AS, Novitsky YW, Rosen MJ. Posterior component separation and transversus abdominis muscle release for complex incisional hernia repair in patients with a history of an open abdomen. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2015;78(2):422-429. doi:10.1097/ta.0000000000000495
- [28] Petersson U, Acosta S, Björck M. Vacuum-assisted Wound Closure and Mesh-mediated Fascial Traction—A Novel Technique for Late Closure of the Open Abdomen. *World j surg.* 2007;31(11):2133-2137. doi:10.1007/s00268-007-9222-0

- [29] Villalobos Mori R, Maestre González Y, Mias Carballal M, i in. Novel method for delayed primary closure and incisional hernia prevention in open abdomen: COMbined and MODified Definitive Abdominal wall closure (COMODA). *Hernia*. 2019;24(2):395-401. doi:10.1007/s10029-019-01948-2
- [30] Salamone G, Licari L, Guercio G, i in. Vacuum-Assisted Wound Closure with Mesh-Mediated Fascial Traction Achieves Better Outcomes than Vacuum-Assisted Wound Closure Alone: A Comparative Study. *World J Surg*. 2017;42(6):1679-1686. doi:10.1007/s00268-017-4354-3
- [31] Petersson P, Montgomery A, Petersson U. Vacuum-Assisted Wound Closure and Permanent Onlay Mesh-Mediated Fascial Traction: A Novel Technique for the Prevention of Incisional Hernia after Open Abdomen Therapy Including Results From a Retrospective Case Series. *Scand J Surg*. 2018;108(3):216-226. doi:10.1177/1457496918818979
- [32] Coccolini F, Roberts D, Ansaloni L, i in. The open abdomen in trauma and non-trauma patients: WSES guidelines. *World J Emerg Surg*. 2018;13(1). doi:10.1186/s13017-018-0167-4
- [33] Zhang CX, Rasane RR, Zhang Q, i in. Temporary Abdominal Closure Is Associated with Increased Risk for Fungal Intra-Abdominal Infections in Trauma Patients. *Surgical Infections*. 2020;21(9):745-751. doi:10.1089/sur.2019.286
- [34] Berrevoet F. Prevention of Incisional Hernias after Open Abdomen Treatment. *Front Surg*. 2018;5. doi:10.3389/fsurg.2018.00011
- [35] Akbayir O, Ulukent SC, Guraslan H, i in. Open abdomen technique used in complications of major gynecological oncology surgery. *J of Obstet and Gynaecol*. 2022;48(7):1904-1912. doi:10.1111/jog.15296

# INNOWACJE I PERSPEKTYWY LECZENIA ENDOSKOPOWEGO DYSFAGII U CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA PRZEŁYKU

**Małgorzata Stopyra, Maksymilian Kściuczyk,  
Patrycja Bonanaty, Natalia Nafalska, Krzysztof Feret**

Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki, Wydział  
Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** Rak przełyku jest siódmym najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie, natomiast w populacji polskiej stanowi 2% wszystkich zachorowań. Niestety mimo obserwowanego od kilku lat postępu w diagnostyce i leczeniu raka przełyku, rokowania pozostają złe, ze wskaźnikiem 5-letnich przeżyć wynoszącym 10-12%. Wynika to m.in z faktu, iż ponad 50% pacjentów diagnozowanych jest w zaawansowanym stadium choroby. Niemożliwa jest wówczas terapia z intencją wyleczenia, a jedynie postępowanie objawowe, przede wszystkim redukujące towarzyszącą dysfagię. Historycznie, leczenie objawów wynikających ze zwężającego się przełyku opierało się głównie na inwazyjnych interwencjach chirurgicznych, które wiązały się z wysoką śmiertelnością i zachorowalnością. Dzięki dynamicznemu rozwojowi technik terapii endoskopowych i systemowych, zarządzanie tymi wymagającymi stanami uległo zmianie, a wyniki leczenia tych pacjentów znacznie się poprawiły. Obecnie najczęściej stosowaną interwencją w celu szybkiego złagodzenia dysfagii u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem przełyku jest zakładanie samorozprężalnych stentów przełykowych. W niniejszym przeglądzie omówiono innowacje tej metody, takie jak stenty radioaktywne, stenty uwalniające leki, stenty biodegradowalne, stenty drukowane metodą 3D oraz terapię za pomocą elektroporacji wapnia.

**Słowa kluczowe:** elektroporacja wapnia, rak przełyku, stenty biodegradowalne, stenty drukowane 3D, stenty radioaktywne, stenty samorozprężalne, stenty uwalniające leki

**Abstract:** Esophageal cancer is the seventh most common malignancy worldwide, while in the Polish population it accounts for 2% of all cases. Unfortunately, despite advances in the diagnosis and treatment of esophageal cancer observed for several years, the prognosis remains poor, with a 5-year survival rate of 10-12%. This is due, among other reasons, to the fact that more than 50% of patients are diagnosed at an advanced stage of the disease. It is then impossible to treat with the intention of a cure, but only symptomatic management, primarily to reduce the accompanying dysphagia. Historically, treatment of symptoms resulting from esophageal strictures has relied mainly on invasive surgical interventions, which have been associated with high mortality and morbidity. Thanks to the rapid development of endoscopic and systemic therapy techniques, the management of these challenging conditions has changed, and the outcomes of these patients have improved significantly. Currently, the most commonly used intervention to rapidly relieve dysphagia in patients with inoperable esophageal cancer is the placement of self-expandable esophageal stents. This review discusses innovations in this method, such as radioactive stents, drug-eluting stents, biodegradable stents, 3D printed stents and calcium electroporation therapy.

**Keywords:** calcium electroporation, esophageal cancer, biodegradable stents, 3D printed stents, radioactive stents, self-expandable stents, drug-eluting stents

## RAK PRZEŁYKU- EPIDEMIOLOGIA I ETIOPATOGENEZA

Rak przełyku jest siódmym najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie, w populacji polskiej stanowi 2% wszystkich zachorowań. Mężczyźni chorują 3-krotnie częściej niż kobiety. Wyróżniamy 2 główne typy nowotworu:

- rak płaskonabłonkowy (według statystyk stanowi około 90% wszystkich przypadków raka przełyku) - związany z paleniem tytoniu i nadmiernym spożywaniem alkoholu, występuje częściej w krajach rozwijających się;
- rak gruczołowy - związany z otyłością, chorobą refluksową przełyku oraz metaplastją jelitową, szczególnie częsty w krajach wysokorozwiniętych.

Mimo tej samej lokalizacji raki płaskonabłonkowe i gruczołowe to zupełnie odrębne jednostki chorobowe, o innej biologii, różnym przebiegu i odmiennym rokowaniu. Szacuje się, że w najbliższej przyszłości będzie obserwowany wzrost zachorowań na raka gruczołowego przełyku. Najczęstszym, a zarazem późnym objawem raka przełyku jest dysfagia, czyli postępująca trudność w spożywaniu początkowo stałych pokarmów, następnie też płynów. Pozostałe charakterystyczne objawy to: krwawienie do górnego odcinka przewodu pokarmowego, utrata apetytu i masy ciała oraz ból w klatce piersiowej. Niestety mimo postępu, jaki się

dokonał w diagnostyce i leczeniu raka przełyku, rokowania są złe, ze wskaźnikiem 5-letnich przeżyć wynoszącym około 10%. Wynika to m.in z faktu, iż ponad 50% pacjentów diagnozowanych jest w zaawansowanym stadium choroby. Niemożliwa jest wówczas terapia z intencją wyleczenia, a jedynie postępowanie objawowe. Pacjenci najczęściej zgłaszają się do jednostek medycznych właśnie z problemem dysfagii, wynikającej ze zwężenia/ zamknięcia przez guz światła przełyku [1].

## **OBECNE STANDARDY TERAPII PALIATYWNEJ W RAKU PRZEŁYKU**

Jak wspomniano, ponad 50% pacjentów z rakiem przełyku diagnozowanych jest w stadium zaawansowanym choroby, kiedy jedyną opcją leczenia jest postępowanie paliatywne. Terapia ta ma na celu zapobieganie wyniszczeniu poprzez umożliwienie żywienia doustnego, przedłużenie życia chorego i poprawę jego jakości. Wśród metod paliatywnych zastosowanie znajduje chemio- i/lub radioterapia, leczenie ukierunkowane molekularnie/immunoterapia, elektrokoagulacja i koagulacja plazmą argonową. Udrożnienie światła przełyku odbywa się poprzez założenie protezy (sztywnej lub samorozprężalnej), użycie lasera, rozszerzanie mechaniczne lub zastosowane radioterapii. W razie konieczności można wytworzyć gastrostomię przezskórną w celu dojelitowego żywienia chorego. Obecnie stosowane stenty przełykowe obejmują samorozprężalny stent metalowy ze stali nierdzewnej lub nitinolu (SEMS) i samorozprężalny stent z tworzywa sztucznego (SEPS). Producenci stentów doprzełykowych oferują wiele możliwości doboru typów i rozmiarów protez [2]. Jednak obecna ich technologia nie daje w pełni satysfakcjonujących wyników- ich głównym powikłaniem jest wrastanie tkanek guza do siatki, co prowadzi do restenozy oraz krwawienia i przetoki [3]. Determinuje to poszukiwanie nowych rozwiązań udrażniających przełyk, a zarazem poprawiających komfort życia pacjenta. Postęp w udoskonaleniu technologii stentów przełyku utrudnia m.in. brak modeli zwierzęcych [4]

## **NOWOCZESNE TECHNIKI REDUKUJĄCE DYSFAGIĘ W TERAPII PALIATYWNEJ RAKA PRZEŁYKU**

### **Stent radioaktywny**

Brachyterapia ma udowodnioną skuteczność, jako metoda leczenia dysfagii w przebiegu zaawansowanego raka przełyku. Jednakże charakteryzuje się długim

okresem czasu oczekiwania na rezultat oraz niesie za sobą ryzyko istotnych powikłań, takich jak: krwotoki, perforacje, przetoki, odynofagia oraz ostre (u większości pacjentów- zapalenia błony śluzowej przełyku) i późne (owrzodzenia śluzówki, zwężenia popromienne, przetoki) odczyny popromienne [5]. Połączenie wszczępienia stentu przełykowego i brachyterapii wydaje się być optymalnym rozwiązaniem redukcji dysfagii. Zaprojektowano więc nowatorski radioaktywny, samorozprężalny stent poddawany ciągłemu napromienianiu w małych dawkach. Technika umieszczania stentu napromieniowanego była identyczna, jak w przypadku stentu konwencjonalnego. Zabieg wykonywano przy użyciu fluoroskopii lub endoskopii. Metaanaliza uwzględniająca badania porównujące stent radioaktywny ze stentem konwencjonalnym w leczeniu nieresekcyjnego raka przełyku została opublikowana w 2017 roku. Wyniki obejmowały czas przeżycia po implantacji, złagodzenie dysfagii i powikłania związane ze wszczępieniem stentu. Do metaanalizy włączono sześć badań z udziałem 539 pacjentów. Wszyscy posiadali wszczępiiony stent wyposażony w kulki radioaktywnego jodu jako stentu radioaktywnego. Średnia różnica w medianie przeżycia wyniosła 2,734 miesiąca pomiędzy dwiema grupami. Wskaźniki przeżycia 1,3,6 miesiąca były wyższe w przypadku stentów radioaktywnych niż w przypadku stentów konwencjonalnych, przy zbiorczych OR (iloraz szans) 3,216 i 7,503. W przypadku powikłań związanych z wszczępieniem stentu nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy dwoma metodami w zakresie silnego bólu w klatce piersiowej, refluksu żołądkowo-przełykowego, gorączki, krwawień, perforacji lub przetok, zapalenia płuc, migracji stentu i restenozie. Wyniki metaanalizy sugerują, że wszczępienie radioaktywnego stentu przyniosło potencjalne korzyści w leczeniu paliatywnym pacjentów z nieresekcyjnym rakiem przełyku. Metoda ta wydłużała przeżycie i okres ulgi w dysfagii bez istotnych powikłań. Jednak wniosek ten powinien zostać potwierdzony w większej liczbie badań [6].

### **Stenty uwalniające leki (DES)**

Stenty uwalniające leki umożliwiają przedłużone uwalnianie środków terapeutycznych, jednocześnie spełniając funkcję stentu. Kontrolowaną elucję leku osiąga się za pomocą membrany lub powłoki polimerowej impregnowanej lekiem, która działa jak zbiornik leku zapewniający jego przedłużone uwalnianie [7]. Do stworzenia DES dostarczających leki stosowane w chemioterapii, w tym 5-fluorouracyl, paklitaksel i docetaksel, do leczenia raka przełyku, zastosowano kilka podejść i kombinacji lek-polimer [8,9]. Stenty uwalniające lek cieszą się

niesłabnącą popularnością w leczeniu chorób naczyniowych i chorób dróg żółciowych [10], ale rozwój DES w innych narządach, na przykład przełyku, jest powolny i obecnie żaden stent uwalniający lek nie jest dostępny w leczeniu raka przełyku [11]. Jednakże są prowadzone intensywne badania nad konstruowaniem i oceną skuteczności DES w leczeniu chorób przełyku. Sanjay Garg i in. opracowali dwuwarstwową folię polimerową uwalniającą lek przeciwnowotworowy (docetaksel), którą można pokryć SEMS [12]. Badacze ustalali wpływ grubości stentu na uwalnianie i przenikanie leku przez tkanki przełyku, ustalając w ten sposób krytyczne czynniki odpowiedzialne za kontrolowanie dostarczania docetakselu (DTX). Odkryli, że struktura błony dwuwarstwowej wykazywała przedłużone uwalnianie ( $> 30$  dni) i minimalne przenikanie DTX przez tkanki przełyku *in vitro*. Zaobserwowali także, że szybkość uwalniania zależy od tkanek przełyku, co sugeruje, że dostarczanie DTX może trwać dłużej *in vivo* w porównaniu z *in vitro*. Fan i in. wykorzystali modele raka przełyku u królików do oceny skuteczności i bezpieczeństwa SEMS uwalniających paklitaksel [13]. Ustalili, że u 22 królików średnia objętość guza uległa znacznemu zmniejszeniu z  $7,00 \pm 4,30$  cm<sup>3</sup> w grupie SEMS do  $0,94 \pm 1,51$  cm<sup>3</sup> w grupie stentów uwalniających lek. Końcowa powierzchnia guza w grupie leczonej lekiem była również mniejsza niż grupa SEMS. Stworzyło to obiecujący potencjał w zakresie badań klinicznych. Oprócz paklitakselu do osłony SEMS wprowadzano także inne leki przeciwnowotworowe, na przykład 5-fluorouracyl [14,15]. Nowością w tego typu stentach uwalniających lek była seria nowych folii o wielowarstwowych strukturach zapewniających ulepszone właściwości mechaniczne i jednokierunkowe, kontrolowane uwalnianie leku [56, 58]. Badania te miały na celu rozwiązanie problemu wyciekania leku do żołądka przez kaniulę stentu i przełyk, ponieważ warstwa uwalniająca lek pokrywająca SEMS może nie zapewniać jednokierunkowej kontroli uwalniania leku, ukierunkowanej na tkankę śluzową przełyku [13]. Sytuacja, kiedy leki z cienkiej warstwy przedostawały się przez siatkę do żołądka istotnie obniżała skuteczność dostarczania leku i znacząco zwiększała skutki uboczne. Aby zredukować tego rodzaju komplikacje, Tian i in. opracowali wielowarstwowe folie na bazie szeregu polimerów poli(kaprolaktonu) (PCL) i PEG, które zawierały przeciwnowotworowy 5-fluorouracyl. Folia pokrywająca zawierała warstwę podkładową, która blokuje uwalnianie leku przeciwnowotworowego do żołądka, oraz wiele warstw leku na powierzchni, które dostarczały lek w różnych stężeniach w różnych warstwach, aby zapewnić jednokierunkowe, kontrolowane uwalnianie leku. Wyniki pokazały, że uwalnianie leku było zależne od stężenia leku i pH środowiska, a zachowania związane z przenikaniem *ex vivo*

wykazały, że lek jest uwalniany z wielowarstwowej folii w sposób jednokierunkowy i kontrolowany [16]. Wprowadzenie stentów uwalniających leki do praktyki klinicznej może zrewolucjonizować leczenie paliatywne i interwencyjne w przypadku nowotworów przełyku. Obecne wyniki eksperymentalne wydają się obiecujące, ale wymagają dalszej walidacji poprzez badania kliniczne na większych grupach pacjentów.

### **Stent biodegradowalny (stent BD)**

Innowacyjnym podejściem w leczeniu dysfagii towarzyszącej zaawansowanemu rakowi przełyku było zaprojektowanie stentów biodegradowalnych, których przewagą jest brak konieczności ich usuwania, dzięki czemu ograniczona zostaje ilość interwencji zabiegowych. Obecnie dostępne są dwa typy biodegradowalnych stentów polimerowych, wykonanych z materiałów rozkładanych przez kwas żołądkowy. Jednym z nich jest stent ELLA-BD (ELLA-CS, Hradec Kralove, Czechy), który składa się z polidioksanonu, materiału nici chirurgicznych [17], a drugi to poli-L- stent kwasu mlekowego (PLLA)-BD (Marui Textile Machinery, Osaka, Japonia), złożony z monofilamentów PLLA [18]. Jedno z badań mających na celu potwierdzenie skuteczności stentów PLLA przeprowadzono z udziałem 13 pacjentów z różnymi chorobami przełyku, w tym z rakiem przełyku. Stwierdzono, że w okresie obserwacji trwającym od 7 miesięcy do 2 lat nie zarejestrowano żadnych objawów restenozy. Dalsze leczenie poprzez rozszerzenie balonem lub wymiana biodegradowalnego stentu nie było konieczne [19]. Jednakże spontaniczna migracja stentów nastąpiła między 10 a 21 dniem po jego implantacji w 10 z 13 przypadków. Ta sama grupa badawcza kontynuowała umieszczanie biodegradowalnego stentu PLLA w 2 przypadkach łagodnego zwężenia przełyku (RBES), gdzie przez 6 miesięcy nie obserwowano objawów restenozy. W innym badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo SEPS ze stentami BD w leczeniu opornych na leczenie RBES. W przypadku stosowania SEPS u 12 pacjentów (67%) występowała nawracająca dysfagia, natomiast w przypadku stosowania stentu biodegradowalnego tylko u sześciu pacjentów (33%). Natomiast w innym prospektywnym badaniu z udziałem 21 pacjentów stosujących stenty SX-Ella w leczeniu RBES [20], okazało się, że po 7 tygodniach migracja stentu wystąpiła u 9,5%. Natomiast pod koniec okresu obserwacji, aż u 55% pacjentów wystąpiły powikłania w postaci wrastania tkanki, a u trzech pacjentów po implantacji wystąpił silny ból. Na podstawie tych wyników widać, że chociaż stenty biodegradowalne mogą stanowić cenną alternatywę dla SEPS i SEMS,



eliminującą potrzebę wielokrotnych interwencji zabiegowych, stenty biodegradowalne nadal niosą za sobą możliwe istotne powikłania. Ponadto biodegradacja może prowadzić do zapadnięcia się stentów po ich umieszczeniu i szybkiej utraty jego wytrzymałości mechanicznej. Nogales Rincon i współpracownicy umieścili stent BD przełyku SX-ELLA u 74-letniego mężczyzny, który w przeszłości przeszedł operację nowotworu i rekonstrukcji gardła i krtani. Odkryli, że stent uległ degradacji i zapadł się po 9 tygodniach. Zapadnięta siatka nie pozwalała na przejście standardowego endoskopu [21]. Aby zminimalizować ryzyko związane ze słabą odpornością na korozję i szybką utratą mechanicznego wsparcia stentów BD, Yuan i in. opracowali mieszany stent biodegradowalny powleczony poli( $\epsilon$ -kaprolaktonem) (PCL) i poli(węglanem trimetylenu) (PTMC). Wyniki wykazały, że stent ten ma zdolność wolniejszego czasu degradacji i utrzymywania parametrów mechanicznych w dłuższej perspektywie [22, 23]. Szybkość degradacji stentu BD zależy nie tylko od właściwości polimeru, ale także od rozmiaru i struktury stentu oraz od warunków środowiska, takich jak temperatura, pH i rodzaj tkanki/płynny ustrojowy. Aspekty te wpływają również na rozpierającą siłę rozszerzania stentu. Dlatego w przyszłości, gdy będzie projektowany nowy, ulegający degradacji stent, należy zoptymalizować właściwości polimeru, aby uzyskać przedłużoną integralność stentu. Konieczne są długoterminowe badania w celu zbadania związku pomiędzy oczekiwaną i zoptymalizowaną degradacją stentu a skutecznością leczenia chorób przełyku. Obecne dowody są niewystarczające, aby określić względną skuteczność lub bezpieczeństwo biodegradowalnych stentów przełykowych [24].

### **Paliatywne leczenie raka przełyku za pomocą elektroporacji wapnia**

Elektroporacja wapnia (CaEP) to innowacyjna terapia przeciwnowotworowa, w której wysokie stężenia jonów tego pierwiastka są wprowadzane do cytozolu komórek nowotworowych, co w konsekwencji wywołuje martwicę guza. W latach 2021 i 2022 ośmiu pacjentów z nieoperacyjnym rakiem przełyku zostało włączonych do badania prowadzonego przez kopenhaski szpital uniwersytecki Rigshospitalet. W warunkach ambulatoryjnych glukonian wapnia wstrzyknięto do guza, a następnie zastosowano odwracalną elektroporację za pomocą elektrody endoskopowej. Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość występowania zdarzeń niepożądanych, a następnie złagodzenie dysfagii. Pacjenci byli oceniani za pomocą tomografii komputerowej i endoskopii górnych dróg oddechowych do dwóch miesięcy po leczeniu. Zarejestrowano jedno poważne zdarzenie niepożądane (niedokrwistość, wymagająca pojedynczej transfuzji krwi) i trzy

łagodne zdarzenia niepożądane (łagodny ból za mostkiem (dwa) i pleśniawki jamy ustnej (jeden)). Początkowo sześciu pacjentów cierpiało na dysfagię: dwóch zgłosiło złagodzenie dysfagii, a czterech zgłosiło brak zmian. Na podstawie oceny obrazowej u jednego pacjenta uzyskano częściową odpowiedź, u trzech pacjentów nie uzyskano odpowiedzi, a u czterech pacjentów nastąpiła progresja. Sześć miesięcy po zakończeniu leczenia pacjent, u którego wystąpiła dobra odpowiedź, był nadal w dobrym stanie i nie wymagał dalszego leczenia onkologicznego. Badanie to otwiera drogę do kontynuowania badań oceniających regresję guza przełyku i złagodzenie objawów towarzyszących chorobie, dzięki technice elektroporacji wapnia [25].

### **Stenty drukowane w 3D**

Istnieją przesłanki naukowe sugerujące, że metoda druku 3D zapewnia przewagę nad obecnymi, tradycyjnymi technologiami wytwarzania stentów polimerowych, takich jak stenty plecione, dziane, wycinane laserowo [26] i segmentowane [27]. Obecnie z powodzeniem wykorzystuje się stenty drukowane 3D do udrażniania dróg oddechowych. Zindywidualizowane stenty projektowane są przy użyciu skanów CT i zastrzeżonego oprogramowania do wizualizacji 3D. Formy do stentów są następnie drukowane za pomocą drukarki 3D i wtryskiwane silikonem medycznym [28]. Ten proces zapewnia idealnie dopasowanie do indywidualnej anatomii pacjenta. W przypadku stentów przełykowych funkcja drukowania 3D nie została udowodniona *in vivo*. Natomiast badanie *in vitro* wykazało, że wydrukowany w 3D stent przełykowy wykazuje potencjał w leczeniu niedrożności spowodowanych złośliwymi chorobami przełyku. Należy przeprowadzić dalsze badania, aby wykazać przydatność i bezpieczeństwo stentów przełykowych drukowanych 3D [29].

### **WNIOSKI I PODSUMOWANIE**

Najistotniejszym problemem chorych na zaawansowanego raka przełyku, będącego jednym z najgorzej rokujących nowotworów w populacji polskiej, jest dysfagia wynikająca z rozrostu guza i konsekwentnego zwężenia światła przełyku. Obecnie najczęściej stosowaną interwencją łagodzącą objaw dysfagii jest implantacja samorozprężalnej protezy przełykowej. Innowacje tej metody, takie jak stenty radioaktywne, stenty uwalniające leki, stenty biodegradowalne, stenty drukowane metodą 3D oraz terapia za pomocą elektroporacji wapnia reprezentują

w dostępnych badaniach i analizach potencjał na poprawę jej skuteczności. Intensyfikacja badań walidacyjnych nad omawianymi w powyższym przeglądzie metodami, daje perspektywę na istotną poprawę leczenia dysfagii u osób z zaawansowanym rakiem przełyku w przyszłości.

## REFERENCJE

- [1] Chirurgia po Dyplomie - Postępowanie w nieoperacyjnym raku przełyku. <https://podyplomie.pl/chirurgia/40181,postepowanie-w-nieoperacyjnym-raku-przełyku>.
- [2] Kang Y. A review of Self-Expanding Esophageal Stents for the palliation therapy of inoperable esophageal Malignancies. *BioMed Research International*. 2019;2019:1-11. doi:10.1155/2019/9265017
- [3] Liang D. H., Hwang E., Meisenbach L. M., Kim M. P., Chan E. Y., Khaitan P. G. Clinical outcomes following self-expanding metal stent placement for esophageal salvage. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;154(3):1145–1150. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.03.051
- [4] Kim E.-Y., Park Y. S., Shin J. H., et al. The effectiveness of erythromycin in reducing stent-related tissue hyperplasia: An experimental study with a rat esophageal model. *Acta Radiologica*. 2012;53(8):868–873. doi: 10.1258/ar.2012.120351
- [5] Choe SI, Lee Y, Habashi R, et al. The role of brachytherapy in treatment of stage I esophageal cancer: A systematic review. *Brachytherapy*. 2022;21(6):877-886. doi:10.1016/j.brachy.2022.05.007
- [6] Yang ZM, Geng HT, Wu H. Radioactive stent for Malignant esophageal Obstruction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques Part a/Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2021;31(7):783-789. doi:10.1089/lap.2020.0666
- [7] Ako J., Bonneau H.N., Honda Y., Fitzgerald P.J. Design Criteria for the Ideal Drug-Eluting Stent. *Am. J. Cardiol*. 2007;100:S3–S9. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.08.016

- [8] Shaikh M., Zhang H., Wang H., Guo X., Song Y., Kanwar J.R., Garg S. In Vitro and In Vivo Assessment of Docetaxel Formulation Developed for Esophageal Stents. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18:130–137. doi: 10.1208/s12249-016-0501-7
- [9] Wang Z., Liu J., Wu K., Shen Y., Mao A., Li J., Chen Z., Guo S. Nitinol stents loaded with a high dose of antitumor 5-fluorouracil or paclitaxel: Esophageal tissue responses in a porcine model. *Gastrointest. Endosc.* 2015;82:153–160.e1. doi: 10.1016/j.gie.2015.02.034
- [10] Lee D. K., Kim H. S., Kim K.-S., et al. The effect on porcine bile duct of a metallic stent covered with a paclitaxel-incorporated membrane. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2005;61(2):296–301. doi: 10.1016/S0016-5107(04)02570-2
- [11] Tokar J. L., Banerjee S., Barth B. A., et al. Drug-eluting/biodegradable stents. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2011;74(5):954–958. doi: 10.1016/j.gie.2011.07.028
- [9] Shaikh M., Choudhury N. R., Knott R., Garg S. Engineering stent based delivery system for esophageal cancer using docetaxel. *Molecular Pharmaceutics.* 2015;12(7):2305–2317. doi: 10.1021/mp500851u
- [10] Zhang Y., Gao Y., Chen J., et al. Effect of a paclitaxel-eluting metallic stent on rabbit esophagus. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2016;12(5):2928–2936. doi: 10.3892/etm.2016.3708
- [11] Guo Q., Guo S., Wang Z. A type of esophageal stent coating composed of one 5-fluorouracil-containing EVA layer and one drug-free protective layer: In vitro release, permeation and mechanical properties. *Journal of Controlled Release.* 2007;118(3):318–324. doi: 10.1016/j.jconrel.2006.12.030
- [12] Guo S.-R., Wang Z.-M., Zhang Y.-Q., et al. In vivo evaluation of 5-fluorouracil-containing self-expandable nitinol stent in rabbits: Efficiency in long-term local drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2010;99(7):3009–3018. doi: 10.1002/jps.22066
- [13] Lei L., Liu X., Guo S., Tang M., Cheng L., Tian L. 5-Fluorouracil-loaded multilayered films for drug controlled releasing stent application: Drug release, microstructure, and ex vivo permeation behaviors.

- Journal of Controlled Release. 2010;146(1):45–53. doi: 10.1016/j.jconrel.2010.05.017
- [14] Stivaros S. M., Williams L. R., Senger C., Wilbraham L., Laasch H.-U. Woven polydioxanone biodegradable stents: A new treatment option for benign and malignant oesophageal strictures. *European Radiology*. 2010;20(5):1069–1072. doi: 10.1007/s00330-009-1662-5
- [15] Tanaka T., Takahashi M., Nitta N., et al. Newly developed biodegradable stents for benign gastrointestinal tract stenoses: a preliminary clinical trial. *Digestion*. 2007;74(3-4):199–205. doi: 10.1159/000100504
- [16] Saito Y., Tanaka T., Andoh A., et al. Usefulness of biodegradable stents constructed of poly-L-lactic acid monofilaments in patients with benign esophageal stenosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(29):3977–3980. doi: 10.3748/wjg.v13.i29.3977
- [17] Repici A., Vleggaar F. P., Hassan C., et al. Efficacy and safety of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures: the BEST (Biodegradable Esophageal Stent) study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010;72(5):927–934. doi: 10.1016/j.gie.2010.07.031
- [18] Nogales Rincon O., Huerta Madrigal A., Merino Rodriguez B., Gonzalez Asanza C., Cos Arregui E., Menchen Fernandez-Pacheco P. Esophageal obstruction due to a collapsed biodegradable esophageal stent. *Endoscopy*. 2011;43(2):E189–E190. doi: 10.1055/s-0030-1256324
- [19] Yuan T., Yu J., Cao J., et al. Fabrication of a delaying biodegradable magnesium alloy-based esophageal stent via coating elastic polymer. *Materials*. 2016;9(5):p. 384. doi: 10.3390/ma9050384
- [20] Yuan T., Zheng R., Yu J., et al. Fabrication and evaluation of polymer-based esophageal stents for benign esophagus stricture insertion. *RSC Advances*. 2016;6(20):16891–16898. doi: 10.1039/C5RA23763G
- [21] Imaz-Iglesia I., García-Pérez S., Nachtnebel A., et al. Biodegradable stents for the treatment of refractory or recurrent benign esophageal stenosis. *Expert Review of Medical Devices*. 2016;13(6):583–599. doi: 10.1080/17434440.2016.1184967
- [22] Egeland C, Baeksgaard L, Gehl J, Gögenur I, Achiam MP. Palliative Treatment of Esophageal Cancer Using Calcium Electroporation. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 27;14(21):5283. doi: 10.3390/cancers14215283

- [23] Peck R., Wattam J. Fracture of Memotherm metallic stents in the biliary tract. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2000;23(1):55–56. doi: 10.1007/s002709910008
- [24] Laasch H.-U., Marriott A., Wilbraham L., Tunnah S., England R. E., Martin D. F. Effectiveness of open versus antireflux stents for palliation of distal esophageal carcinoma and prevention of symptomatic gastroesophageal reflux. *Radiology*. 2002;225(2):359–365. doi: 10.1148/radiol.2252011763
- [25] Xu J, Ong HX, Traini D, Byrom M, Williamson J, Young PM. The utility of 3D-printed airway stents to improve treatment strategies for central airway obstructions. *Drug Dev Ind Pharm*. 2019 Jan;45(1):1-10. doi: 10.1080/03639045.2018.1522325
- [26] Kang Y. A Review of Self-Expanding Esophageal Stents for the Palliation Therapy of Inoperable Esophageal Malignancies. *Biomed Res Int*. 2019 Apr 4;2019:9265017. doi: 10.1155/2019/9265017

# ZASTOSOWANIE TECHNOLOGII WIRTUALNEJ RZECZYWISTOŚCI W ZABIEGACH WEWNĄTRZNA CZYNIOWYCH

**Kamil Jóźwik, Bartłomiej Jurek, Krzysztof Żerdziński,  
Szymon Trybuś, Paweł Łajczak, Julita Janiec**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** Celem rozdziału jest przedstawienie roli nowoczesnych technologii w chirurgii wewnątrznaczyniowej oraz ich wpływu na poprawę umiejętności i kompetencji lekarzy. Rozdział skupia się na analizie zastosowania wirtualnej rzeczywistości, w procesie szkolenia chirurgów. Omówiono również koncepcję prób specyficznych wobec pacjenta oraz ich znaczenie w przygotowaniu do skomplikowanych procedur medycznych. Aby osiągnąć opisane cele, przeprowadzono szczegółowy przegląd literatury oraz analizę dostępnych technologii i symulatorów stosowanych w chirurgii wewnątrznaczyniowej. W rozdziale przedstawiono przykłady konkretnych symulatorów, takich jak Simbionix ANGIO Mentor, oraz opisano metodykę ich zastosowania w szkoleniu medycznym. Analiza ta została wsparta wynikami badań, które wskazują na istotne korzyści wynikające z użycia symulatorów, w tym zwiększenie efektywności nauczania, poprawę komunikacji w zespole oraz redukcję ryzyka popełniania błędów medycznych. Wyniki przeprowadzonej analizy potwierdzają, że zastosowanie technologii wirtualnej rzeczywistości wpływa pozytywnie na efektywność i bezpieczeństwo przeprowadzanych zabiegów. Główne wnioski wskazują na konieczność dalszego rozwijania i wdrażania symulatorów wirtualnej rzeczywistości oraz technologii poszerzonej rzeczywistości w edukacji medycznej. Ponadto, sugerowane jest prowadzenie dalszych badań nad długoterminowymi efektami stosowania tych technologii oraz ich wpływem na praktyczne umiejętności chirurgów.

**Słowa kluczowe:** wirtualna rzeczywistość, symulacja, zabiegi wewnątrznaczyniowe

**Abstract:** The aim of the chapter is to present the role of modern technologies in endovascular surgery and their impact on improving the skills and competencies of doctors. The chapter focuses on the analysis of the application of virtual reality in the training process of surgeons. The concept of patient-specific rehearsal and its significance in preparing for complex medical procedures are also discussed. To achieve the described objectives, a detailed literature review and analysis of available technologies and simulators used in endovascular surgery were conducted. The chapter presents examples of specific simulators, such as the Simbionix ANGIO Mentor, and describes the methodology of their use in medical training. This analysis is supported by research findings indicating significant benefits from the use of simulators, including increased teaching effectiveness, improved team communication, and reduced risk of medical errors. The results of the analysis confirm that the application of virtual reality technology positively impacts the effectiveness and safety of surgical procedures. The main conclusions highlight the necessity for further development and implementation of virtual reality simulators and augmented reality technology in medical education. Additionally, it is suggested to conduct further research on the long-term effects of these technologies and their impact on the practical skills of surgeons.

**Keywords:** virtual reality, simulation, endovascular procedure

## WPROWADZENIE

Tradycyjny koncept edukacji chirurgów opracowany w 1890 przez William'a S. Halsted'a polega na stopniowym zwiększaniu odpowiedzialności i umiejętności chirurgicznych. Nauka rezydenta zaczyna się od obserwowania doświadczonego chirurga podczas przeprowadzanych zabiegów. W następnym kroku uczeń zaczyna samemu przeprowadzać zabiegi, najpierw pod okiem innego, bardziej doświadczonego chirurga, a następnie sam. W końcu gdy lekarz zdobędzie odpowiednie doświadczenie sam zaczyna nadzorować proces nauki innych chirurgów. [1, 2] Obecnie w związku z dużym postępem technologicznym i nowymi możliwościami w zakresie nauczania, dużą rolę odgrywa nauka poprzez symulatory. Pozwala ona na lepsze poznanie nowych technologii, poprawienie komunikacji w zespole oraz efektywną naukę umożliwiając wielokrotne powtarzanie treningu bez ryzyka dla pacjenta. [3, 4]

Rozwój technologii wzbogaconej rzeczywistości (ang. *extended reality*, XR) otworzył wiele nowych możliwości w wielu dziedzinach. XR zawiera w sobie trzy często mylone ze sobą pojęcia, wirtualnej rzeczywistości (ang. *virtual reality*, VR), poszerzonej rzeczywistości (ang. *augmented reality*, AR), oraz mieszanej rzeczywistości (ang. *mixed reality*, MR) [5]. VR za pomocą odpowiedniego zestawu pozwala użytkownikowi kontrolować i wykonywać ruchy w symulowanym



wygenerowanym komputerowo środowisku, natomiast w technologii AR rzeczywisty świat jest wzbogacony o takie elementy. Obecnie z powodzeniem VR znalazł zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny gdzie wykorzystywany jest do leczenia bólu, zmniejszaniu niepokoju, rehabilitacji, edukacji i różnego rodzaju symulacji i treningów do różnych procedur medycznych. [6-9]

Symulatory swoje początki mają w lotnictwie już na początku XX wieku, a ich gwałtowny rozwój nastąpił w czasie wojny. Wojsko odegrało kluczową rolę w transferze symulatorów do medycyny, gdzie w roku 1960 powstał pierwszy manekin do symulacji resuscytacji krążeniowo-oddechowej. W latach 80. i 90. XX wieku powstały bardziej zaawansowane symulatory, umożliwiające symulację bardziej skomplikowanych procedur i scenariuszy, a wkrótce po tym zostały one przedstawione na konferencjach dotyczących bezpieczeństwa. Pod koniec lat 90. i na początku XXI wieku swoje początki mają symulatory VR, które obecnie osiągnęły poziom wysokiej realistyczności i wierności. [10, 11]

Rozwój chirurgii małoinwazyjnej rewolucjonizuje wiele specjalizacji, oferując nowe bardziej precyzyjne metody. Jednakże, wraz z postępem technologicznym pojawiają się również nowe wyzwania, zwłaszcza związane z kształceniem personelu medycznego w zakresie korzystania z tych zaawansowanych technik. Poziom precyzji wymagany do przeprowadzania procedur małoinwazyjnych jest wysoki, co wymaga od chirurgów zaawansowanych umiejętności oraz doświadczenia. Niestety, szybki rozwój technologiczny często pozostawia w tyle szkolenie personelu medycznego, co może prowadzić do sytuacji, w których chirurdzy nie są wystarczająco wykwalifikowani do korzystania z nowych technik. Brak doświadczenia może zwiększać ryzyko wystąpienia błędów podczas przeprowadzania zabiegów, co z kolei może negatywnie wpływać na wyniki leczenia oraz bezpieczeństwo pacjentów. Wyniki badań wskazują że za około połowę błędów medycznych odpowiadają te powstałe podczas operacji chirurgicznych, a wyjątkowo wysoki współczynnik, wynoszące nawet około 2 razy więcej, obserwuje się w zabiegach wewnątrznaczyniowej. [12, 13] Występowanie takich nieprawidłowości może sugerować że potrzebne jest wprowadzenie symulacji z wykorzystaniem takich technologii jak VR, pozwalających na wykrywanie błędów, i ich poprawę podczas treningu. Dodatkowo takie treningi pozwalają na naukę w wirtualnym środowisku eliminując ryzyko dla pacjenta.

Celem tej pracy jest przegląd aktualnej literatury, dotyczącej technologii VR w zastosowaniach związanych z zabiegami wewnątrznaczyniowymi, oraz porównanie jej wpływu, na efektywność i bezpieczeństwo w stosunku do standardowych metod.

## METODOLOGIA

W celu zebrania literatury na potrzeby tej pracy autorzy skorzystali z dwóch znanych baz danych: PubMed i Scopus. Do wyszukania użyto słów kluczowych (virtual reality simulation) AND (endovascular procedure), wyniki wyszukiwania przedstawiły kolejno 132 rekordy w bazie PubMed, oraz 119 rekordów w bazie Scopus. Analizując w bazie PubMed liczbę publikacji wydanych w danym roku widzimy tendencję wzrostową, w roku 2023 było ich 15, w 2017 10, natomiast w 2011 tylko 6. Pokazuje to że zainteresowanie tematem cały czas rośnie.

## CHIRURGIA WEWNĄTRZNACZYNIOWA

Chirurgia wewnątrznacyniowa to nowoczesna dziedzina medycyny, która zrewolucjonizowała leczenie chorób naczyń krwionośnych. W odróżnieniu od tradycyjnych operacji, techniki wewnątrznacyniowe są minimalnie inwazyjne, co oznacza mniejsze nacięcia, szybszą rekonwalescencję i mniejsze ryzyko powikłań. [14, 15] Ta dynamicznie rozwijająca się dziedzina medycyny wykorzystuje zaawansowane technologie obrazowania oraz precyzyjne narzędzia do diagnozowania i leczenia różnorodnych schorzeń nacyniowych. Pierwsze doniesienia o zabiegach wewnątrznacyniowych sięgają początku XX wieku, jednak za początek chirurgii wewnątrznacyniowej uznaje się wprowadzenie przez szwedzkiego radiologa Sven'a Ivar Seldinger techniki nazwanej jego imieniem. Termin technologii wewnątrznacyniowej odnosi się do manipulacyjnych procedur przez i wewnątrznacyniowych. Zabiegi wewnątrznacyniowe, polegają głównie na sześciu technikach: przeskróna angioplastyka balonowa, angioplastyka z użyciem stentu, wykluczanie tętniaków za pomocą stent-grafu, tromboliza wewnątrznacyniowa, embeloktomia wewnątrznacyniowa oraz wymienianie zastawek serca metodą wewnątrznacyniową. Technologie te opierają się na wykorzystaniu cewników i przewodników, oraz obrazowaniu zazwyczaj za pomocą fluoroskopii, lub ultrasonografii. Pozwala to na dotarcie do miejsca objętego zmianami chorobowymi, za pomocą naczyń krwionośnych z odległych miejsc. Charakterystyką tych zabiegów jest manipulacja przewodem prowadzącym w trójwymiarowym polu, jednak techniki obrazowania pozwalają jedynie na obserwację w dwóch wymiarach. Precyzja potrzebna do przeprowadzenia takiego zabiegu wewnątrznacyniowego jest wysoka, a nabycie tych umiejętności wiąże się z dużą ilością czasu potrzebnego do ich opanowania. [16-18]

## SYMULATOR VR

Rozwój technologii VR stanowi jeden z najbardziej fascynujących rozdziałów w historii medycyny, przynosząc ze sobą obietnice rewolucji w sposobie, w jaki uczymy się i praktykujemy medycynę. Rozwój postępuje w szybkim tempie odnajdując się w wielu dziedzinach, w tym w medycynie. [19] Jednym ze znaczących obszarów, w których ta technologia zmienia praktykę medyczną jest chirurgia naczyniowa. Symulatory VR są nowoczesnymi, bardzo zaawansowanymi narzędziami, które rewolucjonizują obecny system nauki, umożliwiając studentom i lekarzom nabierać umiejętności praktyczne, w pełni bezpiecznym i kontrolowanym środowisku. Zalety te stają się szczególnie ważne w dziedzinach wysokiej precyzji, gdzie nawet najmniejszy błąd może mieć poważne konsekwencje dla pacjenta.

Symulatory VR pozwalają na emulację warunków klinicznych, umożliwiając lekarzom i studentom medycyny praktykę w kontrolowanym, ale niemal identycznym środowisku jak sala operacyjna, co eliminuje ryzyko dla pacjenta podczas treningu lekarza. Pozwala to również na skrócenie i spłaszczenie krzywej nauczania oraz nabranie odpowiedniego doświadczenia przed stycznością z prawdziwym pacjentem. Symulatory oferują realistyczne symulacje oparte na wiedzy klinicznej, które można wielokrotnie powtarzać. Lekarze mają możliwość doskonalenia swoich umiejętności bez ograniczeń czasowych związanych z tradycyjnymi metodami szkoleniowymi. Dodatkowo, dzięki natychmiastowej informacji zwrotnej i analizie, możliwe jest szybkie korygowanie błędów. Jedną z ważniejszych cech symulatorów VR jest to, że użytkownik może dostosować szkolenie do swoich indywidualnych potrzeb i poziomu umiejętności. Nauka może zacząć się od prostych rutynowych przypadków, ćwicząc poszczególne etapy procedury, a w miarę postępu użytkownik może przejść do trudniejszych i bardziej skomplikowanych zadań. Ponadto, VR umożliwia symulowanie rzadkich i skomplikowanych przypadków, które mogą być trudne do przećwiczenia w rzeczywistości, w związku z ograniczeniem do schorzeń pacjentów zgłaszających się do placówek medycznych. [20, 21]

Obecnie na rynku komercyjnie dostępnych jest wiele symulatorów VR takich jak *Symbionix Angio Mentor* od *Surgical Science*, czy *Vist G7+* od *Mentice*. W skład takiego symulatora wchodzi zwykle: urządzenie haptyczne, komputer który zarządza symulacją, dwa monitory pozwalające monitorować przebieg zabiegu oraz kontrolę takich parametrów jak wybór narzędzi, wstrzykiwanie środka kontrastującego, pozycjonowanie ramienia fluoroskopowego, nagrywania pętli

wideo, mapowania drogi, inflacji balonów i implantacji stentów, czy ustawienie stołu itp. Ponadto w niektórych symulatorach aby zwiększyć realizm, urządzenia haptyczne mają formę manekinów pacjentów z kilkoma miejscami dostępowymi. Użytkownicy mogą wprowadzać i manipulować różnymi narzędziami, takimi jak przewodniki, urządzenia przeciwzatorowe, cewniki, balony oraz stenty, co daje pełne doświadczenie proceduralne. Symulatory te nie tylko poprawiają umiejętności techniczne, ale również pozwalają na naukę pracy zespołowej i komunikacji w warunkach zbliżonych do rzeczywistych. [21-24]



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono przykładowy symulator VR jakim jest Simbionix ANGIO Mentor, [25]

W systematycznym przeglądzie z 2016 roku utworzonym przez See et al. [26] została dokładnie zbadana dostępna literatura w celu określenia skuteczności zastosowania symulatorów VR w zabiegach wewnątrznaczyniowych. W pracy zostały uwzględnione 23 prace, a ich wyniki zostały podsumowane. Pośród zebranych badań 15 na 17 (88%) wykazało statystycznie znaczące skrócenie czasu trwania zabiegu ( $P < 0.05$ ) po treningu na symulatorze VR przed operacją. Podobnie, ponieważ 12 na 14 (86%) prac wykazało znaczące skrócenie czasu fluoroskopii ( $P < 0.05$ ), natomiast tylko 5 na 12 (42%), wykazało użycie mniejszej

ilości środków kontrastujących. Dodatkowo 4 prace wykazały zwiększenie ogólnych umiejętności chirurgicznych, oraz 3 na 4 (75%) badania wykazały znaczące zmniejszenie liczby błędów ( $P < 0.05$ ). Ponadto niektóre badania wskazały na zwiększenie poziomu wiedzy i pewności siebie podczas przeprowadzanego zabiegu. Wyniki powyższego badania wykazały, że większość badań potwierdza statystycznie znaczące skrócenie czasu trwania zabiegu i fluoroskopii po treningu na symulatorze VR, a także zmniejszenie liczby błędów i zwiększenie ogólnych umiejętności chirurgicznych.

## PRÓBA SPECYFICZNA WOBEC PACJENTA

Dalszy rozwój technologii pozwolił na wprowadzenie nowego rozwiązania jakim jest próba specyficzna wobec pacjenta (ang. *patient specific rehearsal*, PsR) z wykorzystaniem techniki VR. Polega na wykonaniu symulacji operacji na "prawdziwym" przypadku w wirtualnym środowisku, używając danych pacjenta uzyskanych podczas tomografii komputerowej, bądź rezonansu magnetycznego. Proces ten jest możliwy dzięki wgraniu do programu symulacyjnego obrazowych z CT lub MRI pacjenta. Następnie symulator przekształca te dane, tworząc trójwymiarowe, wirtualne odwzorowanie anatomicznych struktur pacjenta. Dzięki temu użytkownik, czyli lekarz lub zespół medyczny, może przeprowadzić symulację na dokładnym modelu anatomicznym pacjenta, co pozwala na realistyczne odwzorowanie operacji. Próba specyficzna wobec pacjenta umożliwia zespołowi medycznemu dokładne przećwiczenie i zaplanowanie całej operacji przed jej faktycznym przeprowadzeniem. Jest to zaawansowane narzędzie treningowe, które pozwala na identyfikację potencjalnych problemów mogących wystąpić podczas rzeczywistej operacji, co znacząco zwiększa bezpieczeństwo pacjenta. Symulacje PsR umożliwiają lekarzom nie tylko przećwiczenie technicznych aspektów zabiegu, ale również optymalizację strategii operacyjnej i komunikacji w zespole. [22, 27]

Badanie przeprowadzone przez Desender'a et al. [28] PsR analizuje wyniki pomiędzy dwoma grupami badawczymi. W grupie badanej przed prawdziwą operacją odbył się PsR z wykorzystaniem VR, w grupie kontrolnej nie było takiej symulacji. Wyniki tego badania wyglądały następująco, ilość błędów mało znaczących (czyli takich, które nie przedłużają operacji o więcej niż 15 minut, nie wywołują bezpośrednio szkody, lub nie mają potencjału na wyrządzenie szkody, z pozoru nieistotne), była znacząco mniejsza w grupie badanej niż w grupie kontrolnej o 26% przy 95% przedziale ufności (ang. *confidence interval*, CI) od -40 do -9%, przy wartości  $P = 0.004$ , dla błędów powstałych podczas trwania

całego zabiegu, oraz o 21%; 95% CI od -36 do 2%;  $P = 0.03$  dla błędów powstałych tylko podczas części wewnątrznaczyniowej zabiegu. Dla błędów poważnych (czyli takich, które przedłużają operację o więcej niż 15 minut, powodują bezpośrednie szkody, lub w większości przypadków mają szansę na wywołanie szkody, potencjalnie niebezpieczne, powodujące szkody) ponownie wykazano znacząco mniejszą ilość zarówno w porównaniu do całej procedury, jak do części wewnątrznaczyniowej, odpowiednio o 76%; 95% CI od -92 do -30%,  $P = 0.009$ , i o 82%; 95% CI od -96 do -18%,  $P = 0.03$  w grupie badanej. Następnie zostały porównane dane dotyczące błędów powodujących przedłużanie się zabiegu, wykazując ich znacząco mniejszą liczbę w porównaniu do grupy kontrolnej, kolejno o 27%; 95% CI od -42 do -8.2%,  $P = 0.007$  dla części wewnątrznaczyniowej, oraz o 70%; 95% CI od -86 do -35%,  $P = 0.003$  dla całego zabiegu. Dodatkowo w badaniu tym poddano analizie również liczbę wykonanych angiogramów wykazując znacząco mniejszą ich liczbę w grupie z przedoperacyjnym treningiem specyficznym wobec pacjenta, o 21%; 95% CI od -7% do -32%,  $P = 0.004$  w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki wykazały znacząco mniejszą liczbę błędów zarówno mało znaczących, jak i poważnych w grupie badanej, a także mniej błędów powodujących przedłużenie zabiegu oraz mniejszą liczbę wykonanych angiogramów w porównaniu do grupy kontrolnej.

Inne badanie przeprowadzone przez Willaert'a et al. [22], miało na celu porównać skuteczność PsR i rozgrzewki na symulatorze VR przed właściwą operacją. W tym celu utworzono trzy grupy badawcze, w pierwszej z nich, przed właściwym zabiegiem uczestnik w ramach ogólnej rozgrzewki, przeprowadzał symulację na symulatorze VR na przykładowym ogólnie-dostępnym przypadku, dostarczonym razem z oprogramowaniem symulatora. W drugiej grupie przed operacją odbyła się PsR z wykorzystaniem tego samego symulatora VR, natomiast w ostatniej trzeciej grupie, która była grupą kontrolną przed operacją nie odbyło się specjalne przygotowywanie. Badanie wykazało statycznie znaczące różnice dotyczącą czasu wykonania całej procedury. W grupie z PsR czas wyniósł  $16.3 \pm 0.6$  minut, w grupie z rozgrzewką  $19.7 \pm 1.0$  minut, a w grupie kontrolnej  $20.9 \pm 1.1$  minut, przy wartości  $P = 0.001$ . Również wyniki dotyczące czasu fluoroskopii wykazały znaczące różnice z czasem kolejno  $9.3 \pm 0.1$ ,  $11.2 \pm 0.6$ ,  $11.2 \pm 0.5$  minut,  $P = 0.022$ . Autorzy porównali również ilość użytego środka kontrastującego, nie wykazali jednak istotnych różnic. W dalszej części badania dokonano analizy subiektywnego kwestionariusza, w którym uczestnicy badania uznali PsR za bardziej użyteczny, bardziej pomocny w podejmowaniu trudnych decyzji, dający im możliwość bezpieczniejszego operowania, a uczestnicy czuli się bardziej pewni

siebie. Powyższe badanie wskazuje że Symulacje VR PsR znacząco poprawiają efektywność operacji, skracając czas jej trwania i czas fluoroskopii, a uczestnicy ocenili PsR jako bardziej użyteczny, pomocny i zwiększający pewność siebie podczas operacji.

## OGRANICZENIA

Mimo licznych zalet, technologia VR napotyka pewne ograniczenia, które mogą wpływać na jej skuteczność w praktyce klinicznej. Jednym z kluczowych problemów jest brak pełnej adaptacji w złożonych przypadkach klinicznych. Choć VR pozwala na symulację standardowych procedur, nie zawsze jest w stanie odzwierciedlić specyficzne warunki anatomiczne lub rzadkie patologie pacjentów. Ponadto symulator nie zawsze odwzorowuje wszystkie aspekty rzeczywistych warunków operacyjnych. Symulatory mogą mieć trudności z precyzyjnym odwzorowaniem dynamicznych i nieprzewidywalnych sytuacji klinicznych, takich jak zmiany fizjologiczne pacjenta oraz nie oddają w pełni takich parametrów jak odczucia dotykowe, jakie występują podczas rzeczywistej operacji. W rezultacie, chirurdzy mogą napotkać trudności podczas rzeczywistych zabiegów, gdy operacja wymaga zastosowania niestandardowych rozwiązań, których symulatory nie przewidują.

Kolejnym wyzwaniem są wysokie koszty zakupu oraz utrzymania zaawansowanych symulatorów VR, które są niezbędne do przeprowadzania realistycznych treningów. Oprócz kosztu samego sprzętu, placówki muszą inwestować w regularne aktualizacje oprogramowania, serwis techniczny. Korzystanie z takich technologii wymaga częstych szkoleń personelu w zakresie obsługi urządzeń, co również jest kosztowne oraz czasochłonne. Choć technologia ta oferuje liczne korzyści, początkowe koszty inwestycyjne mogą być znaczące, co może stanowić barierę dla wielu placówek medycznych. [29] Takie inwestycje mogą być szczególnie problematyczne dla mniejszych szpitali i ośrodków medycznych, co może ograniczyć dostępność tej technologii dla części medyków. Długoterminowe korzyści, takie jak skrócenie czasu zabiegów i redukcja liczby błędów, mogą jednak przeważać te koszty, co warto uwzględnić w analizach ekonomicznych, i w przyszłych badaniach.

## DYSKUSJA

Technologia VR w ostatnich latach znacząco wpłynęła na wiele dziedzin, w tym na medycynę. W kontekście chirurgii wewnątrznaczyniowej VR otwiera nowe możliwości, które mogą zrewolucjonizować metody szkoleniowe i praktyczne aspekty wykonywania zabiegów. Niniejsza praca podkreśla kluczowe korzyści, wyzwania oraz przyszłe kierunki rozwoju związane z zastosowaniem VR w tej dziedzinie.

Badania wykazały, że trening na symulatorach VR znacząco podnosi umiejętności techniczne chirurgów. Dzięki temu chirurdzy mogą doskonalić swoje umiejętności bez ryzyka dla pacjentów w bezpiecznym środowisku, co jest szczególnie ważne w dziedzinach wymagających wysokiej precyzji, takich jak chirurgia wewnątrznaczyniowa. Wyniki badań wskazują, że trening na symulatorach VR prowadzi do statystycznie istotnego skrócenia czasu trwania zabiegów chirurgicznych oraz czasu fluoroskopii. Skrócenie tych czasów przekłada się na mniejsze obciążenie dla pacjenta i zespołu medycznego, a także na redukcję kosztów operacyjnych. Symulatory VR pozwalają na realistyczne odwzorowanie warunków klinicznych, co zwiększa pewność siebie chirurgów i ich ocenę przydatności w praktyce klinicznej. Umożliwia to lepsze przygotowanie do rzeczywistych operacji, co jest kluczowe dla zapewnienia wysokiej jakości opieki medycznej.

Jednym z najbardziej innowacyjnych zastosowań VR jest PsR. Chirurgdzy, którzy mieli możliwość przećwiczenia operacji, popełniają mniej błędów podczas rzeczywistej operacji, co przekłada się na zwiększenie bezpieczeństwa pacjentów. PsR pozwala również na optymalizację strategii operacyjnej i komunikacji w zespole medycznym. Dzięki realistycznym symulacjom zespół może identyfikować potencjalne problemy i wypracować najlepsze podejście do operacji, co może znacząco poprawić wyniki leczenia.

Tradycyjne metody szkolenia chirurgów, takie jak metoda Halsted'a, mają swoje ograniczenia. Wykorzystanie VR w szkoleniu może znacząco skrócić krzywą nauczania i umożliwić nabycie doświadczenia przed kontaktami z prawdziwymi pacjentami. Symulatory VR oferują realistyczne symulacje oparte na wiedzy klinicznej, które można wielokrotnie powtarzać bez ograniczeń czasowych i finansowych związanych z tradycyjnymi metodami.

W przyszłości należy oczekiwać dalszego rozwoju technologii VR oraz ich integracji z innymi zaawansowanymi technologiami, takimi jak sztuczna inteligencja (ang. *artificial intelligence*, AI). AI może wspierać personalizację treningów i analizę wyników w czasie rzeczywistym podczas operacji. Tego rodzaju



połączenia mogą prowadzić do jeszcze bardziej efektywnych i realistycznych symulacji, co dodatkowo zwiększy ich wartość edukacyjną i praktyczną w medycynie. Należy również spodziewać się dalszego rozwoju technologii VR, która pozwoli na tworzenie jeszcze bardziej realistycznych symulacji, niewykluczone tu jest wdrożenie technologii AR.

Równocześnie z rozwojem VR, warto zauważyć rosnącą rolę robotów w medycynie. Integracja robotów chirurgicznych, zaprojektowanych do zabiegów wewnątrznaczyniowych, takich jak system CorPath GRX, pozwala na przeprowadzanie bardziej precyzyjnych i bezpiecznych operacji. Roboty te mogą zredukować ryzyko błędów, skrócić czas operacji oraz umożliwić wykonywanie zabiegów z większą dokładnością niż tradycyjne metody. Dzięki możliwości zdalnego sterowania, roboty chirurgiczne mogą być używane do operacji w trudno dostępnych miejscach, co jest szczególnie istotne w przypadku skomplikowanych zabiegów neurochirurgicznych. Wprowadzenie robotów do sal operacyjnych nie tylko zwiększa bezpieczeństwo pacjentów, ale także wspiera chirurgów, zmniejszając ich fizyczne i psychiczne obciążenie podczas długotrwałych operacji. [30]

Pomimo obiecujących wyników uzyskanych w badaniach nad wykorzystaniem technologii VR i PsR w chirurgii endowaskularnej, konieczne jest przeprowadzenie większej ilości badań oraz ich dogłębna analiza. Tylko poprzez systematyczne i długoterminowe badania będzie możliwe pełne zrozumienie potencjału, korzyści oraz ograniczeń tych technologii, co pozwoli na ich optymalizację i szerokie wdrożenie w praktyce klinicznej. Przyszłe badania powinny koncentrować się na długoterminowych efektach szkolenia VR na rzeczywiste wyniki operacyjne oraz na badaniu wpływu tych technologii na różne specjalizacje medyczne. Ważne jest również stworzenie standardów i wytycznych dotyczących wdrażania i użytkowania symulacji VR w edukacji medycznej, aby zapewnić ich skuteczność i bezpieczeństwo.

Podsumowując, VR ma potencjał, by stać się integralną częścią szkolenia medycznego i przeprowadzania operacji, przyczyniając się do zwiększenia bezpieczeństwa pacjentów i efektywności zabiegów chirurgicznych. Wdrożenie i rozwój tych technologii wymaga jednak odpowiednich inwestycji, szkoleń oraz badań, aby maksymalnie wykorzystać ich potencjał w medycynie.

## WNIOSKI

Analiza dostępnej literatury dostarczyła przekonujących dowodów na skuteczność wykorzystania symulatorów VR, oraz PsR. Zastosowanie technologii

VR w pozytywny sposób wpływa na rozwój medycyny. Technologia ta poprawia bezpieczeństwo i efektywność zabiegów, redukując błędy i czas operacji. Wdrożenie tych technologii może znacząco poprawić wyniki leczenia pacjentów i efektywność systemu opieki zdrowotnej.

## REFERENCJE

- [1] Kotsis SV, Chung KC. Application of See One, Do One, Teach One Concept in Surgical Training. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(5):1194-1201. doi:10.1097/PRS.0b013e318287a0b3
- [2] Slama EM, Silbergleit A. William Stewart Halsted: Father of the model for our current surgical training programs.
- [3] Zaed I, Chibbaro S, Ganau M, et al. Simulation and virtual reality in intracranial aneurysms neurosurgical training: a systematic review. *J Neurosurg Sci.* 2022;66(6):494-500. doi:10.23736/S0390-5616.22.05526-6
- [4] Tsang JS, Naughton PA, Leong S, Hill ADK, Kelly CJ, Leahy AL. Virtual reality simulation in endovascular surgical training. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel.* 2008;6(4):214-220. doi:10.1016/s1479-666x(08)80031-5
- [5] Nieradka P. Wzbożona rzeczywistość a nierówności społeczne. Published online 2021. Accessed April 8, 2024. <http://repozytorium.ur.edu.pl/handle/item/6829>
- [6] Bruno RR, Wolff G, Wernly B, et al. Virtual and augmented reality in critical care medicine: the patient's, clinician's, and researcher's perspective. *Crit Care.* 2022;26(1):326. doi:10.1186/s13054-022-04202-x
- [7] Seymour NE, Gallagher AG, Roman SA, et al. Virtual Reality Training Improves Operating Room Performance. *Ann Surg.* 2002;236(4):458-464.
- [8] Chen X, Liu F, Lin S, Yu L, Lin R. Effects of Virtual Reality Rehabilitation Training on Cognitive Function and Activities of Daily Living of Patients With Poststroke Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022;103(7):1422-1435. doi:10.1016/j.apmr.2022.03.012
- [9] Virtual Reality in Medicine. Accessed May 28, 2024. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4471-4011-5>

- [10] Rosen KR. The history of medical simulation. *J Crit Care.* 2008;23(2):157-166. doi:10.1016/j.jcrc.2007.12.004
- [11] Rehder R, Abd-El-Barr M, Hooten K, Weinstock P, Madsen JR, Cohen AR. The role of simulation in neurosurgery. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2016;32(1):43-54. doi:10.1007/s00381-015-2923-z
- [12] Patel SR, Gohel MS, Hamady M, et al. Reducing errors in combined open/endovascular arterial procedures: influence of a structured mental rehearsal before the endovascular phase. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec.* 2012;19(3):383-389. doi:10.1583/11-3785R.1
- [13] Albayati MA, Gohel MS, Patel SR, Riga CV, Cheshire NJW, Bicknell CD. Identification of patient safety improvement targets in successful vascular and endovascular procedures: analysis of 251 hours of complex arterial surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2011;41(6):795-802. doi:10.1016/j.ejvs.2011.01.019
- [14] Yu Y, Wang J, Duan B, Wang P. Thoracic Endovascular Aortic Repair Versus Open Surgery for Stanford Type B Aortic Dissection: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Heart Surg Forum.* 2023;26(3):E303-E310. doi:10.59958/hsf.5333
- [15] Walsh SR, Tang TY, Sadat U, et al. Endovascular stenting versus open surgery for thoracic aortic disease: systematic review and meta-analysis of perioperative results. *J Vasc Surg.* 2008;47(5):1094-1098. doi:10.1016/j.jvs.2007.09.062
- [16] Feng J, Jing Z. Development History of Endovascular Surgery and Devices. In: *Endovascular Surgery and Devices.* Springer, Singapore; 2018:3-7. doi:10.1007/978-981-10-8270-2\_1
- [17] Richling B. History of endovascular surgery: personal accounts of the evolution. *Neurosurgery.* 2006;59(5 Suppl 3):S30-38; discussion S3-13. doi:10.1227/01.NEU.0000226224.79768.83
- [18] Higgs ZCJ, Macafee D a. L, Braithwaite BD, Maxwell-Armstrong CA. The Seldinger technique: 50 years on. *Lancet Lond Engl.* 2005;366(9494):1407-1409. doi:10.1016/S0140-6736(05)66878-X

- [19] Slater M, Sanchez-Vives MV. Enhancing Our Lives with Immersive Virtual Reality. *Front Robot AI*. 2016;3. doi:10.3389/frobt.2016.00074
- [20] Cates CU, Gallagher AG. The future of simulation technologies for complex cardiovascular procedures. *Eur Heart J*. 2012;33(17):2127-2134. doi:10.1093/eurheartj/ehs155
- [21] Rudarakanchana N, Herzele IV, Desender L, Cheshire NJ. Virtual reality simulation for the optimization of endovascular procedures: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:195-202. doi:10.2147/VHRM.S46194
- [22] Willaert WIM, Aggarwal R, Daruwalla F, et al. Simulated procedure rehearsal is more effective than a preoperative generic warm-up for endovascular procedures. *Ann Surg*. 2012;255(6):1184-1189. doi:10.1097/SLA.0b013e31824f9dbf
- [23] ANGIO Mentor. Surgical Science. Accessed May 25, 2024. <https://surgiscience.com/simulators/angio-mentor/>
- [24] VIST® G7 and G7+ | Simulators. Accessed May 25, 2024. <https://www.mentice.com/simulator/vist-g7>
- [25] Dardick J, Allen S, Scoco A, Zampolin RL, Altschul DJ. Virtual reality simulation of neuroendovascular intervention improves procedure speed in a cohort of trainees. *Surg Neurol Int*. 2019;10:184. doi:10.25259/SNI\_313\_2019
- [26] Evidence for Endovascular Simulation Training: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51(3):441-451. doi:10.1016/j.ejvs.2015.10.011
- [27] Nielsen CAB, Lönn L, Konge L, Taudorf M. Simulation-Based Virtual-Reality Patient-Specific Rehearsal Prior to Endovascular Procedures: A Systematic Review. *Diagnostics*. 2020;10(7):500. doi:10.3390/diagnostics10070500
- [28] Desender LM, Van Herzele I, Lachat ML, et al. Patient-specific Rehearsal Before EVAR: Influence on Technical and Nontechnical Operative Performance. A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2016;264(5):703-709. doi:10.1097/SLA.0000000000001871

- [29] Neequaye SK, Aggarwal R, Van Herzele I, Darzi A, Cheshire NJ. Endovascular skills training and assessment. *J Vasc Surg.* 2007;46(5):1055-1064. doi:10.1016/j.jvs.2007.05.041
- [30] Łajczak PM, Jurek B, Józwick K, Nawrat Z. Bridging the gap: robotic applications in cerebral aneurysms neurointerventions - a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2024;47(1):150. doi:10.1007/s10143-024-02400-5

# ELEKTROWSTRZĄSY JAKO FORMA TERAPII DEPRESJI U KOBIET W CIĄŻY

**Magdalena Trólka, Jakub Słota,  
Jakub Warecki, Szymon Żurek**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** Depresja jest coraz częściej poruszonym problemem współczesnego świata. Szacuje się, że obecnie choruje na nią 300 mln ludzi. Choroba ta może znacznie upośledzić funkcjonowanie pacjenta. Szczególne ryzyko zachorowania na depresję obserwuje się w grupie kobiet ciężarnych. Uważa się, że depresja przedporodowa występuje z częstotliwością 1 na 5 ciąż. W okresie ciąży i porodu dochodzi do wielu zmian w ciele kobiety, które stanowią znaczące podłoże patogenezy depresji. Wyróżnia się farmakologiczne i nefarmakologiczne metody leczenia depresji. Przy wyborze odpowiedniego farmaceutyku istotne jest to, aby lekarz przewidział wpływ leku na zdrowie płodu oraz by dobrał najbezpieczniejszą substancję dla matki i dla nienarodzonego dziecka, przy zachowaniu jego pełnej skuteczności. Terapia nefarmakologiczna, taka jak psychoterapia czy elektrowstrząsy ma zdecydowanie mniej negatywny wpływ na stan płodu. Terapia elektrowstrząsowa zastosowana u kobiet w ciąży wykazuje obiecujące rezultaty, pomimo ograniczonej ilości przeprowadzonych badań i metaanaliz. Warto dodać, że leczenie depresji za pomocą elektrowstrząsów uważane jest za bezpieczne na każdym etapie ciąży, ale nie jest wolne od powikłań.

**Słowa kluczowe:** terapia elektrowstrząsowa, depresja, ciąża, depresja okołoporodowa

**Abstract:** Depression is a growing problem in the modern world. It is estimated that 300 million people currently suffer from it. The disease can significantly impair the patient's functioning. A special risk of depression is observed in a group of pregnant women. Antenatal depression is believed to occur with a frequency of 1 in 5 pregnancies. During pregnancy and the postpartum period, many changes take place in a woman's body, which provide a significant substrate for the

pathogenesis of depression. There are pharmacological and non-pharmacological methods of treating depression. When choosing the right pharmaceutical, it is important that the doctor anticipates the effect of the drug on the health of the fetus, and that he selects the safest substance for the mother and for the unborn child, while maintaining its full effectiveness. Non-pharmacological therapies such as psychotherapy and electroconvulsive therapy have far fewer negative effects on the fetus' condition. Electroconvulsive therapy applied to pregnant women shows promising results, despite the limited number of studies and meta-analyses conducted. It is worth adding that treatment of depression with electroconvulsive therapy is considered safe at any stage of pregnancy, but is not free of complications.

**Keywords:** electroconvulsive therapy, depression, pregnancy, perinatal depression

## WPROWADZENIE

Zaburzenia depresyjne stanowią grupę najczęściej diagnozowanych w dzisiejszych czasach zaburzeń psychicznych. Ich występowanie powoduje silne upośledzenie i pogorszenie jakości życia człowieka. Uważa się, że depresja dotyka zarówno kobiety planujące założenie rodziny, jak i te, które w niedalekiej przyszłości powitają swojego potomka na świecie [1]. Ciąża jest etapem wielu istotnych zmian życiowych, modyfikujących znacznie codzienność pacjentki. Adaptacja do nowej rzeczywistości, w wielu przypadkach niełatwa oraz komplikacje związane ze zdrowiem fizycznym pacjentki mogą doprowadzić do rozwoju zaburzeń psychicznych [2]. W niniejszej pracy skupimy się na przybliżeniu tematyki zaburzeń depresyjnych i ich wpływu w czasie ciąży oraz leczeniu depresji u ciężarnych kładąc szczególny nacisk na opisanie innowacyjnej metody elektrowstrząsowej.

## PATOGENEZA, ETIOLOGIA I EPIDEMIOLOGIA ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH W CIĄŻY

Depresja jest częstym powikłaniem ciąży i okresu poporodowego. Spośród wielu czynników ryzyka najważniejszym wydaje się być występowanie objawów czy epizodów tej choroby przed okresem ciąży [3]. Głównymi objawami pozwalającymi na zdiagnozowanie depresji ciąży są między innymi: brak zainteresowania ciążą lub chęć jej terminacji, myśli samobójcze czy anhedonia [4]. Poza wspomnianymi objawami obserwuje się szereg innych takich jak: drażliwość, poczucie winy, problemy z koncentracją czy zaburzenia odżywiania.

### Patogeneza

W okresie ciąży i porodu dochodzi do wielu zmian w neuroplastycznych mózgu, a także wahań hormonalnych i stresu, z powyższych powodów jest to okres wzmożonej podatności na rozwój depresji [5]. Zmiany stężeń hormonów takich jak estrogen, prolaktyna czy progesteron wydają się być odpowiedzialne za zmiany morfologiczne mózgowia podczas ciąży. Dodatkowo inne czynniki, takie jak, zwiększenie narażenia na stres, rodzaj porodu, metoda karmienia czy podłoże genetyczne również wpływają na zmiany strukturalne tego narządu [6]. Innym mechanizmem, poprzez który zachodzi plastyczność strukturalna, jest oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. *hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA). Przewlekły stres ciążowy może powodować rozregulowanie równowagi osi HPA, zwiększając stężenie kortyzolu we krwi, które z kolei mogą zaburzać plastyczność synaptyczną w mózgu [7]. W czasie ciąży przysadka mózgowa ciężarnej podwaja swój rozmiar, a w trzecim trymestrze ciąży stężenie kortyzolu u matki wykazuje dużą zmienność i osiąga około 2 do 5 krotnie wyższe stężenie niż u kobiety niebędącej w ciąży [8, 9]. Podczas ciąży zaobserwowana została złożona interakcja między hormonami i neuroprzekaznikami. Znaczny wzrost stężenia kortyzolu przez większość ciąży i jego nagły spadek po porodzie, wpływa na inne układy neurologiczne, takie jak układ dopaminergiczny, serotoninergiczny i noradrenergiczny, zaburzenia w ich równowadze są znaczącym podłożem patogenezy depresji [10]. Szersze informacje na temat patogenezy zawarto w podrozdziale 4.2.

## **Etiologia**

Czynnikami mogącymi wywołać depresję podczas ciąży są: depresja poporodowa występująca po wcześniejszych porodach, wywiad rodzinny w kierunku depresji, inne zaburzenia psychiczne takie jak np.: zaburzenie obsesyjno – kompulsyjne, ciąża w młodym wieku, nieplanowana ciąża, problemy z zajściem w ciążę, wcześniejsze poronienie, ograniczone wsparcie otoczenia, narażenie na stresujące zdarzenia takie jak pogrzeb bliskiej osoby, konflikty z ojcem dziecka, niski poziom wykształcenia, bezrobocie czy nadużywanie substancji psychoaktywnych lub alkoholu [11].

## **Epidemiologia**

Depresja jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób psychicznych w populacji, dotykającą ponad 300 milionów ludzi na całym świecie, stanowi znaczne upośledzenie w codziennym funkcjonowaniu chorych [12]. Depresja



ciężarnych stanowi poważny problem współczesnej medycyny. Szacuje się, że depresja przedporodowa występuje z częstotliwością jednej na pięć ciąż. Wykazano również, że częściej ujawnia się w okresie prenatalnym niż postnatalnym [13]. Ryzyko zachorowania na wymienioną chorobę wzrasta u kobiet zamieszkujących kraje słabo i średnio rozwinięte [14]. Przykładowo, zachorowanie na depresję przedporodową dotyczy około 31,1% ciężarnych z Etiopii, a także 20,7% Turczynek spodziewających się dziecka oraz 8,5% mieszkanek USA będących w ciąży [15-17].

### **Konsekwencje nieleczonej depresji dla matki i dziecka**

Depresja pojawiająca się w czasie ciąży zwana jest depresją prenatalną lub przedporodową. Ten rodzaj zaburzenia nastroju powinien być diagnozowany i skutecznie leczony zbliżonymi metodami stosowanymi w rozpoznaniu depresji poporodowej (ang. *postpartum depression*, PPD). W rzeczywistości depresja przedporodowa dość rzadko jest postrzegana jako istotna jednostka chorobowa. Według Amerykańskiego Kolegium Położników i Ginekologów, przynajmniej raz w czasie ciąży powinny zostać przeprowadzone badania przesiewowe w kierunku diagnozy depresji prenatalnej [18]. Brak odpowiedniego leczenia może spowodować przedwczesny poród [19], niską masę urodzeniową, obniżone wartości w skali Apgar [20], konieczność wykonania cesarskiego cięcia, wewnątrzmaciczna śmierć płodu i wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu płodu [21]. W miarę rozwoju osobniczego noworodki te mogą mieć większe trudności społeczne, rozwojowe i emocjonalne [4].

### **FORMY LECZENIA DEPRESJI U KOBIET W CIĄŻY**

Dostęp do odpowiedniej opieki medycznej, zróżnicowany w odmiennych miejscach na świecie, odgrywa ogromną rolę w leczeniu depresji u kobiet w ciąży. Nieleczona depresja matki może nieść wiele niekorzystnych konsekwencji zdrowotnych zarówno dla niej samej, jak i dla jej potomstwa.

### **Farmakologiczne leczenie depresji u kobiet w ciąży**

Jedną z form leczenia depresji objawiającej się u ciężarnej jest farmakoterapia. Nagłe odstawienie leków psychotropowych, które pacjentka zażywała w okresie poprzedzającym ciążę może wiązać się z różnymi działaniami

niepożądanymi, zarówno dotyczącymi zdrowia fizycznego, jak i psychicznego, a także prawdopodobnie ze zwiększonym ryzykiem nawrotu depresji [22, 23]. Wszystkie leki psychotropowe charakteryzują się przenikaniem przez barierę łożyskową, co wskazuje na potencjalną szansę na niekorzystne oddziaływanie leku na rozwijający się płód. Jednak, istnieje niewiele badań naukowych jednoznacznie określających przyczynę niekorzystnego oddziaływania na stan płodu w przypadku ciężarnej leczącej depresję metodami farmakologicznymi. Można rozważać, czy przyczyną jest stosowanie leków psychotropowych przez matkę w czasie ciąży, czy może jest to skutek depresji ciężarnej [3]. Dopasowanie odpowiedniej farmakoterapii w ciąży stanowi istotne wyzwanie dla lekarzy, których zadaniem jest dobranie skutecznego leczenia, a przy tym jak najmniej obciążającego płód. Należy pamiętać, że fizjologiczne zmiany towarzyszące ciąży, takie jak wzrost masy ciała kobiety, zmiana objętości osocza, różnice w aktywności metabolicznej wątroby i pracy nerek wpływają na farmakokinetykę substancji leczniczej. Wynika z tego fakt, że czasami dawka leku odpowiednia dla kobiety przed zajściem w ciążę nie jest odpowiednią ilością substancji w terapii kobiety ciężarnej. Dodatkowo, istnieje możliwość niekorzystnych interakcji pomiędzy antydepresantami, a innymi lekami zażywanyymi przez kobietę. Unika się łączenia wielu leków przeciwdepresyjnych podczas leczenia choroby z powodu możliwego działania teratogennego, wynikającego z synergizmu pomiędzy substancjami. Największe ryzyko teratogennego działania substancji przeciwdepresyjnych dotyczy okresu organogenezy. Można wywnioskować, że z powyższego powodu najkorzystniej byłoby poczekać z rozpoczęciem leczenia farmakologicznego do II i III trymestru ciąży. Jednakże, w przypadku ciężkiej depresji stanowczo nie powinno się odradzać leczenia [24].

Powszechnie stosuje się system klasyfikacji leków na podstawie stopnia ich bezpieczeństwa dla płodu. Kategoria A oznacza najmniejsze ryzyko uszkodzenia płodu, kategorie B i C ryzyko w stopniu umiarkowanym, natomiast leki z kategorii D i X powodują największe ryzyko [24].

Tabela 1. Przedstawia klasyfikację leków przeciwdepresyjnych na podstawie ich bezpieczeństwa dla płodu, [opracowanie własne], [24]

Literowe oznaczenie kategorii ryzyka	Lek
A	Brak leków
B	Moklobemid Mianseryna Bupropion

C	SSRI (za wyjątkiem paroksetyny) Wenlafaksyna Duloksetyna Mirtazapina Trazodon Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
D	Paroksetyna
X	Brak leków

Najsukuteczniejszymi oraz najczęściej stosowanymi lekami przeciwdepresyjnymi przez kobiety w ciąży są substancje z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) [22, 25]. Teratogenne skutki zażywania przez ciężarną SSRI mogą wynikać z bezpośredniego wpływu serotoniny na rozwijający się płód. Pełni ona istotną rolę w różnicowaniu się komórek mięśnia sercowego i tworzeniu przegrody serca. Nadmierny poziom serotoniny wynikający ze stosowania SSRI może być powiązany z występowaniem wad układu sercowo-naczyniowego. Pomimo podobnego mechanizmu działania leków z tej grupy oraz podobnych wskazań do rozpoczęcia za ich pomocą terapii uważa się, że ich potencjał teratogeny może być różny [25]. Przykładowo, badania naukowe donoszą, że wśród grupy SSRI najwyższe ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u płodu powoduje paroksetyna oraz w mniejszym stopniu fluoksetyna. Ryzyko to nie występuje w przypadku stosowania sertraliny, citalopramu, escitalopramu i fluoksaminy [26]. Ekspozycja płodu na SSRI może wpływać na oś HPA, a także pełnić negatywną rolę w rozwoju układu nerwowego płodu [23]. Zwraca się także uwagę na możliwe zwiększone ryzyko występowania przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków, których matki stosowały terapię SSRI w przebiegu ciąży [24]. Przeprowadzono badanie naukowe, w którym brała udział grupa chorych na depresję ciężarnych zażywających SSRI oraz grupa zdrowych ciężarnych nie zażywających SSRI. Zanotowano niewielki, lecz zauważalny wzrost ilości poronień samoistnych w grupie kobiet zażywających wspomniane leki. Uzyskano wniosek, że wzrost ilości poronień samoistnych jest związany z chorowaniem na depresję przez ciężarną, a nie wskutek stosowania przez nią leków SSRI [27]. W innym badaniu naukowym uzyskano wniosek, że w przeciwieństwie do nieleczzonej depresji, stosowanie przez matkę SSRI w czasie ciąży nie wpływa na deficyt funkcji wykonawczych u dzieci. Brak jest dowodów na korelację pomiędzy niepełnosprawnością intelektualną lub wystąpieniem autyzmu u dziecka, a stosowaniem przez ciężarną matkę leków przeciwdepresyjnych [24].

Warto wspomnieć, że przyjmowane przez kobietę antydepresanty mogą znajdować się w produkowanym przez nią mleku. Nie ma przeciwwskazań dotyczących karmienia piersią dziecka przez kobiety zażywające SSRI, a ich mleko jest bezpiecznym pokarmem dla potomka [26].

Pomimo wspomnianych powyżej niekorzystnych skutków stosowania SSRI przez ciężarne, należy pamiętać, że depresja jest chorobą, która może prowadzić nawet do samobójstwa. Dlatego, decydując się na przepisanie ciężarnej leków psychotropowych należy rozważyć korzyści oraz ryzyko płynące z ich stosowania przez kobietę, analizując przy tym każdy przypadek medyczny indywidualnie.

### **Niefarmakologiczne leczenie depresji u kobiet w ciąży**

Drugą składową terapii depresji u ciężarnych jest forma leczenia niefarmakologicznego. Wyróżnia się terapię elektrowstrząsową (omówioną w punkcie 5) oraz psychoterapię. Psychoterapia jest często jedyną stosowaną metodą leczenia depresji w ciąży przypadku łagodnych zaburzeń depresyjnych. Wystąpienie ciężkich zaburzeń depresyjnych wymaga również włączenia farmakoterapii [24]. Terapia pod okiem doświadczonego psychoterapeuty ma za zadanie poprawić jakość życia kobiety ciężarnej, często obciążonej lękiem przedporodowym. Występowanie wymienionego lęku powiązane jest z częstszym rozwiązywaniem ciąży za pomocą cięcia cesarskiego, przedwczesnym porodem, anemią i preeklampsją. Psychoterapia może wesprzeć ciężarną w trudniejszych aspektach ciąży, na przykład w przypadku nieplanowanej ciąży, zagrożonej ciąży, poronienia, wcześniejszych doświadczeń z trudnym przebiegiem ciąży i/lub porodu oraz w sytuacji, gdy wykryto u płodu wady genetyczne. Ta niefarmakologiczna metoda leczenia depresji pomaga matce przywrócić się przyczynom gorszego samopoczucia i wspiera naukę znajdowania bezpiecznej przestrzeni oraz radzenia sobie z trudnymi emocjami. Poznanie i zrozumienie mechanizmów negatywnych emocji jest kluczowe w terapii pacjentek ciężarnych chorujących na depresję [28]. Najczęściej stosowane rodzaje psychoterapii u pacjentek w ciąży to krótkoterminowa psychoterapia poznawcza oraz psychoterapia behawioralna [24]. Badania donoszą, że odpowiednia opieka psychologiczna i psychiatryczna w okresie przedporodowym zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju zaburzeń depresyjno – lękowych w czasie poporodowym [28]. W większości przypadków trwającego procesu psychoterapii ciąży pacjentki nie jest wskazaniem do decyzji o przerwaniu lub zakończeniu leczenia. Taka decyzja mogłaby wywołać ogromny stres u ciężarnej. Rekomenduje się więc kontynuację psychoterapii, której wpływ może pomóc m. in. w zmniejszeniu ryzyka nawrotu

zaburzeń nastroju [2]. Zwykle, w okresie ciąży, można bezpiecznie rozpocząć proces psychoterapii. Odradza się to tylko w przypadku, gdy terapia miałaby skupiać się na trudnych wspomnieniach, urazach psychicznych i nieprawidłowościach struktury osobowościowej oraz w przypadku, gdy sprawnie funkcjonująca kobieta chorująca w przeszłości na zaburzenia psychiczne wystrzegła się podjęcia psychoterapii. Istotny wpływ na stan psychiczny ciężarnej z depresją ma także zrozumienie sytuacji przez bliskich. Sprzyjające środowisko podczas terapii jest pewnym ułatwieniem i wsparciem procesu leczenia. Warto pamiętać jak ważny wpływ na zdrowie pacjentów ma profilaktyka oraz edukacja w zakresie zdrowia psychicznego. Aspekty te warto wdrożyć w swoje życie już w czasie przed planowaniem zajścia w ciążę oraz także w przypadku osób nie planujących jej [28].

## **ELEKTROWSTRZĄSY - RYS HISTORYCZNY, MECHANIZM DZIAŁANIA, INNE ZASTOSOWANIA**

Odkrycie terapeutycznego działania padaczki zawdzięczamy László Józsefowi Medunie, który wraz ze swoim kolegą zauważył histopatologiczne zajęcie miejsc przez utracone neurony komórkami glejowymi u pacjentów ze schizofrenią [29]. Od tego momentu padaczka zaczęła być postrzegana jako ewentualny cel terapeutyczny, właśnie poczynając od pacjentów z wymienioną chorobą. Napady padaczkowe wywoływane były w różny sposób na przestrzeni lat, aż w końcu zaczęto wykorzystywać w tym celu elektrowstrząsy (EW). Kluczowym i często spotykanym elementem jest ich konfrontacja z farmakoterapią, względem której EW wydają się wypadać lepiej w aspekcie powikłań i w cięższych przypadkach skuteczniej. Mimo wielu opinii przemawiających na ich korzyść znajdują się też przeciwnicy zważywszy na sam przebieg i fakt, iż wydaje się być niebezpieczny i zbyt ingerujący w obrębie układu nerwowego [29-31].

### **Rys historyczny**

Początek związany z zastosowaniem elektrowstrząsów według wielu źródeł kojarzony jest z dwójką włoskich psychiatrów, którzy przyczynili się do tego odkrycia jeszcze przed połową XX. wieku. Warto wspomnieć jednak o sylwetce polskiego lekarza – psychiatry Klemensa Maleszewskiego. Jako absolwent Cesarskiego Uniwersytetu Wileńskiego oraz następnie kierownik ośrodka dla psychicznie chorych w tym samym mieście, pracując tam przez niemal trzydzieści lat zajmował się badaniami nad zastosowaniem metaloterapii i elektroterapii. W ten sposób w roku

1861 r. poprzez wykorzystanie prądu galwanicznego przeprowadził skuteczne leczenie katatonii u Marcina Merczysa – jego 35-letniego pacjenta. Osiągnięcie to nie zostało szeroko upublicznione, lecz Maleszewski zawarł to wydarzenie w swoim rękopisie, które zostało odnalezione następnie w Wilnie. Wykorzystanie tego zapisu pozwoliło na to, aby dokonanie to ujrzało światło dzienne, stało się to jednak dopiero po ponad 100 latach za sprawą Tadeusza Nasierowskiego [32, 33].

Współcześnie za pionierów terapii elektrowstrząsowej uważani są Lucio Bini oraz Ugo Cerletti. W 1938 r. wykorzystali oni tą metodę pierwszy raz do wyleczenia pacjenta ze schizofrenią paranoidalną. Wywołanie wstrząsów za pomocą impulsów elektrycznych zastąpiło wykorzystywane dotychczas w tym samym celu substancje takie jak kamfora czy metrazol. Pozwoliło to na znaczne zmniejszenie skutków ubocznych wywoływanych przez powyższe substancje. Wraz z czasem terapia elektrowstrząsowa stawała się coraz bezpieczniejsza i bardziej doskonała. Pacjentom zaczęto podawać substancje zwiotczające mięśnie co pozwoliło zapobiec złamaniom czy obrażeniom w obrębie jamy ustnej. W obecnych czasach zabieg przeprowadzany jest w obecności co najmniej trzech osób: psychiatry, anestezjologa oraz pielęgniarki (w przypadku kobiet w ciąży konieczny jest również ginekolog). Pacjent jest wprowadzany w stan narkozy oraz podawany mu jest miorelaksant. W trakcie zabiegu stale monitorowane są fale mózgowe za pomocą EEG a także czynność serca, ciśnienie krwi oraz saturacja [29, 30].

## **Mechanizm działania**

Każdemu pacjentowi podczas terapii w trakcie pierwszego zabiegu wyznaczany jest próg drgawkowy, na jego podstawie lekarze są w stanie określić parametry jakie powinien posiadać bodziec stymulujący. Czynność napadowa podczas pojedynczego zabiegu trwa od 20 do 50 sekund, przy czym dąży się, aby czas ten nie przekraczał dolnego progu, gdyż odbija się to negatywnie na efektywności terapii [31]. Wszystkie aspekty związane z procesem zabiegu są określone i znane, jednak wciąż nieznanym jest fakt w jaki sposób elektrowstrząsy są zdolne wywołać tak korzystny efekt terapeutyczny. Efekty płynące z leczenia elektrowstrząsami odnotowuje się zarówno względem pojedynczej terapii jak i w sposób długofalowy po przebytej kuracji obejmującej zwykle 8 – 12 zabiegów. Kluczowe jest współdziałanie wielu mechanizmów, które nie koncentrują się wyłącznie w obrębie układu nerwowego, ale także hormonalnego czy immunologicznego [34].

Mnogość teorii wyjaśniających potencjalne działanie terapeutyczne pozwala odnaleźć przyczynę, która leży u podstaw poszczególnych zaburzeń psychicznych.

### Przebiegiństwo GABA-ergiczne i glutaminergiczne

Według wielu badań stwierdza się istotną rolę dwóch neuroprzebiegów w patogenezie zaburzeń depresyjnych: kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) oraz glutaminianu. Ich obniżone stężenia zostały odnotowane w obrębie przedniej części kory obręczy (ACC), co ma bezpośredni związek z występowaniem zaburzeń przebiegającymi z obniżeniem nastroju tj. depresja czy choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) [31, 34]. Należy zaznaczyć, iż zmiana stężenia wspomnianych neuroprzebiegów w przypadku wymienionych schorzeń dotyczy kory czołowej w większości przypadków, albowiem u części pacjentów anomalia ta obejmuje także obszar płata potylicznego co można zaobserwować podczas wykonywania spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego [35]. Terapia za pomocą elektrowstrząsów przynosi pożądany efekt terapeutyczny w dwóch jednostkach chorobowych, poza depresją także w leczeniu padaczki. Pewne jest, iż po wywołanym napadzie następuje wyrzut GABA, prócz działania przeciwdepresyjnego drugim pozytywnym skutkiem jest podniesienie progu drgawkowego. Pozwala to wysunąć dodatkowy wniosek, że EW mogą zostać wykorzystane w leczeniu padaczki. Według badań na pacjentach wraz ze stosowaniem kolejnych zabiegów wykorzystujących EW rósł próg drgawkowy jak i skracał się czas trwania napadu. Odnotowano także ogólną zwiększoną przebiegówką zdolność hamującą [36]. Badania dowodzą, iż depresja a także np. przewlekły stres poza negatywnym wpływem na przewodnictwo GABA-ergiczne, wywierają też ograniczający wpływ na działanie glutaminianu. Na poziomie komórkowym względem obu neuroprzebiegów możemy wyróżnić takie zmiany jak: atrofia dendrytów neuronów piramidowych, spadek ilości dekarboksylazy kwasu glutaminowego oraz pęcherzykowego transportera glutaminianu (VGLUT) a także deficyt interneuronów SST oraz PV. Wszystkie te zmiany powodują sumarycznie spadek stężenie zarówno glutaminianu jak i GABA w przedniej korze zakrętu obręczy a tym samym powodując zaburzenia emocjonalne [37].

### Serotonina i dopamina

Jak wiemy leczenie depresji w obszarze farmakoterapii skupia się w dużej mierze na lekach zwiększających dostępności serotoniny (SSRI). Zainteresowaniem

objęte zostało ewentualne działanie elektrowstrząsów na stężenie monoamin [31]. Pogląd o korelacji poziomu serotoniny oraz depresji ma już ponad 50 lat. Na podstawie związków przyczynowo skutkowych został zaobserwowany efekt depresjogeny podczas stosowania środków zubożających monoaminy jak również poprawa stanu obniżonego nastroju podczas stosowania leków zwiększających ich dostępność [38]. Istnieje wiele badań na poziomie molekularnym i komórkowym na gryzoniach wyjaśniających wpływ serotoniny na zaburzenia depresyjne. Sama obserwacja u myszy, u których dokonano manipulacji dotyczącej transportera serotoninowego (5-HTT) pozwoliła wysnuć następujące wnioski. Osobniki z brakiem transportera wykazywały behawioralnie niepokój i strach podczas gdy osobniki z nadekspresją transportera wykazywały w odwrotne zachowanie [39]. Jak się okazuje wpływ elektrowstrząsów na ten mechanizm jest znaczący. Neurony serotoninergeiczne zlokalizowane są w pniu mózgu w obrębie tworzącego siatkowatego i wykazują liczne projekcje do wielu części mózgowia m.in. kory mózgu czy układu limbicznego. Terapia elektrowstrząsowa przyczynia się do uwrażliwienia receptorów serotoninowych w hipokampie prowadząc tam również do wzrostu proliferacji komórek. Korzystne działanie zostało wykazane również w postaci zwiększonej ekspresji białek związanych z neuroplastycznością takich jak: neurotroficzny czynnik wzrostu pochodzenia mózgowego (BDNF), który odgrywa bardzo szerokie pozytywne działanie w procesach przeciw-neurodegeneracyjnych (szersze omówienie tego białka w podpunkcie 4.2.5) [31, 38].

W jednym z badań skupiono się na receptorach 5-HT<sub>2</sub>, w celu potwierdzenia skuteczności terapeutycznej wielu leków farmaceutycznych. Drugą interesującą kwestią wymagającą wyjaśnienia był fakt regulacji w górę tych receptorów u gryzoni co kompletnie negowałoby cel farmakoterapii depresji. Okazało się, że najwyraźniej efekt działania jest różny w zależności od gatunku; uogólnić można występowanie odmiennego wpływu elektrowstrząsów u naczelnych oraz gryzoni [40]. Za pomocą znakowania receptorów 5-HT<sub>2</sub> oraz wykorzystaniu pozytywnej tomografii emisyjnej (PET) udowodniono, że u ludzi (także u małp) po terapii elektrowstrząsowej obserwowano regulacje w dół tych receptorów. W wyniku przeprowadzanej terapii wstrząsowej obserwuje się redukcję receptorów 5-HT<sub>2</sub> po obu stronach kory potylicznej i przedczołowej, przyśrodkowej korze ciemieniowej oraz korze limbicznej [31]. Istotnym aspektem jest także wyższa skuteczność w obrębie tego mechanizmu w porównaniu do leków wywołujących podobny efekt, co dowodzi lepszemu rokowaniu depresji odpornej na leczenie farmakologiczne przy wykorzystaniu EW [40]. Mimo obiecujących wyników



i szybkiego terapeutycznego działania przeciwdepresyjnego u ludzi wymagana jest kontynuacja leczenia przy użyciu EW lub farmakologicznego. Dzieje się tak za sprawą powrotu ilości receptorów 5-HT<sub>2</sub> do stanu wyjściowego w okresie mniej więcej 4-6 tygodni od zaprzestania leczenia [41].

Rozważyć należy także szczególną rolę dopaminy w rozwoju i przebiegu innych schorzeń takich jak choroba Parkinsona, schizofrenia czy nawet autyzm. W badaniach starano się wyjaśnić oddziaływanie terapii elektrowstrząsowej na poszczególne receptory dopaminowe. Ponownie u gryzoni wyniki nie były wystarczająco dokładne i przynosiły nieprecyzyjne i sprzeczne wyniki, gdyż odnotowano wzrost ekspresji receptorów dopaminowych D2. Badania na ludziach jednak okazały się być zgodne i pozwoliły wysunąć pewne wnioski [31, 42]. Dzięki zastosowaniu badań określających stopień zdolności wiązania receptorów D2 wywnioskowano, że zastosowanie EW obniża ilość tych receptorów o około 25%. Skutkami takiego działania jest zwiększenie dostępności dopaminy co pozytywnie wpływa na leczenie zarówno depresji jak i innych schorzeń związanych z zaburzeniami przewodnictwa dopaminergicznego [43].

#### Szlak kinureninowy

Kolejnym z badanych i rozważanych mechanizmów jest wpływ elektrowstrząsów na metabolity tryptofanu. Należą do nich kwas kinureninowy (KYNA), będący antagonistą receptora kwasu N-metylo-d-asparaginowego (NMDA) oraz kwas chinolinowy (QUIN), będący agonistą tego receptora. U osób z depresją wykazano zmniejszony poziom KYNA a zarazem zwiększenie stosunku QUIN/KYNA co spowodowało przesunięcie równowagi w stronę działania agonistycznego na receptor NMDA. Przedstawione mechanizmy korelowały z ciężkimi schorzeniami depresyjnymi jak również ze zwiększoną tendencją myśli i prób samobójczych [44]. U pacjentów objętych terapią elektrowstrząsową dokonano badań pod kątem poziomu QUIN, KYNA i tryptofanu. Okazało się, że poziom kwasu chinolinowego oraz tryptofanu obniżył się natomiast kwasu kinureninowego pozostał bez zmian. Analizując wyniki okazało się, że stosunek QUIN/KYNA uległ zmniejszeniu co tym samym wskazuje na zwiększone działanie antagonistyczne wobec receptora NMDA. EW poprzez powyższe działanie wykazują pozytywny wpływ na leczenie depresji oraz zapobieganiu incydentom samobójczym [45].

## Zmiany troficzne w mózgu

Jedną z najbardziej powszechnych neurotrofin jest neurotroficzny czynnik wzrostu pochodzenia mózgowego (BDNF). Odgrywa on szeroką rolę w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i zarazem ma wpływ na rozwój i przebieg prócz depresji takich schorzeń jak choroba Parkinsona czy schizofrenia [46, 47]. W wymienionych jednostkach chorobowych mamy do czynienia z procesami neurodegeneracyjnymi, natomiast jego wzrost pozwala na reakcję komórkową w takich postaciach jak: wzrost i rozwój komórek dendrytycznych, zahamowanie apoptozy neuronów oraz produkcji wolnych rodników tlenowych, stymulacja syntezy białek w neuronach oraz poprawa plastyczności synaps zależnej od procesów pamięciowych [46, 48]. Stosując terapię elektrowstrząsową uzyskano zauważalną poprawę stanu klinicznego osób z depresją potwierdzając to badaniami poziomu BDNF w osoczu. Wraz z ilością przyjętych zabiegów EW poziom BDNF u wszystkich pacjentów wzrastał. Działo się to za sprawą aktywacji szlaku jego syntezy poprzez wzrost produkcji pro-BDNF oraz proteaz PC1 i t-PA [50]. Zmiany troficzne skupiają się głównie w obrębie hipokampu co wskazywałoby analogię i sens terapeutyczny co do twierdzenia jego zmniejszania się u osób z depresją. Białko to uważa się za istotny czynnik wpływający na rozwój tej choroby i zarazem kluczowy element terapii gdyż podobne wyniki występują u osób leczonych farmakologicznie, co dowodzi uniwersalnemu markerowi leczenia. Nie wszystkie osoby jednak reagują odpowiednio na leki przeciwdepresyjne, u takich pacjentów stosowane są właśnie elektrowstrząsy. W badaniach też udowodniono, że pomimo braku reakcji na farmakoterapię to po zastosowaniu EW poziom BDNF rósł i jednocześnie poprawiał się ogólny stan kliniczny pacjentów z depresją [36, 49].

Kolejne zmiany troficzne należy rozważać w obrębie indukcji ekspresji niektórych genów po zastosowaniu elektrowstrząsów. Należą do nich między innymi geny produkujące: VEGF, neuropeptyd Y (NPY), czynnik komórek macierzystych (SCF), cyklooksygenazę 2 (COX-2), neurytynę [50]. Wiele badań udało się przeprowadzić na gryzoniach uzyskując pożądaną informację i dające wstępny pogląd na proces neurotroficzny. Dokonując analiz strukturalnych w obrębie mózgu myszy poddawanej elektrowstrząsom w porównaniu do myszy kontrolnej zauważono wzrost ilości komórek śródbłonna, wzrost długości naczyń jak również układ drobnych pęczków lamininy sugerującej aktywny proces angiogenezy [51]. W innym dokładniejszym badaniu co do analizy kilkudziesięciu genów przy pomocy m.in. mikromacierzy oraz immunohistochemii ukazano istotny wpływ elektrowstrząsów

na ekspresję wielu genów. Wyniki ukazały zwiększony poziom wyżej wymienionych genów i wielu innych ogólnie odpowiedzialnych za: wzrost neuronów i zwiększenie produkcji białek neuronalnych, angiogenezę, neuroprzeżywalność oraz syntezę kinaz [52]. Najintensywniejszą ekspresję można było zauważyć w hipokampie a dokładniej w rejonie zakrętu zębatego co dowodzi, że proces wzrostu obejmuje właśnie tą strukturę anatomiczną.

### **Inne zastosowania**

W wyżej wymienionych rozważaniach pojawiło się kilka jednostek chorobowych, w których terapia elektrowstrząsowa może być zastosowana. Wynika to z jej szerokiego spektrum działania i co najmniej kilku mechanizmów warunkujących pożądane efekty. Jako krótkie podsumowanie głównego celu terapeutycznego czyli depresji warto zaznaczyć że terapia EW może powodować wyjątkowo dobre efekty u osób z myślami bądź próbami samobójczymi, u osób opornych na leczenie farmakologiczne a także osób, u których skutki uboczne leczenia przewyższają efekty terapeutyczne. Podobnymi zaleceniami może odznaczyć się schizofrenia, która w niektórych przypadkach jest głównym wskazaniem do stosowania EW [29]. Skuteczność tego zastosowania wynika bezpośrednio ze zmian jakie występują w przebiegu tej choroby. Są to podobnie jak w depresji: dysfunkcja przewodzenia dopaminergicznego, receptorów NMDA a także nieprawidłowa aktywność w obrębie hipokampa [53]. Zastosowaniem EW jest także pokrywanie się mechanizmu działania GABA w padaczce. Wzrost progu drgawkowego powodował redukcję częstości napadów, a tym samym osiągnięcie pożądanego efektu leczenia. Skutecznym i stosowanym przez kilkadziesiąt lat udokumentowanym działaniem jest leczenie choroby Parkinsona poprzez wykorzystanie EW. Przyczyna pozytywnej reakcji skupia się również i tu w obrębie przewodnictwa dopaminergicznego, poprzez zwiększenie wrażliwości receptorów postsynaptycznych [54]. Do innych nietypowych zastosowań należą manie, których leczenie EW osiąga skuteczność na poziomie 80% pomimo częściowo odwrotnych objawów na poziomie zmian w obrębie mózgu, a także zapalenie nerwów [55]. To drugie również spotyka się z dobrą odpowiedzią ze strony działania elektrowstrząsów z racji czynników jakie uwalniane są pod ich wpływem. Przyczyniają się one do ograniczenia procesu zapalnego oraz neurodegeneracji, która jest niebezpieczną konsekwencją tej choroby [56].

## ELEKTROWSTRZĄSY W LECZENIU DEPRESJI U KOBIET W CIĄŻY

Głównym obszarem zastosowania elektrowstrząsów omawianym w tym rozdziale jest terapia depresji u kobiet w ciąży.

### Wskazania i przeciwwskazania

Wskazaniami kwalifikującymi pacjentkę w ciąży do terapii elektrowstrząsowej są między innymi: oporna na leczenie depresja jednobiegunowa oraz dwubiegunowa z manią, schizofrenia i inne choroby z objawami psychotycznymi, katononia, wysokie ryzyko samobójstwa, długotrwałe głodzenie się czy jakiegokolwiek inne choroby psychiczne, w których farmakoterapia stanowi poważne zagrożenie dla płodu [57].

Jeśli mowa o przeciwwskazaniach, to podobnie jak w większości innych procedur medycznych, możemy je podzielić na względne i bezwzględne. Klasyfikacja nie jest w pełni ścisła, gdyż niektóre źródła jako przeciwwskazania bezwzględne podają guz chromochłonny nadnerczy, ostrą niewydolność serca czy podwyższone ciśnienie śródczaszkowe [58]. Inne przyjmują wyżej wymienione wskazania do EW jako stany bezpośredniego zagrożenia życia i sugerują, że nie powinno być żadnych przeciwwskazań bezwzględnych [59, 60]. Inne stany i choroby, przy których można rozważyć odroczenie sesji EW to: niedawno przebyty zawał serca, niedawno przebyty udar mózgu, ciężka niewydolność wątroby, tętniaki, aktywne krwawienie czy odwarstwienie siatkówki [61].

### Procedura, zalecenia

Przykładowa procedura pełnego przygotowania oraz opieki nad pacjentką przed, podczas oraz po zabiegu elektrowstrząsów została przedstawiona w tabeli 2.

Tabela 2. Procedura opieki nad pacjentką w okresie okołozabiegowym. [opracowanie własne], [62]

Wstępne kroki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zapewnienie szkoleń personelowi przed wykonaniem EW u kobiet w ciąży, aby zwiększyć bezpieczeństwo i skuteczność zabiegu</li> <li>• Upewnienie się, że placówka, w której wykonywane są EW, jest w stanie leczyć powikłania położnicze i noworodkowe lub stany nagłe</li> </ul>
---------------	--

<p>Ocena pacjentki przed zabiegiem</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konsultacja położnicza (badanie miednicy, ocena czynników ryzyka: poronienia, porodu przedwczesnego, niewydolności maciczno-łożyskowej), neurologiczna i anestezjologiczna</li> <li>• Regularne (nieinwazyjne) badania płodu w trakcie leczenia</li> <li>• Jeśli pacjentka jest obciążona wysokim ryzykiem porodu przedwczesnego lub innych powikłań, EW można wykonać na sali operacyjnej, aby w razie potrzeby wykonać cesarskie cięcie</li> <li>• Badania przesiewowe w kierunku uzależnień od substancji psychoaktywnych lub objawów ostrego odstawienia</li> </ul>
<p>Zalecenia przed zabiegiem</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odstawić leki antycholinergiczne (jeśli jest to możliwe)</li> <li>• Unikać NLPZ</li> <li>• Wieczorem dzień przed, podać 30 ml 0,3 molowego cytrynianu sodu</li> <li>• Pacjentka ma nic nie jeść ani pić na minimum 8h przed</li> <li>• Nawadniać dożylnie 12h przed (płyn Ringera lub 0,9% NaCl)</li> <li>• Około 30 min przed znieczuleniem podać ranitydynę 50 mg lub cymetydynę 50 mg (opcjonalnie metoklopramid 20 mg)</li> <li>• Na 15–20 min przed znieczuleniem: podać 30 ml 0,3 molowego cytrynianu sodu</li> <li>• Jeśli hbd <math>\geq</math> 20, unieść pacjentkę prawe biodro (przykładowo poprzez podłożenie poduszki lub pianki)</li> <li>• Podłączyć pacjentkę do aparatu KTG i monitorować akcję serca płodu</li> </ul>
<p>Zalecenia w trakcie zabiegu</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stale monitorować tętno matki, EKG, SpO<sub>2</sub> i EtCO<sub>2</sub></li> <li>• W przypadku późnej ciąży lub wysokiego ryzyka zastosować elektroniczne monitorowanie płodu (EFM)</li> <li>• Zaintubować, zwłaszcza po pierwszym trymestrze ciąży</li> <li>• Indukcja znieczulenia: propofol 0,75–2 mg/kg, metoheksital 0,5–1 mg/kg lub (w przypadku trzeciego trymestru) rozważyć wziewne środki znieczulające</li> <li>• W przypadku porażenia: sukcyntylocholina 0,5–1,5 mg/kg, jeśli nie jest to przeciwwskazane</li> <li>• W sytuacji nadciśnienia tętniczego u matki: wlew esmololu lub remifentanylu</li> <li>• Jeśli jest to wskazane, bradykardię u matki należy leczyć glikopironium i.v. 2 mg</li> <li>• Jeśli zmniejszy się tętno płodu, zwiększyć przepływ tlenu</li> <li>• W przypadku znacznej desaturacji: wykonaj badanie gazometrii z krwi matki podczas lub po EW</li> </ul>
<p>Zalecenia po zabiegu</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zbadać pacjentkę pod kątem skurczów macicy i krwawienia z pochwy (jeśli występują, odroczyć kolejne EW do czasu ustalenia przyczyny)</li> <li>• Jeśli występują skurcze macicy: zastosować leki tokolityczne beta-2-adrenergiczne (np. rytodrynę).</li> <li>• W przypadku bólu brzucha: podać i.v. MgSO<sub>4</sub> 4 mg rozcieńczony w 100 ml soli fizjologicznej</li> <li>• Wykonać badanie KTG</li> <li>• W przypadku nudności: zastosować ondansetron, metoklopramid, prochlorperazynę lub meklizynę</li> <li>• W przypadku bólu głowy lub mięśni: podać paracetamol</li> <li>• Jeśli u matki wystąpi temperatura ciała <math>\geq</math> 38 °C, nasilony kaszel albo zmniejszone ruchy płodu, udać się na najbliższą izbę przyjęć lub punktu położniczego</li> </ul>

## Skuteczność, rozpowszechnienie

Rezultaty terapii elektrowstrząsowej u kobiet w ciąży są obiecujące, chociaż ilość przeprowadzonych badań i metaanaliz jest ograniczona. W przeglądzie systematycznym z lat 1947 – 2007 znaleziono 339 przypadków leczenia pacjentek z chorobami psychicznymi za pomocą EW, u których remisja objawów depresyjnych, psychotycznych i/lub maniakalnych wyniosła 78% [63]. W innym większym badaniu, prowadzonym od stycznia 2008 do grudnia 2021 w Szwecji, 96 kobiet ciężarnych chorujących na ciężką depresję zostało poddanych leczeniu za pomocą EW (w sumie 416 sesji EW), uzyskując remisję objawów na poziomie 74% (dla porównania, w grupie kobiet niebędących w ciąży wartość wyniosła 65%) [64]. Kolejne, mniejsze badanie skupiało się na ośmiu pacjentkach, z których pięć z nich miało nasilone myśli samobójcze. W sumie w tej grupie przeprowadzono 30 zabiegów, średnio 3,75 na jedną pacjentkę. Uzyskano znaczne zmniejszenie objawów u 75% z nich, a u wszystkich wymienionych pięciu pacjentek myśli suicydalne ustąpiły [65]. Warto również dodać, że większość leków przeciwdepresyjnych wykazuje synergistyczne działanie z terapią EW, oprócz tych, które podnoszą próg drgawkowy (np. bupropion) [57].

Elektrowstrząsy to rzadko stosowana opcja terapeutyczna. Zaledwie 0,25% z miliona osób w Stanach Zjednoczonych cierpiących na zaburzenia psychiczne zostaje poddanych zabiegom EW, a uwzględniając do tego aspekt ciąży, dane są trudne do oszacowania. Przypuszcza się, że wpływ na ten stan ma kilka aspektów, przykładowo trudny dostęp do terapii (mała ilość ośrodków przeprowadzających zabiegi czy niewystarczająca liczba wykwalifikowanego personelu), koszty leczenia czy aspekt socjologiczny (osoby leczące się na depresję przez lata były stygmatyzowane przez społeczeństwo z tego powodu, a dodatkowo zabiegi EW jedynie potęgowały siłę tego zjawiska) [57].

## Bezpieczeństwo i zagrożenia

Obok skuteczności samej terapii, równie kluczową kwestią jest jej wpływ na organizm i jakie potencjalne zagrożenia ze sobą niesie. Leczenie za pomocą elektrowstrząsów jest uważane za powszechnie bezpieczne na każdym etapie ciąży, również w pierwszym trymestrze [66].

Zagrożenia opisywanej w tym rozdziale terapii mogą dotyczyć zarówno matki jak i płodu, natomiast również w tym wypadku dane są ograniczone. W wspomnianym wcześniej badaniu na populacji szwedzkiej dowiedziono, że dzieci

matek leczonych elektrowstrząsami miały zdecydowanie większe ryzyko na uzyskanie wyniku  $\leq 7$  pkt w skali Apgar w 5 minucie po urodzeniu względem grupy kontrolnej [64]. Badanie retrospektywne na grupie 11 pacjentek (154 zabiegi) postuluje, że zabiegi elektrowstrząsów nie niosą dodatkowego ryzyka powikłań oddechowych [67]. Na podstawie metaanalizy z 2024 roku, obejmującej 130 kobiet ciężarnych leczonych przy użyciu EW, przedstawione zostały potencjalne skutki uboczne EW dla ciężarnej (tabela 3) oraz płodu (tabela 4) [68].

Tabela 3. Podział powikłań związanych z EW u matek ze względu na stopień ciężkości. Liczby w nawiasach określają ilość zgłoszonych powikłań. [opracowanie własne], [68]

Powikłania lekkie	Powikłania średnie	Powikłania ciężkie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• skurcze macicy (4)</li> <li>• objawy hipomanii (3)</li> <li>• ból miednicy (2)</li> <li>• tachyarytmia nadkomorowa (1)</li> <li>• przejściowe niskie ciśnienie (1)</li> <li>• przejściowy wzrost stężenia hormonów (1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poród przedwczesny (7)</li> <li>• stan przedrzucawkowy (5)</li> <li>• krwawienie z macicy (3)</li> <li>• przejściowa utrata pamięci (1)</li> <li>• odklejenie łożyska (1)</li> <li>• odma płucnowa (1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ostra niewydolność serca (1)</li> <li>• blok p-k III stopnia (1)</li> <li>• ostra niewydolność nerek (1)</li> <li>• napad padaczkowy (1)</li> <li>• przedłużony stan padaczkowy (1)</li> <li>• moczówka prosta (1)</li> </ul>

Tabela 4. Podział powikłań związanych z EW u płodu ze względu na stopień ciężkości. Liczby w nawiasach określają ilość zgłoszonych powikłań. [opracowanie własne], [68]

Powikłania lekkie	Powikłania średnie	Powikłania ciężkie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• przejściowe zaburzenia rytmu serca (10)</li> <li>• przejściowe skurcze płodu (1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół błon szklanych (1)</li> <li>• zwężenie odźwiernika (1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aborcja, śmierć (5)</li> <li>• zawał mózdzku (1)</li> <li>• stopa końsko-szpotawa (1)</li> <li>• wrodzona dysplazja stawów biodrowych (1)</li> <li>• toniczny wyprost kończyn górnych (1)</li> <li>• przejściowa ostra niewydolność serca (1)</li> </ul>

## PODSUMOWANIE

Silna i nieleczona depresja zawsze stanowi bezpośrednie zagrożenie życia. Ciąża jest szczególnym stanem, w którym lecząc pacjentkę, musimy z najwyższą troską zadbać również o rozwijający się płód. Z tego powodu wiele powszechnie stosowanych, farmakologicznych metod jest dla lekarzy niedostępnych. Warto u takiej pacjentki wdrożyć opisane wcześniej niefarmakologiczne metody leczenia

zaburzeń depresyjnych. Terapia elektrowstrząsowa jest procedurą medyczną stosowaną od wielu lat, lecz pomimo tego dalej odkrywana. Jej wykorzystywanie jest dalej zgłębiane, a opisane już wyniki są obiecujące. Rozważając terapię EW należy zauważyć, że główna obawa dotycząca tej metody skupia się wokół utrwalonej przez lata, stygmatyzującej opinii na temat samego procesu, który wydaje się być niebezpieczny dla pacjenta. Warto jednak nadmienić, iż ryzyko śmierci lub poważnych uszkodzeń u pacjenta występuje z częstotliwością między 1:50 000 a 1:80 000, a u przyczyn leżą najczęściej błędy związane z nieprawidłową kwalifikacją pacjenta (szczególną uwagę należy zwracać u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego). Porównując, terapia elektrowstrząsowa jest bezpieczniejsza niż farmakoterapia, co jest szczególnie ważne w omawianej przez nas grupie pacjentów. Mimo to EW jak każde inne leczenie ingerujące w organizm człowieka jest obarczone niebezpieczeństwem i skutkami ubocznymi, w tym przypadku odnoszonymi się do kobiety oraz płodu.

## REFERENCJE

- [1] Samochowiec J, Rybakowski J, Galecki P, et al. Recommendations of the Polish Psychiatric Association for treatment of affective disorders in women of childbearing age. Part I: Treatment of depression. *Psychiatr Pol.* 2019;53(2):245-262. doi:10.12740/pp/103385
- [2] Müldner-Nieckowski Ł, Cyranka K, Smiatek-Mazgaj B, Mielimąka M, Sobański J, Rutkowski K. Psychotherapy for pregnant women with psychiatric disorders. *Psychiatr Pol.* 2015;49(1):49-56. doi:10.12740/pp/31493
- [3] Becker M, Weinberger T, Chandy A, Schmukler S. Depression During Pregnancy and Postpartum. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(3). doi:10.1007/s11920-016-0664-7
- [4] Wichman CL, Stern TA. Diagnosing and Treating Depression During Pregnancy. *Prim Care Companion CNS Disord.* Published online April 15, 2015. doi:10.4088/pcc.15f01776
- [5] Shenoy S, Ibrahim S. Perinatal Depression and the Role of Synaptic Plasticity in Its Pathogenesis and Treatment. *Behavioral Sciences.* 2023;13(11):942. doi:10.3390/bs13110942



- [6] Kim P, Strathearn L, Swain JE. The maternal brain and its plasticity in humans. *Hormones and Behavior*. 2016;77:113-123. doi:10.1016/j.yhbeh.2015.08.001
- [7] Haim A, Albin-Brooks C, Sherer M, Mills E, Leuner B. The effects of gestational stress and Selective Serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment on structural plasticity in the postpartum brain — A translational model for postpartum depression. *Hormones and Behavior*. 2016;77:124-131. doi:10.1016/j.yhbeh.2015.05.005
- [8] Hantsoo L, Jagodnik KM, Novick AM, et al. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression across the female reproductive lifecycle: current knowledge and future directions. *Front Endocrinol*. 2023;14. doi:10.3389/fendo.2023.1295261
- [9] Dickens MJ, Pawluski JL. The HPA Axis During the Perinatal Period: Implications for Perinatal Depression. *Endocrinology*. 2018;159(11):3737-3746. doi:10.1210/en.2018-00677
- [10] Maguire J, McCormack C, Mitchell A, Monk C. Neurobiology of maternal mental illness. *Neurology and Pregnancy - Pathophysiology and Patient Care*. Published online 2020:97-116. doi:10.1016/b978-0-444-64239-4.00005-9
- [11] Kołomańska D, Zarawski M, Mazur-Biały A. Physical Activity and Depressive Disorders in Pregnant Women—A Systematic Review. *Medicina*. 2019;55(5):212. doi:10.3390/medicina55050212
- [12] Cui L, Li S, Wang S, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Sig Transduct Target Ther*. 2024;9(1). doi:10.1038/s41392-024-01738-y
- [13] Accortt EE, Cheadle ACD, Dunkel Schetter C. Prenatal Depression and Adverse Birth Outcomes: An Updated Systematic Review. *Matern Child Health J*. 2014;19(6):1306-1337. doi:10.1007/s10995-014-1637-2
- [14] Yin X, Sun N, Jiang N, et al. Prevalence and associated factors of antenatal depression: Systematic reviews and meta-analyses. *Clinical Psychology Review*. 2021;83:101932. doi:10.1016/j.cpr.2020.101932
- [15] Mossie TB, Sibhatu AK, Dargie A, Ayele AD. Prevalence of antenatal depressive symptoms and associated factors among pregnant women in

- Maichew, North Ethiopia: an institution based study. *Ethiop J Health Sci.* 2017;27(1):59. doi:10.4314/ejhs.v27i1.8
- [16] Akçalı Aslan P, Aydın N, Yazıcı E, Aksoy AN, Kirkan TS, Daloglu GA. Prevalence of depressive disorders and related factors in women in the first trimester of their pregnancies in Erzurum, Turkey. *Int J Soc Psychiatry.* 2014;60(8):809-817. doi:10.1177/0020764014524738
- [17] McCall-Hosenfeld JS, Phiri K, Schaefer E, Zhu J, Kjerulff K. Trajectories of Depressive Symptoms Throughout the Peri- and Postpartum Period: Results from the First Baby Study. *Journal of Women's Health.* 2016;25(11):1112-1121. doi:10.1089/jwh.2015.5310
- [18] Semchyshyn S. Appropriate Use of Antenatal Corticosteroid Prophylaxis. *Obstetrics & Gynecology.* 2015;125(6):1494. doi:10.1097/aog.0000000000000879
- [19] Szegda K, Markenson G, Bertone-Johnson ER, Chasan-Taber L. Depression during pregnancy: a risk factor for adverse neonatal outcomes? A critical review of the literature. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2013;27(9):960-967. doi:10.3109/14767058.2013.845157
- [20] Effect of prenatal depression during late pregnancy on maternal and neonatal outcomes. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology.* 2020;47(5):681. doi:10.31083/j.ceog.2020.05.5398
- [21] Khanghah AG, Khalesi ZB, Rad AH. The importance of depression during pregnancy. *JBRA Assisted Reproduction.* Published online 2020. doi:10.5935/1518-0557.20200010
- [22] Howdeshell KL, Ornoy A. Depression and Its Treatment During Pregnancy: Overview and Highlights. *Birth Defects Research.* 2017;109(12):877-878. doi:10.1002/bdr2.1080
- [23] Pearlstein T. Depression during Pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2015;29(5):754-764. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.04.004
- [24] Mossakowska-Wójcik JR, Orzechowska AM, Gałecki P. Terapia depresji w przebiegu ciąży. *CNS Reviews.* 2019;3:7-17

- [25] Bałkowiec-Iskra E, Mirowska-Guzel DM, Wielgoś M. Effect of antidepressants use in pregnancy on foetus development and adverse effects in newborns. *Ginekol Pol.* 2017;88(1):36-42. doi:10.5603/gp.a2017.000
- [26] Tran H, Robb AS. SSRI use during pregnancy. *Seminars in Perinatology.* 2015;39(7):545-547. doi:10.1053/j.semperi.2015.08.010
- [27] Robinson GE. Controversies About the Use of Antidepressants in Pregnancy. *Journal of Nervous & Mental Disease.* 2015;203(3):159-163. doi:10.1097/nmd.0000000000000256
- [28] Li C, Sun X, Li Q, Sun Q, Wu B, Duan D. Role of psychotherapy on antenatal depression, anxiety, and maternal quality of life. *Medicine.* 2020;99(27):e20947. doi:10.1097/md.00000000000020947
- [29] Gazdag G, Ungvari GS. Electroconvulsive therapy: 80 years old and still going strong. *World J Psychiatry.* 2019;9(1):1-6. Published 2019 Jan 4. doi:10.5498/wjp.v9.i1
- [30] Kaliora SC, Zervas IM, Papadimitriou GN. *Psychiatriki.* 2018;29(4):291-302. doi:10.22365/jpsych.2018.294.291
- [31] Palińska D, Kłoszewska I. Zabiegi elektrowstrząsowe. *Aktualności Neurologiczne.* 2007;7(1):19-24.
- [32] Nasierowski T. Klemens Maleszewski--pionier terapii elektrowstrząsowej w psychiatrii polskiej. Odnaleziony w Wilnie rękopis opisu przypadku skutecznego zastosowania prądu galwanicznego u osoby z zespołem katatonicznym (1862), autorstwa Klemensa Maleszewskiego [Klemens Maleszewski--the pioneer of electroshock therapy in Polish psychiatry]. *Psychiatr Pol.* 2002;36(2):259-269.
- [33] Antosik-Wójcińska AZ, Dominiak M, Mierzejewski P, et al. Changes in the Practice of Electroconvulsive Therapy in Poland: A Nationwide Survey Comparing Data Between 2005 and 2020. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:605-612. Published 2021 Feb 22. doi:10.2147/NDT.S296210
- [34] Cheung H. Electroconvulsive therapy machine. *Hong Kong Med J.* 2021;27(3):234-235. doi:10.12809/hkmj-hkmms202106
- [35] Subramanian S, Lopez R, Zorumski CF, Cristancho P. Electroconvulsive therapy in treatment resistant depression. *Journal of the Neurological Sciences.* 2022;434:120095. doi:10.1016/j.jns.2021.120095

- [36] Zhao J, Bao AM, Qi XR, et al. Gene expression of GABA and glutamate pathway markers in the prefrontal cortex of non-suicidal elderly depressed patients. *Journal of Affective Disorders*. 2012;138(3):494-502. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.01.013>
- [37] Bhagwagar Z, Wylezinska M, Jezzard P, et al. Low GABA concentrations in occipital cortex and anterior cingulate cortex in medication-free, recovered depressed patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008;11(2):255-260. doi:10.1017/S1461145707007924
- [38] Kritzer MD, Peterchev AV, Camprodon JA. Electroconvulsive Therapy: Mechanisms of Action, Clinical Considerations, and Future Directions. *Harv Rev Psychiatry*. 2023;31(3):101-113. doi:10.1097/HRP.0000000000000365
- [39] Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*. 2019;102(1):75-90. doi:10.1016/j.neuron.2019.03.013
- [40] Cowen PJ, Browning M. What has serotonin to do with depression? *World Psychiatry*. 2015;14(2):158-160. doi:10.1002/wps.20229
- [41] Sharp T, Cowen PJ. 5-HT and depression: is the glass half-full? *Current Opinion in Pharmacology*. 2011;11(1):45-51. doi:10.1016/j.coph.2011.02.003
- [42] Yatham LN, Liddle PF, Lam RW, et al. Effect of electroconvulsive therapy on brain 5-HT<sub>2</sub> receptors in major depression. *British Journal of Psychiatry*. 2010;196(6):474-479. doi:10.1192/bjp.bp.109.069567
- [43] Strome EM, Clark CM, Zis AP, Doudet DJ. Electroconvulsive shock decreases binding to 5-HT<sub>2</sub> receptors in nonhuman primates: An in vivo positron emission tomography study with [18F]setoperone. *Biological Psychiatry*. 2005;57(9):1004-1010. doi:10.1016/j.biopsych.2005.01.025
- [44] Mickey BJ, Ginsburg Y, Sitzmann AF, i in. Cortisol trajectory, melancholia, and response to electroconvulsive therapy. *Journal of Psychiatric Research*. 2018;103:46-53. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.05.007
- [45] Dai B, Wu X, Yan F, i in. Effects of Modified Electroconvulsive Therapy on Serum Cortisol, Nesfatin-1, and Pro-inflammatory Cytokine Levels in

- Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression. *Front Endocrinol.* 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.904005
- [46] Schwieler L, Samuelsson M, Frye MA, et al. Electroconvulsive therapy suppresses the neurotoxic branch of the kynurenine pathway in treatment-resistant depressed patients. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):51. Published 2016 Feb 29. doi:10.1186/s12974-016-0517-7
- [47] Bay-Richter C, Linderholm KR, Lim CK, i in. A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-d-aspartate receptor in depression and suicidality. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2015;43:110-117. doi:10.1016/j.bbi.2014.07.012
- [48] Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, Chalimoniuk M, Niewiadomski W, Niewiadomska G. BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1170. Published 2020 Feb 10. doi:10.3390/ijms21031170
- [49] Palomino A, Vallejo-Illarramendi A, González-Pinto A, i in. Decreased levels of plasma BDNF in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients. *Schizophrenia Research.* 2006;86(1-3):321-322. doi:10.1016/j.schres.2006.05.028
- [50] Petersén Å, Larsen KE, Behr GG, i in. Brain-derived neurotrophic factor inhibits apoptosis and dopamine-induced free radical production in striatal neurons but does not prevent cell death. *Brain Research Bulletin.* 2001;56(3-4):331-335. doi:10.1016/s0361-9230(01)00580-9
- [51] Piccinni A, Del Debbio A, Medda P, i in. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *European Neuropsychopharmacology.* 2009;19(5):349-355. doi:10.1016/j.euroneuro.2009.01.002
- [52] Smulewicz K, Wójcik A, Pakaszewski W, Rusin B, Ziomko B. Potential mechanisms of action and effectiveness of electroconvulsive therapy in the treatment of depressive disorders. *J Educ Health Sport.* 2022;12(11):216-221. doi:10.12775/jehs.2022.12.11.028
- [53] Hellsten J, West MJ, Arvidsson A, i in. Electroconvulsive Seizures Induce Angiogenesis in Adult Rat Hippocampus. *Biological Psychiatry.* 2005;58(11):871-878. doi:10.1016/j.biopsych.2005.05.023

- [54] Newton SS, Collier EF, Hunsberger J, i in. Gene Profile of Electroconvulsive Seizures: Induction of Neurotrophic and Angiogenic Factors. *J Neurosci*. 2003;23(34):10841-10851. doi:10.1523/jneurosci.23-34-10841.2003
- [55] Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016; 388(10039):86-97. doi:10.1016/S0140-6736(15)01121-6
- [56] Narang P, Glowacki A, Lippmann S. Electroconvulsive Therapy Intervention for Parkinson's Disease. *Innov Clin Neurosci*. 2015;12(9-10):25-28.
- [57] Rose S, Dotters-Katz SK, Kuller JA. Electroconvulsive Therapy in Pregnancy: Safety, Best Practices, and Barriers to Care. *Obstet Gynecol Surv*. 2020;75(3):199-203. doi:10.1097/OGX.0000000000000763
- [58] Salik I, Marwaha R. Electroconvulsive Therapy. [Updated 2022 Sep 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538266/>
- [59] <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-electroconvulsive-therapy-ect-for-adults>
- [60] [https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-indications-for-and-efficacy-of-electroconvulsive-therapy-ect?topicRef=1709&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-indications-for-and-efficacy-of-electroconvulsive-therapy-ect?topicRef=1709&source=see_link)
- [61] <https://www.the-hospitalist.org/hospitalist/article/201637/mental-health/when-electroconvulsive-therapy-ect-indicated>
- [62] Ward HB, Fromson JA, Cooper JJ, De Oliveira G, Almeida M. Recommendations for the use of ECT in pregnancy: literature review and proposed clinical protocol [published correction appears in *Arch Womens Ment Health*. 2018 Jun 23;:]. *Arch Womens Ment Health*.
- [63] Anderson EL, Reti IM. ECT in pregnancy: a review of the literature from 1941 to 2007. *Psychosom Med*. 2009;71(2):235-242. doi:10.1097/PSY.0b013e318190d7ca
- [64] Arnison T, Rask O, Nordenskjöld A, Movahed Rad P. Safety of and response to electroconvulsive therapy during pregnancy: Results from population-based nationwide registries. *Acta Psychiatr Scand*. Published online October 18, 2023. doi:10.1111/acps.13623

- [65] Ray-Griffith SL, Coker JL, Rabie N, Eads LA, Golden KJ, Stowe ZN. Pregnancy and Electroconvulsive Therapy: A Multidisciplinary Approach. *J ECT*. 2016;32(2):104-112. doi:10.1097/YCT.0000000000000297
- [66] Calaway K, Coshal S, Jones K, Coverdale J, Livingston R. A Systematic Review of the Safety of Electroconvulsive Therapy Use During the First Trimester of Pregnancy. *J ECT*. 2016;32(4):230-235. doi:10.1097/YCT.0000000000000330
- [67] Jhaveri V, Martinez R, Trippensee A, Roussos-Ross K, Brennan M, Wendling A. Airway Complications in Pregnant Patients Undergoing Electroconvulsive Therapy: A Retrospective Case-Control Study. *J ECT*. 2023;39(2):81-83. doi:10.1097/YCT.0000000000000882
- [68] Cipolla S, Catapano P, Messina M, Pezzella P, Giordano GM. Safety of electroconvulsive therapy (ECT) in pregnancy: a systematic review of case reports and case series. *Arch Womens Ment Health*. 2024;27(2):157-178. doi:10.1007/s00737-023-01394-1

# ODPOWIEDZIALNOŚĆ CYWILNA LEKARZA ZA UŻYCIĘ SZTUCZNEJ INTELIGENCJI I ROBOTÓW MEDYCZNYCH ŚWIETLE REGULACJI UE

Krzysztof Lewandowski

Afiliacja

**Abstrakt:** Sztuczna inteligencja i robotyka rodzą nowe wyzwania. Także w zakresie odpowiedzialności za jej błędy, które przecież będą się zdarzać. Kto będzie wówczas ponosił odpowiedzialność za wyrządzone szkody? Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2024/1689 z dnia 13 czerwca 2024 r. nakłada obowiązek wprowadzenia nowych regulacji w przepisach krajowych w tym zakresie. Dokument posiada walor strategiczny, a zatem określa ramy regulacyjne, które dopiero mają być doprecyzowane w przepisach poszczególnych członków UE. Określa on obowiązki podmiotów używających AI, a ich niedotrzymanie może być jedną z przesłanek roszczeń odszkodowawczych – pozwoli określić winę konkretnego podmiotu, który nie dopełnił określonych w rozporządzeniu obowiązków. Zmiany są jednak potrzebne także w zakresie prawa krajowego. Doprecyzować trzeba odpowiedzialność za użycie AI na zasadzie ryzyka, podobną do tej za użycie sił przyrody czy pojazdu mechanicznego. Wprawdzie i dzisiaj można wysnuć wnioski, że tych przepisów można użyć odnośnie AI, ale jednoznacznie rozstrzygnięcie tej kwestii będzie wymagało bądź utrwalonej linii orzeczniczej, bądź jednoznacznych regulacji ustawowych. Biorąc pod uwagę, że to pierwsze będzie wymagało czasu, a efekt nie jest też oczywisty, właściwsze wydaje się wprowadzenie do kodeksu cywilnego nowych, precyzyjnych przepisów. Ich celem powinno być przerzucenie ciężarów dowodowych z pokrzywdzonych na sprawców. W razie wyrządzenia szkody, to ten kto używa AI, ją dostarcza lub wytwarza powinien wykazać, że nie ponosi winy na szkodę. Wprowadzona powinna być także jasna regulacja dotycząca solidarnej odpowiedzialności tych podmiotów, której nie ma w przepisach dotyczących użycia sił przyrody.

**Słowa kluczowe:** sztuczna inteligencja, odpowiedzialność cywilna, robot medyczny, prawo UE



**Abstract:** Artificial intelligence (AI) and robotics present new challenges, especially in terms of liability for errors, which are bound to occur. Who will then be responsible for the damages caused? The Regulation (EU) 2024/1689 of the European Parliament and Council, dated June 13, 2024, imposes an obligation on EU member states to introduce new regulations into their national laws in this regard. This document is strategic in nature, setting out regulatory frameworks that are yet to be detailed in the legislation of individual EU members. It defines the obligations of entities using AI, and failure to meet these obligations may serve as grounds for compensation claims, helping to identify the culpability of the specific entity that did not fulfill the duties outlined in the regulation. However, changes are also necessary in national law. It is crucial to clarify liability for the use of AI based on the principle of risk, similar to that for the use of natural forces or mechanical vehicles. Although it can be inferred that current laws could be applied to AI, a clear resolution of this issue will require either a consistent judicial approach or unambiguous statutory regulations. Given that the former will take time and the outcome is uncertain, it seems more appropriate to introduce new, precise provisions into the civil code. The aim should be to shift the burden of proof from the injured parties to the perpetrators. In the event of damage, it is the user, supplier, or manufacturer of AI who should demonstrate that they are not at fault for the damage. There should also be a clear regulation on the joint liability of these entities, which is currently lacking in the regulations concerning the use of natural forces.

**Keywords:** artificial intelligence, civil liability, medical robot, EU law

## WSTĘP

Sztuczna inteligencja i robotyka rodzą nowe wyzwania. Także w zakresie odpowiedzialności za jej błędy, które przecież będą się zdarzać. Kto będzie wówczas ponosił odpowiedzialność za wyrządzone szkody?

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2024/1689 z dnia 13 czerwca 2024 r. nakłada obowiązek wprowadzenie nowych regulacji w przepisach krajowych w tym zakresie<sup>1,2</sup>. Dokument posiada walor strategiczny, a zatem określa ramy regulacyjne, które dopiero mają być doprecyzowane w przepisach poszczególnych członków UE<sup>3</sup>. O takiej potrzebie mówiono od dawna<sup>4</sup>. To pokazuje jaki przełom technologiczny następuje, skoro dostrzega się konieczność dostosowania do niego prawa<sup>5</sup>. Na czym one mają polegać?

Główne założenia dotyczące odpowiedzialności cywilnej i naprawienia szkody to:

1. Odpowiedzialność dostawców systemów AI: Dostawcy systemów AI, zwłaszcza tych zaklasyfikowanych jako wysokiego ryzyka, ponoszą odpowiedzialność za szkody wyrządzone przez ich produkty, jeśli te nie

spełniają wymogów określonych w rozporządzeniu. Wprowadza się mechanizmy, które zmuszają dostawców do podjęcia działań naprawczych w przypadku wyrządzenia szkody. Systemy AI stosowane w medycynie, w szczególności te, które mają bezpośredni wpływ na zdrowie pacjentów (np. systemy diagnozujące, planujące terapie, czy wspomagające chirurgię), są klasyfikowane jako systemy wysokiego ryzyka. Oznacza to, że muszą spełniać zastrzone wymagania dotyczące zgodności, bezpieczeństwa, a także przejrzystości ich działania.

2. System zarządzania ryzykiem: Dostawcy systemów AI muszą ustanowić i wdrożyć system zarządzania ryzykiem, który obejmuje m.in. ocenę ryzyka, monitorowanie zgodności, a także szybkie reagowanie na incydenty. W przypadku wystąpienia szkody, system zarządzania ryzykiem powinien umożliwić szybkie ustalenie przyczyny i podjęcie odpowiednich działań naprawczych.
3. Obowiązkowe ubezpieczenie: W niektórych przypadkach, szczególnie w odniesieniu do systemów AI wysokiego ryzyka, może być wymagane obowiązkowe ubezpieczenie od odpowiedzialności cywilnej, które ma pokryć potencjalne szkody wyrządzone przez te systemy.
4. Obowiązek informacyjny: Dostawcy systemów AI mają obowiązek informować użytkowników o potencjalnych ryzykach związanych z użytkowaniem systemu oraz o procedurach postępowania w przypadku wystąpienia szkody.

Te mechanizmy mają na celu zapewnienie, że w przypadku wyrządzenia szkody przez system AI, poszkodowani będą mieli realne możliwości dochodzenia roszczeń i uzyskania zadośćuczynienia.

A czym jest AI? Przecież nie jest nią każdy program komputerowy. Wiele z nich używanych jest w procesach medycznych od dawna. Początkowo była nią tylko rozmowa z maszyną, np. w eksperymencie z 1950 roku<sup>1</sup>. Z czasem zaczęła być używana coraz bardziej praktycznie i miała rozbudowywane możliwości podejmowania samodzielnych decyzji. AI (ang. *artificial intelligence*, AI) była określana jako dział informatyki zajmujący się konstruowaniem maszyn i algorytmów, których działanie posiada znamiona inteligencji, czyli zdolności do samodzielnego przystosowywania się do zmiennych warunków, podejmowania skomplikowanych decyzji, uczenia się, rozumowania abstrakcyjnego<sup>2</sup>.

W Rozporządzeniu 2024/1689<sup>1</sup> w pkt (12) doprecyzowano, że „pojęcie to powinno opierać się na kluczowych cechach systemów AI, które odróżniają je

od prostszych tradycyjnych systemów oprogramowania lub założeń programistycznych, i nie powinno obejmować systemów opartych na zasadach określonych wyłącznie przez osoby fizyczne w celu automatycznego wykonywania operacji. Jedną z kluczowych cech systemów AI jest ich zdolność do wnioskowania. Ta zdolność do wnioskowania odnosi się do procesu uzyskiwania wyników, takich jak predykcje, treści, zalecenia lub decyzje, które mogą wpływać na środowisko fizyczne i wirtualne, oraz do zdolności systemów AI do tworzenia modeli lub algorytmów na podstawie informacji wejściowych lub danych. Techniki, które umożliwiają wnioskowanie podczas tworzenia systemu AI, obejmują mechanizmy uczenia maszynowego, które na podstawie danych uczą się, jak osiągnąć określone cele, oraz podejścia oparte na logice i wiedzy, które polegają na wnioskowaniu na podstawie zakodowanej wiedzy lub symbolicznego przedstawienia zadania, które należy rozwiązać. Zdolność systemu AI do wnioskowania wykracza poza podstawowe przetwarzanie danych w wyniku umożliwiania uczenia się, rozumowania lub modelowania. Termin „maszynowy” odnosi się do faktu, że systemy AI działają z wykorzystaniem maszyn. Odniesienie do wyraźnych lub dorozumianych celów podkreśla, że systemy AI mogą działać według jasno określonych lub dorozumianych celów<sup>5</sup>.

Kluczowe jest zatem, czy dany system może się sam uczyć, a zatem z czasem podejmować samodzielne decyzje, oderwane od kontroli lekarza czy autora programu.

Zgodnie z komunikatami prasowymi Komisji Europejskiej, a także treścią rozporządzenia jej celem jest także doprecyzowanie zasad odpowiedzialności cywilnej w przypadku używania AI. Są nimi:

- ustanowienie jednolitych przepisów dotyczących dostępu do informacji i zmniejszenia ciężaru dowodu w odniesieniu do szkód spowodowanych przez systemy AI;
- ustanowienie szerszej ochrony poszkodowanych (zarówno osób fizycznych, jak i przedsiębiorstw) przez działalność AI;
- wsparcie właściwego funkcjonowania rynku wewnętrznego poprzez harmonizację niektórych przepisów krajowych dotyczących pozaumownej odpowiedzialności na zasadzie winy.

Systemy AI stosowane w medycynie, w szczególności te, które mają bezpośredni wpływ na zdrowie pacjentów (np. systemy diagnozujące, planujące terapię, czy wspomagające chirurgię), są klasyfikowane jako systemy wysokiego ryzyka. Oznacza to, że muszą spełniać zastrzone wymagania dotyczące zgodności,

bezpieczeństwa, a także przejrzystości ich działania. Dostawcy systemów AI stosowanych w medycynie mają obowiązek wdrożenia systemu zarządzania ryzykiem, który obejmuje analizę potencjalnych zagrożeń i minimalizowanie ryzyka ich wystąpienia. Ponadto, muszą zapewnić możliwość monitorowania i kontrolowania działania AI, szczególnie w przypadku działań mających bezpośredni wpływ na zdrowie pacjentów.

Rozporządzenie wymaga, aby dokumentacja techniczna systemów AI stosowanych w medycynie była szczegółowa i dostępna dla organów nadzoru. Dokumentacja ta musi zawierać m.in. szczegółowe informacje na temat algorytmów, procedur testowania oraz wyników analiz ryzyka.

Systemy AI stosowane w medycynie muszą być transparentne. Pacjenci oraz personel medyczny muszą być odpowiednio informowani o zasadach działania AI, jej ograniczeniach, a także o tym, w jaki sposób wpływa ona na procesy decyzyjne dotyczące leczenia.

Systemy AI stosowane w medycynie podlegają ciągłemu nadzorowi po ich wprowadzeniu do obrotu. Obejmuje to regularne przeglądy bezpieczeństwa oraz monitorowanie skuteczności działania AI, co ma na celu wczesne wykrywanie potencjalnych problemów.

W rozporządzeniu mowa jest także o ewentualnym wprowadzeniu ubezpieczeń obowiązkowych dla dostawcy systemów AI wysokiego ryzyka w medycynie.

Rozporządzenie rozstrzyga najważniejszą kwestię zasady odpowiedzialności. Wprowadza domniemanie, które przewiduje istnienie związku przyczynowego między niedopełnieniem obowiązku dochowania należytej staranności przez osobę, od której wymaga się odszkodowania, a wynikiem uzyskanym przez system AI (efektem jego działania) lub faktem nieuzyskania przez taki system wyniku, który doprowadził do powstania szkody. Chce zatem wprowadzić podobne regulacje do tych, które funkcjonują w naszym systemie cywilnym – odpowiedzialności na zasadzie ryzyka, a nie winy. To ten, kto wykorzystywał AI będzie musiał wykazać, że np. szkoda wyniknęła z wyłącznej winy osoby trzeciej albo działania siły wyższej.

Przypomina to trochę konstrukcję obowiązujących zasad odpowiedzialności, gdy prowadzimy samochód. Siadając za kółkiem musimy zdawać sobie sprawę, że możemy wyrządzić komuś szkodę, choć w żaden sposób nie zawiniliśmy. Tu ma być podobnie.

Zakres zastosowania AI w procesach medycznych jest bardzo szeroki, a samo rozporządzenie wielokrotnie odwołuje się do wykorzystywania jej w medycynie.

W procesach medycznych AI może mieć następujące zastosowania np. w:

- Usprawnienie diagnostyki i wsparcie personelu w podejmowaniu decyzji klinicznych.
- Porządkowanie dokumentacji medycznej.
- Wsparcie prowadzenia badań klinicznych i prac badawczo-rozwojowych.
- Analizowanie głosu, mowy, co może być przydatne np. we wczesnym wykrywaniu chorób neurodegeneracyjnych,
- Umożliwienie szybszego wykrywania zagrożeń epidemicznych.
- Modelowanie i przewidywanie odpowiedzi na leczenie,
- Obrazowanie (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, RTG) oraz na podstawie tych badań diagnozowanie np. ognisk nowotworowych czy udarów<sup>6</sup>.

Omawiając więc zagadnienie dotyczące AI w medycynie trzeba odnieść się do ogólnych, obowiązujących zasad odpowiedzialności cywilnej, na którą składa się odpowiedzialność kontraktowa i deliktowa.

## **ODPOWIEDZIALNOŚĆ KONTRAKTOWA**

Odpowiedzialność kontraktowa zachodzi tylko pomiędzy podmiotami, które są stronami określonego, istniejącego i ważnego stosunku zobowiązaniowego<sup>7</sup>.

Tym stosunkiem zobowiązaniowym będzie umowa, kontrakt. Każdy jest zobowiązany do naprawienia szkody wynikłej wskutek niewykonania lub nienależytego wykonania zobowiązania, chyba, że niewykonanie lub nienależyte wykonanie zobowiązania jest następstwem okoliczności, za które nie ponosi odpowiedzialności (por. art. 471 k.c.). Choć kodeks cywilny posłużył się określeniem negatywnym, to bardziej obrazowe będzie doprecyzowanie, że podstawową okolicznością, za którą dłużnik ponosi odpowiedzialność jest niezachowanie należytej staranności przy wykonywaniu zobowiązania. Umowa może w najróżniejszy sposób określać, co będzie nienależyтым wykonaniem zobowiązania i za jakie okoliczności dłużnik nie ponosi odpowiedzialności.

Czy w zakresie publicznej służby zdrowia ta relacja jest zachowana pomiędzy pacjentem, a lekarzem, czy zakładem opieki zdrowotnej? Raczej mamy tu do czynienia z dwoma, niezależnymi węzłami prawnymi: NFZ, a podmiotem leczniczym oraz pomiędzy płatnikiem składek, a NFZ. Jest to jedna z większych bolączek pacjentów, którzy choć w większości płacą za opiekę medyczną,

to jednak nie mogą dochodzić swoich praw kontraktowych wprost od podmiotów leczniczych. W tym zakresie odpowiedzialność jest bardzo rozmyta.

Dużo prostsza jest sytuacja w prywatnej służbie zdrowia. Mamy tu do czynienia z prostym kontraktem łączącym strony.

Żeby rozstrzygnąć zasady odpowiedzialności w zakresie umów na usługi medyczne trzeba dookreślić czym jest owa usługa. Umową o dzieło czy umową zbliżoną do umowy zlecenia<sup>8</sup>. Różnica w zakresie odpowiedzialności jest zasadnicza. W tej pierwszej analizujemy rezultat, w tej drugiej staranne działanie. Wydaje się, że w tym zakresie nie ma prostej odpowiedzi. Jedne usługi będą typowymi umowami o dzieło – wykonanie konkretnego badania lub zabiegu, a inne będą długotrwałą opieką medyczną, np. w przypadku chorób przewlekłych. W jednym wypadku lekarz może powiedzieć: „tak, wymienię panu biodro”, a w drugim musi powiedzieć: „będę robił wszystko co w mojej mocy, ale nie wiem jaki będzie skutek”<sup>9</sup>.

W praktyce lekarskiej najczęściej precyzyjnych umów się nie zawiera. Ich treść będzie zatem dorozumiana, wynikająca z panujących zwyczajów i zasad sztuki medycznej. W przypadku używania sztucznej inteligencji czy robotów medycznych warto to doprecyzowywać w umowach zawieranych z pacjentami. Zwłaszcza, że w tym wypadku najczęściej będą to umowy o dzieło, a one mogą, a nawet powinny określać sposób wykonania dzieła. Warto zawrzeć w nich klauzulę, że pacjent zgadza się na użycie sztucznej inteligencji czy robota medycznego.

W tych przypadkach przy wykonaniu kontraktów, czy to prywatnych, czy z NFZ rozpatrywać będziemy problematykę niewłaściwego wykonania zobowiązania. Tu warto zwrócić uwagę, że sposób wykonania umowy zależy od jej charakteru prawnego. Jeśli to umowa o dzieło, np. wymiany stawu biodrowego, to wówczas zastosowanie ma art. 636 k.c. Jeżeli przyjmujący zamówienie wykonuje dzieło w sposób sprzeczny z umową, zamawiający może wezwać go do zmiany sposobu wykonania i wyznaczyć mu w tym celu odpowiedni termin. Jeśli zatem strony umówiły się, że zabieg będzie wykonywał robot medyczny, a faktycznie dokonać ma tego lekarz w sposób tradycyjny to jest to właśnie taka okoliczność. Użyta tu regulacja jest mniej korzystna w punktu widzenia zamawiającego niż przy sprzedaży. Jest tu wyłącznie możliwość kontroli sposobu wykonania dzieła, a nie odmowy przyjęcia dzieła, a zatem odmowy zapłaty<sup>10</sup>.

Inaczej będzie tu wyglądało w przypadku umów o świadczenie usług, które nie są uregulowane innymi przepisami i stosujemy do nich przepisy o umowie zlecenia – art. 750 k.c.<sup>11</sup>. Wówczas zastosowanie będzie miał art. 737 k.c. - Przyjmujący zlecenie może bez uprzedniej zgody dającego zlecenie odstąpić od

wskazanego przez niego sposobu wykonania zlecenia, jeżeli nie ma możliwości uzyskania jego zgody, a zachodzi uzasadniony powód do przypuszczenia, że dający zlecenie zgodziłby się na zmianę, gdyby wiedział o istniejącym stanie rzeczy. Te wskazówki mogą mieć charakter szczegółowy i imperatywny, ale również mogą mieć charakter ogólny i fakultatywny czy demonstratywny<sup>12</sup>.

W praktyce najczęściej strony nie będą w umowie precyzowały sposobu wykonania umowy. Wówczas bez znaczenia na tym etapie analizy jest to, jakich narzędzi użył lekarz. Oczekujemy wykonania umowy i nie interesuje nas jak druga strona tego dokona. Dopiero gdy niewykonanie lub nienależyte wykonanie wywołuje szkodę, można próbować uwolnić się od odpowiedzialności powołując się na to, że niewłaściwe wykonanie zobowiązania jest następstwem okoliczności, za które nie ponosi on odpowiedzialności. Jeśli zatem sztuczna inteligencja lub robot zostały użyte zgodnie ze sztuką lekarską i umową (także gdy ona tego nie doprecyzowała) trudno będzie tu dochodzić roszczeń<sup>13</sup>.

## ODPOWIEDZIALNOŚĆ DELIKTOWA

Dużo bardziej skomplikowana jest problematyka odpowiedzialności deliktowej. W tym obszarze Unia Europejska oczekuje nowych rozwiązań legislacyjnych od państw członkowskich.

Czyny niedozwolone mogą być wynikiem:

1. zdarzenia niezależnego od woli ludzkiej (odpowiedzialność na zasadzie ryzyka).
2. zawnionego zachowania się człowieka (odpowiedzialność na zasadzie winy).

Różnica pomiędzy odpowiedzialnością na zasadzie winy i ryzyka głównie sprowadza się do tego, na kim ciąży ciężar przeprowadzenia dowodu, który w efekcie pozwoli ustalić zobowiązanego do naprawienia szkody.

W przypadku odpowiedzialności na zasadzie winy to poszkodowany, o ile chce uzyskać odszkodowanie powinien wykazać sprawcy szkody winę.

## ODPOWIEDZIALNOŚĆ NA ZASADZIE WINY

Wina jest podstawową przesłanką ustalenia czyjeś odpowiedzialności. Związana jest z zachowaniem się człowieka i obejmuje jego działania, ale także zaniechanie. Konieczne jest tu wykazanie winy (art. 6 k.c.) – kto wywodzi z jakis

faktów określone skutki prawna musi je wykazać. Trzeba zatem znaleźć przyczynę zdarzenia. Jeśli więc mówimy np. o wymiennie biodra, kiedy pacjent nie jest zadowolony z efektów mogą nią być: błędy w sztuce lekarskiej, wady materiałowe, niewłaściwe użycie, niewłaściwa rehabilitacja, celowe uszkodzenie przez pacjenta etc. Dopiero kiedy zostanie to określone może ustalać, czy komuś można przypisać winę. O odpowiedzialności można dopiero wówczas mówić, kiedy ustali się podmiot, który swoim zawinionym zachowaniem wyrządził komuś szkodę (por. art. 415 k.c.).

Wina obejmuje: element obiektywny oraz element subiektywny. Obydwa trzeba wykazać.

Pierwszy bywa określany jako bezprawność. Zachowanie sprawcy musi naruszać jakieś reguły postępowania, nakazy czy zakazy. W tym zakresie Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego ma ogromne znaczenie, bo określa szereg obowiązków dla osób stosujących AI, a zatem wykazanie, że któryś z nich nie został spełniony już wypełnia tą przesłankę.

A więc dostawcy systemów AI stosowanych w medycynie mają obowiązek wdrożenia systemu zarządzania ryzykiem, który obejmuje analizę potencjalnych zagrożeń i minimalizowanie ryzyka ich wystąpienia. Ponadto, muszą zapewnić możliwość monitorowania i kontrolowania działania AI, szczególnie w przypadku działań mających bezpośredni wpływ na zdrowie pacjentów. Muszą także prowadzić dokumentację techniczną systemów AI stosowanych w medycynie. Ma ona być szczegółowa i dostępna dla organów nadzoru. Dokumentacja ta musi zawierać m.in. szczegółowe informacje na temat algorytmów, procedur testowania oraz wyników analiz ryzyka. Wreszcie systemy AI stosowane w medycynie muszą być transparentne. Pacjenci oraz personel medyczny muszą być odpowiednio informowani o zasadach działania AI, jej ograniczeniach, a także o tym, w jaki sposób wpływa ona na procesy decyzyjne dotyczące leczenia.

Zaznaczyć należy, że systemy AI stosowane w medycynie podlegają ciągłemu nadzorowi po ich wprowadzeniu do obrotu. Obejmuje to regularne przeglądy bezpieczeństwa oraz monitorowanie skuteczności działania AI, co ma na celu wczesne wykrywanie potencjalnych problemów.

Błędem jest sądzić, że chodzi tu wyłącznie o postępowanie sprzeczne z konkretnymi przepisami prawnymi, choć wówczas oczywiście najłatwiej jest wykazać ten obiektywny element winy. W orzecznictwie zwraca się uwagę, że może to być również sprzeczność z zasadami logiki, zgodnie z którymi określone zachowania, więc także zaniechania mogą prowadzić do określonych negatywnych skutków. Jak podkreślono, obowiązek ten może wynikać także z poczucia rozsądku,



popartego zasadami doświadczenia życiowego, które nakazują unikać zbędnego ryzyka oraz podejmować czynności zapobiegające możliwości powstania zagrożenia dla życia lub zdrowia człowieka<sup>14</sup>.

Drugim elementem winy, tzw. subiektywnym, jest wadliwość zachowania się sprawcy, tj. możliwość postawienia mu zarzutu, że w konkretnej sytuacji nie uczynił tego co należało, choć powinien i mógł to uczynić.

Wina ta wiąże się m.in. z niewykonaniem określonych powinności, które skutkują powstaniem szkody, w tym wypadku wykonaniem diagnozy czy prowadzeniem procesu leczniczego.

Art. 429 k.c. nie wyłącza odpowiedzialności za niewykonywanie określonych czynności, a jedynie zwalania od odpowiedzialności za działania osób, którymi się posłużono. Zgodnie z nim, jeśli te czynności, do których było się zobowiązanych, zostały powierzone osobie, przedsiębiorstwu lub zakładowi, które w zakresie swej działalności zawodowej trudnią się wykonywaniem takich czynności, to zlecający nie ponosi tu winy w wyborze i nie jest odpowiedzialny za szkodę wyrządzoną przy wykonywaniu powierzonych czynności. Nie oznacza to, że automatycznie zwalania się w ten sposób z odpowiedzialności za niewykonanie własnych obowiązków. Przepis nie mówi przecież o tym, że zwalania się od odpowiedzialności za niewykonanie określonych czynności, a jedynie za szkody wyrządzone w trakcie ich wykonywania.

Wyraźnie wyrażono to także w innym orzeczeniu. Osoba obowiązana do podjęcia czynności nie może się uchylić od odpowiedzialności wobec poszkodowanego z tej tylko przyczyny, że wykonanie ciężącego na niej obowiązku zleciła innej osobie, która zaniedbała jego wykonania<sup>15</sup>.

A jak sytuacja prawna będzie się kształtować w przypadku powierzenia czynności nie osobie trzeciej, a robotowi lub sztucznej inteligencji? Przepis wprost nie reguluje tej kwestii.

Art. 429 k.c. kodeksu cywilnego posługuje się określeniem „powierzył drugiemu” co może świadczyć, że chodzi tu wyłącznie o osobę. Z drugiej strony w dalszej części artykułu jest mowa o tym, że „wykonanie czynności powierzył przedsiębiorstwu lub zakładowi, które w zakresie swej działalności zawodowej trudnią się wykonywaniem takich czynności”. Czy zatem powierzenie czynności leczniczej robotowi lub programowi komputerowemu mieści się w zakresie tej regulacji? Z pewnością wprost to nie wynika. Jeśli jednak uznamy, że faktycznie nie powierzamy czynności programowi czy robotowi, a ich producentom, czy dostawcom to już będzie się to mieścić w zakresie pojęcia „przedsiębiorcy”.

Określenie „profesjonalista” musi być traktowane wąsko. Jak podkreślał SN nie wystarczy tu powierzenie czynności innemu lekarzowi, a specjaliście w określonej dziedzinie<sup>16</sup>.

Kiedy zatem uznamy, co jeszcze nie jest takie oczywiste, przy braku utrwalonej linii orzeczniczej, że AI i roboty można uznać w zakresie odpowiedzialności jako przedsiębiorcę, a w zasadzie ich producentów, to wina w wyborze będzie traktowana jako brak należytej staranności przy podjęciu decyzji o ich użyciu w konkretnym przypadku. Pytanie na kim ciąży ciężar dowodowy tej okoliczności. W przypadku powierzenia czynności tzw. profesjonalnemu podmiotowi nie mówimy już o winie w wyborze (inaczej niż powierzmy to osobie fizycznej – zob. treść art. 429 k.c.). Sam fakt powierzenia profesjonalnemu podmiotowi wyłącza tu odpowiedzialność. W doktrynie czasem mówi się, że poszkodowany może próbować wykazać jednak błąd w wyborze, ale przeważa pogląd, że w tym przypadku wyłączenie odpowiedzialności występuje automatycznie<sup>17</sup>.

## **ODPOWIEDZIALNOŚĆ NA ZASADZIE RYZYKA**

W przypadku odpowiedzialności na zasadzie winy to poszkodowany wykazuje zobowiązanemu winę. Inaczej jest w sytuacjach, kiedy odpowiada się na zasadzie ryzyka.

Kiedy przepisy prawa określają odpowiedzialność na zasadzie ryzyka zobowiązują określony podmiot do naprawienia szkody niezależnie od zawinionego zachowania się kogokolwiek. Wiązą ten obowiązek z określonymi stanami, takimi jak: nadzór nad inną osobą, chowanie bądź posługiwanie się zwierzęciem, zajmowanie pomieszczenia, posiadanie budowli.

W omawianym zakresie, ewentualnie, o czym była już mowa zastosowanie może mieć art. 435 k.c.: prowadzący na własny rachunek przedsiębiorstwo lub zakład wprawiany w ruch za pomocą sił przyrody (pary, gazu, elektryczności, paliw płynnych itp.) ponosi odpowiedzialność za szkodę na osobie lub mieniu, wyrządzoną komukolwiek przez ruch przedsiębiorstwa lub zakładu, chyba że szkoda nastąpiła wskutek siły wyższej albo wyłącznie z winy poszkodowanego lub osoby trzeciej, za którą nie ponosi odpowiedzialności.

Czy szpital mieści się w tej kategorii<sup>18</sup>? Ocena musi być dokonywana przy uwzględnieniu faktycznego znaczenia określonych technologii w działalności przedsiębiorstwa oraz na podstawie ustalenia, czy możliwe byłoby osiągnięcie zakładanych celów produkcyjnych bez użycia sił przyrody<sup>17</sup>.

W świetle tego przepisu, szpital, który korzysta z różnych urządzeń i technologii (np. aparatura medyczna, urządzenia diagnostyczne), może być uznany za przedsiębiorstwo uprawiane w ruch za pomocą sił przyrody. Oznacza to, że w przypadku szkód wyrządzonych przez te urządzenia, szpital może ponosić odpowiedzialność na zasadzie ryzyka. Innymi słowy, szpital jako przedsiębiorstwo podlega przepisom art. 435 Kodeksu cywilnego, co oznacza, że może być odpowiedzialny za szkody, które powstały w wyniku działalności tego przedsiębiorstwa<sup>19</sup>.

A co ze sztuczną inteligencją czy robotami medycznymi? W przepisie zdefiniowano siły przyrody jako te, które używają pary, gazu, elektryczności, paliw płynnych itp. Cóż zatem może oznaczać owo „itp.”. Czy to także algorytmy informatyczne? Z pewnością w tym zakresie konieczne jest w obliczu zmian technologicznych doprecyzowanie.

Wyłączenie odpowiedzialności z tytułu ryzyka (art. 435 § 1 i 436 § 1 k.c.)<sup>20</sup> następuje, gdy szkoda nastąpiła wyłącznie z winy poszkodowanego lub osoby trzeciej<sup>21</sup>.

## ZBIEG ODPOWIEDZIALNOŚCI

Działania czy ryzyko poszczególnych osób jest niezależne. Odpowiadają oni wspólnie za jeden stan faktyczny. Zgodnie z art. 422 k.c. – za szkodę odpowiedzialny jest nie tylko ten, kto ją bezpośrednio wyrządził, lecz także ten, kto inną osobę do wyrządzenia szkody nakłonił albo był jej pomocny, jak również ten, kto świadomie skorzystał z wyrządzonej drugiemu szkody

Możliwa jest jednak i inna sytuacja. Obrazuje ją przypadek, gdy kierowca samochodu na oblodzonej nawierzchni na stacji benzynowej uderza w dystrybutor paliw.

Zdarzyć się wreszcie może i tak, że dwa podmioty odpowiadają na zasadzie ryzyka. Wówczas, kiedy nie ma podstaw do wykazania, działalność którego z tych podmiotów była rzeczywistą przyczyną powstania szkody, oba te podmioty odpowiadają solidarnie (art. 441 k.c.) wobec niemożności wykazania przez każdego z nich przesłanek wyłączenia odpowiedzialności opartej na wspomnianej zasadzie<sup>22</sup>.

Sytuacja nieco się komplikuje, gdy wyrządzono wiele szkód, różnym podmiotom, a zwłaszcza, gdy trzeba się zastanowić co jest normalnym – adekwatnym skutkiem określonego zachowania czy stanu. Może się bowiem tak zdarzyć, że konsekwencje zachowania jednego z dłużników solidarnych odpowiedzialnych za szkodę, będą sięgały dalej niż drugiego. Według art. 441 § 1 k.c. solidarna

odpowiedzialność kilku osób wchodzi w rachubę jedynie wtedy, gdy podlegająca wyrównaniu szkoda jest jedna<sup>23</sup>. Każdą zatem ze szkód, które nastąpiły w wyniku określonego zdarzenia rozpatrywać należy oddzielnie.

Zdarza się, że odpowiedzialność deliktowa i kontraktowa występują równocześnie. Wprawdzie niewykonanie umowy nie jest samo przez się czynem niedozwolonym, który rodziłby obowiązek naprawienia wynikłej z tego szkody, jednak zachowanie kontrahenta w momencie zawierania umowy może zostać za takie uznane.

Bardzo często zatem niewykonanie zobowiązania, będzie rodziło także obowiązek naprawienia szkody na podstawie przepisów o czynach niedozwolonych (art. 415 k.c. i następne). Zgodnie z art. 443 okoliczność, że działanie lub zaniechanie, z którego szkoda wynikła, stanowiło niewykonanie lub nienależyte wykonanie istniejącego uprzednio zobowiązania, nie wyłącza roszczenia o naprawienie szkody z tytułu czynu niedozwolonego, chyba że z treści istniejącego uprzednio zobowiązania wynika co innego. Zatem to „podwojenie” źródeł odpowiedzialności można wyłączyć. Musi być to jednak wyrazem zgodnego oświadczenia woli partnerów danego kontraktu. Najczęściej stosuje się wówczas zapisy o karach umownych, określając, że stanowi ona górną granicę odpowiedzialności stron umowy. Bardzo często, wbrew mylnej opinii wielu osób, zapis o karze umownej zawęża odpowiedzialność stron, a nie wprowadza gwarancji jej wypłacenia. Brak takiego zapisu skutkuje obowiązkiem naprawienia szkody wyrządzonej niewykonaniem lub niewłaściwym wykonaniem zobowiązania w pełnym zakresie i obejmuje wówczas zarówno tzw. *damnum emergens*, jak i *lucrum cesans*, a w wyjątkowych wypadkach także zadośćuczynienie za szkodę niemajątkową.

Zasadą generalną jest, że poszkodowany może wybrać ścieżkę dochodzenia roszczeń. W praktyce bardzo często poszkodowany nie będzie sobie zdawał sprawy z podstawy dochodzenia swoich roszczeń. Należy zatem to wyinterpretować. W razie zbiegu roszczenia *ex contractu* z roszczeniem *ex delicto*, wybór przez poszkodowanego dochodzonego roszczenia może nastąpić także przez samo wskazanie faktów uzasadniających żądanie pozwu, w razie zaś wątpliwości, co do dokonanego przez poszkodowanego wyboru sąd powinien przyjąć taką podstawę prawną, która jest bardziej korzystna dla poszkodowanego<sup>24</sup>.

W przypadku użycia sztucznej inteligencji tych podmiotów odpowiedzialnych za szkodę może być bardzo dużo. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego 2024/1689 w art. 68 określa, że wprowadza się tu zasadę odpowiedzialności solidarnej, co oznacza, że poszkodowany może dochodzić roszczeń od dowolnego z odpowiedzialnych podmiotów.

Zgodnie z art. 79 Rozporządzenia 2024/1689 należy zapewnić, aby odpowiedzialność za wprowadzenie do obrotu lub oddanie do użytku systemu AI wysokiego ryzyka ponosiła konkretna osoba fizyczna lub prawna określona jako dostawca, niezależnie od tego, czy ta osoba fizyczna lub prawna jest osobą, która zaprojektowała lub rozwinęła system.

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2024/1689 z dnia 13 czerwca 2024 r. reguluje kwestię odpowiedzialności cywilnej w kontekście stosowania systemów sztucznej inteligencji (AI)<sup>25</sup>. Dokument posiada walor strategiczny, a zatem określa ramy regulacyjne, które dopiero mają być doprecyzowane w przepisach poszczególnych członków UE. Określa on obowiązki podmiotów używających AI, a ich niedotrzymanie może być jedną z przesłanek roszczeń odszkodowawczych – pozwoli określić winę konkretnego podmiotu, który nie dopełnił określonych w rozporządzeniu obowiązków.

Zmiany są jednak potrzebne także w zakresie prawa krajowego. Doprecyzować trzeba odpowiedzialność za użycie AI na zasadzie ryzyka, podobną do tej za użycie sił przyrody czy pojazdu mechanicznego. Wprawdzie i dzisiaj można wysnuć wnioski, że tych przepisów można użyć odnośnie AI, ale jednoznacznie rozstrzygnięcie tej kwestii będzie wymagało bądź utrwalonej linii orzeczniczej, bądź jednoznacznych regulacji ustawowych. Biorąc pod uwagę, że to pierwsze będzie wymagało czasu, a efekt nie jest też oczywisty, właściwsze wydaje się wprowadzenie do kodeksu cywilnego nowych, precyzyjnych przepisów. Ich celem powinno być przerzucenie ciężarów dowodowych z pokrzywdzonych na sprawców. W razie wyrządzenia szkody, to ten kto używa AI, ją dostarcza lub wytwarza powinien wykazać, że nie ponosi winy na szkodę. Wprowadzona powinna być także jasna regulacja dotycząca solidarnej odpowiedzialności tych podmiotów, której nie ma w przepisach dotyczących użycia sił przyrody.

## REFERENCJE

- [1] Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2024/1689 z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie ustanowienia zharmonizowanych przepisów dotyczących sztucznej inteligencji oraz zmiany rozporządzeń (WE) nr 300/2008, (UE) nr 167/2013, (UE) nr 168/2013, (UE) 2018/858, (UE) 2018/1139 i (UE) 2019/2144 oraz dyrektyw 2014/90/UE, (UE)

- 2016/797 i (UE) 2020/1828 (akt w sprawie sztucznej inteligencji). Accessed 30.07.2024, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?uri=CELEX:32024R1689>
- [2] Akt w sprawie sztucznej inteligencji – posłowie przyjmują przełomowe przepisy. Accessed 30.07.2024, <https://www.europarl.europa.eu/news/pl/press-room/20240308IPR19015/akt-w-sprawie-sztucznej-inteligencji-poslowie-przyjmujaja-przelomowe-przepisy>
- [3] Publikacja AI Act. <https://www.si-dla-sprawiedliwosci.gov.pl/publikacja-ai-act/>
- [4] Pytania i odpowiedzi: dyrektywa w sprawie odpowiedzialności za sztuczną inteligencję. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/api/files/document/print/pl/qanda\\_22\\_5793/QANDA\\_22\\_5793\\_PL.pdf](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/api/files/document/print/pl/qanda_22_5793/QANDA_22_5793_PL.pdf)
- [5] Akt w sprawie sztucznej inteligencji. Accessed 30.07.2024, <https://digital-strategy.ec.europa.eu/pl/policies/regulatory-framework-ai>
- [6] Bruski M. Sztuczna inteligencja (AI) we współczesnej medycynie. Comarch Healthcare. Accessed 20.07.2022, <https://www.comarch.pl/healthcare/artykuly-comarch-healthcare/sztuczna-inteligencja-ai-we-wspolczesnej-medycynie/>
- [7] Czachórski W. *Zobowiązania. Zarys wykładu*. Lexis Nexis; 1994.
- [8] Zajdel-Całkowska J. *Prawa Lekarza 2012*. Progress; 2012.
- [9] Nowakowski ZK. Zobowiązanie rezultatu i starannego działania. *Ruch Prawniczy i Ekonomiczny*. 1959;21(2):97-114.
- [10] Brzozowski A, Pietrzykowski K. *Kodeks Cywilny. Komentarz. Tom II*. 1998.
- [11] Sośniak M. Umowy o świadczenie usług z art. 750 k.c. *Państwo i Prawo*. 1981:65.
- [12] Szczerski J. Komentarz t.2. 1972:1546.
- [13] Pajor T. *Odpowiedzialność dłużnika za niewykonanie zobowiązania*. Państw. Wydaw. Naukowe; 1982.
- [14] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 2 grudnia 2003 r., sygn. akt III CK 430/2003.
- [15] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 6 marca 1973 r., sygn. akt II CR 651/72.

- [16] Orzeczenie Sądu Najwyższego z dnia. 29.04.1981 r. OSN 1981, poz. 244. .
- [17] Safjan M. Kodeks cywilny pod redakcją K. Pietrzykowskiego. Komentarz. 1997;2
- [18] Bagińska E. Odpowiedzialność szpitala za szkody wyrządzone pacjentowi. In: Safjan M, Boska L, eds. *System Prawa Medycznego*. 2021.
- [19] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 26 lutego 2004 r., sygn. akt II CK 438/02.
- [20] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 18 października 1982 r., sygn. akt I CR 160/82.
- [21] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 6 lipca 1973 r., sygn. akt II CR 156/73.
- [22] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 4 lipca 1985 r., sygn. akt IV CR 202/85.
- [23] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 20 listopada 2002 r. , sygn. akt II CKN 859/2000.
- [24] Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 14 lutego 2003 r., sygn. akt IV CKN 1768/2000.
- [25] Akt w sprawie sztucznej inteligencji – posłowie przyjmują przełomowe przepisy. Aktualności. Parlament Europejski. Accessed 20.07.2024, <https://www.europarl.europa.eu/news/pl/press-room/20240308IPR19015/akt-w-sprawie-sztucznej-inteligencji-poslowie-przyjmują-przełomowe-przepisy>

# PRZETRWAŁY OTWÓR OWALNY JAKO CZYNNIK RYZYKA KRYPTOGENNEGO UDARU NIEDOKRWIENNEGO - PRZEGLĄD AKTUALNEJ WIEDZY

**Nikita Skorgowski, Daria Rost, Karolina Gancarczyk,  
Piotr Głodek, Piotr Granatowski, Aleksandra Kaluza**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** Celem rozdziału jest omówienie roli przetrwałego otworu owalnego (ang. patent foramen ovale, PFO) jako czynnika ryzyka kryptogennego udaru niedokrwienego. Przedstawione są aspekty epidemiologiczne, patomechaniczne, diagnostyczne i terapeutyczne związane z tym schorzeniem. Analiza dostępnej literatury medycznej, w tym danych z baz PubMed i Google Scholar, pozwala na przedstawienie najskuteczniejszych metod diagnostyki, leczenia i profilaktyki zapobiegawczej udarów niedokrwienych u pacjentów z PFO. W rozdziale szczególnie omówiono anatomię PFO, jego wpływ na zdrowie pacjentów oraz zabieg zamykania tego ubytku. Przedstawiono także wyniki badań klinicznych, które potwierdzają związek między PFO a zwiększonym ryzykiem udarów kryptogennych. Analiza literatury wykazała, że pacjenci z PFO są narażeni na wcześniejszy zgon oraz poważne komplikacje zdrowotne, co podkreśla potrzebę dalszych badań nad skutecznymi metodami leczenia i zapobiegania udarom o podłożu zależnym od PFO. Na podstawie przeprowadzonych badań sformułowano wniosek o konieczności usystematyzowania metod profilaktyki i leczenia udarów, aby poprawić jakość życia pacjentów z PFO. Główne wnioski z analizy literatury wskazują na znaczenie wczesnej diagnostyki i odpowiedniego leczenia PFO, co może znacząco zmniejszyć ryzyko udarów niedokrwienych. W rozdziale podkreślono również, że istnieje pilna potrzeba dalszych badań w celu opracowania bardziej efektywnych metod terapeutycznych oraz prewencyjnych, co może mieć istotne znaczenie praktyczne w medycynie.

**Słowa kluczowe:** udar niedokrwieny, przetrwały otwór owalny, kardiologia



**Abstract:** The aim of the chapter is to discuss the role of patent foramen ovale (PFO) as a risk factor for cryptogenic ischemic stroke. The chapter presents epidemiological, pathomechanical, diagnostic, and therapeutic aspects related to this condition. An analysis of the available medical literature, including data from PubMed and Google Scholar, allows for the presentation of the latest diagnostic, treatment, and preventive methods for ischemic strokes for patients with PFO. The chapter thoroughly discusses the anatomy of PFO, its impact on patient health, and various methods of closing this opening. It also presents the results of clinical studies that confirm the association between PFO and an increased risk of cryptogenic strokes. Literature analysis has shown that patients with PFO are at risk of earlier death and serious health complications, emphasizing the need for further research on effective methods of treatment and stroke prevention dependent on PFO. Based on the conducted studies, the conclusion is drawn about the necessity of systematizing prevention and treatment methods for strokes to improve the quality of life for patients with PFO. The main conclusions from the literature analysis indicate the importance of early diagnosis and appropriate treatment of PFO, which can significantly reduce the risk of ischemic strokes. The chapter also emphasizes the urgent need for further research to develop more effective therapeutic and preventive methods, which can have significant practical implications in medicine.

**Keywords:** ischemic strokes, patent foramen ovale, cardiology

## WSTĘP

Julius Cohnheim, niemiecki patolog, jako pierwszy w 1877 roku wysunął hipotezę, że nieudane zamknięcie po urodzeniu przetrwałego otworu owalnego (otworu międzyprzedsionkowego, który umożliwia ominięcie natlenionej krwi z łożyska nieczynnego krążenia płucnego i przedostanie się do krążenia ogólnoustrojowego płodu) może być przyczyną pojawienia się zatorów żylnych w mózgu. Chociaż powszechnie uznawano to za możliwą przyczynę udaru, zatorowość paradoksalna była uważana jedynie za ciekawostkę medyczną aż do końca lat 80., kiedy to, dzięki postępom w echokardiografii, stwierdzono, że przetrwały otwór owalny (ang. patent foramen ovale, PFO) występował dwa do trzy razy częściej u pacjentów z udarami o nieznaną przyczynę (tj. kryptogennymi) niż u zdrowych osób kontrolnych lub pacjentów z udarami o znanej etiologii. [1]

Udar mózgu to częsta choroba, dotycząca każdego roku 750 000 osób w Stanach Zjednoczonych, piąta najczęstsza przyczyna śmierci i główna przyczyna niepełnosprawności. Wiele udarów niedokrwiennych związanych jest z tradycyjnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, takimi jak nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca oraz miażdżyca dużych tętnic, wraz z zakrzepicą spowodowaną migotaniem przedsionków. Jedna trzecia udarów niedokrwiennych

pozostaje jednak kryptogenna, bez wyraźnej przyczyny i większość z nich występuje u osób w młodym wieku. W ostatnich latach zainteresowanie związkiem przetrwałego otworu owalnego i zatorowych udarów nieokreślonego pochodzenia stało się większe. [2]

Potencjalny związek pomiędzy przetrwałym otworem owalnym a udarem kryptogennym (KUN) stanowił kontrowersyjny problem przez kilkadziesiąt lat. Od momentu wprowadzenia bezpiecznej techniki zamknięcia przeskórne-go, zagadnienie to stało się otwartym i dynamicznie rozwijającym się tematem, koncentrującym się na klinicznych korzyściach z zamknięcia PFO po udarze kryptogennym. [3] W dzisiejszych czasach udary niedokrwienne pozostają jednym z najpoważniejszych wyzwań w medycynie, z uwagi na ich często niejasną etiologię oraz poważne skutki zdrowotne dla pacjentów. Niniejsza praca ma na celu usystematyzowanie aktualnej wiedzy na temat PFO jako czynnika ryzyka kryptogennego udaru niedokrwiennego.

Podczas gdy istnieje rosnąca świadomość związku między PFO a KUN, pozostaje wiele kontrowersji związanych z diagnostyką i leczeniem tej patologii. Zrozumienie tych zagadnień jest kluczowe dla lekarzy dążących do skuteczniejszego nadzoru nad pacjentami z PFO i ryzykiem KUN.

W kolejnych rozdziałach tej pracy omówione zostaną kluczowe aspekty anatomii, patofizjologii, epidemiologii, diagnostyki i terapii związanej z PFO i KUN oraz przyszłe kierunki badań, które mogą prowadzić do wypracowania bardziej efektywnych strategii terapii tych schorzeń.

## **ANATOMIA I PATOFIZJOLOGICZNE ZNACZENIE PFO**

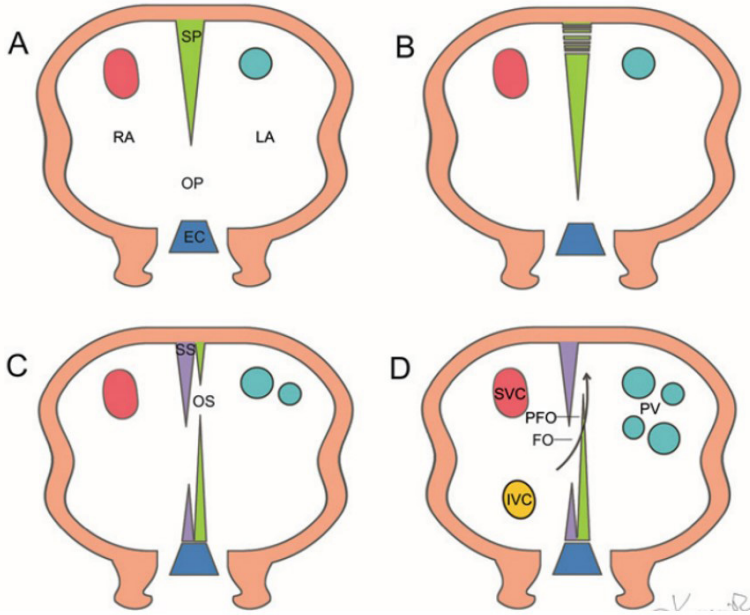
Przetrwały otwór owalny stanowi pozostałość po otworze owalnym łączącym w życiu płodowym prawy i lewy przedsionek serca. Na skutek zmian ciśnienia w przedsionkach po urodzeniu otwór owalny ulega zamknięciu u większości niemowląt w ciągu pierwszego roku życia. [4, 5] Jednakże u części zdrowych osób nie zamyka się całkowicie i w jego miejscu pozostaje nieczynny PFO - kanał otoczony rąbkami tkanki łącznej, tworzącym rodzaj zastawki.

### **Anatomia i rozwój przegrody międzyprzedsionkowej**

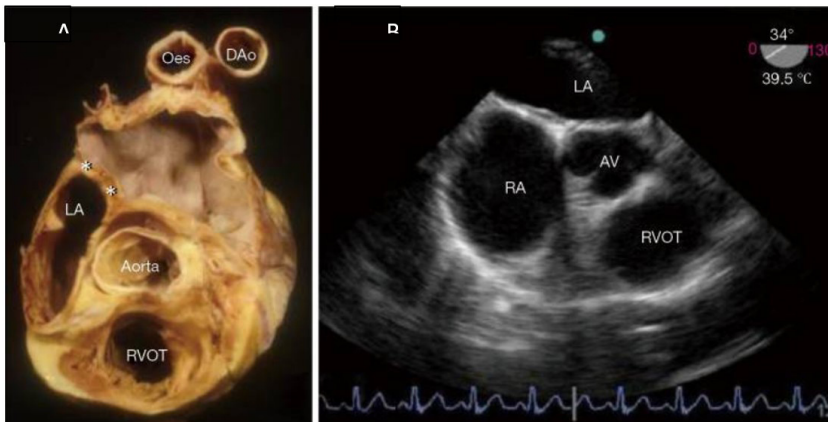
W skład prawidłowo zbudowanej przegrody międzyprzedsionkowej (ang. inter-atrial septum, IAS) wchodzi 3 części: przegroda pierwotna, przegroda wtórna i przegroda kanału przedsionkowo-komorowego. Ze stropu przedsionka

powstaje przegroda pierwotna, która wzrasta w kierunku poduszczek wsierdziejowych tworząc otwór pierwotny. Otwór ten zarasta w wyniku połączenia wolnego brzegu przegrody pierwotnej z poduszczkami wsierdza. W górnej części przegrody pierwotnej powstają liczne pęknięcia, które tworzą otwór wtórny. Po prawej stronie przegrody pierwotnej zaczyna się rozwijać przegroda wtórna. Połączenie między obiema jamami przedsionka staje się możliwe przez skośną podłużną szczelinę otworu owalnego. Pozostałość przegrody pierwotnej tworzy zastawkę dołu owalnego, która otwiera się do lewego przedsionka. W 1 dobie po urodzeniu, zwiększenie ciśnienia krwi w lewym przedsionku prowadzi do ściśnięcia obu warstw przegrody i jej fizjologicznego zamknięcia, a następnie do zarośnięcia otworu owalnego przed 3. miesiącem życia. W miejscu zamknięcia pozostaje zagłębienie zwane dołem owalnym. Przegroda zatoki żyłnej przylega do przegrody międzyprzedsionkowej (IAS) i oddziela prawe żyły płucne od żyły głównej górnej i prawego przedsionka. Zatoka wieńcowa jest oddzielona od lewego przedsionka przez przegrodę o tej samej nazwie. Przedniogórna część IAS przylega do aorty, w tym do prawej zatoki Valsalvy. Na Rycinie 1. pokazano schemat rozwoju embrionalnego IAS. [6]

Płaszczyzna przegrody międzyprzedsionkowej leży pod kątem około  $65^\circ$  od tylnoprawej części serca do przednio-lewej, w wyniku czego prawy przedsionek jest skierowany do przodu i na prawo, natomiast lewy przedsionek znajduje się z tyłu i nieco w lewo, jak to widać na rysunku poniżej. Na Rycinie 2. przedstawiono profil płaszczyzny przegrody międzyprzedsionkowej in situ. Należy również zauważyć, że kąt ułożenia przegrody zwiększa się w przypadku patologicznego powiększenia lewego przedsionka, np. w przypadku niedomykalności lub stenozy mitralnej. [6]



Rycina 1. Schemat rozwoju przegrody międzyprzedsionkowej. (A) Przegroda pierwotna (SP) powstaje ze sklepienia przedsionków i wzrasta w kierunku poduszeczek wsierdziejowych (EC). (B) W jej górnej części pojawiają się liczne niewielkie otwory, które łączą się i tworzą otwór wtórny (OS). (C) Przegroda wtórna (SS) rozwija się po stronie prawego przedsionka. (D) W górnej przedniej części dołu owalnego przegrody pierwotna i wtórna pozostają oddzielone od siebie, co prowadzi do powstania PFO. LA – lewy przedsionek, RA – prawy przedsionek, OP – otwór pierwotny, FO – dół owalny, IVC – żyła główna dolna, PFO – przetrwały otwór owalny, SVC – żyła główna górna, PV – żyły płucne [6]



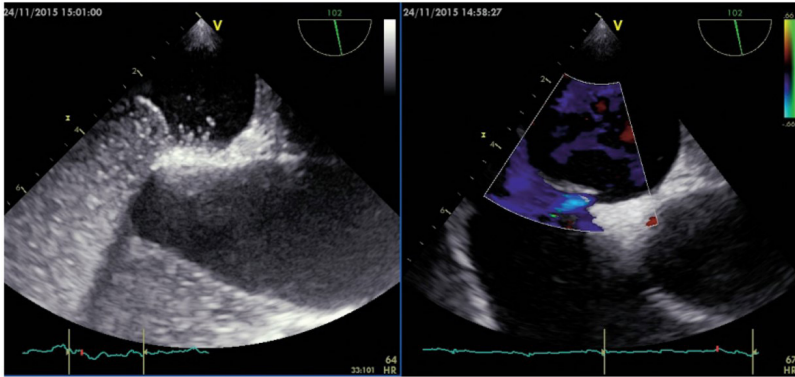
Rycina 2. Profil płaszczyzny przegrody międzyprzedsionkowej in situ. (A) Preparat serca przeciętego w płaszczyźnie przezprzelykowej, przedstawiający płaszczyznę przegrody międzyprzedsionkowej (gwiazdki); (B) Echokardiogram przezprzelykowy ukazujący skośną płaszczyznę przegrody międzyprzedsionkowej. AV - zastawka aortalna; DAo - aorta zstępująca; LA - lewy przedsionek; Oes - przełyk; RA - prawy przedsionek; RVOT - droga odpływu prawej komory [6]

## Przetrwały otwór owalny

PFO nie jest rzeczywistym ubytkiem IAS, ale jest on połączeniem pomiędzy jamami obydwóch przedsionków. Przetrwały otwór owalny pozostaje niedrożny cały czas, póki ciśnienie w jamie przedsionka lewego jest wyższe niż w przedsionku prawym. Przeciek prawo-lewy, powstający pomiędzy jamami przedsionków, możemy uwidocznić za pomocą badania dopplera kolorowego lub z zastosowaniem soli fizjologicznej w próbach prowokacyjnych (próba Valsalvy). Niekiedy PFO może towarzyszyć ubytek tkanki przegrody (tzw. stretched PFO) powstający poprzez oddziaływania na nią sił rozciągających w wyniku poszerzenia i remodelingu przedsionka. W zależności od gradientu ciśnień, powyższe procesy skutkują powstaniem przecieku prawo-lewego lub lewo-prawego. Jeżeli drożnemu PFO towarzyszy patologicznie tętniakowata struktura przegrody pierwotnej lub jej zwłóknienie, to w takim przypadku całkowite przerwanie komunikacji pomiędzy jamami przedsionków jest niemożliwe. W trakcie cyklu pracy serca pole przekroju PFO podlega zmianom. Znaczenie kliniczne drożnego kanału PFO diametralnie rośnie, jeżeli u pacjenta współwystępują inne wady wrodzone serca, jak np. tętniak przegrody międzyprzedsionkowej, który spotyka się u 2-3% populacji. [6]

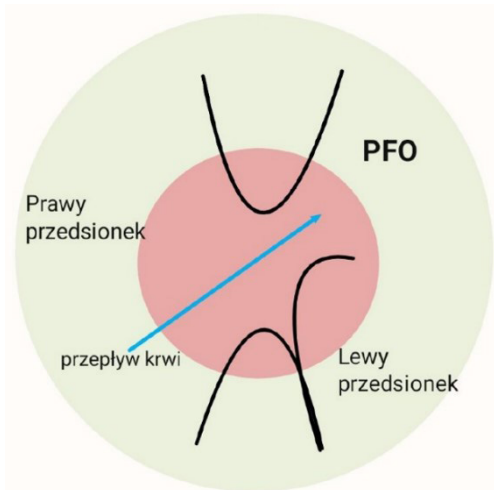
## Znaczenie kliniczne PFO

U większości niemowląt otwór owalny zamyka się wkrótce po urodzeniu z powodu zmniejszenia oporu naczyń płucnych, co podnosi ciśnienie w lewym przedsionku powyżej ciśnienia w prawym przedsionku podczas pierwszych kilku oddechów, skutkując zamknięciem przegrody. U znacznej części osób pierwotna i wtórna przegroda międzyprzedsionkowa nie łączą się, a otwór owalny pozostaje niecałkowicie zamknięty. Istnieje resztkowa, ale przejściowa komunikacja między prawym i lewym przedsionkiem, szczególnie narażona do otwarcia podczas czynności powodujących nagłe wzrosty i spadki ciśnienia w klatce piersiowej, takich jak kichanie, kaszel lub wysiłek fizyczny. Zmiany ciśnienia, które przejściowo otwierają PFO, można często wywołać, prosząc pacjentów z PFO o wykonanie próby Valsalvy. Na rycinie 3. przedstawiono zdjęcie z badania echokardiografii przezprzełykowej z drożnym otworem owalnym i przeciekiem prawo-lewym podczas próby Valsalvy.



Rycina 3. Echokardiografia przezprzełykowa. Drożny otwór owalny w dwujamowej projekcji z uwidocznionym za pomocą badania kontrastowego (panel lewy) i kolorowego dopplera (panel prawy) międzyprzedsionkowym przeciekiem prawo-lewym podczas próby Valsalvy [6]

U większości dorosłych PFO pojawi się jedynie jako przypadkowe odkrycie podczas badania kardiologicznego lub, co bardziej prawdopodobne, pozostanie niewykryte. Niektóre PFO mogą otwierać się szeroko, zapewniając drogę dla skrzepliny, powietrza lub peptydów wazoaktywnych z krążenia żylnego do tętniczego, powodując zator paradoksalny. Niestety takie połączenie międzyprzedsionkowe zwiększa ryzyko powstania niektórych zjawisk klinicznych, zagrażających życiu, w tym udaru kryptogennego, zatoru systemowego, migreny z aurą i choroby dekompresyjnej u nurków. [7] Na Rycinie 4. przedstawiono schematycznie mechanizm przecieku przez kanał PFO.



Rycina 4. Schemat przedstawiający przegrodę międzyprzedsionkową z obecnym PFO i przechodzenie krwi przez kanał PFO [opracowanie własne]

## EPIDEMIOLOGIA I PATOMECHANIZM KUN O PODŁOŻU ZWIĄZANYM Z PFO

Liczne badania nierandomizowane udowodniły zależność pomiędzy udarem niedokrwiennym o nieustalonej etiologii czy przemijającym atakiem niedokrwiennym a zwiększona częstością występowania drożnego PFO. [8-11] U prawie połowy pacjentów poniżej 55. roku życia, którzy przebyli udar niedokrwienny, etiologia udaru pozostaje niejasna [12-14], a u 61% pacjentów w tej grupie wiekowej stwierdza się obecność PFO. Taki udar, w którym etiologia powstania nie została poznana, określa się jako kryptogeny udar niedokrwienny (KUN). Oprócz tego, niektóre badania potwierdziły, że obecność PFO 3-krotnie zwiększa ryzyko powtórnego niedokrwienia mózgu. [10, 11, 15]

Często pomimo szeroko dostępnych badań diagnostycznych nie można ustalić jednoznacznej przyczyny udaru niedokrwiennego. Przyczyny, które można zidentyfikować, obejmują migotanie przedsionków, chorobę miażdżycową, rozwarstwienie tętnicy szyjnej i patologie wewnątrzmożgowe, takie jak krwotok lub inne zmiany patologiczne, zajmujące przestrzeń mózgu (np. guzy, torbiele). [7, 16-17] W obecności PFO najprawdopodobniejszą przyczyną udaru jest zator paradoksalny. Ponieważ możliwa przyczyna powstania udaru jest znana, termin „kryptogeny” jest błędną klasyfikacją, ale pozostaje w użyciu w całej literaturze medycznej. Alternatywnym terminem jest udar zatorowy o nieokreślonym pochodzeniu, którego po raz pierwszy użyto w 2014 r., ale taka klasyfikacja etiologiczna udaru nadal może wprowadzać w błąd, ponieważ, jak opisano wyżej, przyczyna jednak jest znana. [7, 18-20]

Przemieszczenie materiału zatorowego do krążenia tętniczego w warunkach hemodynamicznych, w których PFO jest otwarte, prowadzi do udaru zatorowego. Przedostanie się skrzepliny pochodzącej głównie z żył głębokich kończyn dolnych i miednicy mniejszej do krążenia systemowego, w tym do OUN, następuje po gwałtownym wzroście i spadku ciśnienia w prawym przedsionku (przy kichaniu, kaszlu, defekacji lub podnoszeniu ciężarów). Kanał PFO na krótki czas zapewnia komunikację między jamami przedsionków i staje się otwarty, a materiał zatorowy przemieszcza się do przedsionka lewego. Następnie skrzeplina przechodzi do lewej komory serca, a po skurczu serca przemieszcza się do aorty. Z aorty przez tętnice szyjne materiał zatorowy wędruje do tętnic mózgu. W wyniku dochodzi do upośledzenia perfuzji obszaru mózgu, unaczynionego przez zamkniętą zator tętnicę i do miejscowego niedokrwienia tkanki mózgowej. Mechanizm ten został potwierdzony poprzez analizę różnych przypadków klinicznych, w których

udowodniono obecność skrzepliny w kanale PFO. [21-23] Istnieje również związek pomiędzy udarem kryptogennym a zakrzepicą żylną u pacjentów z PFO. [24]

Udowodniono, że PFO może występować jako czynnik ryzyka niektórych innych jednostek chorobowych (platypnoe–orthodeoxia, choroba kesonowa, migrena z aurą czy wysokościowy obrzęk płuc). [25, 26]

Do czynników zwiększających ryzyko udaru kryptogennego u pacjentów z PFO zaliczano obecność siatki Chiariego, zastawki Eustachiusza i duży rozmiar kanału PFO. [27] Możliwe jest także tworzenie i uwalnianie skrzepliny bezpośrednio w kanale PFO w przypadku występowania tętniakowato poszerzonej przegrody międzyprzedsionkowej. [28]

## **BADANIA DIAGNOSTYCZNE PFO I ICH ZNACZENIE W KONTEKŚCIE KUN**

Diagnostyka w kierunku PFO przeprowadza się u pacjentów po przebytych udarach kryptogennym. Badanie przedmiotowe, elektrokardiograficzne i rentgenogram (RTG) klatki piersiowej zwykle nie potwierdzają jakichkolwiek zmian patologicznych. Ponieważ udar kryptogenny jest najczęstszym wskazaniem do zamknięcia PFO, należy się skupiać przede wszystkim na badaniu mającym na celu znalezienie innych przyczyn udaru. Aby potwierdzić rozpoznanie udaru zatorowego, należy wykonać przekrojowe obrazowanie mózgu. [14]

### **Migotanie przedsionków**

Migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation, AF) jest najczęstszym powodem powstania materiału zatorowego o pochodzeniu kardiogenym, a niektóre badania sugerują, że 13% pacjentów z potwierdzonym AF ma skrzeplinę w sercu. [29] U 90% pacjentów z niezastawkowym AF skrzeplina była zlokalizowana w uszku lewego przedsionka. [29] Obecność AF w kontekście udaru jest wskazaniem do leczenia przeciwzakrzepowego, natomiast procedura zamknięcia PFO nie jest zalecana. [7, 29]

Żadne badanie nie wykazało, że w tym przypadku zamknięcie PFO wiąże się z dodatkowymi korzyściami prognostycznymi. Aby wykluczyć AF, konieczne jest monitorowanie zapisu elektrokardiografii (EKG), a czas jego trwania zależy od czynników ryzyka występujących u pacjenta. U młodych pacjentów (< 50. roku życia) bez czynników ryzyka zaleca się stosowanie ambulatoryjnego zapisu elektrokardiograficznego powierzchniowego przez minimum 72 godziny, a u osób



w wieku > 50. roku życia ocena zapisu z wszczepialnego rejestratora arytmii (ang. implantable loop recorder, ILP) przez 6 miesięcy. Zaletą przeprowadzenia monitorowania akcji serca za pomocą ILP jest rozszerzony nadzór rytmu; jednakże metoda ta jest podatna na wyniki fałszywie dodatnie i fałszywie ujemne. [30-32] Niestety obecnie nie ma jednoznacznych dowodów na najlepszą strategię diagnozowania AF. Ciężka ektopia nadkomorowa w ambulatoryjnym zapisie EKG lub powiększona wielkość przedsionków zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia AF i może wskazywać, że u młodszego pacjenta z takimi objawami konieczne jest wszczepianie ILP. [7]

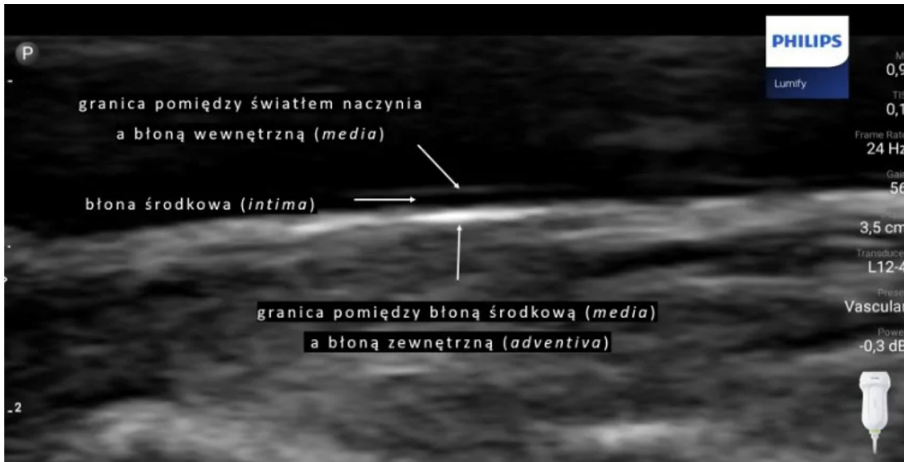
### Miażdżycza tętnic szyjnych

Zapalenie, stres oksydacyjny i niestabilne blaszki miażdżycowe odgrywają istotną rolę w rozwoju ostrych incydentów naczyniowo-mózgowych [33-36]. Szacuje się, że 18–25% udarów o podłożu zakrzepowo-zatorowym jest spowodowanych miażdżycą tętnicy szyjnej i jej powikłaniami [37]. Nieinwazyjne metody diagnostyki obrazowej pozwalają lekarzom bezpośrednio i szybko ocenić stan tętnic szyjnych oraz toczący się w nich proces patologiczny.

Parametrem najczęściej brany pod uwagę przy ocenie blaszek miażdżycowych tętnic szyjnych jest procent zwężenia światła tętnicy, jaki one powodują, co jest wykorzystywane do wyboru ścieżki terapeutycznej zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie [38, 39]. Rozwój coraz bardziej zaawansowanych technik obrazowania ultrasonograficznego pozwolił na rutynowe badanie różnych cech blaszek miażdżycowych tętnic szyjnych, co było nie do pomyślenia przy pierwszych urządzeniach ultrasonograficznych.

Najpowszechniejszą metodą oceny obciążenia miażdżycowego jest ultrasonografia tętnicy szyjnej (z zastosowaniem techniki kolorowego Dopplera lub bez). Wynika to z łatwego dostępu do tętnicy, wysokiej wydajności i małych kosztów sprzętu ultrasonograficznego oraz obecności dużej liczby badań, które udowodniły związek pomiędzy procesem patologicznym zachodzącym w tętnicy szyjnej a zdarzeniami naczyniowo-mózgowymi i sercowo-naczyniowymi. Najczęściej badanym parametrem, który bezpośrednio wskazuje na procent zwężenia światła w tętnicy szyjnej zewnętrznej, jest pomiar grubości kompleksu jej błony środkowej i wewnętrznej (ang. intima-media thickness, IMT) [40]. Został on przedstawiony na Rycinie 5. Prawidłowa grubość kompleksu intima-media (IMT) tętnicy szyjnej u dorosłych pacjentów wynosi od 0,6 do 0,8 mm [41, 42]. Grubość IMT zwiększa się z wiekiem. W przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym,

grubość przekraczająca 0,9 mm jest uznawana za wskaźnik uszkodzenia narządowego [43]. Ryzyko zawału serca rośnie już przy grubości IMT wynoszącej  $\geq 0,822$  mm, a ryzyko udaru mózgu zwiększa się przy grubości  $\geq 0,75$  mm [44].

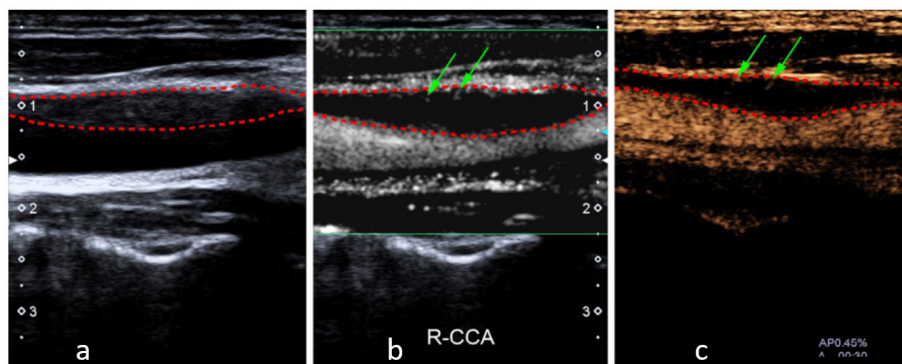


Rycina 5. Badanie USG tętnicy szyjnej wspólnej wykonane głowicą liniową PHILIPS LUMIFY. Obraz w powiększeniu [41]

Chociaż zwykła ultrasonografia Dopplerowska to najczęściej stosowana metoda oceny miażdżycy tętnic szyjnych, nie jest ona w stanie zobrazować proces powstawania nowych naczyń wewnątrz blaszek, co jest bardzo ważnym markerem niestabilności blaszki miażdżycowej [45-48]. W przeciwieństwie do niej, ultrasonografia ze wzmocnieniem kontrastowym (ang. contrast-enhanced ultrasound, CEUS) i rezonans magnetyczny z dynamicznym wzmocnieniem kontrastowym (ang. dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI) są zdolne do precyzyjnej oceny neowaskularyzacji blaszek tętnic szyjnych [45, 49-54]. Jednak badanie CEUS zależy od użycia substancji kontrastowej z dodatkiem sześćfluorku siarki, która jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub astmą. Natomiast w badaniu DCE-MRI używany jest kontrast z gadolinem, który może być podawany tylko pacjentom bez niewydolności nerek i alergii na kontrast. Aby ułatwić i sprecyzować osobie wykonującej badanie CEUS ocenę rozległości procesu neowaskularyzacji, przygotowano oprogramowanie dedykowane do automatycznego określania ilościowego obecności mikronaczyń wewnątrz blaszek [55, 56].

W 2014 roku opracowano nową, bardziej czułą niekontrastową technikę ultrasonograficzną zwaną SMI (ang. superb microvascular imaging), która służy do oceny mikrokrażenia *in vivo*. Mechanizm obrazowania SMI opiera się na

ruchu komórek krwi w naczyniach krwionośnych, a nie na rzeczywistej średnicy naczyń. Ruch ten jest oceniany za pomocą połączenia badania Dopplerowskiego o wysokiej czułości ze specjalną technologią filtrowania. [45] Taki efekt osiągnięto dzięki zastosowaniu innowacyjnego systemu redukcji szumów w obrazach badania Dopplerowskiego. W rezultacie, bez użycia środków kontrastowych, SMI jest w stanie wizualizować drobne naczynia z sygnałami przepływu o niskiej prędkości, które zazwyczaj są pomijane w obrazach konwencjonalnego obrazowania Dopplerowskiego. We wcześniejszych badaniach oceniających mikrokążenie w guzkach tarczycy [57-59], zmianach piersi [60-63] oraz mięszu mózgu noworodków [64], SMI wykazało się większą precyzją obrazowania przepływu mikrokążenia i rozgałęzień naczyń niż konwencjonalne techniki ultrasonografii bez kontrastu. Metoda ta wydaje się obiecująca w ocenie neowaskularyzacji w blaszkach miażdżycowych, a tym samym w identyfikacji niestabilnych blaszek, chociaż obecnie istnieje tylko kilka badań udowadniających jej wiarygodność w kontekście diagnostycznym lub prognostycznym [65, 66]. Na Rycinie 6. przedstawiono wyniki badań USG, SMI i CEUS.



Rycina 6. Wynik badań obrazowych 54-letniego pacjenta z blaszką miażdżycową tętnicy szyjnej po stronie prawej (A-C). (A) Badanie USG bez kontrastu. Widoczna jednolita izoechogeniczna blaszka miażdżycowa. (B) Badanie SMI i (C) CEUS. Neowaskularyzacja w obrębie blaszki oznaczona zielonymi strzałkami [45]

## Trombofilia

Trombofilia jest definiowana jako stan predysponujący do tworzenia się zakrzepów, związany zarówno z zakrzepicą żylną, jak i tętniczą oraz zwiększonym ryzykiem ostrych udarów niedokrwienych. Częstość występowania trombofilii u pacjentów z PFO wynosi około 3–41% [67]. Decyzja o przeprowadzeniu testu na trombofilie u pacjentów z udarem zależy od lekarza, a wytyczne American

Heart Association/American Stroke Association nie zalecają rutynowego testowania [68].

Aby potwierdzić trombofilię, pacjentom powinno się wykonać badanie hiperkoagulacji z testami funkcjonalnymi obejmującymi homocysteinę, białka C i S, antytrombinę III, mutację czynnika II, mutację czynnika V Leiden oraz przeciwciała antyfosfolipidowe (w tym antykoagulant tocznia i przeciwciała antykardiolipinowe). Pozytywny wynik testu pomaga w identyfikacji podłoża trombofilii. Z drugiej strony, przesiewowe badania w kierunku tej choroby są kosztowne, a kliniczne znaczenie trombofilii w etiologii udaru niedokrwienego u osób młodych jest niepewne. [68, 69]

W przypadku udaru związanego z PFO, obecne wytyczne zalecają, aby zamknięcie PFO było skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną u osób bez innych udokumentowanych mechanizmów udaru. Wiele badań udowodniło, że znaczna część pacjentów z trombofilią jest wykluczona z kwalifikacji do przeszłorękiego zamknięcia PFO ze względu na wzrost ryzyka incydentu zakrzepowo-zatorowego po zabiegu [69]. Niedobór danych na temat skuteczności zamknięcia PFO w zapobieganiu nawrotom udaru u pacjentów z trombofilią znajduje odzwierciedlenie w braku zaleceń w obecnych wytycznych.

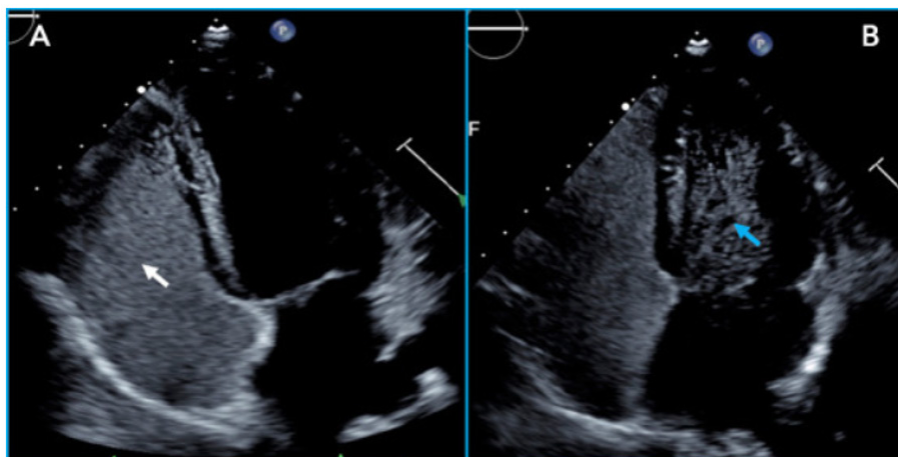
Zwiększone ryzyko udaru i TIA u pacjentów z trombofilią po zamknięciu PFO może wynikać ze zwiększenia ryzyka zakrzepowego i tworzenia się skrzepliny *in situ*, niezależnie od paradoksalnej zatorowości związanej z PFO. Niektóre badania wykazały, że liczba incydentów zakrzepowo-zatorowych znacząco się zmniejszyła w przypadku leczenia przeciwplatekowego w porównaniu z leczeniem interwencyjnym [69, 71]. Inne badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistych nie wykazały zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów z trombofilią po zamknięciu PFO [70].

Leczenie udaru mózgu związanego z PFO i trombofilią wymaga wielotorowego podejścia, obejmującego odpowiednie leczenie farmakologiczne. Ryzyko udaru niedokrwienego lub TIA może pozostać podwyższone nawet po zamknięciu PFO w porównaniu z osobami bez trombofilii. Konieczne są przyszłe duże badania prospektywne w celu scharakteryzowania ryzyka i korzyści zamknięcia PFO, a także odpowiedniej farmakoterapii, w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu udaru i TIA w tej grupie pacjentów.

## Diagnostyka PFO

Badaniem pierwszego rzutu w celu wykluczenia obecności materiału zatorowego wewnątrzsercowego jest echokardiograficzne badanie przezklatkowe (ang. transthoracic echocardiography, TTE). Niestety ze względu na niewielki rozmiar kanału PFO i często przejściowy charakter przecieku TTE ma ograniczone zastosowanie w jego obrazowaniu. [27] Wiele schorzeń, poza AF, jest powiązanych ze skrzepliną w sercu, która może spowodować zator i udar. Należą do nich zawał serca, tętniak lewej komory, śluzak przedsionków, niewydolność lewej komory i zwężenie zastawki mitralnej. Przed zamknięciem PFO należy je wszystkie wykluczyć jako potencjalną przyczynę udaru. [7]

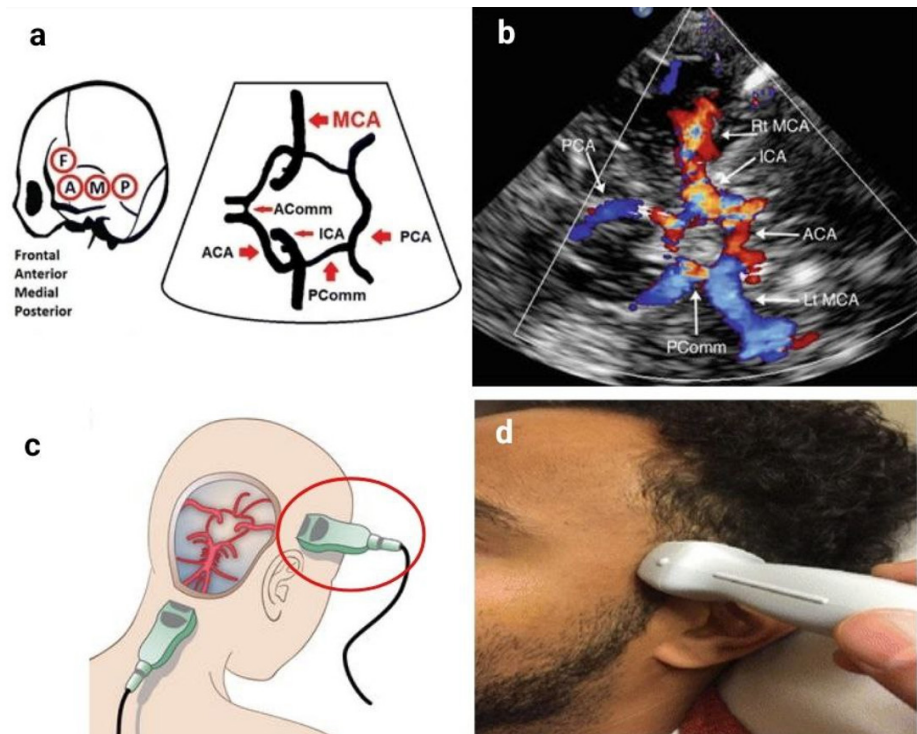
Kluczowym badaniem podczas diagnostyki pacjenta z KUN jest echokardiografia z użyciem kontrastu. Aby doszło do udaru, kanał PFO musi być otwarty, w wyniku czego dochodzi do przecieku z prawej strony serca na lewą. Badanie z kontrastem wykonuje się początkowo za pomocą echokardiografii przezklatkowej, w spoczynku i bez konieczności stosowania środków uspokajających. Następnie wstrzyknięta sól fizjologiczna jest podawana jako środek cieniujący za pomocą kaniuli do żyły obwodowej (najlepiej umieścić ją w dolnej części ciała), podczas gdy pacjent wykonuje manewr Valsalvy. Obecność pęcherzyków gazu w lewym przedsionku w trakcie pierwszych trzech cykli pracy serca od pojawienia się ich w prawym przedsionku sugeruje przeciek przez PFO. Badanie powinien



Rycina 7. Badanie echokardiograficzne przezklatkowe z kontrastem. (A) Po wstrzyknięciu dożylnym roztwór soli fizjologicznej wypełnia jamę prawej komory (biała strzałka). (B) W lewym przedsionku i komórce widoczne są pęcherzyki w ciągu trzech cykli pracy serca (niebieska strzałka) [7]

wykonać doświadczony lekarz-kardiolog. Procedura może wymagać wielokrotnych powtórzeń w celu potwierdzenia diagnozy. Na Rycinie 7. przedstawiono wynik badania echokardiografii przezklatkowej z kontrastem z transmisją pęcherzyków od prawej części serca do lewej. [14]

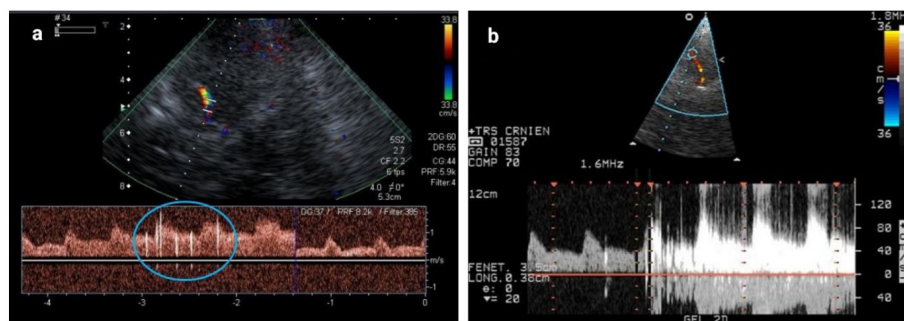
Przeznaczkowa ultrasonografia dopplerowska z kontrastem (ang. transcranial doppler, TSD) jest nieinwazyjną alternatywą echokardiogramu kontrastowego. Jest to wiarygodna metoda oceny obecności przecieku prawo-lewego, chociaż nie pozwala na określenie anatomii PFO. [14, 82, 83] Badanie TSD wykonuje się poprzez wykrycie pęcherzyków powietrza w tętnicach mózgu zarówno po podaniu środka cieniującego w spoczynku, jak i po próbie Valsalvy. [14]



Rycina 8. (A) Lewa strona pokazuje lokalizację okna przezskroniowego i jego różne sekcje: czołową, przednią, środkową i tylną. Prawa strona ilustruje Koło Willisja, z wyróżnioną środkową tętnicą mózgową (MCA) [74]. (B, C) Wizualizacja koła Willisja przez okno akustyczne przezskroniowe za pomocą badania TCD. Głowica umieszczona powyżej łuku jarzmowego i przed zewnętrznym przewodem słuchowym (czerwony krążek) [78]. (D) Prawidłowe ułożenie głowicy USC podczas wykonania badania TCD. Znacznik położenia głowicy jest zwrócony w kierunku frontalnym głowy pacjenta [74]

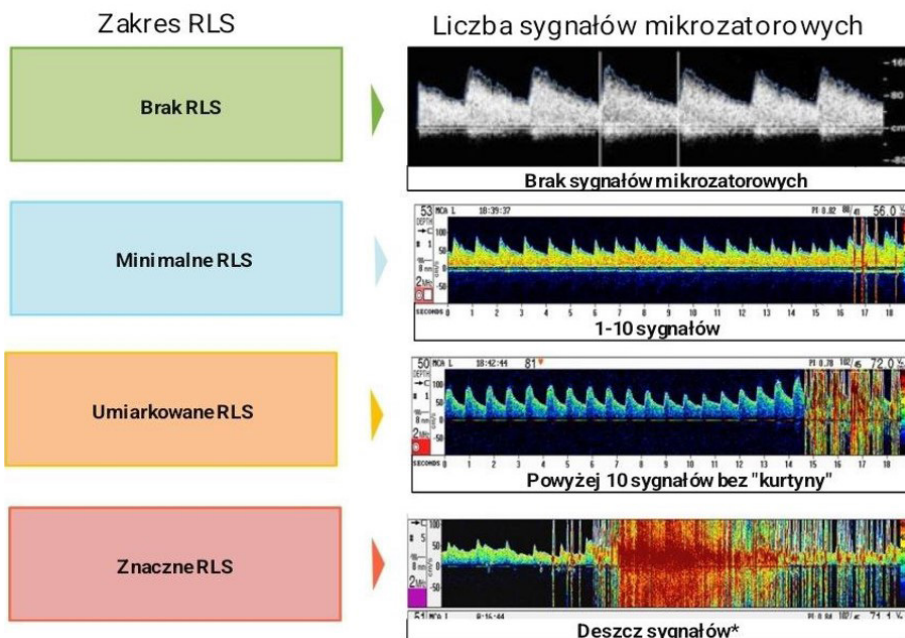
Badanie TCD polega na monitorowaniu przepływu krwi w naczyniach koła Willisa, zazwyczaj w tętnicy środkowej mózgu, podczas dożylnego podania kontrastu ultrasonograficznego zawierającego pęcherzyki gazu, które odbijają ultradźwięki znacznie skuteczniej niż elementy morfotyczne krwi. Głowicę USG umieszcza się na kości skroniowej albo nad łukiem jarzmowym i przed zewnętrznym przewodem słuchowym. Obrazowanie wykonuje się z lewej i prawej kości skroniowej (rycina 8.). [75]

W przypadku braku bezpośredniego połączenia krążenia małego z dużym, pęcherzyki gazu są pochłaniane przez płuca. Natomiast przepływ kontrastu przez naczynia mózgowie, spowodowany istnieniem bezpośredniego przecieku między krążeniem małym a dużym, powoduje sygnały mikrozatorowe (ang. High Intensity Transient Signals, HITS), które są rejestrowane przez TCD. Badanie TCD powinno być przeprowadzane metodą „ślepego dopplera”, z wykorzystaniem oprogramowania umożliwiającego jednoczesny pomiar na kilku głębokościach. Procedurę ułatwia automatyczna detekcja i zliczanie mikrozatorów (rycina 9.). [75-77]



Rycina 9. (A) Badanie TCD podczas manewru Valsalvy. Środkowa tętnica mózgowia została zidentyfikowana za pomocą kolorowego Dopplera. Widoczne przejście kontrastu do tętnicy mózgowej środkowej (ang. middle cerebral arteries, MCA). Niebieskim krążkiem zaznaczono nieliczne sygnały mikrozatorowe [73]. (B) Duży przeciek wykryty za pomocą badania TCD. Liczne sygnały mikrozatorowe [81]

Jeśli w ciągu 40 sekund po podaniu kontrastu nie wykryje się HITS, procedurę ponawia się z użyciem prowokacji wzrostu ciśnienia w układzie żylnym. Wynik uznaje się za negatywny, gdy w trzech kolejnych próbach nie stwierdzi się obecności sygnału mikrozatorowego. W przypadku wykrycia HITS, pomocnym parametrem może być czas od momentu podania kontrastu do momentu ich wystąpienia. [75, 76]



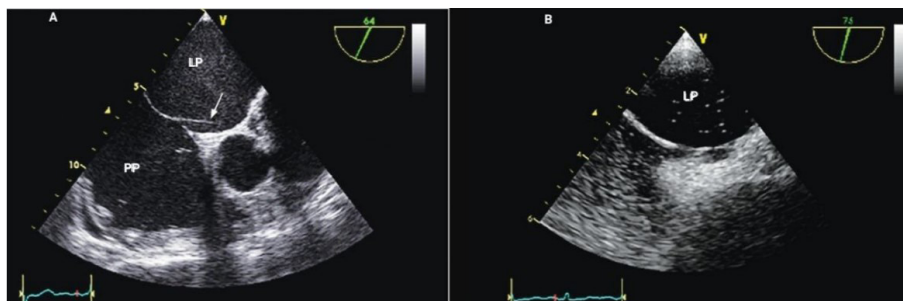
Rycina 10. Klasyfikacja przecieku na podstawie kwantyfikacji ilości sygnałów mikrozatorowych w badaniu przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej. [72, 78] RLS – przeciek prawo-lewy. (\*) Deszcz sygnałów (objaw kurtyny) - brak możliwości policzenia pojedynczych sygnałów

Po zakończeniu badania dokumentuje się liczbę zarejestrowanych sygnałów w warunkach spoczynkowych i podczas próby Valsalvy (rycina 10.). Łączna liczba sygnałów z 40-sekundowego pomiaru określa stopień przecieku. Takie podejście do badania c-TCD pozwala na dokładną ocenę przecieków prawo-lewych i ich ilości, co stanowi istotną przewagę nad badaniem echokardiografii przezprzełykowej. [75]

Pozytywny wynik echokardiografii z kontrastem lub przezczaszkowego badania Dopplera po udarze kryptogennym wskazuje na konieczność przeprowadzenia szczegółowej echokardiografii przezprzełykowej (ang. transoesophageal echocardiography, TOE). TOE jest metodą złotego standardu, umożliwiającą nie tylko potwierdzenie rozpoznania, ale także dokładną ocenę anatomii kanału PFO, stwierdzenie współwystępowania zastawki Eustachiusza czy siatki Chiariego oraz wykluczenie obecności materiału zatorowego w uszku lewego przedsionka. Pozwala ona również na wykluczenie innych przecieków, takich jak ubytki w przegrodzie międzykomorowej, nieprawidłowy spływ żył płucnych czy ubytki zatoki żyłnej. Obraz pozytywnego wyniku badania TOE został zamieszczony na Rycinie 11. [14, 84]



W diagnostyce udaru kryptogennego związanego z PFO zaangażowanych jest wielu specjalistów (neurologzy, specjaliści obrazowania serca, radiolodzy i kardiolodzy interwencyjni). Diagnostykę należy rozważyć w kontekście wielodyscyplinarnym, stosując holistyczne podejście do wyboru strategii leczenia pacjenta. [7]

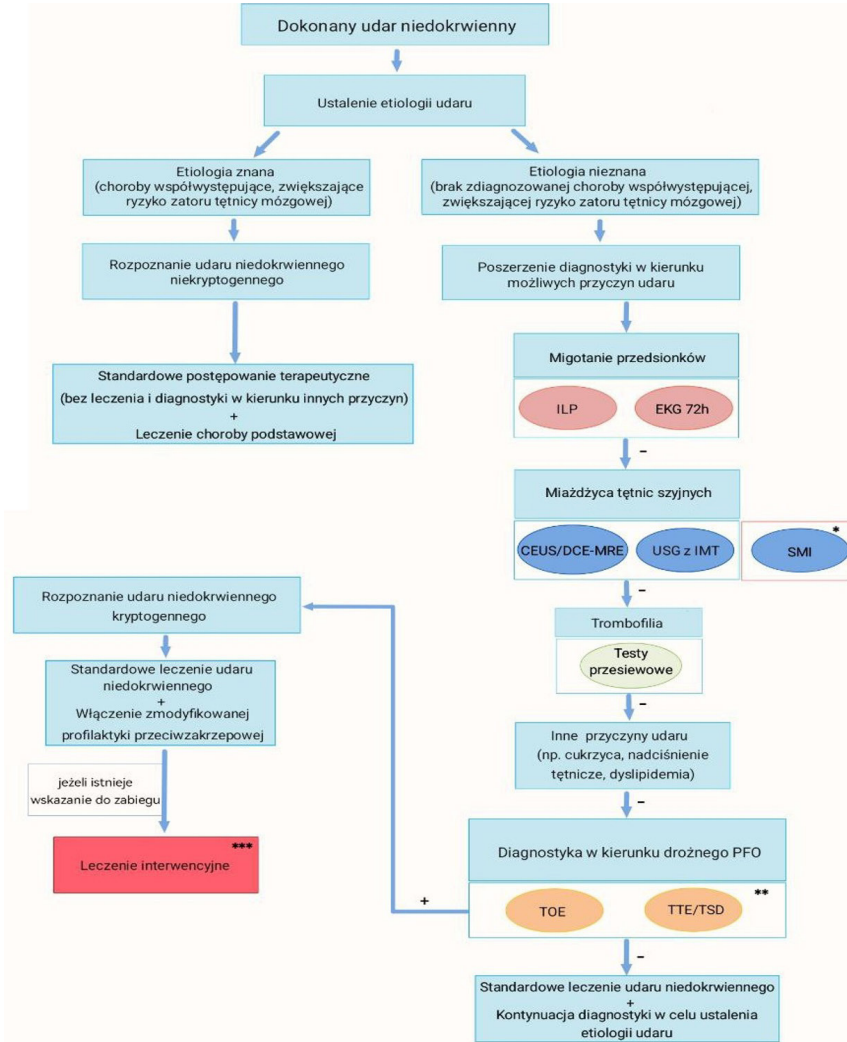


Rycina 11. Echokardiograficzne badanie przezprzełykowe. (A) Przetrzywał otwór owalny (biała strzałka). (B) Po podaniu środka cieniującego kilkanaście pęcherzyków przeszło przez PFO do lewego przedsionka, LP – lewy przedsionek; PP – prawy przedsionek [14]

Poza oczywistym wykluczeniem czynników ryzyka zatorów tętniczych (np. cukrzyca, nadciśnienie i blaszki miażdżycowe tętnic szyjnych) diagnostyka KUN związanego z PFO powinna być kompleksowa i obejmować ocenę lokalnej anatomii (tętniak przegrody międzyprzedsionkowej, wielkość kanału PFO i wielkość przecieku prawo-lewego) oraz poszukiwanie materiału zatorowego w nietypowych lokalizacjach (żyły miednicy lub biodra), a także bezobjawowej zatorowości płucnej i zatorowości ogólnoustrojowej. Na Rycinie 12. przedstawiono algorytm diagnozowania i leczenia KUN zależnym od PFO.

## LECZENIE I PROFILAKTYKA NAWROTÓW KUN ZWIĄZANEGO Z PFO

Rodzaj leczenia, który najlepiej odpowiada pacjentowi, należy określić, ustalając udział PFO w powstaniu udaru. Gdy PFO zostanie uznane za główną przyczynę KUN, na podstawie oceny wad i zalet przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego jako terapii I rzutu, rozważa się zabieg zamknięcia przezskórne. [1] Należy pamiętać, że PFO jest wariantem anatomicznym zdrowego serca, a więc nie należy go zamykać w ramach prewencji pierwotnej KUN. Nie ma także wystarczających danych potwierdzających skuteczność takiego postępowania w terapii przemijających ataków niedokrwienych. Nie istnieje także jedna wspólna strategia leczenia farmakologicznego. [14]



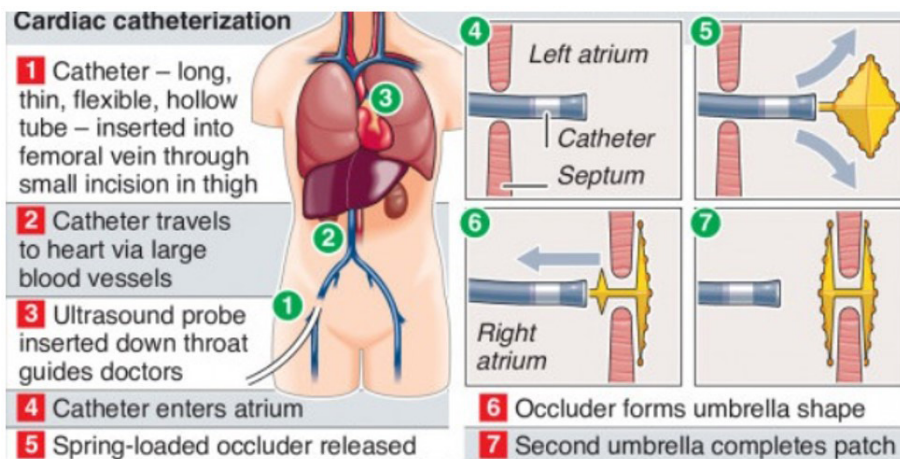
Rycina 12. Algorytm diagnozowania i leczenia KUN o pochodzeniu związanym z PFO. (\*) Obecnie badanie SMI nie jest stosowane jako przesiewowe w diagnostyce PFO. (\*\*) Badanie TOE wykonuje się po uzyskaniu wyniku pozytywnego w badaniu TTE lub TSD. Aby rozpoznać KUN o podłożu związanym z PFO, wyniki badań TOE i TTE (lub TSD) muszą być pozytywne. (\*\*\*) Leczenie interwencyjne PFO może być rozważone w zależności od stanu zdrowia pacjenta (w prewencji pierwotnej, wtórnej lub profilaktycznie). Ostateczna decyzja o przeprowadzeniu leczenia interwencyjnego należy do zespołu lekarzy prowadzących pacjenta [opracowanie własne]

## Przezkórne zamknięcie PFO

Zabieg przezkórnego zamknięcia PFO jest dobrze poznany i opisany. Najczęściej w tym zabiegu stosowana jest zapinka Amplatza. Zapinka jest wykonana z nitinolu z uszczelniającym materiałem wykonanym z politetrafluoroetyleny. Składa się z dwóch dysków: prawo- i lewoprzedsiolkowego z wąskim łącznikiem, który przebiega przez kanał PFO. [5] Zamknięcie PFO w dzisiejszych czasach jest zwykłym interwencyjnym zabiegiem, wykonywanym w wielu ośrodkach. Pacjenci poddawani tej procedurze będą mieli zmniejszone długoterminowe ryzyko udaru, ale nie uzyskają natychmiastowych korzyści objawowych z tej procedury. Dlatego należy podjąć wszelkie możliwe kroki, aby zminimalizować ryzyko powikłań, ponieważ nawet drobne komplikacje po zabiegu mogą przeważać nad korzyściami, wynikającymi z optymalnego leczenia zachowawczego. Aby osiągnąć ten cel, ważny jest dostęp do żyły udowej pod kontrolą USG, kontrola echokardiograficzna i odpowiednia antykoagulacja. [7]

Podczas zabiegu w celu lepszej kontroli wykonywana jest angiografia i echokardiografia przezprzełykowa. Po nakłuciu żyły udowej, za pomocą specjalnego drutu przechodzi się przez kanał PFO z prawego do lewego przedsionka i fiksuje się przewodnik w górnej lewej żyły płucnej. Następnie wprowadza się koszulkę naczyniową, przez którą wszczepiana jest zapinka do przegrody międzyprzedsionkowej. [5] Zapewnienie, że koszulka wprowadzająca pozostanie odpowiednio podczas całego zabiegu i przepłukana, minimalizuje ryzyko zatorowości powietrznej i zakrzepowej. [7]

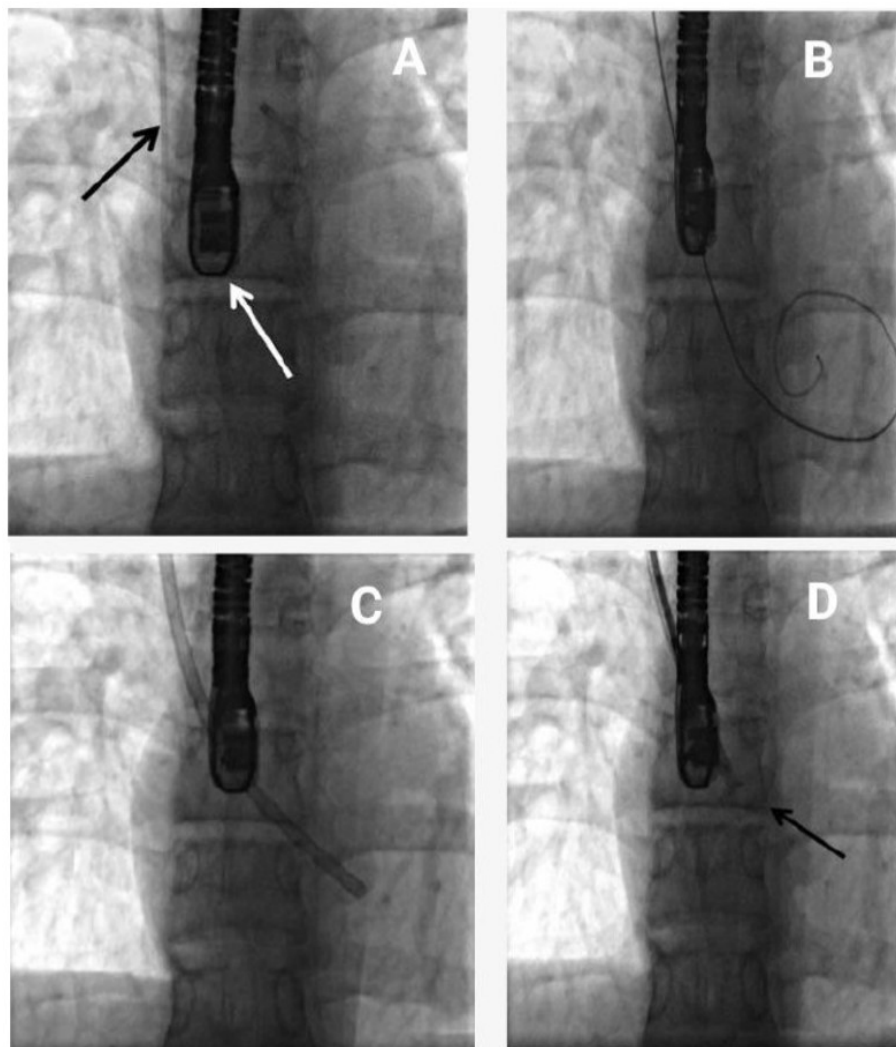
W pierwszej kolejności operator otwiera dysk lewoprzedsionkowy, który opiera się o przegrodę międzyprzedsionkową, a następnie otwierany jest dysk prawoprzedsionkowy, kotwicząc zapinkę w przegrodzie (rycina 13.). Po założeniu urządzenia należy przed zwolnieniem zapinki upewnić się w jej prawidłowym położeniu za pomocą echokardiografii i fluoroskopii. [7] W celu sprawdzenia odpowiedniego ufixowania, po zainstalowaniu zapinki wykonuje się tug-test, czyli kontrola stabilności mechanicznej zapinki. Następnie zapinka (nazywana też okluderem) zostaje uwolniona od systemu doprowadzającego. Na rycinie 14. został przedstawiony schemat wprowadzenia zapinki do PFO z użyciem spektroskopii rentgenowskiej. Procedura jest bezpieczna i w doświadczonych ośrodkach trwa do kilkudziesięciu minut z niewielkim ryzykiem powikłań. Bardzo rzadko może dojść do tamponady serca, embolizacji zapinki lub powikłania miejscowego związanego z miejscem nakłucia. [5]



Rycina 13. Schemat wykonania procedury zamknięcia PFO [79]

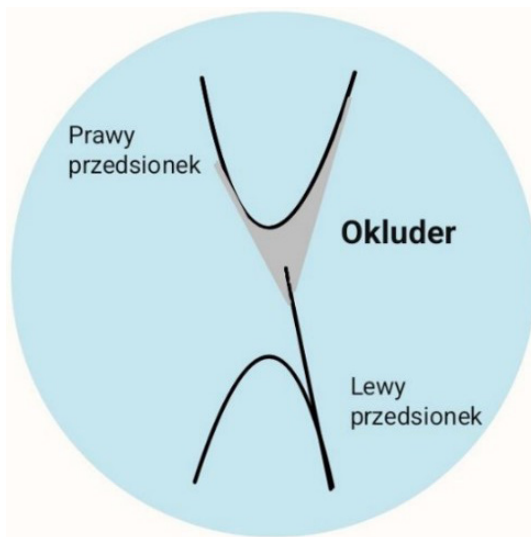
Chociaż zabieg wykonują tylko bardzo doświadczeni operatorzy, korzystając wyłącznie z fluoroskopii, kontrola echokardiograficzna podczas zabiegu umożliwia ocenę anatomii przegrody międzyprzedsionkowej, bezpośrednią wizualizację położenia wprowadzanego cewnika oraz stan fizjologiczny zastawki aortalnej i mitralnej przed zwolnieniem zapinki. Należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwzakrzepowe przed zabiegiem (heparyna niefrakcjonowana 80–100 j.m./kg). [7, 86]

Oprogramowanie do obrazowania trójwymiarowego, które jest dostępne podczas zabiegu, umożliwia określenie maksymalnego otwarcia lewego i prawego przedsionka oraz minimalnej długości kanału. [7] Taka nowoczesna technika rekonstrukcji wielopłaszczyznowej pomaga również w wykonaniu dokładnych pomiarów struktur otaczających, a także wizualizacji cewników naczyniowych, przewodników, wprowadzanego urządzenia oraz ich relacji do otaczających tkanek. [14] Zapinka dobiera się w zależności od wymiaru PFO, ale wybór nieodpowiedniego rozmiaru zapinki wiąże za sobą ryzyko poszerzenia kanału PFO, co może skutkować koniecznością zastosowania większego okluderu. Wygląd IAS po implantacji zapinki został schematycznie przedstawiony na Rycinie 15. Czynniki predysponujące do zastosowania większego rozmiaru zapinki niż zwykle obejmują wielką długość tunelu PFO, obecność tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej i płeć męską. [86]



Rycina 14. Spektroskopia rentgenowska podczas zabiegu. (A) Czarna strzałka oznacza część cewnika znajdującą się w żyłę głównej górnej, a biała strzałka pokazuje miejsce, gdzie cewnik przechodzi przez przegrodę międzyprzedsionkową. (B) Drut prowadzący zapinkę Amplatza z oplecionym wierzchołkiem umieszczony w lewej komorze. (C) Cewnik prowadzący z końcówką w lewej komorze. (D) Strzałką zaznaczony jest dysk lewoprzedsionkowy wprowadzonej zapinki w stanie otwartym [85]

Tuż po zabiegu w celu kontroli wykonuje się jeszcze jedno badanie echokardiograficzne, które następnie powtarzane jest zwykle 4 razy (po tygodniu, miesiącu, pół roku i roku od zabiegu). Ocenia się lokalizację zapinki, jej stabilność, stan struktur otaczających zapinkę, obecność resztkowego przecieku, skrzepliny powstałej na zapince oraz obecność płynu w worku osierdziowym. [14, 87]

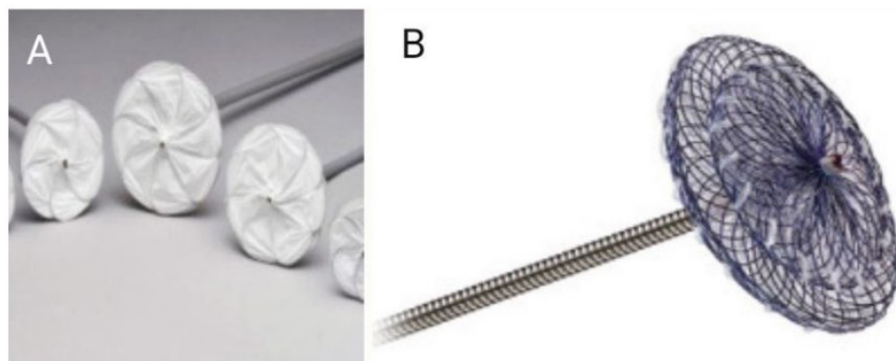


Rycina 15. Schemat przedstawiający wygląd przegrody międzyprzedsionkowej z wszczepionym okluderem i zamkniętym PFO [opracowanie własne]

Jakie korzyści może przynieść przezskórne zamknięcie PFO? Główną zaletą tej procedury jest niski wskaźnik powikłań po zabiegu, zarówno krótko jak i długoterminowych. [8] Zamknięcie PFO należy rozważyć jako alternatywę przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego. Jeżeli u pacjenta udokumentowane zostało wysokie ryzyko zakrzepicy żył głębokich, to w takim przypadku leczenie przeciwzakrzepowe wymagane jest przez całe życie, a procedurę zamknięcia PFO należy traktować jako leczenie uzupełniające. [1]

### Urządzenia zamykające kanał PFO

Większość zapinek ma konstrukcję dwupłytkową, połączoną krótką talią. Gore Septal Occluder (WL Gore and Associates) i Amplatzer PFO Occluder (Abbott Vascular) to dwa najczęściej używane okludery. Są one pokazane na Rycinie 16. Okluder Gore Septal jest zbudowany z pięciu drutów nitynolowych pokrytych politetrafluoroetylenem. [89] Badania kliniczne wykazały, że jest to urządzenie charakteryzujące się łatwym zakładaniem, dużą skutecznością proceduralną i niskim współczynnikiem powikłań. [90, 91] Amplatzer PFO Occluder jest również wyprodukowany na bazie nitynolu. Zapinka ta była najczęściej stosowana w randomizowanych badaniach klinicznych, w wyniku czego powstała obszerna baza danych, przemawiająca za skutecznością jej stosowania. [3, 92]



Rycina 16. Najczęściej używane okludery w zamknięciu PFO. (A) Gore Septal Occluder. (B) Amplatzer PFO Occluder [7]

### Wskazania do leczenia interwencyjnego

Według ekspertów American Heart Association (AHA) i American Stroke Association (ASA) [9] interwencyjne zamknięcie PFO jest wskazane u pacjentów z przebyłym KUN oraz współistniejącym czynnikiem ryzyka, zwiększającym prawdopodobieństwo powtórzenia udaru (rycina 17.). W opinii ekspertów American Academy of Neurology (AAN) [94] leczenie inwazyjne PFO jest zalecane u pacjentów z KUN, którzy doświadczają nawrotów mimo prowadzonej terapii farmakologicznej. [14]

Wskazaniem do zamknięcia każdego ubytku przegrody międzyprzedsionkowej jest istotny czynnościowo przeciek, w wyniku którego dochodzi do powiększenia jam prawej części serca, jeżeli naczyniowy opór płucny wynosi poniżej 2,3 jednostki Wooda. Decyzja dotycząca zabiegu interwencyjnego w przypadku naczyniowego oporu płucnego między 2,3 a 4,6 jednostki Wooda zostaje rozważana indywidualnie u każdego pacjenta, w zależności od sytuacji klinicznej. Pacjenci z wyższym oporem płucnym nie są kandydatami do zabiegu. [95] Szczególnym wskazaniem do zamknięcia wszystkich rodzajów ubytków przegrody międzyprzedsionkowej (w tym PFO), niezależnie od rozmiaru ubytku, jest przebyty zator paradoksalny, po wykluczeniu jego innych przyczyn. [14, 96]

Zamknięcie przeszkrone jest obecnie metodą z wyboru leczenia ubytku przegrody międzyprzedsionkowej typu PFO. Do zabiegu kwalifikowani są pacjenci ze średnicą ubytku nieprzekraczającą 38 mm zmierzoną cewnikiem z balonem oraz z obecnością co najmniej pięciomilimetrowego rąbka otaczającego ubytek z wyjątkiem segmentu podoortalnego. Takie warunki spełnia około 80% pacjentów

z PFO. W pozostałych przypadkach, a także w innych typach ubytku, stosuje się leczenie chirurgiczne. [14, 9] Wszystkie aktualne wskazania do procedury zamknięcia PFO zostały zamieszczone na Rycinie 18.

#### anatomiczne czynniki ryzyka udaru u pacjentów z PFO

- ASA z przesunięciem przegrody >10 mm, duży przeciek lewo-prawy (przechodzenie >25 pęcherzyków kontrastu lub przeciek widoczny w spoczynkowym badaniu dopplerowskim lub podczas próby Valsalvy)
- spoczynkowy przeciek prawo-lewy
- obecna zastawka (fałd) Eustachiusza o długości >10 mm lub siatka Chiariego
- długi tunel PFO

#### kliniczne czynniki ryzyka udaru u pacjentów z PFO

- nawracające epizody CS/ESUS lub TIA
- wiele ognisk niedokrwiennych w TK/MR mózgu
- wywiad DVT/PE lub trombofilia
- epizod niedokrwienny związany z próbą Valsalvy
- incydent niedokrwienny związany z długą podróżą/unieruchomieniem
- jednoczasowy epizod zatorowości płucnej i systemowej
- epizod niedokrwienny podczas terapii przeciwplatekowej lub przeciwzakrzepowej

Skróty: ASA – tętniak przegrody międzyprzedsionkowej, CS – udar kryptogeny, DVT – zakrzepica żył głębokich, ESUS – udar bez uchwytej przyczyny, MR – rezonans magnetyczny, PE – zatorowość płucna, PFO – przetrwały otwór owalny, TIA – przemijający atak niedokrwienny, TK – tomografia komputerowa

Rycina 17. Anatomiczne i kliniczne czynniki ryzyka KUN u pacjentów z PFO [80]

## Profilaktyka przeciwzakrzepowa

W przeprowadzonych dotychczas badaniach klinicznych u pacjentów z PFO leczonych zachowawczo stosowano leki przeciwplatekowe (kwas acetylosalicylowy w monoterapii lub w połączeniu z dipirydamolem o dowolnym uwalnianiu, podwójna terapia przeciwplatekowa z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego i klopidoogrelu lub klopidoogrel w monoterapii) oraz leki przeciwkrzepliwie (antagoniści witaminy K, doustne antykoagulanty: rywaroksaban, apiksaban, dabigatran). Jednak w żadnym z nich nie porównywano skuteczności terapii zachowawczej w tej grupie pacjentów. [14, 9, 97-100]

Odsetek udarów spowodowanych zatorowością paradoksalną pochodzenia żylnego u pacjentów z udarem kryptogennym i obecnym PFO nie jest jeszcze dokładnie określony. Natomiast w praktyce lekarskiej obecnie przyjmuje się, że optymalna ochrona przed nawrotem KUN prawdopodobnie opiera się na leczeniu przeciwplatekowym. [1, 101] Najgroźniejsze i najczęstsze powikłanie, które może powstać po zabiegu zamknięcia PFO to wytworzenie materiału zakrzepowego na zapince. [7] W celu profilaktyki incydentów zakrzepowo-zatorowych po wykonanym zabiegu wskazane jest podawanie aspiryny (1 raz dziennie x 75 mg) i klopidoogrelu (1 raz dziennie x 75 mg) zwykle przez 6 miesięcy,



Wskazania do przezskórnego zamknięcia PFO		
<p style="text-align: center;"><b>Profilaktyczne</b></p> <p>Wskazany u pacjentów &lt;60. r.ż. z jedną z poniższych cech:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przebyty udar kryptogeny</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przemijający atak niedokrwienności ze zmianami niedokrwiennymi mózgu potwierdzonymi w badaniach obrazowych (MR lub TK)</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• epizod zatorowości obwodowej</li> </ul> <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFO* z 1 (lub więcej) klinicznym lub anatomicznym czynnikiem wysokiego ryzykiem wykrytym w badaniu TEE z kontrastem</li> </ul> <p><small>*jeżeli brak czynnika wysokiego ryzyka, to wykonanie zabiegu pozostaje tylko do rozważania</small></p>	<p style="text-align: center;"><b>Terapeutyczne</b></p> <p>Należy rozważyć w prewencji pierwotnej u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka udaru:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z migreną z aurą (jeżeli istnieją zmiany w badaniu obrazowym)</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z zespołem platypnoë-orthodeoxia, desaturacją wysiłkową</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z zespołem bezdechu sennego</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wykonujących zawód zwiększający ryzyko incyduentu zatorowego (nurkowie, piloci, muzycy, kierowcy, alpinisci)</li> </ul> <p>Należy rozważyć w prewencji wtórnej u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po epizodzie choroby dekompresyjnej nurków</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po epizodzie wysokościowego obrzęku płuc</li> </ul> <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z PFO wykrytym w badaniu TEE z kontrastem</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Inne możliwe wskazania</b></p> <p>Zabieg zamknięcia PFO nie jest wskazany w przypadku pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z PFO, ale bez przebytego udaru niedokrwienności o niejasnej etiologii lub bez zmian niedokrwiennych w badaniach obrazowych (jako prewencja pierwotna epizodów zatorowych)</li> <li>• jeżeli występują inne bardziej prawdopodobne niż PFO przyczyny udaru</li> <li>• jeżeli pacjentowi wcześniej została zlecona przewlekła antykoagulacja</li> <li>• z migreną bez zmian w badaniu obrazowym mózgu</li> </ul>

Rycina 18. Wskazania do zabiegu zamknięcia PFO [opracowanie własne]

ale dowody co do skuteczności takiej terapii są ograniczone, a praktyka znacznie się różniła w poszczególnych badaniach. W metaanalizie prób zamknięcia PFO na poziomie badania stwierdzono, że wcześniejsze przerwanie podwójnej terapii przeciwplatekowej wiązało się ze zwiększoną częstotliwością małych zdarzeń naczyniowo-mózgowych. [102] Pojedynczą terapię przeciwplatekową, zwykle klopidogrelem w dawce 75 mg na dobę, należy kontynuować przez czas nieokreślony, ponieważ zwiększone ryzyko wytworzenia materiału zatorowego na urządzeniu utrzymuje się nawet do 5 lat. Takie podejście terapeutyczne jest obecnie zalecane przez Konsensus Europejskiego Stowarzyszenia na rzecz Przezskórnych Interwencji Sercowo-Naczyniowych. [102]

## PRZYSZŁE KIERUNKI BADAŃ

Istnieje wiele nierozstrzygniętych pytań dotyczących procedury zamykania PFO, na które należy odpowiedzieć. Po pierwsze, należy ustalić optymalny schemat leczenia przeciwplatekowego i przeciwzakrzepowego, zmniejszający ryzyko nawrotu udaru. Obecne wytyczne opierają się na strategiach przyjętych we wspomnianych wcześniej badaniach klinicznych. Metaanalizy nie wykazały żadnych wyraźnych dodatkowych korzyści ze stosowania leczenia przeciwzakrzepowego, jeśli po udarze PFO nie zostaje zamknięte. [103] Istnieje pilna potrzeba dalszych badań oceniających korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego oraz optymalny czas trwania podwójnej terapii przeciwplatekowej. Obecnie trwa badanie kliniczne mające na celu ustalenie bezpieczeństwa i skuteczności użycia fluoroskopu ze wsparciem echokardiografii przezklatkowej (identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT03828825). [7]

Pacjenci z wrodzoną trombofilią, u których wykryto PFO, mogą być kandydatami do profilaktycznego zamknięcia PFO. Badania obserwacyjne sugerują, że u osób w tej grupie, u których wykonano zamknięcie PFO, częstość występowania udaru lub przemijającego napadu niedokrwienego jest zmniejszona. [104] Konieczne są randomizowane badania oceniające czy ta grupa odniesie korzyści, ale rekrutacja osób do badania będzie trudna, biorąc pod uwagę stosunkowo niewielką liczbę pacjentów spełniających kryteria symptomatyczne. [7]

Niedawne badanie obserwacyjne pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym wykazało znacznie większą częstość występowania udaru niedokrwienego mózgu w ciągu roku u osób z PFO. [105] Ryzyko to zostało zmniejszone w przypadku osób otrzymujących podwójną terapię przeciwplatekową lub leczenie przeciwzakrzepowe lub tych, którzy przeszli zabieg zamknięcia PFO. Te dane obserwacyjne pozwalają na sformułowanie hipotezy, że może istnieć populacja, która mogłaby odnieść korzyść z procedury zamknięcia PFO jako prewencji pierwotnej KUN, jednak konieczne są dobrze zaprojektowane badania kliniczne, aby to uzasadnić. [7]

Ponadto istnieją ograniczone dane potwierdzające różnice w leczeniu według niektórych podgrup. Metaanaliza badań oceniających wyniki według płci (badania RESPECT, REDUCE, CLOSURE 1) sugeruje, że nastąpiło znaczne zmniejszenie liczby udarów u mężczyzn i nieistotne zmniejszenie liczby udarów u kobiet. Większość pacjentów leczonych w tych badaniach stanowili jednak mężczyźni. Konieczne są dalsze badania w tym kierunku, aby określić, czy istnieją znaczące różnice między tymi grupami. [7]

Wreszcie, rozszerzenie kryteriów do kwalifikacji na zabieg o inne wskazania, zwłaszcza w leczeniu migreny, wymaga lepszej jakości dowodów. W tym celu zostało rozpoczęte w 2021 r. badanie kliniczne GORE CARDIOFORM Septal Occluder Migraine (badanie RELIEF), które ma za zadanie udowodnić potencjalny korzystny efekt w postaci łagodzenia objawów migreny po zabiegu zamknięcia PFO. (identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT04100135). [7]

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Przeprowadzona analiza dotycząca przetrwałego otworu owalnego (ang. patent foramen ovale, PFO) jako czynnika ryzyka kryptogennego udaru niedokrwienego (KUN) ukazuje, że PFO jest istotnym elementem w patogenezie udarów o niejasnej etiologii, szczególnie u młodych pacjentów. Udary kryptogenne stanowią znaczący odsetek udarów niedokrwienych, a obecność PFO trzykrotnie zwiększa ryzyko ich wystąpienia.

Diagnostyka PFO, kluczowa dla pacjentów po udarze kryptogennym, obejmuje echokardiografię przezklatkową z kontrastem, przezczaszkową ultrasonografię dopplerowską oraz przezprzelykowe badanie echokardiograficzne. Przezskórne zamknięcie PFO, zazwyczaj przy użyciu zapinki Amplatza, jest skuteczną metodą zmniejszającą ryzyko nawrotów udarów. Jednakże, mimo szeroko dostępnych metod diagnostycznych, wyzwaniem pozostaje precyzyjne określenie optymalnego leczenia farmakologicznego po zabiegu oraz identyfikacja pacjentów, którzy odniosą największe korzyści z procedury zamknięcia PFO.

Istnieje ostra potrzeba dalszych badań w celu optymalizacji leczenia przeciwplatekowego i przeciwzakrzepowego po zabiegu wszczępienia zapinki. Kluczowym wyzwaniem jest również lepsze zrozumienie mechanizmów patofizjologicznych związanych z PFO i KUN, co może prowadzić do bardziej efektywnych strategii terapeutycznych.

Interdyscyplinarne podejście, obejmujące pracę neurologów, kardiologów, radiologów oraz specjalistów w dziedzinie echokardiografii, jest obecnie najsukuczniejszą ścieżką diagnostyki i leczenia pacjentów z KUN związanym z PFO. Wprowadzenie bardziej zindywidualizowanych strategii terapeutycznych oraz kontynuacja badań nad nowymi technologiami diagnostycznymi i leczniczymi mogą znacząco poprawić wyniki leczenia pacjentów z PFO i zmniejszyć ryzyko nawrotów udarów niedokrwienych.

Podsumowując, przeprowadzone studium podkreśla konieczność dalszych badań klinicznych, które pozwolą na lepsze zrozumienie roli PFO

w kryptogennych udarach niedokrwiennych i na opracowanie bardziej skutecznych metod ich prewencji i leczenia.

## REFERENCJE

- [1] Anzola GP, Giusti Del Giardino L, Piras MP. Patent foramen ovale (PFO) and cryptogenic stroke. *J Thromb Haemost.* 2010;8(8):1675-1677. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03887.x
- [2] Mojadidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, et al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(9):1035-1043. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.059
- [3] Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2335-2342. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.046
- [4] Anderson RH, Webb S, Brown NA, Lamers W, Moorman A. Development of the heart: (2) Septation of the atriums and ventricles. *Heart.* 2003;89(8):949-958. doi:10.1136/heart.89.8.949
- [5] Sylwia Iwańczyk, Aleksander Araszkiwicz, Marek Grygier, I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu: Przetrwwały otwór owalny a kryptogeny udar mózgu i migrenowe bóle głowy — czy najnowsze wyniki badania RESPECT otworzą nam drzwi do szerszego stosowania zabiegu przezskórnego zamknięcia przetrwwałego otworu owalnego (PFO)? *Kardiologia Inwazyjna*, Tom 11, Nr 3 (2016) #48418
- [6] Karolina Kupczyńska, Jarosław D. Kasprzak. Ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej i przetrwwały otwór owalny. *Standardy kardiologiczne 2016 okiem echokardiografisty*, str. 57-64
- [7] Giblett JP, Williams LK, Kyranis S, Shapiro LM, Calvert PA. Patent Foramen Ovale Closure: State of the Art. *Interv Cardiol.* 2020;15:e15. Published 2020 Nov 24. doi:10.15420/icr.2019.27
- [8] Post MC, Budts W. The relationship between migraine and right-to-left shunt: Fact or fiction?. *Chest.* 2006;130(3):896-901. doi:10.1378/chest.130.3.896

- [9] Kumor M. Patent foramen ovale: to close or not to close – still the question. *Advances in Interventional Cardiology/Postępy w Kardiologii Interwencyjnej*. 2012;8(1):42-47. doi:10.5114/pwki.2012.27924.
- [10] Johansson MC, Eriksson P, Dellborg M. The significance of patent foramen ovale: a current review of associated conditions and treatment. *Int J Cardiol*. 2009;134(1):17-24. doi:10.1016/j.ijcard.2009.01.049
- [11] Tepper SJ, Cleves C, Taylor FR. Patent foramen ovale and migraine: association, causation, and implications of clinical trials. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13(3):221-226. doi:10.1007/s11916-009-0037-6
- [12] Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet*. 1988;2(8601):11-12. doi:10.1016/s0140-6736(88)92944-3
- [13] Knebel F, Masuhr F, von Hausen W, et al. Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischemia. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:15. Published 2009 Mar 28. doi:10.1186/1476-7120-7-15
- [14] dr n. med. Karolina Plaskota, prof. dr hab. n. med. Piotr Hoffman, *Patologie przegrody międzyprzedsionkowej – związek z udarem mózgu. Kardiologia po dyplomie Nr 02 (kwiecień), 2019 r.*
- [15] Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc*. 1984;59(1):17-20. doi:10.1016/s0025-6196(12)60336-x
- [16] Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2262-2268. doi:10.1056/NEJMoa071422
- [17] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41. doi:10.1161/01.str.24.1.35
- [18] Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429-438. doi:10.1016/S1474-4422(13)70310-7

- [19] Zaman MO, Mojaddedi S, Nietlispach F, Meier B, Mojadidi MK. PFO-Mediated Stroke: Exposing the Misnomer of "Cryptogenic" Stroke. *Am J Cardiol.* 2019;123(12):2059-2060. doi:10.1016/j.amjcard.2019.03.031
- [20] Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(3):333-340. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.024
- [21] Choong CK, Calvert PA, Falter F, et al. Life-threatening impending paradoxical embolus caught "red-handed": successful management by multidisciplinary team approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(2):527-528.e8. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.10.090
- [22] Madani H, Ransom PA. Paradoxical embolus illustrating speed of action of recombinant tissue plasminogen activator in massive pulmonary embolism. *Emerg Med J.* 2007;24(6):441. doi:10.1136/emj.2006.045104
- [23] Kim RJ, Girardi LN. "Lots of clots": multiple thromboemboli including a huge paradoxical embolus in a 29-year old man. *Int J Cardiol.* 2008;129(2):e50-e52. doi:10.1016/j.ijcard.2007.06.116
- [24] Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke.* 2004;35(1):46-50. doi:10.1161/01.STR.0000106137.42649.AB
- [25] Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet.* 2000;356(9242):1648-1651. doi:10.1016/s0140-6736(00)03160-3
- [26] Lamy C, Giannesini C, Zuber M, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke.* 2002;33(3):706-711. doi:10.1161/hs0302.104543
- [27] Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(8):910-958. doi:10.1016/j.echo.2015.05.015

- [28] Mojadidi MK, Christia P, Salamon J, et al. Patent foramen ovale: Unanswered questions. *Eur J Intern Med.* 2015;26(10):743-751. doi:10.1016/j.ejim.2015.09.017
- [29] Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(2):755-759. doi:10.1016/0003-4975(95)00887-X
- [30] Cotter PE, Martin PJ, Ring L, Warburton EA, Belham M, Pugh PJ. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology.* 2013;80(17):1546-1550. doi:10.1212/WNL.0b013e31828f1828
- [31] Podd SJ, Sugihara C, Furniss SS, Sulke N. Are implantable cardiac monitors the 'gold standard' for atrial fibrillation detection? A prospective randomized trial comparing atrial fibrillation monitoring using implantable cardiac monitors and DDDR permanent pacemakers in post atrial fibrillation ablation patients. *Europace.* 2016;18(7):1000-1005. doi:10.1093/europace/euv367
- [32] Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2478-2486. doi:10.1056/NEJMoa1313600
- [33] Cheng, L., Zheng, S., Zhang, J. et al. Multimodal ultrasound-based carotid plaque risk biomarkers predict poor functional outcome in patients with ischemic stroke or TIA. *BMC Neurol* 23, 13 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03052-6>
- [34] Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England journal of medicine*, 352(16), 1685-1695
- [35] Allen, C. L., & Bayraktutan, U. (2009). Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *International journal of stroke*, 4(6), 461-470
- [36] Kamtchum-Tatuene, J., Noubiap, J. J., Wilman, A. H., Saqqur, M., Shuaib, A., & Jickling, G. C. (2020). Prevalence of high-risk plaques and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *JAMA neurology*, 77(12), 1524-1535
- [37] Ooi, Y. C., & Gonzalez, N. R. (2015). Management of extracranial carotid artery disease. *Cardiology clinics*, 33(1), 1-35

- [38] Kernan, W. N., Ovbiagele, B., Black, H. R., Bravata, D. M., Chimowitz, M. I., Ezekowitz, M. D., ... & Wilson, J. A. (2014). American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45(7), 2160-236
- [39] Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, et al. Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(1):3-81. doi:10.1016/j.ejvs.2017.06.021
- [40] Nambi, V., Chambless, L., Folsom, A. R., He, M., Hu, Y., Mosley, T., ... & Ballantyne, C. M. (2010). Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(15), 1600-1607
- [41] Pomiar grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (intima-media complex thickness), Mateusz Kosiak, 14 luty 2020 r., portal eduson.pl
- [42] Elwetowski M. Pomiarы tętnic szyjnych. W: Jakubowski W. Pomiarы w ultrasonografii. Warszawa-Zamość 2004; 111-113
- [43] Piepoli F, Hoes AW, Agewall S et al. Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiol Pol*, 2016; 74: 821–936
- [44] Aminbakhsh A, Mancini GBJ. Carotid intima-media thickness measurements: What defines an abnormality? A systematic review. *Clinical and Investigative Medicine* 1999;149-157
- [45] Meng Q, Xie X, Li L, Jiang C, Zhao K, Bai Z, Zheng Z, Yang Y, Yu Y, Zhang H, Zhao X. Assessment of neovascularization of carotid artery atherosclerotic plaques using superb microvascular imaging: a comparison with contrast-enhanced ultrasound imaging and histology. *Quant Imaging Med Surg* 2021;11(5):1958-1969. doi: 10.21037/qims-20-933



- [46] Sharma P, Kochar P, Soin P, Cohen S. Bisystolic Vertebral Artery: Critical Finding or can be Ignored?. *J Clin Imaging Sci.* 2019;9:2. Published 2019 Jan 31. doi:10.4103/jcis.JCIS\_80\_18
- [47] Sharma P, Hegde R, Kulkarni A, et al. Traumatic vertebral artery injury: a review of the screening criteria, imaging spectrum, mimics, and pitfalls. *Pol J Radiol.* 2019;84:e307-e318. Published 2019 Aug 20. doi:10.5114/pjr.2019.88023
- [48] Qiao H, Cai Y, Huang M, et al. Quantitative assessment of carotid artery atherosclerosis by three-dimensional magnetic resonance and two-dimensional ultrasound imaging: a comparison study. *Quant Imaging Med Surg.* 2020;10(5):1021-1032. doi:10.21037/qims-19-818
- [49] Kerwin W, Hooker A, Spilker M, et al. Quantitative magnetic resonance imaging analysis of neovasculature volume in carotid atherosclerotic plaque. *Circulation.* 2003;107(6):851-856. doi:10.1161/01.cir.0000048145.52309.31
- [50] Kerwin WS, O'Brien KD, Ferguson MS, Polissar N, Hatsukami TS, Yuan C. Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: a dynamic contrast-enhanced MR imaging study. *Radiology.* 2006;241(2):459-468. doi:10.1148/radiol.2412051336
- [51] Kerwin WS, Oikawa M, Yuan C, Jarvik GP, Hatsukami TS. MR imaging of adventitial vasa vasorum in carotid atherosclerosis. *Magn Reson Med.* 2008;59(3):507-514. doi:10.1002/mrm.21532
- [52] Hoogi A, Adam D, Hoffman A, Kerner H, Reisner S, Gaitini D. Carotid plaque vulnerability: quantification of neovascularization on contrast-enhanced ultrasound with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(2):431-436. doi:10.2214/AJR.10.4522
- [53] Li C, He W, Guo D, et al. Quantification of carotid plaque neovascularization using contrast-enhanced ultrasound with histopathologic validation. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40(8):1827-1833. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.02.010
- [54] Coli S, Magnoni M, Sangiorgi G, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(3):223-230. doi:10.1016/j.jacc.2008.02.082

- [55] Iannuzzi A, Rubba P, Gentile M, Mallardo V, Calcaterra I, Bresciani A, Covetti G, Cuomo G, Merone P, Di Lorenzo A, et al. Carotid Atherosclerosis, Ultrasound and Lipoproteins. *Biomedicines*. 2021; 9(5):521. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050521>
- [56] Akkus, Z., Hoogi, A., Renaud, G., van den Oord, S. C., Ten Kate, G. L., Schinkel, A. F., ... & Bosch, J. G. (2014). New quantification methods for carotid intra-plaque neovascularization using contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology*, 40(1), 25-36
- [57] Machado P, Segal S, Lyshchik A, Forsberg F. A Novel Microvascular Flow Technique: Initial Results in Thyroids. *Ultrasound Q*. 2016;32(1):67-74. doi:10.1097/RUQ.0000000000000156
- [58] Kong J, Li JC, Wang HY, et al. Role of Superb Micro-Vascular Imaging in the Preoperative Evaluation of Thyroid Nodules: Comparison With Power Doppler Flow Imaging. *J Ultrasound Med*. 2017;36(7):1329-1337. doi:10.7863/ultra.16.07004
- [59] Lu R, Meng Y, Zhang Y, et al. Superb microvascular imaging (SMI) compared with conventional ultrasound for evaluating thyroid nodules. *BMC Med Imaging*. 2017;17(1):65. Published 2017 Dec 28. doi:10.1186/s12880-017-0241-5
- [60] Bakdik S, Arslan S, Oncu F, et al. Effectiveness of Superb Microvascular Imaging for the differentiation of intraductal breast lesions. *Med Ultrason*. 2018;20(3):306-312. doi:10.11152/mu-1433
- [61] Zhu YC, Zhang Y, Deng SH, Jiang Q. Diagnostic Performance of Superb Microvascular Imaging (SMI) Combined with Shear-Wave Elastography in Evaluating Breast Lesions. *Med Sci Monit*. 2018;24:5935-5942. Published 2018 Aug 26. doi:10.12659/MSM.910399
- [62] Yongfeng Z, Ping Z, Wengang L, Yang S, Shuangming T. Application of a Novel Microvascular Imaging Technique in Breast Lesion Evaluation. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(9):2097-2105. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2016.05.010
- [63] Park AY, Seo BK, Cha SH, Yeom SK, Lee SW, Chung HH. An Innovative Ultrasound Technique for Evaluation of Tumor Vascularity in Breast Cancers: Superb Micro-Vascular Imaging. *J Breast Cancer*. 2016;19(2):210-213. doi:10.4048/jbc.2016.19.2.210

- [64] Goeral K, Hojreh A, Kasprian G, et al. Microvessel ultrasound of neonatal brain parenchyma: feasibility, reproducibility, and normal imaging features by superb microvascular imaging (SMI). *Eur Radiol.* 2019;29(4):2127-2136. doi:10.1007/s00330-018-5743-1
- [65] Yang DB, Zhou J, Feng L, Xu R, Wang YC. Value of superb microvascular imaging in predicting ischemic stroke in patients with carotid atherosclerotic plaques. *World J Clin Cases.* 2019;7(7):839-848. doi:10.12998/wjcc.v7.i7.839
- [66] Zamani, M., Skagen, K., Scott, H., Lindberg, B., Russell, D., & Skjelland, M. (2019). Carotid plaque neovascularization detected with superb microvascular imaging ultrasound without using contrast media. *Stroke*, 50(11), 3121-3127
- [67] Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, Chen Y, Crowther M, Garcia D, Chai-Adisaksopha C, Messé SR, Cuker A (2019) Inherited Thrombophilia and the risk of arterial ischemic stroke: a systematic review and Meta-analysis. *J Am Heart Association* 8(19). doi:10.1161/JAHA.119.012877
- [68] Elzanaty AM, Patel N, Sabbagh E, Eltahawy EA. Patent foramen ovale closure in the management of cryptogenic stroke: a review of current literature and guideline statements. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(3):377-384. doi:10.1080/03007995.2021.1876648
- [69] Lim, X.Y., Gao, N.L., Lee, W.Y. et al. Patent foramen ovale closure in ischemic stroke patients with and without thrombophilia: a systematic review and meta-analyses. *J Thromb Thrombolysis* (2024). doi:10.1007/s11239-024-02990-3
- [70] Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke: Pooled Analysis of Completed Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(8):907-917. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.023
- [71] Kai Liu, Bo Song, Igor F. Palacios, Ignacio Inglessis-Azuaje, WenJun Deng, David McMullin, XiaoYing Wang, Eng H. Lo, YuMing Xu, Ferdinando S. Buonanno, MingMing Ning, Patent Foramen Ovale Attributable Cryptogenic Embolism With Thrombophilia Has Higher Risk for Recurrence and Responds to Closure, 2020, 2745-2752, doi:10.1016/j.jcin.2020.09.059.

- [72] Teresa González-Alujas, Artur Evangelista, Estevo Santamarina, Marta Rubiera, Zamira Gómez-Bosch, José F. Rodríguez-Palomares, Gustavo Avegliano, Carlos Molina, José Álvarez-Sabín, David García-Dorado, Diagnosis and Quantification of Patent Foramen Ovale. Which Is the Reference Technique? Simultaneous Study With Transcranial Doppler, Transthoracic and Transesophageal Echocardiography, *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2011, 133-139, doi:10.1016/j.rec.2010.10.014.
- [73] Komar M, Olszowska M, Przewłocki T, et al. Transcranial Doppler ultrasonography should it be the first choice for persistent foramen ovale screening?. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:16. Published 2014 May 22. doi:10.1186/1476-7120-12-16
- [74] Lau, V.I., Arntfield, R.T. Point-of-care transcranial Doppler by intensivists. *Crit Ultrasound J* 9, 21 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13089-017-0077-9>
- [75] Grzegorz Kozera, Walenty M. Nyka, Katedra i Klinika Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku, Próba TCD na PFO – znaczenie kliniczne i ograniczenia, *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008, tom 4, supl. A, 58-59
- [76] Jauss M., Zanette E.M. Detection of right-to-left shunt with ultrasoundcontrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc. Dis.* 2000; 10: 490–496.
- [77] Spencer M., Moehring M., Jesurum J. Power M-mode transcranial Doppler for diagnosis of patent foramen ovale and assessing transcatheter closure. *J. Neuroimaging* 2004; 4: 342–349.
- [78] Jonathan D Kirsch, Yale University, *Essentials of Transcranial Doppler Ultrasound*, January 2016, *Neurovascular Imaging* (pp.47-66), DOI:10.1007/978-1-4614-9029-6\_36
- [79] Dr Lim Choon Pin, Percutaneous Minimally Invasive PFO Device Closure, The Heart & Vascular Centre, Singapore, April 16, 2021
- [80] Aleksander Araszkiwicz, Stanisław Bartuś, Marcin Demkow, Marek Grygier, Zenon Huczek, Monika Komar, Radosław Pracon, Tadeusz Przewłocki, Robert Sabiniewicz, Grzegorz Smolka, Maria Olszowska, Wojciech Wojakowski, Interwencyjne zamykanie przetrwałego otworu

- owalnego (PFO) w prewencji incydentów zakrzepowo-zatorowych, Opinia ekspertów Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych oraz Sekcji Wrodzonych Wad Serca u Młodocianych i Dorosłych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, 2019, 90-104
- [81] Geraud Souteyrand, Pascal Motreff, Jean-René Lussion, Raphaël Rodriguez, Etienne Geoffroy, Claire Dauphin, Jean-Yves Boire, Dominique Lamaison, Jean Cassagnes, Comparison of transthoracic echocardiography using second harmonic imaging, transcranial Doppler and transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients, *European Journal of Echocardiography*, March 2006, Pages 147–154, doi:10.1016/j.euje.2005.04.007
- [82] Mojadidi MK, Roberts SC, Winoker JS, et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):236-250. doi:10.1016/j.jcmg.2013.12.011
- [83] Nemeč JJ, Marwick TH, Lorig RJ, et al. Comparison of transcranial Doppler ultrasound and transesophageal contrast echocardiography in the detection of interatrial right-to-left shunts. *Am J Cardiol*. 1991;68(15):1498-1502. doi:10.1016/0002-9149(91)90285-s
- [84] Rana BS, Thomas MR, Calvert PA, Monaghan MJ, Hildick-Smith D. Echocardiographic evaluation of patent foramen ovale prior to device closure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(7):749-760. doi:10.1016/j.jcmg.2010.01.007
- [85] Węglarz P, Konarska-Kuszevska E, Zębik T, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale using the internal jugular venous approach. *Postępy Kardiol Interwencyjnej*. 2014;10(2):123-127. doi:10.5114/pwki.2014.43520
- [86] Venturini JM, Retzer EM, Estrada JR i in. Praktyczny system punktacji umożliwiający dobór optymalnie dobranych urządzeń do przeskórznego zamykania drożnego otworu owalnego. *J Struct Hear Dis*. 2016; 2 :217–23. doi: 10.12945/j.jshd.2016.009.15
- [87] Halperin JL, Fuster V. Patent foramen ovale and recurrent stroke: another paradoxical twist. *Circulation*. 2002;105(22):2580-2582. doi:10.1161/01.cir.0000020353.63751.2f

- [88] Holmes DR Jr, Cohen HA, Ruiz C. Patent foramen ovale, systemic embolization, and closure. *Curr Probl Cardiol.* 2009;34(10):483-530. doi:10.1016/j.cpcardiol.2009.06.001
- [89] Søndergaard L, Loh PH, Franzen O, Ihlemann N, Vejstrup N. The first clinical experience with the new GORE® septal occluder (GSO). *EuroIntervention.* 2013;9(8):959-963. doi:10.4244/EIJV9I8A160
- [90] MacDonald ST, Daniels MJ, Ormerod OJ. Initial use of the new GORE(®) septal occluder in patent foramen ovale closure: implantation and preliminary results. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;81(4):660-665. doi:10.1002/ccd.24405
- [91] Hardt SE, Eicken A, Berger F, et al. Closure of patent foramen ovale defects using GORE® CARDIOFORM septal occluder: Results from a prospective European multicenter study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90(5):824-829. doi:10.1002/ccd.26993
- [92] Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1011-1021. doi:10.1056/NEJMoa1705915
- [93] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke.* 2015 Feb;46(2):e54]. *Stroke.* 2014;45(7):2160-2236. doi:10.1161/STR.0000000000000024
- [94] Messé SR, Gronseth G, Kent DM, et al. Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter): Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016;87(8):815-821. doi:10.1212/WNL.0000000000002961
- [95] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung

- Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
- [96] Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31(23):2915-2957. doi:10.1093/eurheartj/ehq249
- [97] Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012;366(11):991-999. doi:10.1056/NEJMoa1009639
- [98] Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1083-1091. doi:10.1056/NEJMoa1211716
- [99] Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1092-1100. doi:10.1056/NEJMoa1301440
- [100] Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke [published correction appears in *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):978]. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1033-1042. doi:10.1056/NEJMoa1707404
- [101] Wöhrle J. Closure of patent foramen ovale after cryptogenic stroke. *Lancet*. 2006;368(9533):350-352. doi:10.1016/S0140-6736(06)69087-9
- [102] Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 May 7;42(18):1807]. *Eur Heart J*. 2019;40(38):3182-3195. doi:10.1093/eurheartj/ehy649
- [103] Romoli M, Giannandrea D, Eusebi P, Cupini LM, Ricci S, Calabresi P. Aspirin or anticoagulation after cryptogenic stroke with patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci*. 2020;41(10):2819-2824. doi:10.1007/s10072-020-04388-4
- [104] Buber, Y., Orion, D., Borik, S., Varuri, O., & Guetta, V. (2017). Percutaneous closure of patent foramen ovale is associated with lower incidence cryptogenic strokes among patients with inherited thrombophilias treated with anticoagulant or antiaggregant therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(11S), 962-962.

- [105] Friedrich S, Ng PY, Platzbecker K, et al. Patent foramen ovale and long-term risk of ischaemic stroke after surgery. *Eur Heart J.* 2019;40(11):914-924. doi:10.1093/eurheartj/ehy402



# RAK PIERSI U MĘŻCZYŹN - PRZEGLĄD OBECNEJ WIEDZY I PERSPEKTYWY

**Jakub Kołodziej, Zofia Graca, Aleksandra Skowronek**

Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki w Zabrze,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** Rak piersi stanowi u mężczyzn grupę nowotworów o bardzo niskim współczynniku zachorowalności, co przekłada się także na nieznaczny odsetek zgonów. Statystycznie niewielka liczba mężczyzn chorych na raka piersi bezpośrednio oddziałuje na ograniczoną pulę badań w zakresie patomechanizmu rozwoju, jak i skutecznych opcji terapeutycznych tego nowotworu. W związku z tym schematy postępowania u mężczyzn najczęściej koncentrują się na wytycznych dotyczących raka piersi u kobiet. Przeprowadzone do tej pory doświadczenia uwiarykowały pewne różnice w rozwoju raka piersi u obu płci nie tylko na poziomie molekularnym, lecz także komórkowym. Uwzględnienie niespójności obejmujących odrębność szlaków regulacji hormonalnej oraz udział poszczególnych genów w ewolucji nowotworu jest kluczem do doboru spersonalizowanej, potencjalnie najskuteczniejszej terapii, a poznanie ich dokładnych zależności może przyczynić się do opracowania nowych generacji leków. W niniejszej pracy zostaną omówione obecnie stosowane metody leczenia raka piersi u mężczyzn oraz omówione perspektywy w zakresie nowatorskich opcji terapeutycznych.

**Słowa kluczowe:** rak piersi u mężczyzn, rak piersi, leczenie raka piersi

**Abstract:** Breast cancer in men represents a group of malignancies with a very low incidence rate, which also translates to a negligible percentage of deaths. The statistically small number of patients with male breast cancer (MBC) directly impacts the limited pool of research on the pathomechanism of its development and effective therapeutic options for this cancer. Consequently, treatment protocols for MBC often focus on guidelines pertaining to breast cancer in women. Studies conducted so far have revealed certain differences in the development of breast cancer in both sexes, not only at the molecular level but also at the cellular

level. Considering the discrepancies involving distinct hormonal regulation pathways and the involvement of specific genes in the evolution of MBC is key to selecting a personalized, potentially most effective therapy. Understanding their exact relationships may contribute to the development of new generations of drugs. This paper will discuss the currently used methods of combating breast cancer in men and the prospects for patenting innovative treatment options.

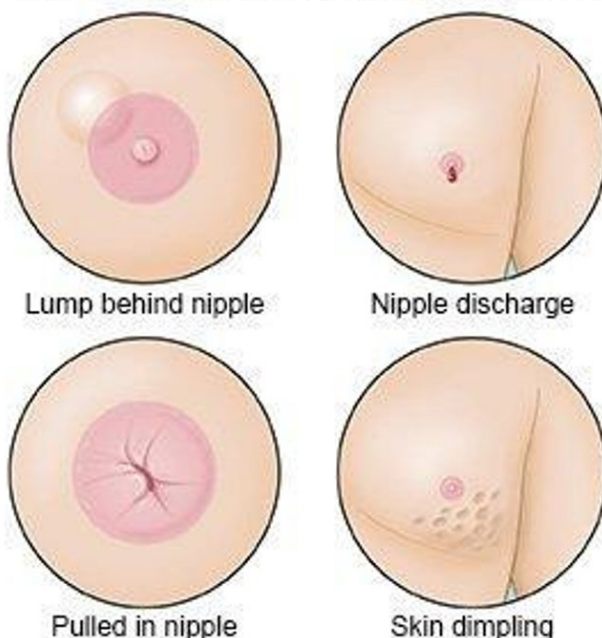
**Keywords:** male breast cancer, breast cancer, breast cancer treatment

## WSTĘP

Rak piersi u mężczyzn (*ang. male breast cancer, MBC*) to zjawisko niezwykle rzadkie, gdyż stanowiące mniej niż 1% wszystkich przypadków raka piersi. Pod wieloma względami przypomina on raka piersi u kobiet, jednak można wskazać istotne różnice opisując tę jednostkę chorobową z podziałem na płcie [1,2]. Rak piersi u mężczyzn zwykle rozwija się i jest rozpoznawany w starszym wieku niż w przypadku kobiet (mediana wynosi odpowiednio 68 lat w porównaniu do 62 lat) [3,4]. Diagnoza MBC następuje często w późniejszym stadium choroby, co znacząco wpływa na rokowanie pacjenta. W krajach rozwiniętych, u mężczyzn, około połowa nowych rozpoznań to choroba regionalna lub przerzutowa [5,6]. Za główną przyczynę zwlekania z diagnostyką w kierunku raka piersi uważa się brak świadomości istnienia takiego nowotworu u mężczyzn oraz ignorowanie czynników ryzyka czy objawów MBC [7]. W kontekście histologicznym, najczęstszym typem raka piersi u mężczyzn jest rak przewodowy stopnia drugiego bez specjalnego typu. Typ luminalny A to zdecydowanie najczęstszy podtyp MBC, podobny do tego u kobiet po menopauzie. Rak piersi typu luminalnego B występuje rzadziej i stanowi podgrupę nowotworów ER-dodatnich o wysoce złośliwym fenotypie. Nowotwory potrójnie ujemne są u mężczyzn bardzo rzadkim zjawiskiem [2]. Kolejną cechą charakteryzującą MBC to częstsze występowanie w związku z mutacją BRCA2 niż BRCA1. Nosiciele wymienionej mutacji mają 80 razy wyższe ryzyko zachorowania w porównaniu z populacją ogólną [1,8]. Innymi ważnymi czynnikami ryzyka rozwoju MBC są: wysokie stężenia estrogenów, niskie stężenia testosteronu, schorzenia jąder, otyłość, zespół Klinefeltera, narażenia na promieniowanie, czy dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka piersi [9]. Objawy mogące świadczyć o rozwoju raka piersi u mężczyzn to m. in. niebolesny guzek w piersi, marszczenie skóry piersi, wyciek z brodawki sutkowej, powiększone węzły chłonne w okolicy pachowej, czy wciągnięcie brodawki [10]. Proces diagnostyczny u mężczyzn z podejrzeniem MBC opiera się na wywiadzie,

badaniu fizykalnym, badaniach obrazowych (*USG - ang. ultrasonography, CT - ang. computed tomography, MRI - ang. magnetic resonance imaging*, mammografia), biopsjach gruboigłowych, badaniach histopatologicznych [11]. System stopniowania (*ang. staging*) używany do oceny raka piersi u mężczyzn jest taki sam jak stosowany w przypadku raka piersi u kobiet. Natomiast śmiertelność z powodu raka piersi jest istotnie wyższa u mężczyzn, zwłaszcza we wczesnym stadium choroby oraz w przypadku podtypu HR+, w porównaniu do kobiet. Ze względu na rzadkość występowania opisywanej choroby nowotworowej, wciąż brakuje badań i procedur dotyczących leczenia MBC. Zdecydowana większość strategii terapeutycznych jest zapożyczona z wytycznych ustalonych dla kobiet. Schemat leczenia raka piersi u mężczyzn we wczesnym stadium choroby obejmuje zasadniczo 4 metody: leczenie operacyjne, radioterapię, chemioterapię oraz terapię hormonalną.

### Male Breast Cancer Signs and Symptoms



Rycina 1. Objawy raka piersi u mężczyzn (górny lewy róg: guzek za brodawką sutkową, górny prawy róg: wyciek z brodawki sutkowej, dolny lewy róg: wciągnięcie brodawki sutkowej, dolny prawy róg: marszczenie skóry piersi) [Źródło: <https://www.drugs.com/cg/breast-cancer-in-men.html>]

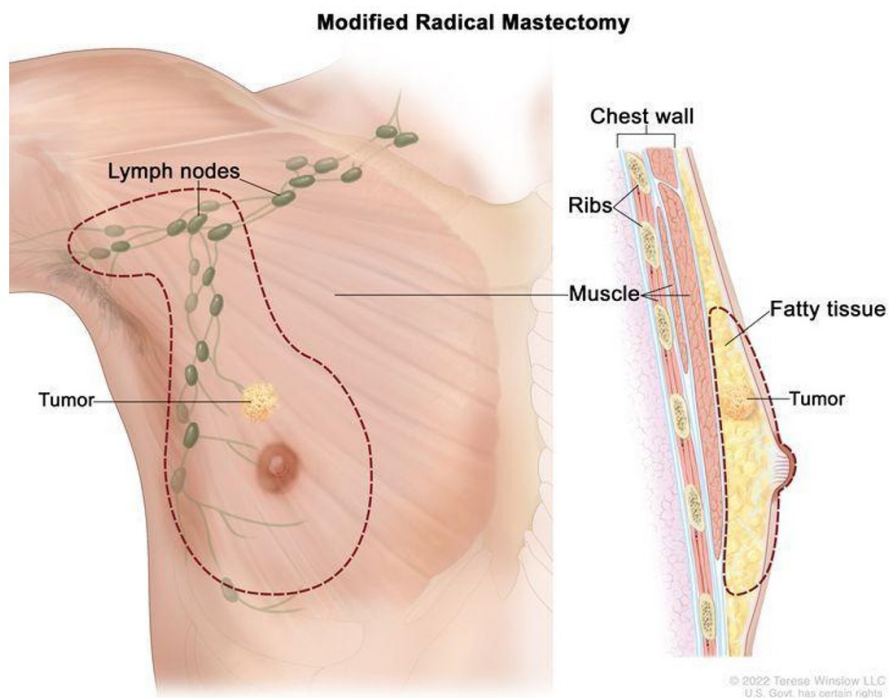
W przypadku zabiegów chirurgicznych zwykle wybiera się leczenie za pomocą zmodyfikowanej radykalnej mastektomii z wycięciem węzłów chłonnych

pachowych lub biopsją węzła wartowniczego [12,13]. Z powodu późniejszego niż u kobiet rozpoznania MBC, mężczyźni częściej przechodzą mastektomię i otrzymują adjuwantową radioterapię [14]. U pacjentów z przerzutami odległymi, leczeniem pierwszego rzutu będzie terapia hormonalna. Jest to podyktowane faktem, iż MBC jest praktycznie zawsze dodatni dla receptora estrogenowego (ER+) [15]. Stosuje się również kombinacje terapii hormonalnej i leków celowanych, takich jak inhibitory mTOR i CDK. Schematy chemioterapii u mężczyzn z przerzutowym rakiem piersi bazują głównie na takich samych wytycznych, jak w przypadku płci przeciwnej. MBC to choroba rzadka i często pomijana. Zrozumienie biologii, genetyki i różnic między poszczególnymi płciami ewoluuje, ale nadal można mówić o dużych brakach w wiedzy na temat tej choroby. Przyszłością terapii MBC mogą okazać się inhibitory PARP (*ang. poly-ADP-ribose polymerase*) czy leki ukierunkowane na AR (*ang. androgen receptor*) [16, 17].

## LECZENIE CHIRURGICZNE

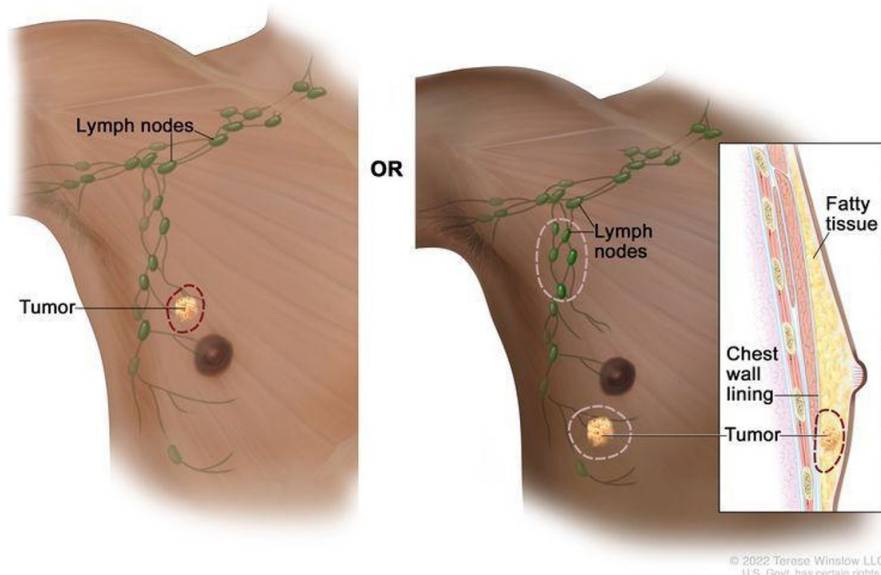
Elementem strategii terapeutycznej u większości mężczyzn z rakiem piersi jest zabieg chirurgiczny. Można wyróżnić kilka rodzajów operacji piersi, które wykonuje się w różnych celach. Takim celem może być usunięcie jak największej części guza (mastektomia, operacja oszczędzająca piersi), biopsja węzła wartowniczego, wycięcie węzłów chłonnych pachowych, czy w zaawansowanych stadiach nowotworu - łagodzenie objawów choroby [18]. Jeśli mowa o chirurgicznym usuwaniu guza, w MBC wykorzystuje się w tym celu dwa główne typy zabiegów: mastektomię oraz operację oszczędzającą pierś (*ang. breast conserving surgery, BCS*). W przypadku pierwszej z wymienionych operacji, chirurg usuwa całą pierś, w tym całą tkankę gruczołową piersi, a w razie potrzeby także pobliskie tkanki. Mastektomia prosta lub całkowita polega na usunięciu całej piersi wraz z brodawką sutkową, ale zachowaniu węzłów chłonnych pachowych i tkanki mięśniowej leżącej poniżej piersi. Zmodyfikowana radykalna mastektomia jest natomiast rozszerzona o usunięcie węzłów chłonnych pachowych. Ostatnim podtypem omawianego zabiegu jest radykalna mastektomia, gdzie oprócz wcześniej wspomnianych struktur wycina się powięź pokrywającą mięsień piersiowy większy oraz mięsień piersiowy mniejszy [19-22]. Kolejnym opisywanym rodzajem operacji jest BCS; również nazywany częściową lub segmentalną mastektomią, czy też lumpektomią. W tym przypadku usuwany jest jedynie fragment zawierający nowotwór oraz margines otaczających go zdrowych tkanek. To, w jakim stopniu pierś zostanie usunięta zależy m. in. od wielkości i lokalizacji guza. BCS jest

bardziej charakterystyczna dla kobiet, którym zależy na efekcie kosmetycznym i mniejszej inwazyjności zabiegu. Po przeprowadzeniu BCS zazwyczaj wymagane jest uzupełniające leczenie w postaci radioterapii [23]. Obecnie, większość mężczyzn cierpiących z powodu raka piersi przechodzi zmodyfikowaną radykalną mastektomię. Przyjęto również, że dla większości pacjentów płci męskiej efekt kosmetyczny po mastektomii nie stanowi problemu estetycznego [23]. Innym czynnikiem decydującym o wyborze mastektomii u chorych onkologicznie mężczyzn jest miejsce położenia większości guzów piersi w MBC. Częstokroć bowiem znajduje się on za brodawką sutkową i rozprzestrzenia się do brodawki, a to wymaga bardziej rozległej operacji - w tym wypadku mastektomii. Istnieją jednak nowe badania wskazujące na dużą skuteczność i bezpieczeństwo operacji oszczędzającej piersz, szczególnie w połączeniu z radioterapią adjuwantową [24, 25].



Rycina 2. Zmodyfikowana radykalna mastektomia u mężczyzny. Cała pierś oraz większość węzłów chłonnych pachowych jest usuwanych [Źródło: <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/male-breast-treatment-pdq>]

### Breast-conserving Surgery



Rycina 3. Operacja oszczędzająca pierś (BCS) u mężczyzny. Guz oraz część otaczającej go zdrowej tkanki są usuwane, ale sama pierś pozostaje. Niektóre węzły chłonne pod pachą mogą zostać usunięte [Źródło: <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/male-breast-treatment-pdq>]

## RADIOTERAPIA POOPERACYJNA

Leczenie wszystkich chorych poddanych zabiegowi oszczędzającemu pierś powinno zostać uzupełnione pooperacyjną radioterapią, która istotnie niweluje ryzyko wznowy miejscowej [26]. Skuteczność adiuwantowej radioterapii została potwierdzona wynikami wielu dotychczas przeprowadzonych badań. Rezultaty doświadczeń obejmujących małą grupę chorych wykazały wysoki odsetek 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu (*ang. Progression Free Survival, PFS*). Byli to kolejno: Ober i wsp. (85%), Zabel i wsp. (96%) oraz Stranzl i wps. (84%) [27-29]. Badania wykonane na znacznie większej grupie, wynoszącej 1933 pacjentów zdiagnozowanych od 1998 do 2013 roku, opisały również dłuższą przeżywalność, zwłaszcza u tych, u których została wykonana zmodyfikowana radykalna mastektomia [30]. Kolejnym obszernym doświadczeniem stała się analiza Narodowego Rejestru Nowotworów obejmująca 10873 chorych w stadium I-III MBC. Uwiidoczniała korzystny wpływ radioterapii uzupełniającej w stadium I objawiający

się wydłużeniem przeżywalności w tej grupie. Ponadto zobrazowała lepsze rokowanie w porównaniu z grupą kobiet cierpiących na FBC (*ang. Female Breast Cancer*), również w stadium I [31,32]. Ze względu na mniejszą objętość piersi w stosunku do kobiet, co koreluje z szybszym przerzutowaniem do węzła wartowniczego, większość mężczyzn z MBC kierowanych jest do radioterapii uzupełniającej. Cechami kwalifikującymi do terapii są: wycięcie guza z wąskim marginesem chirurgicznym, obecność komórek nowotworowych w węzłach chłonnych oraz lokalizacja guza w okolicy zabrodawkowej lub charakter naciekający mięśnie [26]. W związku z powyższym, przedstawiciele Europejskiego Instytutu Onkologii rekomendują agresywne napromienianie uzupełniające każdego MBC o wielkości większej niż 1 cm lub w przypadku pacjentów z obecnymi zmianami w węzłach chłonnych. Grupą wysokiego ryzyka powikłań radioterapii stanowią pacjenci obciążeni kardio- i pulmonologicznie [33].

## CHEMIOTERAPIA

Wysoką skuteczność chemioterapii stosowanej w MBC warunkują młody wiek oraz guzy receptorowo-ujemne. Najczęstszą grupą chorych dotkniętych tym rozpoznaniem są pacjenci w zaawansowanym wieku oraz posiadających guzy z wysoką ekspresją receptorów estrogenowych. Pacjenci obciążeni chorobami współistniejącymi narażeni są na podwyższone ryzyko powikłań po chemioterapii a receptory hormonalnie czynne predysponują do niewrażliwości na leczenie [34]. Cytostatyki uzupełniające leczenie radykalne podawane są także osobom chemiowrażliwym (młodym, ER-ujemnym), u których doszło do zajęcia lokalnych węzłów chłonnych. Preferowanym schematem jest połączenie cyklofosfamidu, metotreksatu oraz 5-fluorouracylu (CMF). Praktykuje się również podawanie schematów zawierających antracykliny (np. dokсорubicyna). Wdrożenie uogólnionego leczenia uzupełniającego znacznie zmniejszyło prawdopodobieństwo odległych nawrotów, szczególnie dla pacjentów poniżej 55 roku życia [35].

## LECZENIE HORMONALNE

Terapia hormonalna raka piersi znajduje zastosowanie u pacjentów z dodatnią ekspresją ER na powierzchni ponad 1% komórek nowotworowych. Wdrożenie spersonalizowanego leczenia wymaga także oznaczenia domniemanego odsetka komórek wyrażających receptory estrogenowe na swojej błonie. Postaci raka piersi z niską liczbą komórek hormonalnie czynnych (ER 1-9%) odznaczają się

przebiegiem charakterystycznym dla wariantów hormononiezależnych, dlatego przeważnie włączana jest dodatkowo chemioterapia uzupełniająca [36]. W hormonoterapii znajdują zastosowanie takie leki jak: tamoksyfen (kompetycyjny antagonist receptorów estrogenowych), niesteroidowe inhibitory aromatazy (IA)- anastrozol i letrozol, steroidowy IA- eksemestan oraz analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) - goserelina, leuprorelina i tryptorelina [37]. Niemal powszechna ekspresja ER w MBC rzutuje na szerokie zastosowanie substancji oddziałujących na sygnalizację estrogenową. Zalecenia dotyczące tamoksyfenu uwzględniają jego 5-letnią podaż z możliwością wydłużenia terapii do 10 lat [38]. Istotne znaczenie terapeutyczne wspomnianego leku potwierdza niemieckie badanie, w którym rozpatrzono wpływ tamoksyfenu na przebieg ER-dodatniego MBC w gronie 448 chorych. Ukazane po ok. 39 miesiącach obserwacji rezultaty obrazują zauważalnie wyższy wskaźnik zgonów oraz krótszy PFS wśród pacjentów, którym nie podano adjuwantowego tamoksyfenu (22%) w porównaniu do grupy z włączonym leczeniem hormonalnym (14%). Na podstawie omawianego eksperymentu oszacowano, iż tamoksyfen zmniejszał ryzyko nawrotu o 68%. Określono również najczęstsze miejsca przerzutów odległych, którym okazały się być kości [39].

Przewodnia funkcja inhibitorów aromatazy polega na hamowaniu przekształcania androgenów nadnerczowych do estrogenów (estron i estradiol). Dotychczas przeprowadzone badania na temat korzyści stosowania IA w MBC przedstawiały niespójne wyniki, czego skutkiem jest zmniejszenie znaczenia w praktyce klinicznej. Aktualnie rekomendowane są wyłącznie dla pacjentów z nawracającymi zmianami przerzutowymi. Doświadczenie opisane przez Giordano i wsp. sugeruje niedostateczną skuteczność anastrozolu [38]. Z kolei Zagouri i wsp. ilustrują połączenie IA z analogami GnRH jako bezpieczne i efektywne w terapii MBC ER+ [40].

## PERSPEKTYWY

Geny odpowiedzialne za naprawę uszkodzeń DNA (DDR), w szczególności BRCA2, ulegają częstym mutacjom lub nadmiernej ekspresji w MBC. W związku z tym, terapie celowane w rodzinę białek poli-ADP-rybozopolimerazy (PARP) mogą przynieść korzyści terapeutyczne i zasługują na dalsze badania. Szczególnie PARP1 jako przedmiot większości badań onkologicznych, jest zaangażowany w 80% do 90% naprawianego DNA poprzez szlak wycinający pary zasad (BER) [41, 42]. Zahamowanie aktywności PARP skutkuje gromadzeniem



jednonicowych pęknięć DNA, które są przekształcane w dwuniciowe podczas replikacji DNA [43]. Ponieważ mutacja BRCA2 skutkuje niezdolnością do naprawy dwuniciowych pęknięć (DSB) za pomocą dokładnej homologicznej rekombinacji, DSB są naprawiane przez bardziej błędny szlak niehomologicznego łączenia końców, co przyspiesza niestabilność genomową, prowadząc do śmierci komórek nowotworowych [44]. Dysponujemy ograniczoną wiedzą na temat aspektów działania PARP1 w MBC. Natomiast inhibitory PARP okazały się skuteczne w innych nowotworach mężczyźni z mutacjami BRCA, w tym w raku prostaty. Wyniki badania TOPARP-A (*ang. Trial of PARP Inhibition in Prostate Cancer*) dowiodły, że 88% pacjentów z mutacją w szlaku DDR odpowiedziało na inhibitor PARP, olaparib [45]. Dlatego badanie inhibitorów PARP w przypadku raka piersi u mężczyźni z deficytem DDR powinno być rozważone.

Przeprowadzone w niedalekiej przeszłości badania wykazały zauważalne znaczenie prognostyczne receptora androgenowego (*ang. Androgen Receptor, AR*) w terapii ER+ MBC. Dokonane odkrycie dodatkowo pobudziło naukowców do wszczęcia badań pogłębiających poznanie dokładnej roli AR w patogenezie MBC i wykorzystaniu go jako potencjalny cel terapii [46,47,48]. Jak dotąd terapie celowane w AR były stosowane w kontekście leczenia opornego na kastrację raka prostaty (*ang. Castration Resistant Prostate Cancer, CRPC*). Utworzona przez Imamurę i Sadara lista aktualnych strategii anti-AR zawiera kilka substancji rozpatrywanych jako kandydatów do leczenia raka piersi u mężczyźni z dodatnią ekspresją receptorów estrogenowych. Dotychczas poddano analizie wpływ 3 związków wykorzystywanych w leczeniu CRPC na raka piersi u kobiet. Należą do nich: bikalutamid (konkurencyjny inhibitor wiązania AR), enzalutamid (konkurencyjny inhibitor wiązania i sygnalizacji AR) oraz sewiteronel (inhibitor CYP17 i AR) [49].

Badanie II fazy bikalutamidu dotyczące odpowiedzi na podawany lek wśród pacjentek z przerzutami potrójnie ujemnego raka piersi (*ang. Triple-Negative Breast Cancer, TNBC*) AR+ uwidocznilo stabilizację choroby w okresie przynajmniej 6 miesięcy u 5/26 badanych. Obliczony na tej podstawie wskaźnik korzyści klinicznej (*ang. Clinical Benefit Rate, CBR*) definiowany jako odsetek pacjentów, u których stwierdzono pełną odpowiedź, częściową odpowiedź lub stabilizację choroby wyniósł 19%, natomiast średnie PFS oszacowano na 12 tygodni. Udowodniono także dobrą tolerancję bikalutamidu u badanych kobiet [50].

Aktywność enzalutamidu testowano na chorych AR+ TNBC oraz AR+/ER+ BC. Pacjenci ze stwierdzonymi przerzutami AR+ TNBC w wyniku zastosowania u nich inhibitora AR uzyskali BCR na poziomie 35% po 16 tygodniach

i medianą PFS wynoszącą 14 tygodni z porównywalnie dobrą tolerancją [51,52]. Przeprowadzono również randomizowane, kontrolowane placebo badanie fazy 2 mające na celu ocenę exemestanu z enzalutamidem lub bez niego u 247 pacjentów z HR+/HER2- rakiem piersi u mężczyzn. Badanie osiągnęło swój główny punkt końcowy, poprawiając medianę PFS dzięki dodaniu enzalutamidu do exemestanu w określonej grupie pacjentów, u których test na biomarker predykcyjny opracowany równoległe dał wynik pozytywny [53].

Seviteronel, niesteroidowy inhibitor CYP17A1 i AR, znajduje się obecnie w II fazie badań klinicznych nad zaawansowanym rakiem prostaty i rakiem piersi. W przeciwieństwie do bicalutamidu czy enzalutamidu, seviteronel został specjalnie zbadany w kontekście raka piersi u mężczyzn [49]. W 2016 roku seviteronel otrzymał oznaczenie fast-track dla leczenia opornego na kastrację raka prostaty (CRPC) [54], a w 2017 roku dla raka piersi u mężczyzn i kobiet [55]. Pełne wyniki początkowych badań fazy II nad seviteronelem w kontekście raka piersi i CRPC nie są jeszcze dostępne. Niemniej jednak, wstępne dane z badania fazy II dotyczącego raka piersi wskazują, że korzyści kliniczne w fazie I były na tyle obiecujące, że uzasadniły kontynuację rekrutacji do fazy II, zarówno dla kobiet z ER+ rakiem piersi, jak i kobiet z TNBC [56], a także dla mężczyzn z rakiem piersi.

## PODSUMOWANIE

Rak piersi u mężczyzn to choroba rzadka, która stanowi duże wyzwanie nie tylko dla pacjenta, ale również dla świata medycznego. Przez to, że od zawsze była to jednostka chorobowa bezpośrednio utożsamiana z kobietami, nie skupiano się na badaniach klinicznych nad MBC i konstruowaniu schematów terapeutycznych nastawionych na płeć męską. Akcje społeczne na rzecz zwiększenia świadomości na temat badań przesiewowych, objawów, diagnostyki oraz leczenia raka piersi również są skierowane do kobiet, u których rak piersi jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem [57]. Lepsza edukacja mężczyzn i uświadamianie o tym, że “kobieca” choroba może również ich dotknąć mogłaby wywrzeć pozytywny wpływ na rokowanie pacjentów. Zachowanie czujności onkologicznej i odpowiednio wczesna diagnoza znacząco poszerza wachlarz metod leczenia opisywanego nowotworu złośliwego. Jak wspomniano powyżej, istnieje kilka kierunków, które można obrać w celu terapii MBC. Leczenie operacyjne to nadal bardzo często wybierana metoda, która w uzupełnieniu z radioterapią pooperacyjną może przynieść efekty nawet bardziej zadowalające niż u FBC. Wybór chemioterapii jako skutecznej metody w leczeniu MBC wymaga od pacjenta odpowiedniego

wieku i receptorowo-ujemnego guza, co w wielu przypadkach może być warunkiem nie do spełnienia. Alternatywę może stanowić terapia hormonalna, która ze względu na dodatnie dla większości mężczyzn receptory estrogenowe pozwala na uzyskanie satysfakcjonujących rezultatów. Mimo rzadkości występowania i częstego zaniedbywania problemu raka piersi u mężczyzn, rosnąca wiedza na temat tej choroby oraz wyraźnych różnic biologicznych między płciami umożliwia rozwój zindywidualizowanych metod leczenia dostosowanych do mężczyzn. Skuteczne leczenie pacjentów z MBC pozostaje wyzwaniem z wieloma niewiadomymi, na które znalezienie odpowiedzi będzie wymagało jeszcze wielu badań. Zrozumienie mutacji germinalnych, takich jak BRCA2, które występują częściej w MBC, może pomóc w odnalezieniu nowych opcji leczenia, takich jak inhibitory PARP. Ponadto, biorąc pod uwagę niemal powszechną ekspresję receptora androgenowego w guzach raka piersi u mężczyzn oraz ich stosunkowo łagodny profil bezpieczeństwa, środki ukierunkowane na AR mogą okazać się korzystne jako opcja leczenia.

## REFERENCJE

- [1] Fox S, Speirs V, Shaaban AM. Male breast cancer: an update. *Virchows Arch.* 2022;480(1):85-93. doi:10.1007/s00428-021-03190-7
- [2] Shaaban AM. Pathology of the male breast. *Diagnostic Histopathology.* 2019;25(4):138-142. doi:10.1016/j.mpdhp.2019.01.004
- [3] Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL et al (2017) SEER cancer statistics review, 1975–2014. 2017, National Cancer Institute: Bethesda, MD
- [4] Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol.* 2018;29(2):405-417. doi:10.1093/annonc/mdx651
- [5] Seer\*Explorer. SEER\*Explorer Application. Accessed May 23, 2024. [https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=55&data\\_type=1&graph\\_type=2&compareBy=sex&chk\\_sex\\_2=2&rate\\_type=2&race=1&age\\_range=1&stage=101&advopt\\_precision=1&advopt\\_show\\_ci=on&hdn\\_view=0&advopt\\_show\\_apc=on&advopt\\_display=2#resultsRegion0](https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=55&data_type=1&graph_type=2&compareBy=sex&chk_sex_2=2&rate_type=2&race=1&age_range=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=2#resultsRegion0).

- [6] Masci G, Caruso M, Caruso F, et al. Clinicopathological and Immunohistochemical Characteristics in Male Breast Cancer: A Retrospective Case Series. *Oncologist*. 2015;20(6):586-592. doi:10.1634/theoncologist.2014-0243
- [7] Abdelwahab Yousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Semin Oncol*. 2017;44(4):267-272. doi:10.1053/j.seminoncol.2017.11.002
- [8] Pritzlaff M, Summerour P, McFarland R, et al. Male breast cancer in a multi-gene panel testing cohort: insights and unexpected results. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;161(3):575-586. doi:10.1007/s10549-016-4085-4
- [9] Brinton LA, Carreon JD, Gierach GL, McGlynn KA, Gridley G. Etiologic factors for male breast cancer in the U.S. Veterans Affairs medical care system database. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(1):185-192. doi:10.1007/s10549-009-0379-0
- [10] Lin AP, Huang TW, Tam KW. Treatment of male breast cancer: meta-analysis of real-world evidence. *Br J Surg*. 2021;108(9):1034-1042. doi:10.1093/bjs/znab279
- [11] Bhardwaj PV, Gupta S, Elyash A, Teplinsky E. Male Breast Cancer: a Review on Diagnosis, Treatment, and Survivorship. *Curr Oncol Rep*. 2024;26(1):34-45. doi:10.1007/s11912-023-01489-z
- [12] Khan NAJ, Tirona M. An updated review of epidemiology, risk factors, and management of male breast cancer. *Med Oncol*. 2021;38(4):39. Published 2021 Mar 15. doi:10.1007/s12032-021-01486-x
- [13] Kiluk JV, Lee MC, Park CK, et al. Male breast cancer: management and follow-up recommendations. *Breast J*. 2011;17(5):503-509. doi:10.1111/j.1524-4741.2011.01148.x
- [14] Rudlowski C. Male Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2008;3(3):183-189. doi:10.1159/000136825
- [15] Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3) [published correction appears in *Ann Oncol*. 2017 Dec 1;28(12):3111]. *Ann Oncol*. 2017;28(1):16-33. doi:10.1093/annonc/mdw544

- [16] Darkeh MHSE, Azavedo E. Male Breast Cancer Clinical Features, Risk Factors, and Current Diagnostic and Therapeutic Approaches. *IJCM*. 2014;05(17):1068-1086. doi:10.4236/ijcm.2014.517138
- [17] Kim Y, Kim A, Sharip A, et al. Reverse the Resistance to PARP Inhibitors. *Int J Biol Sci*. 2017;13(2):198-208. Published 2017 Feb 17. doi:10.7150/ijbs.17240
- [18] Khan SA, Eladoumikdachi F. Optimal surgical treatment of breast cancer: implications for local control and survival. *J Surg Oncol*. 2010;101(8):677-686. doi:10.1002/jso.21502
- [19] Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002;347(8):567-575. doi:10.1056/NEJMoa020128
- [20] Plesca M, Bordea C, El Houcheimi B, Ichim E, Blidaru A. Evolution of radical mastectomy for breast cancer. *J Med Life*. 2016;9(2):183-186.
- [21] Mohite PP, Kanase SB. Effectiveness of Scapular Strengthening Exercises on Shoulder Dysfunction for Pain and Functional Disability after Modified Radical Mastectomy: A Controlled Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023;24(6):2099-2104. Published 2023 Jun 1. doi:10.31557/APJCP.2023.24.6.2099
- [22] NCI Dictionary of Cancer Terms. Cancer.gov. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/total-mastectomy>
- [23] Breast cancer treatment. Cancer.gov. Published February 26, 2024. <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatment-pdq>
- [24] Zhou FF, Xia LP, Guo GF, et al. Changes in therapeutic strategies in Chinese male patients with breast cancer: 40 years of experience in a single institute. *Breast*. 2010;19(6):450-455. doi:10.1016/j.breast.2010.04.007
- [25] Bakalov V, Jayakrishnan TT, Abel S, Hilton C, Rusia B, Wegner RE. The use of adjuvant radiation therapy in male breast cancer and its impact on outcomes. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;27:100359. doi:10.1016/j.ctarc.2021.100359
- [26] Pietrzyński Ł, Rajchel M, Pietrzyńska T. Treatment of male breast cancer – case report. *Medycyna Paliatywna/Palliative Medicine*. 2017;9(3):176-180.

- [27] Ober A, Bese N, Okkan S. Postoperative radiotherapy in male breast cancer. *Radiother Oncol.* 2002;64:130
- [28] Zabel A, Milker-Zabel S, Zuna I, Wannemacher M, Debus J. External beam radiotherapy in the treatment of male breast carcinoma: patterns of failure in a single institute experience. *Tumori.* 2005;91(2):151-155. doi:10.1177/030089160509100209
- [29] Stranzl H, Mayer R, Quehenberger F, et al. Adjuvant radiotherapy in male breast cancer. *Radiother Oncol.* 1999;53(1):29-35. doi:10.1016/S0167-8140(99)00122-x
- [30] Abrams MJ, Koffer PP, Wazer DE, Hepel JT. Postmastectomy Radiation Therapy Is Associated With Improved Survival in Node-Positive Male Breast Cancer: A Population Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(2):384-391. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.02.007
- [31] Yadav S, Karam D, Bin Riaz I, et al. Male breast cancer in the United States: Treatment patterns and prognostic factors in the 21st century. *Cancer.* 2020;126(1):26-36. doi:10.1002/cncr.32472
- [32] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-1716. doi:10.1016/S0140-6736(11)61629-2
- [33] Jardel P, Vignot S, Cutuli B, et al. Should Adjuvant Radiation Therapy Be Systematically Proposed for Male Breast Cancer? A Systematic Review. *Anticancer Res.* 2018;38(1):23-31. doi:10.21873/anticancer.12187
- [34] Horzela, B. (2011). Leczenie raka piersi u mężczyzn. *Przegląd Urologiczny*, 70.
- [35] Radecka, B., Czartoryska-Arłukowicz, B., Streb, J., & Litwiniuk, M. (2017). Adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer patients — daily clinical practice in selected cancer centres in Poland. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 67(2), 96–102. <https://doi.org/10.5603/njo.2017.0015>
- [36] Yi M, Huo L, Koenig KB, et al. Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients. *Ann Oncol.* 2014;25(5):1004-1011. doi:10.1093/annonc/mdu053

- [37] Jassem, J., & Krzakowski, M. (2020). Rak piersi. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 6(5).
- [38] AlFehaid M. Rak piersi u mężczyzn (MBC) – przegląd literatury. *Pol Przegl Chir.* (2023);95(6):24-30. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0016.3174>.
- [39] Eggemann H, Brucker C, Schrauder M, et al. Survival benefit of tamoxifen in male breast cancer: prospective cohort analysis. *Br J Cancer.* 2020;123(1):33-37. doi:10.1038/s41416-020-0857-z
- [40] Zagouri F, Sergentanis TN, Koutoulidis V, et al. Aromatase inhibitors with or without gonadotropin-releasing hormone analogue in metastatic male breast cancer: a case series. *Br J Cancer.* 2013;108(11):2259-2263. doi:10.1038/bjc.2013.255
- [41] Papa A, Caruso D, Strudel M, Tomao S, Tomao F. Update on Poly-ADP-ribose polymerase inhibition for ovarian cancer treatment. *J Transl Med.* 2016;14:267. Published 2016 Sep 15. doi:10.1186/s12967-016-1027-1
- [42] Stepnik M, Spryszynska S, Gorzkiewicz A, Ferlińska M. Cytotoxicity of anticancer drugs and PJ-34 (poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1) inhibitor) on HL-60 and Jurkat cells. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(3):379-385. doi:10.17219/acem/60848
- [43] Kim Y, Kim A, Sharip A, et al. Reverse the Resistance to PARP Inhibitors. *Int J Biol Sci.* 2017;13(2):198-208. Published 2017 Feb 17. doi:10.7150/ijbs.17240
- [44] del Rivero J, Kohn EC. PARP Inhibitors: The Cornerstone of DNA Repair-Targeted Therapies. *Oncology (Williston Park).* 2017;31(4):265-273.
- [45] Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1697-1708. doi:10.1056/NEJMoa1506859
- [46] Severson TM, Zwart W. A review of estrogen receptor/androgen receptor genomics in male breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(3):R27-R34. doi:10.1530/ERC-16-0225
- [47] Christenson JL, Trepel JB, Ali HY, et al. Harnessing a Different Dependency: How to Identify and Target Androgen Receptor-Positive Versus Quadruple-Negative Breast Cancer. *Horm Cancer.* 2018;9(2):82-94. doi:10.1007/s12672-017-0314-5

- [48] Humphries MP, Sundara Rajan S, Honarpisheh H, et al. Characterisation of male breast cancer: a descriptive biomarker study from a large patient series. *Sci Rep.* 2017;7:45293. Published 2017 Mar 28. doi:10.1038/srep45293
- [49] Imamura Y, Sadar MD. Androgen receptor targeted therapies in castration-resistant prostate cancer: Bench to clinic. *Int J Urol.* 2016;23(8):654-665. doi:10.1111/iju.13137
- [50] Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(19):5505-5512. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3327
- [51] Cochrane DR, Bernales S, Jacobsen BM, et al. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res.* 2014;16(1):R7. Published 2014 Jan 22. doi:10.1186/bcr3599
- [52] Rahim B, O'Regan R. AR Signaling in Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2017;9(3):21. Published 2017 Feb 24. doi:10.3390/cancers9030021
- [53] Krop I, Abramson V, Colleoni M, et al. A Randomized Placebo Controlled Phase II Trial Evaluating Exemestane with or without Enzalutamide in Patients with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(23):6149-6157. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-1693
- [54] FDA grants fast-track status for Innocrin's seviteronel to treat metastatic CRPC - Pharmaceutical Technology. *Pharmaceutical Technology.* Dostęp 28.05.2024. <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/newsfda-grants-fast-track-status-innocrins-seviteronel-treat-metastatic-crpc-4770025/?cf-view&cf-closed>
- [55] Innocrin pharmaceuticals appoints fred eshelman, pharmd as CEO and is granted fast track designation by FDA for seviteronel treatment of women with triple-negative breast cancer and women or men with estrogen receptor-positive breast cancer. Dostęp 28.05.2024. <https://www.businesswire.com/news/home/20170406005106/en/Innocrin-Pharmaceuticals-Appoints-Fred-Eshelman-PharmD-as-CEO-and-is-Granted-Fast-Track-Designation-by-FDA-for-Seviteronel-Treatment-of-Women-with-Triple-negative-Breast-Cancer-and-Women-or-Men-with-Estrogen-Receptor-positive-Breast-Cancer>



- [56] Bardia A, Gucalp A, DaCosta N, et al. Phase 1 study of seviteronel, a selective CYP17 lyase and androgen receptor inhibitor, in women with estrogen receptor-positive or triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;171(1):111-120. doi:10.1007/s10549-018-4813-z
- [57] 3 najczęstsze nowotwory kobiet. *Pacjent.* Dostęp 28.05.2024. <https://pacjent.gov.pl/aktualnosc/3-najczestsze-nowotwory-kobiet>

# ROLA TRANSFERU MIKROFLORY MATKI W KSZTAŁTOWANIU MIKROBIOMU JELITOWEGO I ZDROWIU DZIECKA

Oliwia Wydmańska<sup>1</sup>, Kinga Kwiatkowska<sup>1</sup>, Jakub Staniszewski<sup>1</sup>,  
Aleksandra Wocław<sup>1</sup>, Adam Mitrega<sup>2</sup>, Michał Bielówka<sup>2</sup>

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,  
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe Analiz Komputerowych i Sztucznej Inteligencji  
przy Katedrze Radiologii i Medycyny Nuklearnej  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

**Abstrakt:** Współczesna medycyna coraz bardziej zwraca uwagę na rolę mikrobiomu jelitowego w zdrowiu i rozwoju człowieka. Transfer mikroflory z matki na noworodka podczas porodu oraz pierwszych chwil życia ma kluczowe znaczenie dla kształtowania się mikrobiomu jelitowego dziecka i może mieć długoterminowe konsekwencje dla jego zdrowia. Niniejsza praca przegląda literaturę naukową dotyczącą mechanizmów transferu mikroflory z matki na noworodka, różnic między porodem naturalnym a cesarskim cięciem oraz wpływu sposobu karmienia na mikrobiom jelitowy noworodka. Analizuje również długoterminowe konsekwencje zdrowotne, takie jak wpływ na układ odpornościowy, metabolizm, otyłość oraz choroby alergiczne i autoimmunologiczne. Przegląd badań naukowych oraz analiza literatury umożliwiają podsumowanie kluczowych odkryć oraz wyciągnięcie wniosków dotyczących znaczenia transferu mikroflory dla zdrowia noworodka i jego dalszego życia.

**Słowa kluczowe:** Mikrobiom jelitowy, noworodek, poród, przeszczep mikroflory pochwy, transfer mikroflory

**Abstract:** Contemporary medicine increasingly recognizes the role of the gut microbiome in human health and development. The transfer of maternal flora to the newborn during childbirth and the first moments of life is crucial for shaping the child's gut microbiome and may have long-term consequences for their health. This paper reviews the scientific literature on the mechanisms of microbial flora transfer from mother to newborn, differences between vaginal delivery and cesarean

section, and the influence of feeding methods on the newborn's gut microbiome. It also analyzes long-term health consequences such as impact on the immune system, metabolism, obesity, and allergic and autoimmune diseases. A review of scientific research and literature analysis allows for summarizing key findings and drawing conclusions regarding the significance of flora transfer for the health of the newborn and their future life.

**Keywords:** Childbirth, gut microbiome, microbiota transplantation, newborn, vaginal microbiota transplantation

## WSTĘP

Współczesna medycyna stale poszukuje nowych sposobów poprawy zdrowia i jakości życia ludzi na każdym etapie ich rozwoju. Jednym z obszarów badań jest rola mikrobiomu jelitowego noworodka, jego kształtowanie się w zależności od sposobu transferu mikroflory matki na dziecko podczas porodu i pierwszych chwil życia [1, 2].

Poród naturalny (ang. *vaginal delivery* - VD) i cesarskie cięcie (ang. *cesarean section*-CS) są dwoma fundamentalnie różnymi sposobami przyjścia dziecka na świat, które mają znaczący wpływ na zdrowie zarówno matki, jak i noworodka [3]. Jednym z kluczowych czynników różnicujących te dwa rodzaje porodu jest sposób transferu mikroflory z matki na noworodka. Mikroflora pochwy, bogata w korzystne bakterie, pełni istotną rolę w kształtowaniu mikrobiomu jelitowego noworodka i wpływa na jego dalsze zdrowie [4].

W niniejszej pracy naukowej zostaną przeanalizowane artykuły naukowe dotyczące wpływu różnic w transferze mikroflory z matki na noworodka w zależności od rodzaju porodu i pierwszych chwil życia oraz analiza konsekwencji tych różnic dla kształtowania się mikrobiomu jelitowego noworodka i wpływu na dalsze zdrowie dziecka. Praca ta ma na celu zrozumienie, w jaki sposób różne czynniki, takie jak sposób porodu, karmienie piersią, kontakt skóra do skóry oraz inne aspekty związane z wczesnym życiem, wpływają na początkową kolonizację jelit noworodka. Przez przegląd literatury naukowej oraz analizę aktualnych badań, praca ta dąży do podkreślenia znaczenia wczesnych lat życia dla ustanowienia zdrowego mikrobiomu jelitowego, co może dostarczyć cennych informacji dla praktyk medycznych i strategii zdrowotnych mających na celu wsparcie zdrowego rozwoju dzieci.

## **CO TO JEST MIKROBIOM JELITOWY I JAKĄ ROLEĘ ODGRYWA W ZDROWIU I ROZWOJU CZŁOWIEKA?**

Mikrobiom jelitowy to zbiór mikroorganizmów zamieszkujących przewód pokarmowy człowieka, a przede wszystkim jelita. Odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu zdrowia i równowagi fizjologicznej. Kształtuje się on głównie w okresie prenatalnym, a jego rozwój jest kontynuowany podczas porodu i wczesnych etapów życia dziecka. Składa się on z bilionów bakterii, wirusów, grzybów i archeonów, współistniejących w złożonym ekosystemie. Mikrobiom jelitowy bierze udział w wielu istotnych procesach biologicznych, takich jak trawienie i wchłanianie składników odżywczych, synteza witamin, metabolizm kwasów żółciowych oraz detoksykacja szkodliwych substancji [5].

Jednym z najważniejszych zadań mikrobiomu jelitowego jest modulacja układu odpornościowego. Mikroorganizmy jelitowe wspierają rozwój i dojrzewanie komórek układu odpornościowego, a także pomagają w utrzymaniu równowagi między reakcjami prozapalnymi i przeciwzapalnymi [6]. Dzięki temu mikrobiom jelitowy chroni organizm przed patogenami oraz zapobiega nadmiernym reakcjom immunologicznym, które mogą prowadzić do chorób autoimmunologicznych i alergii [7].

Mikrobiom jelitowy wpływa również na zdrowie metaboliczne. Poprzez swoje interakcje z komórkami gospodarza mikroorganizmy jelitowe regulują procesy metaboliczne, takie jak magazynowanie tłuszczów i produkcja hormonów związanych z apetytem [8]. Zaburzenia w składzie i funkcji mikrobiomu mogą prowadzić do otyłości, insulinooporności oraz innych zaburzeń metabolicznych [9].

W ostatnich latach coraz więcej badań wskazuje na związek między mikrobiomem jelitowym a zdrowiem psychicznym [10, 11]. Oś jelitowo-mózgowa, czyli dwukierunkowa komunikacja między jelitami a mózgiem, wpływa na funkcje neuropsychologiczne i behawioralne. Zmiany w mikrobiomie jelitowym mogą przyczynić się do rozwoju zaburzeń takich jak depresja, lęk czy autyzm [12, 13].

## **JAK RODZAJ PORODU WPŁYWA NA TRANSFER MIKROFLORY Z MATKI NA NOWORODKA?**

Sposób porodu ma istotny wpływ na transfer mikroflory matki na dziecko, co z kolei wpływa na kształtowanie mikrobiomu jelitowego noworodka [14].

Istnieją znaczące różnice w ekspozycji na mikroorganizmy między VD a CS, co może mieć długoterminowe konsekwencje dla zdrowia dziecka [15].

Podczas VD dziecko przechodzi przez kanał rodny, co umożliwia bezpośredni kontakt z mikroflorą pochwy i krocza matki. Mikroflora pochwy jest bogata w korzystne bakterie między innymi takie jak *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, które dominują w zdrowej mikroflorze pochwy. VD pozwala na kolonizację skóry, błon śluzowych i jelit noworodka tymi bakteriami. To wczesne zasiedlenie korzystnymi mikroorganizmami jest kluczowe dla rozwoju zdrowego mikrobiomu jelitowego [16].

W przypadku CS dziecko nie przechodzi przez kanał rodny. Metoda tego porodu jest często konieczna i ratuje zarówno życie matki, jak i dziecka, ale zakłóca także kolonizację bakteryjną niemowlęcia we wczesnym okresie życia [17]. Podczas CS dziecko jest wyjmowane z macicy matki przez nacięcie w jej brzuchu i macicy, co oznacza, że kontakt z mikroflorą pochwy matki jest ograniczony lub całkowicie wyeliminowany. Zamiast tego, pierwsze mikroorganizmy, z którymi noworodek ma kontakt, pochodzą głównie z otoczenia sali operacyjnej, skóry matki, personelu medycznego oraz innych powierzchni szpitalnych. Mikrobiom noworodka urodzonego przez CS może zawierać więcej bakterii typowych dla skóry takich jak *Staphylococcus* lub *Corynebacterium* oraz bakterii szpitalnych, które mogą nie mieć tak korzystnego wpływu na zdrowie, jak bakterie z pochwy [18, 19].

## Inne mechanizmy transferu mikroflory matki na dziecko

Innym kluczowym czynnikiem jest sposób karmienia [20]. Karmienie piersią dostarcza noworodkowi nie tylko niezbędnych składników odżywczych, ale również korzystnych bakterii oraz probiotyków, takich jak oligosacharydy mleka ludzkiego, które sprzyjają wzrostowi *Bifidobacterium* w jelitach niemowlęcia [21]. Dzieci karmione piersią mają zwykle bardziej zróżnicowany i stabilny mikrobiom niż dzieci karmione mlekiem modyfikowanym, które może nie zawierać tych samych bioaktywnych składników wspierających rozwój mikroflory [22, 23].

Kontakt skóra do skóry po porodzie jest kolejnym ważnym mechanizmem transferu mikroflory [24]. Bezpośredni kontakt noworodka z matką umożliwia przeniesienie korzystnych bakterii ze skóry matki na skórę noworodka, co wspiera wczesną kolonizację jego mikrobiomu. Ten kontakt ma również pozytywny wpływ na rozwój emocjonalny i fizjologiczny noworodka, co dodatkowo podkreśla jego znaczenie [25, 26].

## SUBSTYTUCYJNE METODY TRANSFERU MIKROFLORY Z MATKI NA NOWORODKI URODZONE METODĄ CESARSKIEGO CIĘCIA

Aby przeciwdziałać negatywnym skutkom braku kontaktu z mikroflorą pochwy matki, naukowcy i lekarze opracowują różne substytucyjne metody transferu mikroflory [27-29]. Te innowacyjne techniki mają na celu zasiedlenie noworodków urodzonych przez CS mikroorganizmami, które w naturalnych warunkach otrzymałyby podczas porodu drogą naturalną. W tym rozdziale omówimy i przeanalizujemy wyniki najnowszych badań naukowych dotyczących substytucyjnych metod transferu mikroflory. Skoncentrujemy się na różnych podejściach, ich skuteczności, a także potencjalnych korzyściach i ryzykach związanych z ich stosowaniem. Analiza ta pozwoli na lepsze zrozumienie, jakie interwencje mogą być najbardziej efektywne w przywracaniu naturalnego procesu kolonizacji mikrobiomu jelit u noworodków urodzonych przez CS, a tym samym wspieraniu ich zdrowia od pierwszych dni życia.

### *Vaginal seeding*

*Vaginal seeding* (VS), znane również jako mikrobiologiczne zasiedlanie noworodka, to metoda transferu mikroflory pochwy matki na noworodka urodzonego przez CS. Procedura ta polega na pobraniu wymazu z pochwy matki i przeniesieniu go na skórę oraz błony śluzowe noworodka wkrótce po porodzie. Celem tego działania jest zasiedlenie skóry i przewodu pokarmowego noworodka korzystnymi bakteriami, które w naturalnych warunkach otrzymałyby podczas VD [30].

Proces VS rozpoczyna się kilka godzin przed planowanym cesarskim cięciem. Sterylny gazik nasącza się solą fizjologiczną, a następnie umieszcza w pochwie matki na około godzinę. Po CS, tuż po urodzeniu dziecka, gazik jest delikatnie przesuwany po ustach, twarzy i ciele noworodka, a także w okolicy odbytu. Ma to na celu maksymalne odwzorowanie naturalnej ekspozycji na mikroflorę pochwy, jaką doświadczałby noworodek podczas VD [31].

Badanie przeprowadzone przez dr. Maria Gloria Dominguez-Bello skupiało się na ocenie możliwości częściowej odbudowy mikroflory u noworodków urodzonych przez CS poprzez przeniesienie mikroflory z pochwy matki. Procedura pobierania próbek mikroflory z pochwy matki była kluczowym etapem tego badania. Próbki mikroflory zostały pobrane za pomocą specjalnie zaprojektowanej

gazy nasączonej wydzielinami pochwowymi, która została starannie umieszczona w pochwie matki na czas 30-60 minut przed CS, aby wchłonąć mikroflorę.

Następnie gaza, będąca nośnikiem mikroflory, w ciągu 3 minut od urodzenia została delikatnie przekazana noworodkowi urodzonemu przez CS poprzez przetarcie obszarów, zaczynając od ust, następnie twarzy, klatki piersiowej, ramion, nóg, narządów płciowych i okolicy odbytu. Ten proces przenoszenia mikroflory był przeprowadzany ostrożnie, aby minimalizować ryzyko zanieczyszczenia próbek i zapewnić skuteczne przeniesienie mikroflory z pochwy matki na noworodka.

Po przeniesieniu mikroflory na noworodka pobrane próbki mikrobiomu zostały poddane analizie za pomocą sekwencjonowania DNA. To pozwoliło badaczom na dokładną identyfikację składników mikroflory oraz porównanie mikrobiomów noworodków poddanych interwencji z mikrobiomami noworodków z prób kontrolnych.

Wyniki tego badania sugerują, że przeniesienie mikroflory z pochwy matki może prowadzić do częściowej odbudowy mikroflory jelitowej u noworodków urodzonych przez CS. Ta procedura może być kluczowa dla poprawy zdrowia mikrobiomu u dzieci, które nie miały możliwości nawiązania kontaktu z mikroflorą pochwową podczas porodu [32].

### **Przeszczep mikroflory kałowej matki**

Przeszczep mikroflory kałowej (ang. *Fecal Microbiota Transplantation* - FMT) z matki na noworodka to procedura, w której mikroflora jelitowa z kału zdrowej matki jest przekazywana noworodkowi w celu wprowadzenia korzystnych bakterii do jego jelit. Procedura ta ma na celu odtworzenie naturalnego procesu, który występuje podczas VD, gdzie noworodek zostaje wystawiony na bakterie obecne w drogach rodnych matki [33].

FMT z matki na noworodka może przebiegać w różnych formach. Jedną z metod jest pobranie materiału biologicznego od matki, która została wcześniej poddana szczegółowym badaniom diagnostycznym, aby wykluczyć obecność jakichkolwiek chorób zakaźnych lub innych stanów zdrowotnych, które mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo przeszczepu. Następnie materiał biologiczny jest starannie przesiewany i poddawany procesom przetwarzania w celu przygotowania mikroflory do przeszczepu. Ta procedura ma na celu zapewnienie, że mikroflora przeszczepiana do noworodka jest wolna od patogenów i gotowa do wprowadzenia korzystnych bakterii do jego jelit.

Badanie przeprowadzone w Finlandii miało na celu ocenę, czy FMT od matki może szybko przywrócić normalny rozwój mikroflory jelitowej u niemowląt urodzonych przez CS. Badanie obejmowało siedem par matka-niemowlę. Celem było zweryfikowanie hipotezy, że doustne podanie mikroflory kałowej matki może skutecznie przeciwdziałać dysbiozie jelitowej, czyli zaburzeń w składzie mikrobiomu jelitowego, które często występują u niemowląt urodzonych przez CS.

W ramach badania materiał kałowy od matki został wstępnie przetworzony i zmieszany z mlekiem matki. Mieszanina ta zawierała 1 ml materiału kałowego rozpuszczonego w 10 ml mleka matki. Noworodkom podano 5 ml przygotowanej mieszaniny jako pierwsze karmienie w ciągu dwóch godzin po urodzeniu (jedno niemowlę otrzymało 10 ml). Próbkę smółki oraz kolejne próbki kału były zbierane co tydzień przez trzy miesiące po urodzeniu.

Zabieg FMT okazał się bezpieczny. Poza trzema noworodkami zgłaszającymi łagodne objawy ze strony przewodu pokarmowego nie odnotowano żadnych innych objawów związanych z leczeniem, chorób ani konieczności wizyt lekarskich. Co istotne, mikroflora jelitowa niemowląt szybko została zdominowana przez korzystne bakterie *Bacteroides* i *Bifidobacterium* już dwa dni po urodzeniu [34]. Profil mikrobioty jelitowej u niemowląt po FMT był bardziej podobny do tego, który występuje u niemowląt urodzonych drogą pochwową, niż do profilu u niemowląt urodzonych przez CS, które nie były objęte interwencją.

W celu dalszej oceny wpływu FMT, autorzy uwzględnili publicznie dostępne zbiory danych dotyczące mikrobioty między innymi ze Szwecji, Niemiec, Włoch i Stanów Zjednoczonych. Obejmowały one 163 niemowląt z VD, 38 niemowląt z CS i 6 niemowląt, które otrzymały VS. Wyniki pokazały, że mikroflora jelitowa niemowląt po FMT była bardziej zbliżona do mikrobioty niemowląt z VD, w przeciwieństwie do niemowląt z CS i VS.

Badanie wykazało, że FMT od matki może być skuteczną metodą przywracania prawidłowego rozwoju mikroflory jelitowej u niemowląt urodzonych przez CS. FMT może być bezpieczniejszą i bardziej efektywną alternatywą niż VS. Należy jednak zauważyć, że do rozcieńczenia próbek użyto mleka matki, co mogło wpłynąć na skuteczność zabiegu. Wyniki sugerują, że dalsze badania są potrzebne, aby w pełni zrozumieć mechanizmy działania FMT i jego długoterminowy wpływ na zdrowie niemowląt [35].



## Suplementacja probiotykami

Suplementacja probiotykami jest jedną z metod stosowanych w celu wspierania budowy zdrowego mikrobiomu jelitowego niemowląt urodzonych przez CS. Probiotyki to niestrawne składniki pokarmowe, które stymulują wzrost i aktywność korzystnych bakterii w jelitach [36]. Suplementacja probiotykami może pomóc w wyrównaniu różnic w mikrobiomie jelitowym pomiędzy noworodkami urodzonymi drogą CS, a VD [37].

Proces suplementacji probiotykami zazwyczaj polega na dodawaniu probiotyków do diety niemowląt. Mogą być one podawane w postaci proszku dodawanego do mleka matki, mleka modyfikowanego lub jako składnik specjalnych formuł dla niemowląt. Najczęściej stosowane probiotyki to te bogate w bakterie *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, które korzystnie wpływają na rozwój mikrobiomu jelitowego [38].

Przeprowadzono badanie w kontekście wpływu suplementacji probiotykami na mikrobiom jelit noworodków urodzonych drogą CS. W badaniu uczestniczyło trzydzieści donoszonych noworodków urodzonych metodą CS, które losowo przydzielono do grupy objętej interwencją i grupy kontrolnej. Grupa interwencyjna otrzymywała doustnie probiotyki zawierające szczepy *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus* i *Enterococcus faecalis* przez dwa tygodnie. Próbkę kału pobierano od noworodków po urodzeniu, a następnie po dwóch tygodniach i po 42 dniach życia. Skład mikroflory jelitowej analizowano za pomocą technologii sekwencjonowania 16S rRNA.

Wyniki badania wykazały, że zastosowane szczepy probiotyczne występowały obficie u niemowląt urodzonych metodą CS, które otrzymywały probiotyki. Suplementacja probiotykami zwiększyła liczebność korzystnych bakterii, takich jak *Bacteroides*, *Acinetobacter*, *Veillonella* i *Faecalibacterium*. W grupie interwencyjnej zaobserwowano również niską kolonizację potencjalnie chorobotwórczej bakterii *Klebsiella* [39].

Wnioski z badania wskazują, że suplementacja probiotykami bezpośrednio po CS wzbogaciła skład mikroflory jelitowej i zmieniła wzór wczesnej kolonizacji jelit. Te wyniki sugerują, że probiotyki mogą być skutecznym środkiem profilaktycznym w zapobieganiu dysbiozie mikroflory jelitowej u noworodków urodzonych przez CS, co może mieć długotrwałe korzyści zdrowotne [40].

## PODSUMOWANIE

Transfer mikroflory z matki na noworodka, w zależności od rodzaju porodu oraz pierwszych chwil życia dziecka, odgrywa kluczową rolę w kształtowaniu mikrobiomu jelitowego i wpływa na dalsze zdrowie noworodka. Poród naturalny umożliwia dziecku bezpośredni kontakt z mikroflorą pochwy matki, która zawiera korzystne bakterie wspierające rozwój zdrowego mikrobiomu, co z kolei wpływa na układ odpornościowy oraz procesy metaboliczne.

W przypadku cesarskiego cięcia kontakt noworodka z mikroflorą pochwy matki jest ograniczony, a pierwsze bakterie, z którymi dziecko się styka, pochodzą z otoczenia szpitalnego oraz skóry matki. Może to prowadzić do mniej korzystnej kolonizacji mikrobiomu jelitowego. Karmienie piersią i kontakt skóra do skóry są ważnymi mechanizmami wspierającymi rozwój zdrowego mikrobiomu. Mleko matki dostarcza nie tylko niezbędnych składników odżywczych, ale także korzystnych bakterii i prebiotyków, podczas gdy kontakt skóra do skóry sprzyja przenoszeniu bakterii ze skóry matki na noworodka.

Innowacyjne metody, takie jak vaginal seeding (VS), przeszczep mikroflory kałowej (FMT) matki oraz suplementacja probiotykami, mogą pomóc w przywróceniu naturalnej kolonizacji mikrobiomu jelitowego u noworodków urodzonych przez CS. Metody te wykazują potencjał w poprawie zdrowia mikrobiomu jelitowego i, co za tym idzie, ogólnego zdrowia dziecka.

Wczesna kolonizacja mikrobiomu jelitowego jest kluczowa dla zdrowia i rozwoju dziecka. Sposób porodu, karmienie piersią, kontakt skóra do skóry oraz innowacyjne techniki transferu mikroflory mogą znacząco wpływać na kształtowanie zdrowego mikrobiomu. Dalsze badania są niezbędne, aby w pełni zrozumieć te mechanizmy i opracować skuteczne strategie wspierające zdrowy rozwój dzieci.

## REFERENCJE

- [1] Yao Y, Cai X, Ye Y, Wang F, Chen F, Zheng C. The Role of Microbiota in Infant Health: From Early Life to Adulthood. *Front Immunol.* 2021;12:708472. Published 2021 Oct 7. doi:10.3389/fimmu.2021.708472
- [2] Caprara GL, von Ameln Lovison O, Martins AF, Bernardi JR, Goldani MZ. Gut microbiota transfer evidence from mother to newborn. *Eur J Pediatr.* 2024;183(2):749-757. doi:10.1007/s00431-023-05341-1

- [3] Coelho GDP, Ayres LFA, Barreto DS, Henriques BD, Prado MRMC, Passos CMD. Acquisition of microbiota according to the type of birth: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2021;29:e3446. Published 2021 Jul 19.
- [4] Coelho GDP, Ayres LFA, Barreto DS, Henriques BD, Prado MRMC, Passos CMD. Acquisition of microbiota according to the type of birth: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2021;29:e3446. Published 2021 Jul 19. doi:10.1590/1518.8345.4466.3446
- [5] Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-1836. Published 2017 May 16. doi:10.1042/BCJ20160510
- [6] Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(20):7618. Published 2020 Oct 19. doi:10.3390/ijerph17207618
- [7] Zubeldia-Varela E, Barker-Tejeda TC, Obeso D, Villaseñor A, Barber D, Pérez-Gordo M. Microbiome and Allergy: New Insights and Perspectives. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022;32(5):327-344. doi:10.18176/jiaci.0852
- [8] Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1-24. doi:10.1007/s00394-017-1445-8
- [9] Hur KY, Lee MS. Gut Microbiota and Metabolic Disorders. *Diabetes Metab J*. 2015;39(3):198-203. doi:10.4093/dmj.2015.39.3.198
- [10] Zhou L, Qiu W, Wang J, et al. Effects of vaginal microbiota transfer on the neurodevelopment and microbiome of cesarean-born infants: A blinded randomized controlled trial. *Cell Host Microbe*. 2023;31(7):1232-1247. e5. doi:10.1016/j.chom.2023.05.022
- [11] Mady EA, Doghish AS, El-Dakroury WA, et al. Impact of the mother's gut microbiota on infant microbiome and brain development. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;150:105195. doi:10.1016/j.neubiorev.2023.105195
- [12] Xiong RG, Li J, Cheng J, et al. The Role of Gut Microbiota in Anxiety, Depression, and Other Mental Disorders as Well as the Protective Effects of Dietary Components. *Nutrients*. 2023;15(14):3258. Published 2023 Jul 23. doi:10.3390/nu15143258

- [13] Pulikkan J, Mazumder A, Grace T. Role of the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1118:253-269. doi:10.1007/978-3-030-05542-4\_13
- [14] Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):86. Published 2016 Jul 30. doi:10.1186/s12876-016-0498-0
- [15] Salas Garcia MC, Yee AL, Gilbert JA, Dsouza M. Dysbiosis in Children Born by Caesarean Section. *Ann Nutr Metab.* 2018;73 Suppl 3:24-32. doi:10.1159/000492168
- [16] Prince AL, Antony KM, Ma J, Aagaard KM. The microbiome and development: a mother's perspective. *Semin Reprod Med.* 2014;32(1):14-22. doi:10.1055/s-0033-1361818
- [17] Namasivayam S, Tilves C, Ding H, et al. Fecal transplant from vaginally seeded infants decreases intraabdominal adiposity in mice. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2353394. doi:10.1080/19490976.2024.2353394
- [18] Arboleya S, Suárez M, Fernández N, et al. C-section and the Neonatal Gut Microbiome Acquisition: Consequences for Future Health. *Ann Nutr Metab.* 2018;73 Suppl 3:17-23. doi:10.1159/000490843
- [19] Selma-Royo M, Calatayud Arroyo M, García-Mantrana I, et al. Perinatal environment shapes microbiota colonization and infant growth: impact on host response and intestinal function. *Microbiome.* 2020;8(1):167. Published 2020 Nov 23. doi:10.1186/s40168-020-00940-8
- [20] Davis EC, Castagna VP, Sela DA, et al. Gut microbiome and breast-feeding: Implications for early immune development. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(3):523-534. doi:10.1016/j.jaci.2022.07.014
- [21] Wong CB, Huang H, Ning Y, Xiao J. Probiotics in the New Era of Human Milk Oligosaccharides (HMOs): HMO Utilization and Beneficial Effects of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* M-63 on Infant Health. *Microorganisms.* 2024;12(5):1014. Published 2024 May 17. doi:10.3390/microorganisms12051014

- [22] Pannaraj PS, Li F, Cerini C, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017;171(7):647-654. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0378
- [23] Princival L, Rebelo F, Williams BL, et al. Association Between the Mode of Delivery and Infant Gut Microbiota Composition Up to 6 Months of Age: A Systematic Literature Review Considering the Role of Breastfeeding. *Nutr Rev.* 2021;80(1):113-127. doi:10.1093/nutrit/nuab008
- [24] Eckermann HA, Meijer J, Cooijmans K, Lahti L, de Weerth C. Daily skin-to-skin contact alters microbiota development in healthy full-term infants. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2295403. doi:10.1080/19490976.2023.2295403
- [25] Bigelow AE, Power M. Mother-Infant Skin-to-Skin Contact: Short- and Long-Term Effects for Mothers and Their Children Born Full-Term. *Front Psychol.* 2020;11:1921. Published 2020 Aug 28. doi:10.3389/fpsyg.2020.01921
- [26] Cooijmans KHM, Beijers R, Rovers AC, de Weerth C. Effectiveness of skin-to-skin contact versus care-as-usual in mothers and their full-term infants: study protocol for a parallel-group randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):154. Published 2017 Jul 6. doi:10.1186/s12887-017-0906-9
- [27] Namasivayam S, Tilves C, Ding H, et al. Fecal transplant from vaginally seeded infants decreases intraabdominal adiposity in mice. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2353394. doi:10.1080/19490976.2024.2353394
- [28] Liu S, Luo X, Zhou L, Xie RH, He Y. Microbiota transplantation in restoring cesarean-related infant dysbiosis: a new frontier. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2351503. doi:10.1080/19490976.2024.2351503
- [29] Wong CB, Huang H, Ning Y, Xiao J. Probiotics in the New Era of Human Milk Oligosaccharides (HMOs): HMO Utilization and Beneficial Effects of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* M-63 on Infant Health. *Microorganisms.* 2024;12(5):1014. Published 2024 May 17. doi:10.3390/microorganisms12051014

- [30] Mueller NT, Differding MK, Sun H, et al. Maternal Bacterial Engraftment in Multiple Body Sites of Cesarean Section Born Neonates after Vaginal Seeding-a Randomized Controlled Trial. *mBio*. 2023;14(3):e0049123. doi:10.1128/mbio.00491-23
- [31] Mortensen MS, Rasmussen MA, Stokholm J, et al. Modeling transfer of vaginal microbiota from mother to infant in early life. *Elife*. 2021;10:e57051. Published 2021 Jan 15. doi:10.7554/eLife.57051
- [32] Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*. 2016;22(3):250-253. doi:10.1038/nm.4039
- [33] Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*. 2019;118 Suppl 1:S23-S31. doi:10.1016/j.jfma.2018.08.011
- [34] Turrone F, Ribbera A, Foroni E, van Sinderen D, Ventura M. Human gut microbiota and bifidobacteria: from composition to functionality. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2008;94(1):35-50. doi:10.1007/s10482-008-9232-4
- [35] Korpela K, Helve O, Kolho KL, et al. Maternal Fecal Microbiota Transplantation in Cesarean-Born Infants Rapidly Restores Normal Gut Microbial Development: A Proof-of-Concept Study. *Cell*. 2020;183(2):324-334.e5. doi:10.1016/j.cell.2020.08.047
- [36] Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods?. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(6 Suppl):1682S-90S. doi:10.1093/ajcn/71.6.1682S
- [37] Yang W, Tian L, Luo J, Yu J. Ongoing Supplementation of Probiotics to Cesarean-Born Neonates during the First Month of Life may Impact the Gut Microbial. *Am J Perinatol*. 2021;38(11):1181-1191. doi:10.1055/s-0040-1710559
- [38] Bezirtzoglou E, Stavropoulou E. Immunology and probiotic impact of the newborn and young children intestinal microflora. *Anaerobe*. 2011;17(6):369-374. doi:10.1016/j.anaerobe.2011.03.010
- [39] Low JSY, Soh SE, Lee YK, et al. Ratio of *Klebsiella*/*Bifidobacterium* in early life correlates with later development of paediatric allergy. *Benef Microbes*. 2017;8(5):681-695. doi:10.3920/BM2017.0020

- [40] Gong Y, Zhong H, Wang J, et al. Effect of Probiotic Supplementation on the Gut Microbiota Composition of Infants Delivered by Cesarean Section: An Exploratory, Randomized, Open-label, Parallel-controlled Trial. *Curr Microbiol.* 2023;80(11):341. Published 2023 Sep 15. doi:10.1007/s00284-023-03444-4

# SZCZEPIONKI DLA PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI SPOWODOWANYMI UŻYWANIEM SUBSTANCJI PSYCHOAKTYWNYCH: TERAŹNIEJSZOŚĆ I PRZYSZŁOŚĆ

Iga Kwas, Matylda Kujawińska,  
Justyna Zientek, Piotr Ziobro

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Abstrakt:** Uzależnienie, szczególnie w kontekście psychostymulantów i opioidów, stanowi globalny kryzys zdrowotny, niosąc poważne społeczne i ekonomiczne konsekwencje. Standardowe interwencje, takie jak leki i terapie behawioralne, często napotykają ograniczenia z powodu przewlekłej i nawracającej natury zaburzeń związanych z uzależnieniami. W rezultacie pojawiło się duże zainteresowanie rozwojem innowacyjnych terapii mających na celu przeciwdziałanie skutkom nadużywania substancji. W ostatnich latach szczepionki stały się nowatorską i obiecującą strategią w zwalczaniu uzależnień. Szczepionki przeciwnarkotykowe są zaprojektowane tak, aby stymulować układ odpornościowy do produkcji przeciwciał, które wiążą się z uzależniającymi związkami, takimi jak nikotyna, kokaina, morfina, metamfetamina i heroina. Przeciwciała te skutecznie neutralizują cząsteczki docelowe, uniemożliwiając im dotarcie do mózgu i wywołanie działania aktywującego ośrodek nagrody. Poprzez blokowanie euforycznych doznań związanych z używaniem substancji, szczepionki mają na celu zmniejszenie chęci do zażywania narkotyków. Chociaż szczepionki przeciwnarkotykowe mają duży potencjał, istnieją wyzwania związane z ich rozwojem i wdrożeniem. Odwracalność szczepień i możliwość łączenia szczepionek z innymi terapiami uzależnień oferują nadzieję na poprawę wyników leczenia. Niniejszy rozdział przedstawia przegląd szczepionek przeciwnarkotykowych, ich mechanizmów działania oraz ich potencjalnego wpływu na leczenie zaburzeń spowodowanych używaniem substancji. Ponadto, rozdział podsumowuje najnowsze osiągnięcia w tworzeniu szczepionek przeciwko poszczególnym narkotykom, dostarczając tym samym informacji na temat rozwoju bardziej efektywnych i spersonalizowanych terapii, które mogą sprostać wielorakim trudnościom związanym z nadużywaniem różnych substancji.

**Słowa kluczowe:** immunoterapia, przeciwciało, szczepionka, uzależnienie



**Abstract:** Addiction, particularly in the context of psychostimulants and opioids, constitutes a global health crisis, carrying severe social and economic consequences. Standard interventions, such as medications and behavioral therapies, often encounter limitations due to the chronic and relapsing nature of addiction disorders. As a result, there has been significant interest in developing innovative therapies aimed at counteracting the effects of substance abuse. In recent years, vaccines have emerged as a novel and promising strategy in combating addiction. Anti-drug vaccines are designed to stimulate the immune system to produce antibodies that bind to addictive compounds, such as nicotine, cocaine, morphine, methamphetamine, and heroin. These antibodies effectively neutralize the target molecules, preventing them from reaching the brain and triggering the reward center. By blocking the euphoric sensations associated with substance use, the vaccines aim to reduce the desire to take drugs. Although anti-drug vaccines hold great potential, there are challenges associated with their development and implementation. The reversibility of vaccinations and the possibility of combining vaccines with other addiction therapies offer hope for improving treatment outcomes. This chapter provides an overview of anti-drug vaccines, their mechanisms of action, and their potential impact on the treatment of substance use disorders. Additionally, the chapter summarizes the latest advances in developing vaccines against specific drugs, thereby providing information on the development of more effective and personalized therapies that can address the multiple challenges associated with the abuse of various substances.

**Keywords:** addiction, antibody, immunotherapy, vaccine

## WSTĘP

Zaburzenia spowodowane używaniem substancji psychoaktywnych (ang. *Substance Use Disorder, SUD*) stanowią złożony i powszechny problem zdrowia publicznego. Nieustannie wywierają znaczący wpływ na jednostki, rodziny i społeczeństwa na całym świecie. Właściwości uzależniające substancji sprawiają, że dla osób zmagających się z nimi, porzucenie ich stanowi ogromne wyzwanie. W ostatnich latach odnotowano wzrost liczby zgonów z powodu przedawkowania narkotyków, głównie spowodowanego kryzysem opioidowym [1,2,3]. Tradycyjne podejścia terapeutyczne, takie jak terapia behawioralna i terapia wspomaganą farmakologicznie (metadonem, buprenorfiną, naltreksonem, naloksonem) poczyniły postępy w leczeniu uzależnień [4]. Pomimo tego, że leki te mogą być stosowane w leczeniu uzależnienia od narkotyków, ich zastosowanie związane jest z pewnymi ograniczeniami. Terapia behawioralna charakteryzuje się wysokim odsetkiem rezygnacji z leczenia i częstymi nawrotami. Warto również podkreślić, że antagoniści, np. nalokson i naltrekson, nie są całkowicie nieaktywni w przypadku braku dostarczanych do organizmu opiatów. Wpływają bowiem one na endogenny układ opioidowy organizmu, co może powodować negatywne skutki

emocjonalne u pacjentów poddawanych długoterminowej terapii [5]. Te problemy mogą utrudniać skuteczność interwencji behawioralnych. Istnieje dlatego niezrealizowane zapotrzebowanie na innowacyjne i skuteczniejsze interwencje, mające na celu rozwiązanie wyzwań związanych z leczeniem uzależnień. Trwające badania skupiają się na nowatorskich podejściach, w tym na rozwijaniu zaawansowanych leków, immunoterapii oraz spersonalizowanych planów leczenia dostosowanych do indywidualnych potrzeb i okoliczności pacjenta [6]. Ostatecznym celem jest zwiększenie skuteczności leczenia uzależnień i ułatwienie trwałej rekonwalescencji dla osób borykających się z *SUD*.

W ostatnich latach rozwój szczepionek przeciwnarkotykowych wyłonił się jako obiecująca broń w walce z *SUD*. W przeciwieństwie do tradycyjnych interwencji farmakologicznych, szczepionki przeciwnarkotykowe wykorzystują siłę układu odpornościowego do zwalczania uzależnienia u jego korzeni [6]. Dobrze udokumentowane badania przeprowadzone w ciągu ostatnich sześciu dekad wskazują, że hapteny, małe izolowane cząsteczki takie jak kokaina, nikotyna i heroina, zazwyczaj nie wywołują odpowiedzi immunologicznej, chyba że są chemicznie związane z immunogennymi proteinami. Dlatego też, aby wytworzyć szczepionkę przeciwnarkotykową, hapten jest kowalencyjnie połączony z immunogennym białkiem nośnikowym, co pozwala układowi odpornościowemu rozpoznać uzależniającą substancję lub jej produkty metaboliczne. Kompleks ten umożliwia produkcję przeciwciał przez limfocyty B oraz inicjuje aktywację limfocytów T, które są niezbędne do wytworzenia odpowiednio silnej odpowiedzi immunologicznej. Skuteczna szczepionka przeciwnarkotykowa może zapobiec dostawaniu się docelowej uzależniającej substancji do mózgu i neutralizować dawki narkotyków. To podejście immunizacyjne ma na celu eliminację pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego i efektów euforycznych lub zmniejszenie potrzeby zażywania narkotyków, co tym samym przyczynia się do zminimalizowania nawrotów uzależnienia i kontynuowania stosowania substancji psychoaktywnych. Jednakże ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że ta strategia może nie zapobiec stosowaniu większych dawek w celu osiągnięcia pożądanego efektu [7]. Ponadto, skutki uboczne szczepionek przeciwnarkotykowych są minimalne w porównaniu z niektórymi tradycyjnymi interwencjami farmakologicznymi, ponieważ przeciwciała wytworzone przez szczepionki nie oddziałują bezpośrednio z receptorami dla narkotyków w mózgu ani innymi tkankami organizmu. Obiecujące wyniki badań klinicznych dotyczących szczepionek przeciwnarkotykowych przynoszą nadzieję na kontynuację i nadchodzące kliniczne leczenie *SUD*. Szczepionki różnią się osobniczą odpowiedzią na wystąpienie aktywnego uodpornienia, co wynika

z określonych składników szczepionki, dawki szczepionki, schematu szczepień, indywidualnych i/lub wyjściowych różnic w odpowiedzi immunologicznej, płci, wieku, genotypu i wzorców używania narkotyków [8]. Korzyści kliniczne wynikające ze szczepionek przeciwnarkotykowych wydają się jednak przewyższać ich wady, co potencjalnie prowadzi do zwiększenia opcji w zakresie leczenia uzależnień [9,10]. W niniejszej recenzji zgłębnimy intrygującą dziedzinę szczepionek przeciwnarkotykowych, wyjaśniając ich mechanizmy, aktualny status rozwoju oraz ich potencjał do zrewolucjonizowania leczenia uzależnień.

Tabela 1. Podsumowanie omawianych szczepionek przeciwnarkotykowych

Narkotyk	Badania kliniczne	Badania na zwierzętach
Oksykodon/ hydrokodon	Oxy(Gly)4-sKLH [11]	6OXY(Gly)4-KLH [12] OXY-dKLH [12] OXY-TT [13] Hydro-TT [13]
Fentanyl		fentanyl-TT [14] FEN-CRM + dmLT [15]
Heroina/morfina		M-TT [16] M-6-S-BSA [17] M-KLH [18] KLH-6-SM [19]
Nikotyna	NicVAX [20] Niccine [21] Nic-Qb (NIC002) [22]	NanoNicVac [23] FH VLPs [24]
Kokaina	TA-CD [25,26] dAd5GNE [27]	UFMG-VAC-V4N2 [28]
Metamfetamina		MH6-KLH [29] SMO9-KLH [30] SMA-TT [31]

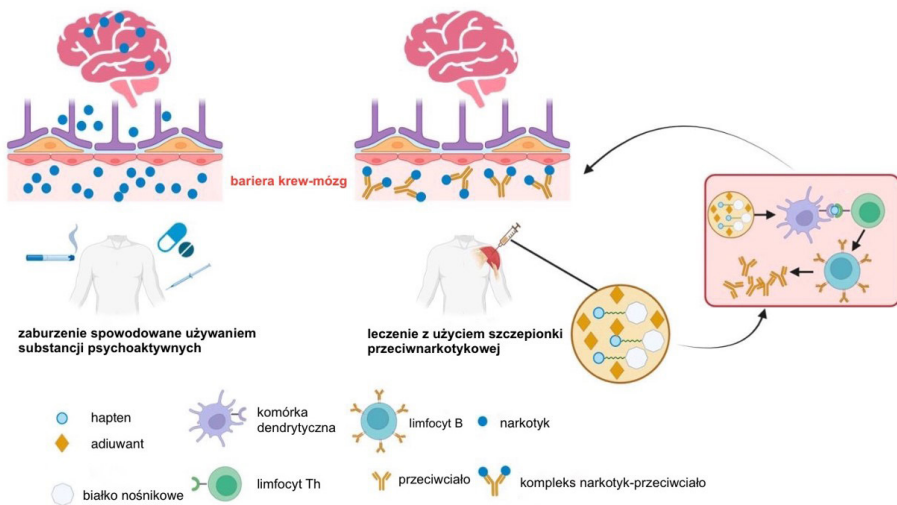
## MECHANIZMY IMMUNOTERAPII PRZECIWKO *SUD*

Zaobserwowano potencjalnie szkodliwe skutki *SUD* na różne układy narządów, z najistotniejszym wpływem na OUN. Z uwagi na wrodzoną podatność OUN na negatywne skutki nadużywania narkotyków, immunoterapia jawi się jako szczególnie skuteczne podejście terapeutyczne. Istnieją dwa kluczowe mechanizmy leżące u podstaw skuteczności immunoterapii w leczeniu uzależnienia od narkotyków za pośrednictwem OUN (Rysunek 1).

Pierwszy mechanizm polega na wiązaniu cząsteczek narkotyków przez przeciwciała, które są zbyt duże, aby przeniknąć przez barierę krew-mózg (*ang.*

*blood-brain barrier, BBB*) i dostać się do mózgu. Działanie to zmniejsza ilość wolnego narkotyku krążącego we krwi i utrudnia jego interakcję z receptorami w mózgu, co w rezultacie łagodzi takie skutki jak uzależnienie, depresja oddechowa i bradykardia. Drugi mechanizm polega na spowolnieniu tempa, w jakim narkotyki docierają do mózgu [32]. Wiązanie narkotyku z przeciwciałami wydłuża okres półtrwania docelowej substancji. Wynika to z faktu, że po związaniu z przeciwciałami, narkotyki są chronione przed degradacją enzymatyczną. W konsekwencji zmniejsza się eliminacja narkotyku z organizmu, co skutkuje dłuższym utrzymywaniem się kompleksu narkotyku-przeciwciała w układzie krążenia. Przedłuża to okres, w którym narkotyki są sekwestrowane i uniemożliwia jego interakcję z receptorami w mózgu lub innych narządach, osłabiając farmakodynamiczne efekty narkotyków [33].

Te mechanizmy wspólnie przyczyniają się do zdolności szczepionki do przeciwdziałania trwającemu przedawkowaniu narkotyków lub zmniejszania wzmacniającego efektów narkotyku.



Rycina 1. Mechanizm działania immunoterapii przeciwważeniowej

Różne drogi wchłaniania substancji uzależniających do organizmu prowadzą do przenikania narkotyków przez barierę krew–mózg i ich późniejszej interakcji z mózgiem (lewa strona). Podanie domięśniowe szczepionki, zawierającej haptenu sprzężony z białkiem nośnikowym oraz adiuwantami, wywołuje odpowiedź immunologiczną w postaci przeciwciał skierowanych przeciwko docelowemu narkotykowi. Obecność tych przeciwciał uniemożliwia przenikanie narkotyku przez barierę krew–mózg do mózgu (prawa strona) [opracowanie własne]

## SZCZEPIONKI SKONIUGOWANE

Substancje uzależniające, takie jak heroina, oksykodon, morfina, nikotyna, kokaina i metamfetamina, mają wspólną cechę - małą strukturę molekularną, która uniemożliwia wywołanie silnej odpowiedzi immunologicznej. W celu wywołania odpowiedzi immunologicznej, muszą być one połączone z immunogenną cząsteczką nośnikową. Ostatnio rośnie zainteresowanie strategiami rozwoju szczepionek skoniugowanych, które polegają na projektowaniu specyficznych haptenów i ich sprzężaniu z immunogennymi cząsteczkami nośnikowymi. Pojęcie to zyskało na popularności ze względu na swoją wszechstronność i potencjał do wprowadzania modyfikacji strukturalnych w różnych związkach, które mogą być ukierunkowane na różne narkotyki lub ich kombinacje. [34,35,36]. Głównym celem tych modyfikacji jest stymulowanie wytwarzania silnych odpowiedzi przeciwciał, co jest kluczowym elementem skuteczności inicjatyw szczepień [37,38]. Szczepionki skoniugowane działają jako immunoantagoniści, co oznacza, że mogą przeciwdziałać lub zmniejszać właściwości farmakodynamiczne docelowego narkotyku. Wywołując produkcję przeciwciał specyficznych dla narkotyku, zapobiegają lub redukują farmakologiczne efekty narkotyku. W porównaniu do konwencjonalnych leków, immunizacja szczepionkami skoniugowanymi ma kilka potencjalnych zalet w leczeniu *SUD*. Zalety te obejmują perspektywę zminimalizowanych skutków ubocznych, wygodną i opłacalną administrację oraz długie okresy półtrwania wytwarzanych przeciwciał, które zapewniają trwałą ochronę przed przedawkowaniem poprzez sekwestrację narkotyku na obwodzie, ograniczając jego zdolność do przekraczania *BBB*. Pozwala to na leczenie przez wiele miesięcy, przewyższając tempo metabolizmu i eliminacji małych cząsteczek terapeutycznych [13]. Dodatkowo, przeciwciała te wykazują znaczny stopień heterogeniczności strukturalnej. Analiza wykazała, że zarówno różnice w sekwencjach domeny wiążącej antygen (ang. *fragment antigen-binding region, Fab region*), jak i glikozylacja w domenie CH2 regionu Fc (ang. *fragment crystallizable region, Fc region*) odgrywają współlistotną rolę w obserwowanej heterogeniczności molekularnej. Te zmiany mogą mieć znaczące implikacje dla stabilności konformacyjnej i skuteczności wiązania przeciwciał z haptenami [39]. Ta metodologia ułatwia opracowanie szczepionek zdolnych do wywołania odpowiedzi immunologicznej specyficznie dostosowanej do docelowego narkotyku.

## STRATEGIE OPRACOWYWANIA SZCZEPIONEK PRZECIWNARKOTYKOWYCH

Szczepionki przeciw narkotykom stają przed wyzwaniem, takimi jak nieoptymalny projekt haptenu i dobór cząsteczek nośnikowych [39,40]. Dodatkowo, rozwój przedkliniczny tych szczepionek często nie jest wystarczająco rygorystyczny, co powoduje, że nie wykazują one konsekwentnie zdolności do skutecznego przeciwdziałania różnym dawkom narkotyków. Niezdolność do skutecznego rozwiązania tych problemów hamuje postęp badań nad szczepionkami przeciw narkotykom. Immunogenność jest jednym z najważniejszych czynników wpływających na skuteczność szczepionki. Ważne jest zaprojektowanie haptenu, które zachowują istotne cechy strukturalne substancji, a jednocześnie umożliwiają silne przyłączenie przeciwciał, co jest kluczowym krokiem w rozwijaniu zarówno skuteczności, jak i specyficzności przeciwciał [41,42]. Hapteny muszą być strukturalnie różne od endogennych cząsteczek, aby uniknąć reakcji krzyżowych z fizjologicznymi składnikami komórek. Same hapteny, jako małe cząsteczki reprezentujące narkotyk, mogą nie wywoływać silnej odpowiedzi immunologicznej. Muszą być chemicznie połączone z immunogenną cząsteczką nośnikową, zazwyczaj białkiem, aby zwiększyć ich rozpoznawalność przez układ odpornościowy. Albumina surowicy bydłowej (ang. *bovine serum albumin*, BSA), toksoid błoniczy (ang. *diphtheria toxoid*, DT), toksoid tężcowy (ang. *tetanus toxoid*, TT) i hemocyjanina skałowca - łac. *Megathura crenulata* (ang. *keyhole limpet hemocyanin*, KLH) były szeroko badane jako białka nośnikowe w rozwoju szczepionek przeciw narkotykom [43,44]. Wspomagają one aktywację komórek odpornościowych i produkcję przeciwciał przeciwko haptenu [43]. Przeciwciała wytwarzane w wyniku odpowiedzi immunologicznej powinny mieć wysoką specyficzność i powinowactwo do substancji uzależniającej. Zapewnia to skuteczne wiązanie i neutralizację substancji, zanim dotrze ona do receptorów docelowych w mózgu. Immunogeny skoniugowane, składające się z połączenia haptenu i białka nośnikowego, są łączone z adiuwantem, który jest związkiem dodawanym do szczepionek w celu wzmocnienia odpowiedzi immunologicznej. Adiuwanty stymulują komórki odpornościowe i promują silniejszą i dłużej trwającą odpowiedź przeciwciał. Dobór odpowiedniego adiuwantu jest równie ważny dla optymalizacji skuteczności szczepionki [45]. Oczywiście, wszystkie te kluczowe czynniki muszą być zoptymalizowane, aby osiągnąć najbardziej korzystne wyniki w rozwoju szczepionek przeciw narkotykom.

## OSTATNIE POSTĘPY W BADANIACH NAD SZCZEPIONKAMI PRZECIWNARKOTYKOWYMI

### Szczepionki przeciw opioidom

Leki przeciwbólowe oparte na opioidach stanowią fundament nowoczesnej terapii bólu, jednakże są także jednymi z najczęściej nadużywanych leków, w tym oksykodon, hydrokodon, a zwłaszcza fentanyl, którego fala zgonów z powodu przedawkowania od 2013 roku jest bezprecedensowa [2,46]. Tradycyjne terapie farmakologiczne z zastosowaniem agonistów receptorów opioidowych (ang. *mu-opioid receptor, MOR*) - metadonu i buprenorfiny, okazały się pomocne w leczeniu uzależnienia od opioidów [47,48]. Antagoniści *MOR*, np. naltrekson i nalokson, są skuteczni w odwracaniu skutków przedawkowania opioidów [49]. Jednak leki te nie zdołały w pełni zapobiec wzrostowi nadużywania opioidów w ostatnich czasach. Ponadto mogą powodować znaczące skutki uboczne, ograniczając ich skuteczność i chęć stosowania przez pacjentów [50,51].

Strategia farmakokinetyczna szczepionki polega na użyciu koniugatu, który wywołuje produkcję przeciwciał IgG specyficznych dla narkotyku. Przeciwciała te mogą przyłączać się do krążących w organizmie cząsteczek opioidów, zapobiegając ich wnikaniu do centralnego układu nerwowego i aktywacji *MOR* [52].

Szczepionka zawierająca hapten oksykodonu z tetraglicyną w pozycji C6, sprzężona z hemocyjaniną *Megathura crenulata* (6OXY(Gly)4-KLH), wykazała znaczące efekty w zakresie zwiększenia wiązania leku, redukcji jego dystrybucji i osłabienia analgezji zarówno dla oksykodonu, jak i hydrokodonu [12]. Szczepionka oksykodonowa (Oxy(Gly)4-sKLH) będzie testowana na uczestnikach z zaburzeniem używania opioidów (ang. *opioid use disorder, OUD*) w badaniach klinicznych fazy I i II, które zakończą się w tym roku (NCT04458545) [11]. Badania wykazały, że nośniki takie jak toksoid tęczowy (*TT*), natywna hemocyjanina *Megathura crenulata* (ang. *native keyhole limpet hemocyanin, nKLH*) oraz dimer *KLH* (ang. *dimer keyhole limpet hemocyanin, dKLH*) zapewniają spójną immunogenność szczepionki koniugowanej z oksykodonem poddanym derywacji w pozycji C6 (6OXY) i tłumią oksykodonową antynocycepcję [53].

Szczepionki Oxy-TT i Hydro-TT skutecznie redukują śmiertelność spowodowaną śmiertelnymi dawkami hydrokodonu i oksykodonu [13]. Ten wynik podkreśla potencjał szczepionki jako realnego podejścia do zwalczania trwającej epidemii przedawkowań opioidów. W związku z gwałtownym wzrostem przedawkowań syntetycznych opioidów (głównie nielegalnego fentanylu i jego

analogów) od 2014 roku [54,55], rozwój nowych terapii jest priorytetem zdrowia publicznego.

Badania przedkliniczne wykazały, że szczepionki przeciwko fentanylowi wykazują obiecujące efekty, zwłaszcza w zakresie ochrony przed przedawkowaniem, łagodzenia analgezji oraz zmniejszenia efektów związanych z układem oddechowym wywołanych przez fentanil wśród małp rhesus [56,57]. Szczepionka koniugacyjna fentanyl-TT znacząco osłabiła działanie podawanego egzogennie fentanilu i zapobiegała objawom odstawienia u szczurów [14]. Badania na zwierzętach wykazały, że *FEN-CRM + dmLT* (ang. *FEN-CRM (fentanil conjugated to CRM197) + dmLT (double mutant labile toxin)*) - hapten podobny do fentanilu połączony z białkiem nośnikowym CRM197 i adiuwantem pochodzącym z enterotoksyn *E. coli* (LT) o nazwie dmLT wygenerował znaczące ilości przeciwciał anty-fentanylowych, które blokowały analgezję fentanilu u myszy. Badania krzyżowej reaktywności wykazały, że przeciwciała anty-fentanylowe mają powinowactwo do fentanilu i sufentanilu, ale nie wykazują wiązania z morfiną, metadonem, buprenorfiną czy oksykodonem [15].

W innym badaniu, *Carfen-ester-TT* (ang. *Carfen-ester-TT* - metylowa grupa funkcyjna karfentanilu jako miejsce przyłączenia linkera) oraz *Carfen-p-fenyl-TT* (ang. *Carfen-p-fenyl-TT* - linker umieszczony w pozycji para pierścienia fenylestylowego) skutecznie działały na fentanil i karfentanil, prowadząc do uwalniania przeciwciał o wysokim powinowactwie do obu narkotyków, co zaobserwowano u myszy [58]. Wyniki te wskazują na specyficzną zdolność przeciwciał do rozpoznawania i wiązania związków pokrewnych fentanylowi, wspierając ukierunkowaną naturę szczepionki przeciwko tym opioidom. Ostatnio, włączenie syntetycznych agonistów receptora toll-podobnego (ang. *toll-like receptors, TLR*) 7/8 jako adiuwantów szczepionkowych zwiększyło skuteczność szczepionki przeciwko fentanylowi wśród mysz, szczurów i miniaturowych świń rasy Hanford. [59,60].

Heroina jest silnym i wysoce uzależniającym opioidem, stanowiącym poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego [61]. W leczeniu uzależnienia od heroiny często stosuje się długo działające doustne środki opioidowe, takie jak metadon, lewometadon i buprenorfina. Leki te są stosowane w terapii wspomaganiej lekami (ang. *medication-assisted treatment, MAT*) i działają, naśladując działanie narkotyku na receptory opioidowe, co pomaga złagodzić głód i objawy odstawienia. Naltrekson i nalokson są innymi lekami często stosowanymi w leczeniu uzależnienia od heroiny i *ODU*. Nie pozostają one nieaktywne w przypadku braku egzogennych opioidów - zamiast tego aktywnie blokują wiązanie zarówno egzogennych



opiodów (np. heroiny), jak i endogennych opiodów organizmu (np. enkefalin i endorfin) z receptorami opiodowymi w mózgu i innych częściach ciała, powodując negatywne skutki emocjonalne u długoterminowo leczonych pacjentów.

Pierwsze badania, które dostarczyły dowodów na stosowanie szczepień w leczeniu uzależnienia od heroiny, przeprowadził Bonese i in. [62]. Podejście to zostało jednak ostatecznie porzucone z obawy, że osoby uzależnione mogą bez trudu sięgnąć po inne opioidy. Heroina jest prolekiem, co oznacza, że ulega przekształceniom chemicznym w organizmie, tworząc aktywne metabolity. Szybko ulega deacetylacji, przekształcając się w dwa główne metabolity: 6-acetylmorfinę (ang. *6-acetylmorphine*, *6-AM*) i morfinę. Wczesne raporty o haptenie podobnym do *6-AM* znanym jako *M-6-H-BSA* (ang. *morphine-6-hemisuccinate conjugated to bovine serum albumin*) były badane 50 lat temu przez Bonese i in. Następnie Anton i in. opracowali szczepionkę morfina-toksoid tężcowy (ang. *morphine-tetanus toxoid*, *M-TT*), która wykazała zdolność do wywoływania silnej i długotrwałej odpowiedzi immunologicznej przeciwko heroinie [16].

Podobna szczepionka wykorzystująca 6-sukcynylmorfinę sprzężoną z *BSA* (ang. *M-6-S-BSA*) może generować przeciwciała przeciwko morfinie o wysokim mianie i specyficzności [17]. Ze względu na to, że morfina jest kolejnym składnikiem metabolitu heroiny, wykorzystanie haptenu opartego na morfinie związanego z *KLH* (ang. *morphine-conjugated keyhole limpet hemocyanin*, *M-KLH*) wykazało potencjalną zaletę szczepionek multiwalentnych przeciwko opiodom. *M-KLH* może indukować znaczne stężenia przeciwciał o silnym powinowactwie do heroiny, *6-AM* i morfiny oraz zredukować stężenia *6-AM* i morfiny w mózgu [18]. *M-KLH* może również skutecznie zapobiec ponownemu zażyciu heroiny oraz zredukować aktywność lokomotoryczną wywołaną heroiną [63,64]. Szczepionka pierwszej generacji przeciwko heroinie, oparta na dwóch haptenach podobnych do heroiny i morfiny, wykazała blokujące działanie analgetyczne heroiny oraz zahamowała samopodawania heroiny [65]. *KLH-6-SM* (ang. *keyhole limpet hemocyanin conjugated to 6-succinylmorphine* - hemocyjanina skałoczepu sprzężona z 6-sukcynylmorfiną) jest uważany za substancję kandydującą do szczepionki przeciwko uzależnieniu od opiodów ze względu na zdolność do wytwarzania przeciwciał wykazujących specyficzność wobec morfiny lub innych metabolitów heroiny [19]. Znaczący postęp dokonano w przypadku drugiej generacji szczepionki przeciwko heroinie, która została otrzymana dzięki optymalizacji adiuwantu (ang. *CpG ODN + alumen* - oligodeoksynukleotydy zawierające sekwencje CpG + alun), białka nośnika (*TT*) i haptenu (ang. *heroin hapten with carboxyl group*, *HerCOOH* - hapten heroiny z grupą karboksylową), co pozwoliło

osiągnąć przesunięcie *ED50* (ang. *median effective dose* - dawki skutecznej medialnej) heroiny o ponad 15 razy wśród gryzoni [66].

Coraz więcej szczepionek koniugowanych zaprojektowanych dla heroiny wykazuje spójne, silne odpowiedzi przeciwciałowe skierowane przeciwko heroinie i jej metabolitom. W badaniach, wykazano, że szczepionki te skutkowały obniżeniem stężeń opioidów w mózgach zaszczepionych zwierząt, a także zmniejszeniem aktywności motorycznej i zachowania indukowanego heroiną [10,67,68]. Selektywna deuteracja haptenów heroinowych spowodowała powstanie większych ilości przeciwciał o równoważnych lub wyższych mianach i wysokim powinowactwie do heroiny i *6-AM*. Proces ten przyczynił się do złagodzenia występującej analgezji heroinowej w modelach behawioralnych myszy [69]. Większość szczepionek wykorzystuje hapteny pochodzące od morfiny, ponieważ uzyskane przeciwciała wykazują silne powinowactwo zarówno do morfiny, jak i jej aktywnych metabolitów. Szeroka zdolność wiązania zwiększa efektywność szczepionki w zwalczaniu różnych opioidów i ich efektów [18,19]. Szczepionki wielwartościowe oferują obiecujące rozwiązanie problemu osób nadużywających różnych opioidów. Szczury, które otrzymały szczepionkę dwuwartościową, wykazywały wyższe poziomy przeciwciał przeciwko poszczególnym immunogenom w porównaniu z tymi, które otrzymywały oddzielne szczepionki jednowartościowe [70]. Chociaż osiągnięto obiecujące wyniki w modelach przedklinicznych, konieczne są dalsze badania, aby potencjalne szczepionki mogły zostać włączone do badań klinicznych wśród ludzi.

### **Szczepionki przeciw nikotynie**

Nikotyna, psychoaktywny składnik naturalnie występujący w tytoniu, działa jako agonista acetylocholinergicznych receptorów nikotynowych i prowadzi do eskalacji oraz powstania wzorców uzależnienia od palenia. Rzucenie palenia bez interwencji medycznych jest często bardzo trudne dla palaczy [71]. Wczesne badania przedkliniczne sugerują, że immunizacja prowadzi do ~30–90% mniejszej ilości nikotyny docierającej do mózgu po ekspozycji na nikotynę i spowalnia eliminację nikotyny z organizmu, co może przyczynić się do zmniejszenia palenia [72]. Wczesne badania kliniczne fazy II z początku XXI wieku zakończyły się niepowodzeniem z powodu działań niepożądanych (takich jak - objawy grypopodobne, ból w miejscu podania, bóle głowy itp.) czy też niewystarczającego miana przeciwciał [22]. Nabi Biopharmaceuticals przedstawiło obiecujące wyniki z badań klinicznych fazy II dotyczących szczepionki NicVAX. Szczepionka

NicVAX wykazała korzystny profil bezpieczeństwa i była dobrze tolerowana przez uczestników. Co istotne, szczepionka spowodowała produkcję podwyższonych poziomów przeciwciał przeciwko nikotynie [73]. Badanie kliniczne wykazało, że immunizacja przy użyciu szczepionki NicVAX prowadziła do znacznego zmniejszenia *RO* (ang. *receptor occupancy*) acetylocholinergicznych receptorów  $\beta 2^*$ -nikotynowych ( $\beta 2^*$ -nAChR) przez nikotynę. Ten efekt został osiągnięty poprzez uwężenie nikotyny w krwiobiegu, a następnie zmniejszenie jej przenikania do mózgu [20]. Takie podejście potencjalnie mogłoby ułatwić stopniowe zdobywanie zdolności do funkcjonowania poza stanem uzależnienia, poprzez znaczną redukcję głodu nikotynowego i zapobieganie nawrotom wywołanym ponownym narażeniem na nikotynę. Badania kliniczne fazy III jednakże nie doprowadziły do uzyskania różnic w danych dotyczących abstynencji, zarówno w przypadku podania rzeczywistej szczepionki, jak i placebo [74,75]. Podjęto dalsze wysiłki w celu osiągnięcia celów farmakokinetycznych poprzez szczepionki [76]. Opracowano nową szczepionkę przeciwko nikotynie opartą na nanocząstkach (NanoNicVac) [23]. Następnie opracowano różne nowe szczepionki przeciwko nikotynie w zależności od gęstości i lokalizacji haptenu [77,78]. Strategiczne zastosowanie adiuwantów receptorów toll-podobnych (*TLR*) zwiększyło całkowite miana przeciwciał IgG przeciwko nikotynie, wpłynęło na dystrybucję podtypów IgG u myszy oraz zmniejszyło stężenia nikotyny w mózgu myszy po wykonaniu próby z użyciem nikotyny. Taki projekt ma potencjał wzmocnienia efektywności immunologicznej hybrydowej szczepionki na bazie nanocząsteczek [79]. Zaobserwowano, że szczepionka przeciwko nikotynie zawierająca 20% PEGylacji (określana jako NanoNicVac 20.0) wykazała wyraźnie większą stabilność w porównaniu ze szczepionkami o niższych poziomach PEGylacji. Włączenie 20% PEGylacji do NanoNicVac wydaje się nadawać szczepionce korzystne połączenie zwiększonego bezpieczeństwa, stabilności i zwiększonej efektywności immunologicznej u myszy [80]. Gęste rozmieszczenie genów FljB na powierzchni cząstek podobnych do wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B core virus-like particles, HBc VLP*) w obszarze pętli c/e1, wykazało wyższą immunogenność niż powszechnie używany *KLH*, przy jednoczesnym zachowaniu lokalnego i ogólnoustrojowego bezpieczeństwa [24].

Stosunkowo niedawno laboratorium Hu opracowało dwie szczepionki przeciwko nikotynie, wykorzystując hybrydowe nanocząsteczki kopolimeru kwasu mlekowego i glikolowego (ang. *poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA*) oraz kwasu polimlekowego (ang. *polylactic acid, PLA*). Zaobserwowano, że szczepionka nikotynowa oparta na *PLA* (określana jako szczepionka *PLA*) wykazywała znacznie

zwiększoną stabilność w porównaniu ze szczepionką nikotynową opartą na *PLGA* (określaną jako szczepionka *PLGA*) zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Jednak myszy zaszczepione tylko jedną z tych szczepionek, *PLA* lub *PLGA*, nie osiągnęły wystarczająco wysokich stężeń trwałych przeciwciał specyficznych dla nikotyny. Co ciekawe, myszy, które początkowo otrzymały dwie dawki szczepionki *PLGA*, a następnie trzecią dawkę szczepionki *PLA*, wykazały podwyższone stężenia przeciwciał specyficznych dla nikotyny utrzymujące się przez okres do trzech miesięcy [81]. Immunizacja drogą donosową za pomocą szczepionki Nic-KLH/MPL może przyczynić się do wytworzenia przeciwciał ogólnoustrojowo i w śluzówkach, które specyficznie neutralizują nikotynę [82].

Wiele modeli zwierzęcych wykorzystywanych w badaniach nad szczepionkami obejmuje podawanie nikotyny drogą dożylną lub podskórną. To podejście znacząco różni się od rzeczywistego scenariusza dostarczania nikotyny do organizmu poprzez palenie tytoniu i ekspozycję na liczne substancje chemiczne obecne w papierosach. Badania na zwierzętach, zwłaszcza na szczurach, prowadzone w różnych laboratoriach i z użyciem różnych składników szczepionek wykazały, że szczepienie prowadzi do zmniejszenia penetracji nikotyny do mózgu i zmniejszenia reakcji behawioralnych na nikotynę, w tym jej efektów lokomotorycznych [83,84]. Jednakże ograniczona liczba opublikowanych badań na ludziach dotyczących różnych szczepionek przeciwko nikotynie nie dostarczyła jeszcze solidnych dowodów na poparcie skuteczności szczepionek jako terapii dla uzależnienia od nikotyny. Do tej pory - pięć szczepionek przeciwko nikotynie zostało przetestowanych w 16 badaniach klinicznych faz I–III. Z powodu niewystarczającej produkcji przeciwciał przeciwko nikotynie, braku specyficzności lub powinowactwa przeciwciał wytworzonych w wyniku szczepienia oraz znacznego zróżnicowania indywidualnego w stężeniach miana przeciwciał po szczepieniu, oczekiwane rezultaty nie zostały osiągnięte [21,22,85].

## Szczepionki przeciw kokainie

Kokaina, substancja silnie uzależniająca, wymaga innowacyjnych podejść do zwalczania jej nadużywania.

Pierwsza zgłoszona szczepionka przeciwdziałająca kokainie wykorzystywała niezmienioną kokainę jako hapten, sprzężoną z powierzchnią podjednostki białka toksyny cholery (ang. *cholera toxin B subunit*, *CTB*) i współpodawaną z adiuwantem aluminiowym. Wywołała ona silną odpowiedź przeciwciał i zminimalizowała odczuwanie euforii związanej z używaniem kokainy [86]. Badania

na trzech małpach rhesus zaszczepionych inną szczepionką przeciwko kokainie (koniugatem albuminy surowicy wołowej z adiuwantem aluminiowym) wykazały, że odpowiedź immunologiczna może indukować specyficzne przesunięcie farmakokinetyczne w dystrybucji kokainy, skutecznie przeciwdziałając reakcji behawioralnej na lek [87]. Sposób podania może również wpływać na skuteczność szczepionki. Obecność przeciwciał specyficznych dla kokainy w błonie śluzowej po szczepieniu donosowym może odgrywać kluczową rolę w utrudnianiu bezpośredniego przenikania kokainy do mózgu przez opuszki węchowe. Szczepionka przeciwko kokainie połączona z M7-NH<sub>2</sub>, adiuwantem śluzówkowym i oligopeptydem aktywującym komórki tuczne, zwiększa stężenie przeciwciał specyficznych dla kokainy w wydzielinach śluzówkowych w porównaniu z tradycyjnym adiuwantem [88].

Kolejnym podstawowym elementem wykorzystywanym w projektowaniu szczepionek jest hapten wykazujący podobieństwo do narkotyku. Haptent kokainowy, GNC, był pierwotnym przedmiotem oceny, po nim - GND, a w ostatnim czasie - GNE. Haptenty te wykazały zdolność do indukowania uwalniania przeciwciał o silnym powinowactwie do wolnej kokainy [89]. GNC-KLH jednakże nie był w stanie przezwyciężyć częstotliwości przyjmowania coraz większych dawek kokainy [90]. Po uzyskaniu pozytywnych wyników w badaniach przedklinicznych dla GNC sprzężonego z CTB (TA-CD), szczepionka przeszła do badań klinicznych fazy II i III. Ze względu na znaczną zmienność w stężeniach przeciwciał wśród różnych osób, TA-CD wykazał ograniczoną skuteczność terapeutyczną w promowaniu abstynencji od kokainy [25,26]. Następne badania miały na celu zwiększenie skuteczności szczepionek poprzez doskonalenie składników haptenowych i adiuwantowych. Trzy haptenty kokainowe zawierające fluor (GNF, GNCF i GN5F) oraz jeden zawierający chlor (GNCl) zostały zaprojektowane i zsyntetyzowane, wykorzystując strukturę chemiczną *SNC* (ang. *succinyl norcocaine*). Strategiczne wprowadzenie fluoru do haptentów pomogło zwiększyć skuteczność istniejącej szczepionki przeciwko kokainie w badaniach klinicznych, a także wprowadzić nową strategię stosowaną w rozwoju szczepionek skierowanych przeciwko różnym substancjom uzależniającym [91]. Nowsze badania nad szczepionką przeciwko kokainie o nazwie dAd5GNE, wykorzystującej haptent kokainowy trzeciej generacji znanego jako GNE (ang. *6-(2R,3S)-3-(benzoyloxy)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxamido-hexanoic acid*) i zmodyfikowany wektor adenowirusa serotypu 5 (Ad5), wykazały obniżenie poziomów kokainy w mózgu. Szczepionka ta również wykazała zmniejszenie hiperaktywności wywołanej kokainą i chęci jej przyjmowania [92,93,94,95]. dAd5GNE jest kolejną

szczepionką przeciwko kokainie oprócz TA-CD, która przeszła do fazy badań klinicznych. Badania kliniczne fazy I, mające na celu ocenę bezpieczeństwa i immunogenności dAd5GNE, rozpoczęły się w 2015 roku. Oczekiwana data zakończenia badania to grudzień 2025 roku [27]. Inny kandydat na szczepionkę (UFMG-VAC-V4N2) wykazał podwyższoną produkcję przeciwciał przeciwko kokainie i pozytywny profil bezpieczeństwa w modelu naczelnych łac. *Callithrix penicillata* [28]. Również dwa innowacyjne immunogeny przeciwdziałające kokainie oparte na strukturach kaliks[n]arenów, oznaczone jako V4N2 i V8N2, promowały produkcję przeciwciał przeciwko kokainie i regulowały jej biodystrybucję. Obecnie zarówno V4N2, jak i V8N2, są obiecującymi pretendentami do stworzenia substancji immunogennej mającej na celu zwalczanie zaburzeń związanych z nadużywaniem kokainy [96].

### Szczepionki przeciw metamfetaminie

Metamfetamina (ang. *methamphetamine*, *METH*, *MA*), nielegalny stymulant oparty na szkielecie  $\beta$ -fenyloetyloaminy wywołuje silnie uzależniającą euforię poprzez modulację systemów neuroprzekazników monoaminowych i zwiększenie poziomów dopaminy w mózgu. Ze względu na zaangażowanie wielu neuroprzekazników monoaminowych, obecnie nie ma ustalonych farmakoterapii dla leczenia uzależnienia od *METH* ani specyficznej odtrutki w razie przedawkowania.

Pierwsza aktywna szczepionka przeciwmetamfetaminowa nie wywołała istotnego efektu terapeutycznego, natomiast trzy związki haptenowe, MH2(R), MH6 i MH7, wykazały zdolność do produkcji przeciwciał o wysokim powinowactwie i stężeniu zdolnym do przechwytywania leku we krwiobiegu [97]. Spośród tych - *MH6-KLH* doprowadziło u szczurów do zablokowania indukowanych przez *METH*, zaburzeń lokomotorycznych i termoregulacyjnych, wykazując istotny potencjał do opracowania potencjalnie znaczącej szczepionki przeciwmetamfetaminowej [29]. *METH* hapteny substytuowane grupą fenylową, takie jak - *SMO9* (ang. *succinylmethamphetamine-9*) zostały również udokumentowane jako substancje wzmacniające działanie szczepionki. Powtarzane szczepienia wysokimi dawkami *SMO9-KLH* nie wywoływały żadnych negatywnych skutków dla zdrowia, masy ciała ani zmian podczas testów behawioralnych podtrzymywanych żywnością. Wytworzone przez szczepionkę *SMO9-KLH* przeciwciała były skuteczne w sekwestrowaniu *METH* w krwiobiegu i zapobiegały upośledzeniu reakcji pokarmowych wywołanych przez *METH* u szczurów [30]. Dodatkowe próby opracowania szczepionek przeciwko *METH* obejmują wykorzystanie koniugatu

haptenowego *SMA-KLH* (ang. *succinyl methamphetamine, SMA*) skoniugowanego z *MPLA* (ang. *monophosphoryl lipid A*), który wykazał zmniejszenie efektów lokomotorycznych indukowanych przez *METH* u myszy [98]. Szczepionka *SMA-TT* osłabiła warunkowaną preferencję miejsca związaną z metamfetaminą. Ponadto u szczepionych myszy po podaniu obserwowano zmniejszenie poziomów *METH* w mózgu [31,99].

## PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH ZALET SZCZEPIONEK PRZECIWNARKOTYKOWYCH

W porównaniu z konwencjonalnym farmakologicznym podejściem do leczenia *SUDs* poprzez podawanie agonistów lub antagonistów receptorów leków, takich jak metadon, buprenorfina czy naltrekson, strategia immunoterapeutyczna prezentuje kilka inherentnych zalet [100,101]:

- Brak oddziaływania z receptorami w ośrodkowym układzie nerwowym: Strategia immunoterapeutyczna ma potencjał hamowania działania leku bez bezpośredniego oddziaływania z receptorami (*MORs*, itp.). To podejście nie wywołuje efektów farmakologicznych, które mogłyby potencjalnie prowadzić do uzależnienia lub wystąpienia objawów odstawienia. Ponadto szczepionki te mogą być stosowane równocześnie z innymi lekami, takimi jak leki przeciwdepresyjne i przeciwdziałające głodowi narkotykowemu;
- Zmniejszone skutki uboczne: Przeciwciała przeciwnarkotykowe nie oddziałują bezpośrednio z receptorami leków w mózgu ani na obwodzie. W rezultacie profile skutków ubocznych tych szczepionek są znacznie zmniejszone w porównaniu z konwencjonalnymi interwencjami farmakologicznymi, co czyni je bardziej tolerowanymi przez pacjentów;
- Trwałe działanie: Podana szczepionka generuje krążące przeciwciała, które mogą pozostawać w organizmie nawet przez rok, pod warunkiem strategicznego podawania dawek przypominających. To trwałe działanie oferuje przedłużoną ochronę przed uzależnieniem i ryzykiem przedawkowania, eliminując konieczność częstego podawania leku lub przestrzegania zaleceń dotyczących stosowania przez pacjentów;
- Zmienny charakter: Stopniowe zmniejszanie się przeciwciał przeciwnarkotykowych w czasie daje pacjentom możliwość potencjalnego zaprzestania ich stosowania według potrzeby.

## WNIOSKI

Mimo pewnych wyzwań i początkowych niepowodzeń, badania nad szczepionkami przeciwnarkotykowymi wskazują, że mogą one być skuteczne w zwalczaniu *SUDs*, jeśli osiągnięte zostaną wystarczające poziomy mian przeciwciał u każdego pacjenta. Sukces tych szczepionek zależy w dużym stopniu od właściwego zaprojektowania szczepionki w celu wytworzenia przeciwciał o odpowiedniej koncentracji i silnym powinowactwie do docelowych narkotyków. Poprzez poprawę różnych aspektów w trakcie projektowania badań, takich jak - wybór haptenu, optymalizacja białek nośnikowych i dobranie innowacyjnych adiuwantów, badacze zwiększyli szansę na wygenerowanie silnej i specyficznej odpowiedzi immunologicznej przeciwko docelowemu leкови. Jak w przypadku każdego postępu medycznego, dalsze badania i próby kliniczne będą kluczowe w celu ustalenia bezpieczeństwa, skuteczności i zastosowania szczepionek przeciwnarkotykowych. Oczywiście, chociaż wyniki kliniczne nie były całkowicie przekonujące, można wyciągnąć wnioski, aby wspomóc ich rozwój. Oto kilka potencjalnych strategii:

- Skupienie na funkcji przeciwciał: Położenie większego nacisku na ocenę funkcji przeciwciał, zwłaszcza ich powinowactwa lub awidności. Struktura antygeny, w tym haptenu, odgrywa kluczową rolę w określeniu funkcji przeciwciał;
- Koncentracja wokół nowych adiuwantów: Rozważenie stosowania nowych adiuwantów, które wykazały obietnice w zwiększaniu zarówno ilości przeciwciał, jak i ich powinowactwa;
- Alternatywne drogi podania: Eksploracja alternatywnych metod aplikacji szczepionki poza wstrzyknięciem domięśniowym, takich jak immunizacja drogą nosową, która może odegrać istotną rolę w zapobieganiu bezpośredniemu dostępowi kokainy do mózgu przez opuszkę węchową,
- Kombinacja: Rozpoznanie wieloaspektowej złożoności *SUDs* jest istotne, ponieważ wynika ona z oddziaływania różnych czynników środowiskowych i indywidualnych. Zrozumienie tego sugeruje, że należy przyjąć wielodyscyplinarne podejście w ich leczeniu, obejmujące połączenie szczepionek z innymi interwencjami terapeutycznymi (takimi jak leki, monitorowanie, terapia behawioralna i wsparcie bliskich), lub stosowanie wielu szczepionek.



Dążenie do wytworzenia skutecznych szczepionek przeciwnarkotykowych, choć trudne, niesie ogromne potencjalne korzyści, w tym redukcję szkód związanych z narkotykami i poprawę jakości życia osób dotkniętych uzależnieniami. W przyszłości te szczepionki mogą stanowić dowód na siłę innowacji medycznych w radzeniu sobie z jednym z najbardziej alarmujących problemów zdrowotnych naszych czasów.

## REFERENCJE

- [1] Friedman, J.; Shover, C. Charting the fourth wave: Geographic, temporal, race/ethnicity and demographic trends in polysubstance fentanyl overdose deaths in the United States, 2010–2021. *Addiction* 2023, 118, 2477–2485.
- [2] Ciccarone, D. The rise of illicit fentanyls, stimulants and the fourth wave of the opioid overdose crisis. *Curr. Opin. Psychiatry* 2021, 34, 344–350.
- [3] Cano, M.; Huang, Y. Overdose deaths involving psychostimulants with abuse potential, excluding cocaine: State-level differences and the role of opioids. *Drug Alcohol Depend.* 2021, 218, 108384.
- [4] Guenzel, N.; McChargue, D. *Addiction Relapse Prevention*; StatPearls Publishing: St. Petersburg, FL, USA, 2023.
- [5] Lee, Y.; Gold, M.; Fuehrlein, B. Looking beyond the opioid receptor: A desperate need for new treatments for opioid use disorder. *J. Neurol. Sci.* 2022, 432, 120094.
- [6] Zeigler, D.; Roque, R.; Clegg, C. Optimization of a multivalent peptide vaccine for nicotine addiction. *Vaccine* 2019, 37, 1584–1590.
- [7] Stephenson, R.; Toth, I. Anti-cocaine vaccine development: Where are we now and where are we going? *J. Med. Chem.* 2023, 66, 7086–7100.
- [8] Zimmermann, P.; Curtis, N. Factors That influence the immune response to vaccination. *Clin. Microbiol. Rev.* 2019, 32, e00084-18.
- [9] Luba, R.; Martinez, S.; Jones, J.; Pravetoni, M.; Comer, S. Immunotherapeutic strategies for treating opioid use disorder and overdose. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2023, 32, 77–87.
- [10] Truong, T.; Kosten, T. Current status of vaccines for substance use disorders: A brief review of human studies. *J. Neurol. Sci.* 2022, 434, 120098.

- [11] Clinical Trials of Multivalent Opioid Vaccine Components. Available online: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04458545> (accessed on 4 August 2023).
- [12] Pravetoni, M.; Le Naour, M.; Tucker, A.; Harmon, T.; Hawley, T.; Portoghese, P.; Pentel, P. Reduced antinociception of opioids in rats and mice by vaccination with immunogens containing oxycodone and hydrocodone haptens. *J. Med. Chem.* 2013, 56, 915–923.
- [13] Kimishima, A.; Wenthur, C.; Zhou, B.; Janda, K. An advance in prescription opioid vaccines: Overdose mortality reduction and extraordinary alteration of drug half-life. *ACS Chem. Biol.* 2017, 12, 36–40.
- [14] Townsend, E.; Blake, S.; Faunce, K.; Hwang, C.; Natori, Y.; Zhou, B.; Bremer, P.; Janda, K.; Banks, M. Conjugate vaccine produces long-lasting attenuation of fentanyl vs. food choice and blocks expression of opioid withdrawal-induced increases in fentanyl choice in rats. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2019, 44, 1681–1689.
- [15] Haile, C.; Baker, M.; Sanchez, S.; Lopez Arteaga, C.; Duddupudi, A.; Cuny, G.; Norton, E.; Kosten, T.; Kosten, T. An immunconjugate vaccine alters distribution and reduces the antinociceptive, behavioral and physiological effects of fentanyl in male and female rats. *Pharmaceutics* 2022, 14, 2290.
- [16] Méndez, S.; Matus-Ortega, M.; Miramontes, R.; Salazar-Juárez, A. Effect of the morphine/heroin vaccine on opioid and non-opioid drug-induced antinociception in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2021, 891, 173718.
- [17] Ma, L.; Zhou, Q.; Zheng, H.; Li, S. Preparation and characterization of anti-morphine vaccine antibody. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi = Chin. J. Cell. Mol. Immunol.* 2006, 22, 368–370.
- [18] Raleigh, M.; Pravetoni, M.; Harris, A.; Birnbaum, A.; Pentel, P. Selective effects of a morphine conjugate vaccine on heroin and metabolite distribution and heroin-induced behaviors in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013, 344, 397–406.
- [19] Kosten, T.; Shen, X.; O'Malley, P.; Kinsey, B.; Lykissa, E.; Orson, F.; Kosten, T. A morphine conjugate vaccine attenuates the behavioral

- effects of morphine in rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2013, 45, 223–229.
- [20] Esterlis, I.; Hannestad, J.; Perkins, E.; Bois, F.; D’Souza, D.; Tyndale, R.; Seibyl, J.; Hatsukami, D.; Cosgrove, K.; O’Malley, S. Effect of a nicotine vaccine on nicotine binding to  $\beta 2^*$ -nicotinic acetylcholine receptors in vivo in human tobacco smokers. *Am. J. Psychiatry* 2013, 170, 399–407.
- [21] Tonstad, S.; Heggen, E.; Giljam, H.; Lagerbäck, P.; Tønnesen, P.; Wikingsson, L.; Lindblom, N.; de Villiers, S.; Svensson, T.; Fagerström, K. Niccine\*, a nicotine vaccine, for relapse prevention: A phase II, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Nicotine Tob. Res. Off. J. Soc. Res. Nicotine Tob.* 2013, 15, 1492–1501.
- [22] Cornuz, J.; Zwahlen, S.; Jungi, W.; Osterwalder, J.; Klingler, K.; van Melle, G.; Bangala, Y.; Guessous, I.; Müller, P.; Willers, J.; et al. A vaccine against nicotine for smoking cessation: A randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2008, 3, e2547.
- [23] Hu, Y.; Smith, D.; Frazier, E.; Hoerle, R.; Ehrich, M.; Zhang, C. The next-generation nicotine vaccine: A novel and potent hybrid nanoparticle-based nicotine vaccine. *Biomaterials* 2016, 106, 228–239.
- [24] Zhao, Y.; Li, Z.; Zhu, X.; Cao, Y.; Chen, X. Improving immunogenicity and safety of flagellin as vaccine carrier by high-density display on virus-like particle surface. *Biomaterials* 2020, 249, 120030.
- [25] Martell, B.; Orson, F.; Poling, J.; Mitchell, E.; Rossen, R.; Gardner, T.; Kosten, T. Cocaine vaccine for the treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 2009, 66, 1116–1123.
- [26] Multisite Controlled Trial of Cocaine Vaccine (TA-CD). Available online: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00969878?term=TA-CD&draw=2&rank=1> (accessed on 1 September 2023).
- [27] Safety Study of a Disrupted Adenovirus (Ad) Serotype Cocaine Vaccine for Cocaine-Dependent Individuals. Available online: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02455479> (accessed on 31 January 2023).

- [28] Sabato, B.; Augusto, P.; Lima Gonçalves Pereira, R.; Coutinho Batista Esteves, F.; Caligiorne, S.; Rodrigues Dias Assis, B.; Apolo Correia Marcelino, S.; Pires do Espírito Santo, L.; Dias Dos Reis, K.; Da Silva Neto, L.; et al. Safety and immunogenicity of the anti-cocaine vaccine UFMG-VAC-V4N2 in a non-human primate model. *Vaccine* 2023, 41, 2127–2136.
- [29] Miller, M.; Moreno, A.; Aarde, S.; Creehan, K.; Vandewater, S.; Vaillancourt, B.; Wright, M.; Janda, K.; Taffe, M. A methamphetamine vaccine attenuates methamphetamine-induced disruptions in thermoregulation and activity in rats. *Biol. Psychiatry* 2013, 73, 721–728.
- [30] Rüedi-Bettschen, D.; Wood, S.; Gunnell, M.; West, C.; Pidaparathi, R.; Carroll, F.; Blough, B.; Owens, S. Vaccination protects rats from methamphetamine-induced impairment of behavioral responding for food. *Vaccine* 2013, 31, 4596–4602.
- [31] Haile, C.; Kosten, T.; Shen, X.; O'Malley, P.; Winoske, K.; Kinsey, B.; Wu, Y.; Huang, Z.; Lykissa, E.; Naidu, N.; et al. Altered methamphetamine place conditioning in mice vaccinated with a succinyl-methamphetamine-tetanus-toxoid vaccine. *Am. J. Addict.* 2015, 24, 748–755.
- [32] Xiaoshan, T.; Junjie, Y.; Wenqing, W.; Yunong, Z.; Jiaping, L.; Shanshan, L.; Kutty Selva, N.; Kui, C. Immunotherapy for treating methamphetamine, heroin and cocaine use disorders. *Drug Discov. Today* 2020, 25, 610–619.
- [33] Hossain, M.; Davidson, M.; Kypreos, E.; Feehan, J.; Muir, J.; Nurgali, K.; Apostolopoulos, V. Immunotherapies for the treatment of drug addiction. *Vaccines* 2022, 10, 1778.
- [34] Wolfe, D.; Saucier, R. Biotechnologies and the future of opioid addiction treatments. *Int. J. Drug Policy* 2021, 88, 103041.
- [35] Lee, J.; Janda, K. Development of effective therapeutics for polysubstance use disorders. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2022, 66, 102105.
- [36] Wenthur, C.; Zhou, B.; Janda, K. Vaccine-driven pharmacodynamic dissection and mitigation of fenethylamine psychoactivity. *Nature* 2017, 548, 476–479.

- [37] Davidson, M.; Mayer, M.; Habib, A.; Rashidi, N.; Filippone, R.; Fraser, S.; Prakash, M.; Sinnayah, P.; Tangalakis, K.; Mathai, M.; et al. Methamphetamine induces systemic inflammation and anxiety: The role of the gut-immune-brain axis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 11224.
- [38] Davidson, M.; Rashidi, N.; Nurgali, K.; Apostolopoulos, V. The role of tryptophan metabolites in neuropsychiatric disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 9968.
- [39] Zheng, Z.; Ma, M.; Jia, Y.; Cui, Y.; Zhao, R.; Li, S.; Wenthur, C.; Li, L.; Li, G. Expedited evaluation of conformational stability-heterogeneity associations for crude polyclonal antibodies in response to conjugate vaccines. *Anal. Chem.* 2023, 95, 10895–10902.
- [40] Lee, J.; Janda, K. Immunopharmacotherapeutic advancements in addressing methamphetamine abuse. *RSC Chem. Biol.* 2021, 2, 77–93.
- [41] Hossain, M.; Hassanzadeganroudsari, M.; Nurgali, K.; Apostolopoulos, V. Vaccine development against methamphetamine drug addiction. *Expert Rev. Vaccines* 2020, 19, 1105–1114.
- [44] Hossain, M.; Davidson, M.; Feehan, J.; Deraos, G.; Nurgali, K.; Matsoukas, J.; Apostolopoulos, V. Development of methamphetamine conjugated vaccine through hapten design: In vitro and in vivo characterization. *Vaccines* 2023, 11, 340.
- [43] Kamal Hossain, M.; Davidson, M.; Feehan, J.; Deraos, G.; Nurgali, K.; Matsoukas, J.; Apostolopoulos, V. Development and characterization of a novel conjugated methamphetamine vaccine. *Vaccine* 2022, 40, 5882–5891.
- [44] Liao, F.; Wang, H.; Dao, Y.; Yuan, K.; Lu, J.; Shi, J.; Han, Y.; Dong, S.; Lu, L. Synthesis and biological evaluation of a lipopeptide-based methamphetamine vaccine. *Chin. Chem. Lett.* 2021, 32, 1575–1579.
- [45] Hamid, F.; Marker, C.; Raleigh, M.; Khaimraj, A.; Winston, S.; Pentel, P.; Pravetoni, M. Pre-clinical safety and toxicology profile of a candidate vaccine to treat oxycodone use disorder. *Vaccine* 2022, 40, 3244–3252.
- [46] Rawson, R.; Erath, T.; Clark, H. The fourth wave of the overdose crisis: Examining the prominent role of psychomotor stimulants with and without fentanyl. *Prev. Med.* 2023, 176, 107625.

- [47] Hu, T.; McCormack, D.; Juurlink, D.; Campbell, T.; Bayoumi, A.; Leece, P.; Kent, J.; Gomes, T. Initiation of opioid agonist therapy after hospital visits for opioid poisonings in Ontario. *CMAJ Can. Med. Assoc. J.* = *J. De L'association Medicale Can.* 2023, 195, E1709–E1717.
- [48] Degenhardt, L.; Clark, B.; Macpherson, G.; Leppan, O.; Nielsen, S.; Zahra, E.; Larance, B.; Kimber, J.; Martino-Burke, D.; Hickman, M.; et al. Buprenorphine versus methadone for the treatment of opioid dependence: A systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *Lancet Psychiatry* 2023, 10, 386–402.
- [49] Volkow, N.; Blanco, C. Medications for opioid use disorders: Clinical and pharmacological considerations. *J. Clin. Investig.* 2020, 130, 10–13.
- [50] Fairley, M.; Humphreys, K.; Joyce, V.; Bounthavong, M.; Trafton, J.; Combs, A.; Oliva, E.; Goldhaber-Fiebert, J.; Asch, S.; Brandeau, M.; et al. Cost-effectiveness of treatments for opioid use disorder. *JAMA Psychiatry* 2021, 78, 767–777.
- [51] Kiluk, B.; Kleykamp, B.; Comer, S.; Griffiths, R.; Huhn, A.; Johnson, M.; Kampman, K.; Pravetoni, M.; Preston, K.; Vandrey, R.; et al. Clinical trial design challenges and opportunities for emerging treatments for opioid use disorder: A review. *JAMA Psychiatry* 2023, 80, 84–92.
- [52] Raleigh, M.; Peterson, S.; Laudенbach, M.; Baruffaldi, F.; Carroll, F.; Comer, S.; Navarro, H.; Langston, T.; Runyon, S.; Winston, S.; et al. Safety and efficacy of an oxycodone vaccine: Addressing some of the unique considerations posed by opioid abuse. *PLoS ONE* 2017, 12, e0184876.
- [53] Pravetoni, M.; Vervacke, J.; Distefano, M.; Tucker, A.; Laudенbach, M.; Pentel, P. Effect of currently approved carriers and adjuvants on the pre-clinical efficacy of a conjugate vaccine against oxycodone in mice and rats. *PLoS ONE* 2014, 9, e96547.
- [54] Ciccarone, D. Fentanyl in the US heroin supply: A rapidly changing risk environment. *Int. J. Drug Policy* 2017, 46, 107–111.
- [55] Han, Y.; Yan, W.; Zheng, Y.; Khan, M.; Yuan, K.; Lu, L. The rising crisis of illicit fentanyl use, overdose, and potential therapeutic strategies. *Transl. Psychiatry* 2019, 9, 282.

- [56] Bremer, P.; Kimishima, A.; Schlosburg, J.; Zhou, B.; Collins, K.; Janda, K. Combatting synthetic designer opioids: A conjugate vaccine ablates lethal doses of fentanyl class drugs. *Angew. Chem. (Int. Ed. Engl.)* 2016, 55, 3772–3775.
- [57] Tenney, R.; Blake, S.; Bremer, P.; Zhou, B.; Hwang, C.; Poklis, J.; Janda, K.; Banks, M. Vaccine blunts fentanyl potency in male rhesus monkeys. *Neuropharmacology* 2019, 158, 107730.
- [58] Eubanks, L.; Blake, S.; Natori, Y.; Ellis, B.; Bremer, P.; Janda, K. A highly efficacious carfentanil vaccine that blunts opioid-induced antinociception and respiratory depression. *ACS Chem. Biol.* 2021, 16, 277–282.
- [59] Crouse, B.; Miller, S.; Muelken, P.; Hicks, L.; Vigliaturo, J.; Marker, C.; Guedes, A.; Pentel, P.; Evans, J.; LeSage, M.; et al. A TLR7/8 agonist increases efficacy of anti-fentanyl vaccines in rodent and porcine models. *NPJ Vaccines* 2023, 8, 107.
- [60] Miller, S.; Crouse, B.; Hicks, L.; Amin, H.; Cole, S.; Bazin, H.; Burkhart, D.; Pravetoni, M.; Evans, J. A lipidated TLR7/8 adjuvant enhances the efficacy of a vaccine against fentanyl in mice. *NPJ Vaccines* 2023, 8, 97.
- [61] Krendl, A.; Perry, B. Stigma toward substance dependence: Causes, consequences, and potential interventions. *Psychol. Sci. Public Interest A J. Am. Psychol. Soc.* 2023, 24, 90–126.
- [62] Bonese, K.; Wainer, B.; Fitch, F.; Rothberg, R.; Schuster, C. Changes in heroin self-administration by a rhesus monkey after morphine immunisation. *Nature* 1974, 252, 708–710.
- [63] Raleigh, M.; Laudenschlager, M.; Baruffaldi, F.; Peterson, S.; Roslawski, M.; Birnbaum, A.; Carroll, F.; Runyon, S.; Winston, S.; Pentel, P.; et al. Opioid dose- and route-dependent efficacy of oxycodone and heroin vaccines in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2018, 365, 346–353.
- [64] Raleigh, M.; Pentel, P.; LeSage, M. Pharmacokinetic correlates of the effects of a heroin vaccine on heroin self-administration in rats. *PLoS ONE* 2014, 9, e115696.
- [65] Stowe, G.; Vendruscolo, L.; Edwards, S.; Schlosburg, J.; Misra, K.; Schulteis, G.; Mayorov, A.; Zakhari, J.; Koob, G.; Janda, K. A vaccine strategy that induces protective immunity against heroin. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 5195–5204.

- [66] Bremer, P.; Schlosburg, J.; Banks, M.; Steele, F.; Zhou, B.; Poklis, J.; Janda, K. Development of a clinically viable heroin vaccine. *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 8601–8611.
- [67] Li, Q.; Luo, Y.; Sun, C.; Xue, Y.; Zhu, W.; Shi, H.; Zhai, H.; Shi, J.; Lu, L. A morphine/heroin vaccine with new hapten design attenuates behavioral effects in rats. *J. Neurochem.* 2011, 119, 1271–1281.
- [68] Li, Q.; Sun, C.; Luo, Y.; Xue, Y.; Meng, S.; Xu, L.; Chen, N.; Deng, J.; Zhai, H.; Kosten, T.; et al. A conjugate vaccine attenuates morphine- and heroin-induced behavior in rats. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014, 18, 1–11.
- [69] Belz, T.; Bremer, P.; Zhou, B.; Ellis, B.; Eubanks, L.; Janda, K. Enhancement of a heroin vaccine through hapten deuteration. *J. Am. Chem. Soc.* 2020, 142, 13294–13298.
- [70] Pravetoni, M.; Raleigh, M.; Le Naour, M.; Tucker, A.; Harmon, T.; Jones, J.; Birnbaum, A.; Portoghese, P.; Pentel, P. Co-administration of morphine and oxycodone vaccines reduces the distribution of 6-monoacetylmorphine and oxycodone to brain in rats. *Vaccine* 2012, 30, 4617–4624.
- [71] Houston, T.; Chen, J.; Amante, D.; Blok, A.; Nagawa, C.; Wijesundara, J.; Kamberi, A.; Allison, J.; Person, S.; Flahive, J.; et al. Effect of technology-assisted brief abstinence game on long-term smoking cessation in individuals not yet ready to quit: A randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2022, 182, 303–312.
- [72] Keyler, D.; Hieda, Y.; St Peter, J.; Pentel, P. Altered disposition of repeated nicotine doses in rats immunized against nicotine. *Nicotine Tob. Res. Off. J. Soc. Res. Nicotine Tob.* 1999, 1, 241–249.
- [73] Hatsukami, D.; Jorenby, D.; Gonzales, D.; Rigotti, N.; Glover, E.; Oncken, C.; Tashkin, D.; Reus, V.; Akhavain, R.; Fahim, R.; et al. Immunogenicity and smoking-cessation outcomes for a novel nicotine immunotherapeutic. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011, 89, 392–399.
- [74] Hartmann-Boyce, J.; Stead, L.; Cahill, K.; Lancaster, T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2012 reviews. *Addiction* 2013, 108, 1711–1721.



- [75] Hoogsteder, P.; Kotz, D.; van Spiegel, P.; Viechtbauer, W.; van Schayck, O. Efficacy of the nicotine vaccine 3'-AmNic-rEPA (NicVAX) co-administered with varenicline and counselling for smoking cessation: A randomized placebo-controlled trial. *Addiction* 2014, 109, 1252–1259.
- [76] Kallupi, M.; Xue, S.; Zhou, B.; Janda, K.; George, O. An enzymatic approach reverses nicotine dependence, decreases compulsive-like intake, and prevents relapse. *Sci. Adv.* 2018, 4, eaat4751.
- [77] Zhao, Z.; Hu, Y.; Harmon, T.; Pentel, P.; Ehrich, M.; Zhang, C. Rationalization of a nanoparticle-based nicotine nanovaccine as an effective next-generation nicotine vaccine: A focus on hapten localization. *Biomaterials* 2017, 138, 46–56.
- [78] Zhao, Z.; Powers, K.; Hu, Y.; Raleigh, M.; Pentel, P.; Zhang, C. Engineering of a hybrid nanoparticle-based nicotine nanovaccine as a next-generation immunotherapeutic strategy against nicotine addiction: A focus on hapten density. *Biomaterials* 2017, 123, 107–117.
- [79] Zhao, Z.; Harris, B.; Hu, Y.; Harmon, T.; Pentel, P.; Ehrich, M.; Zhang, C. Rational incorporation of molecular adjuvants into a hybrid nanoparticle-based nicotine vaccine for immunotherapy against nicotine addiction. *Biomaterials* 2018, 155, 165–175.
- [80] Hu, Y.; Zhao, Z.; Harmon, T.; Pentel, P.; Ehrich, M.; Zhang, C. Paradox of PEGylation in fabricating hybrid nanoparticle-based nicotine vaccines. *Biomaterials* 2018, 182, 72–81.
- [81] Hu, Y.; Zhao, Z.; Ehrich, M.; Zhang, C. Formulation of nanovaccines toward an extended immunity against nicotine. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2021, 13, 27972–27982.
- [82] Alzhrani, R.; Xu, H.; Valdes, S.; Cui, Z. Intranasal delivery of a nicotine vaccine candidate induces antibodies in mouse blood and lung mucosal secretions that specifically neutralize nicotine. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2020, 46, 1656–1664.
- [83] Scendoni, R.; Bury, E.; Ribeiro, I.; Cameriere, R.; Cingolani, M. Vaccines as a preventive tool for substance use disorder: A systematic review including a meta-analysis on nicotine vaccines' immunogenicity. *Hum. Vaccines Immunother.* 2022, 18, 2140552.

- [84] Fraleigh, N.; Lewicky, J.; Martel, A.; Diaz-Mitoma, F.; Le, H. Assessing neutralized nicotine distribution using mice vaccinated with the mucosal conjugate nicotine vaccine. *Vaccines* 2021, 9, 118.
- [85] Fahim, R.; Kessler, P.; Kalnik, M. Therapeutic vaccines against tobacco addiction. *Expert Rev. Vaccines* 2013, 12, 333–342.
- [86] Bagasra, O.; Forman, L.; Howeedy, A.; Whittle, P. A potential vaccine for cocaine abuse prophylaxis. *Immunopharmacology* 1992, 23, 173–179.
- [87] Koetzner, L.; Deng, S.; Sumpter, T.; Weisslitz, M.; Abner, R.; Landry, D.; Woods, J. Titer-dependent antagonism of cocaine following active immunization in rhesus monkeys. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 296, 789–796.
- [88] St John, A.; Choi, H.; Walker, Q.; Blough, B.; Kuhn, C.; Abraham, S.; Staats, H. Novel mucosal adjuvant, mastoparan-7, improves cocaine vaccine efficacy. *NPJ Vaccines* 2020, 5, 12.
- [89] Kimishima, A.; Olson, M.; Natori, Y.; Janda, K. In vivo efficient syntheses of cocaine vaccines and their evaluation. *ACS Med. Chem. Lett.* 2018, 9, 411–416.
- [90] Carrera, M.; Ashley, J.; Zhou, B.; Wirsching, P.; Koob, G.; Janda, K. Cocaine vaccines: Antibody protection against relapse in a rat model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 97, 6202–6206.
- [91] Cai, X.; Tsuchikama, K.; Janda, K. Modulating cocaine vaccine potency through hapten fluorination. *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 2971–2974.
- [92] Wee, S.; Hicks, M.; De, B.; Rosenberg, J.; Moreno, A.; Kaminsky, S.; Janda, K.; Crystal, R.; Koob, G. Novel cocaine vaccine linked to a disrupted adenovirus gene transfer vector blocks cocaine psychostimulant and reinforcing effects. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2012, 37, 1083–1091.
- [93] Hicks, M.; Kaminsky, S.; De, B.; Rosenberg, J.; Evans, S.; Foltin, R.; Andrenyak, D.; Moody, D.; Koob, G.; Janda, K.; et al. Fate of systemically administered cocaine in nonhuman primates treated with the dAd5GNE anticocaine vaccine. *Hum. Gene Ther. Clin. Dev.* 2014, 25, 40–49.

- [94] Maoz, A.; Hicks, M.; Vallabhjossula, S.; Synan, M.; Kothari, P.; Dyke, J.; Ballon, D.; Kaminsky, S.; De, B.; Rosenberg, J.; et al. Adenovirus capsid-based anti-cocaine vaccine prevents cocaine from binding to the nonhuman primate CNS dopamine transporter. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2013, 38, 2170–2178.
- [95] Havlicek, D.; Rosenberg, J.; De, B.; Hicks, M.; Sondhi, D.; Kaminsky, S.; Crystal, R. Cocaine vaccine dAd5GNE protects against moderate daily and high-dose “binge” cocaine use. *PLoS ONE* 2020, 15, e0239780.
- [96] da Silva Neto, L.; da Silva Maia, A.; Godin, A.; de Almeida Augusto, P.; Pereira, R.; Caligiorne, S.; Alves, R.; Fernandes, S.; Cardoso, V.; Goulart, G.; et al. nCalix[]arene-based immunogens: A new non-proteic strategy for anti-cocaine vaccine. *J. Adv. Res.* 2022, 38, 285–298.
- [97] Moreno, A.; Mayorov, A.; Janda, K. Impact of distinct chemical structures for the development of a methamphetamine vaccine. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 6587–6595.
- [98] Shen, X.; Kosten, T.; Lopez, A.; Kinsey, B.; Kosten, T.; Orson, F. A vaccine against methamphetamine attenuates its behavioral effects in mice. *Drug Alcohol Depend.* 2013, 129, 41–48.
- [99] Haile, C.; Varner, K.; Huijing, X.; Arora, R.; Orson, F.; Kosten, T.; Kosten, T. Active and passive immunization with an anti-methamphetamine vaccine attenuates the behavioral and cardiovascular effects of methamphetamine. *Vaccines* 2022, 10, 1508.
- [100] Shen, X.; Orson, F.; Kosten, T. Vaccines against drug abuse. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012, 91, 60–70.
- [101] Orson, F.; Wang, R.; Brimijoin, S.; Kinsey, B.; Singh, R.; Ramakrishnan, M.; Wang, H.; Kosten, T. The future potential for cocaine vaccines. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2014, 14, 1271–1283.

Z przyjemnością przedstawiamy Państwu dziewiętnastą edycję monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.". W tym tomie, podobnie jak w poprzednich, gromadzimy najnowsze osiągnięcia i odkrycia młodych naukowców, którzy podejmują wyzwania współczesnej medycyny i technologii medycznych. Publikacja zawiera 22 rozdziały, które ukazują dynamicznie rozwijające się obszary badań i terapii.

Podobnie jak poprzednie edycje, publikacja jest skierowana do szerokiego grona odbiorców, w tym naukowców, praktykujących lekarzy, menedżerów służby zdrowia oraz wszystkich zainteresowanych nowoczesnymi rozwiązaniami w medycynie. Każdy z rozdziałów to wynik wyteźonej pracy autorów, którym dziękujemy za ich wkład w rozwój tej dziedziny.

Ze wstępu

ISBN: 978-83-67959-85-8