

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXVIII

REDAKCJA

JAKUB KUFEL

PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEOGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

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

Tom 28

Redakcja
Jakub Kufel
Piotr Lewandowski

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXVIII

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEOGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Redakcja

Jakub Kufel, Piotr Lewandowski

Opieka naukowa

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

Recenzenci

Dr n. med. i n. o zdr. Jakub Kufel

Lek. Dominika Kondot

Lek. Piotr Lewandowski

Mgr farm. Karol Krystek

Korekta redaktorska, skład i projekt okładki

Karol Łukomiak

© Copyright by authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-68410-77-8

Wersja elektroniczna dostępna na stronie internetowej wydawcy:
www.archaeograph.pl

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ, KWIECIEŃ 2026

SPIS TREŚCI

Przedmowa	7
Sztuczna inteligencja w poszukiwaniu nowych terapii. Rentosertib jako przykład wykorzystania AI do tworzenia nowych leków	9
Paweł Krupa, Karolina Zięba, Sebastian Kościjański, Krzysztof Adach	
Wykorzystanie sztucznej inteligencji w diagnostyce padaczki	28
Rafał Wąsek	
Zastosowanie nanotechnologii w fotoprotekcji - ocena bezpieczeństwa i skuteczności nanocząsteczek w filtrach UV	47
Klaudia Bogunia, Anna Lis	
Lipoproteina(a) jako czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych - aktualny stan wiedzy i nowe możliwości terapeutyczne	66
Karolina Zięba, Paweł Krupa, Zuzanna Złotnicka, Sebastian Kościjański	
Rola lepodisiranu w redukcji stężenia Lp(a) - nowa strategia leczenia i prewencji miażdżycy	83
Kinga Krzywonos, Martyna Kulwicka, Julia Konieczny	
Postępy terapeutyczne i genetyczne w niewydolności serca wieku dziecięcego	94
Armin Pietruczuk, Maja Butrym, Kacper Jaros, Emilia Michalik	

**Orforglipron – innowacyjny niepeptydowy agonista receptora
GLP-1 w doustnym leczeniu cukrzycy typu 2 i otyłości.....120**

Kinga Krzywonos, Martyna Kulwicka,
Julia Konieczny, Kinga Krason1

Teprotumumab – nowa era terapii orbitopatii tarczycowej.....133

Anna Derda, Oliwia Woszek

**Elinzanetant – innowacyjne rozwiązanie w leczeniu objawów
wazomotorycznych związanych z menopauzą.....154**

Martyna Kulwicka, Julia Konieczny, Kinga Krzywonos

**Gepotydacyna - innowacyjne rozwiązanie w leczenie
niepowikłanych zakażeń układu moczowego.....167**

Julia Konieczny, Kinga Krzywonos, Martyna Kulwicka

**Wpływ stosowania statyn na przebieg kliniczny COVID-19 –
przegląd literatury.....179**

Jacek Jankowski, Dominika Adamczyk,
Jakub Kufel, Zbigniew Nawrat

Szanowni Czytelnicy,

Z przyjemnością oddajemy w Państwa ręce dwudziesty ósmy tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Niniejsze wydanie koncentruje się na dynamicznym rozwoju nowoczesnych strategii terapeutycznych oraz rosnącej roli technologii cyfrowych i przełomowych cząsteczek w medycynie XXI wieku. Ukazuje ono, jak współczesna nauka coraz skuteczniej łączy osiągnięcia biologii molekularnej, farmakologii i sztucznej inteligencji, prowadząc do powstawania innowacyjnych metod diagnostycznych i terapeutycznych.

Tom otwierają rozdziały poświęcone wykorzystaniu sztucznej inteligencji – zarówno w procesie odkrywania nowych leków, czego przykładem jest rentosertib, jak i w diagnostyce neurologicznej, w tym padaczki. Autorzy podkreślają rosnące znaczenie algorytmów uczenia maszynowego jako narzędzi wspierających decyzje kliniczne oraz przyspieszających rozwój medycyny personalizowanej.

Kolejne części publikacji skupiają się na zagadnieniach kardiologicznych i metabolicznych. Przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat lipoproteiny(a) jako istotnego czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz nowe możliwości terapeutyczne, w tym zastosowanie lepodisiranu. Uzupełnieniem tej tematyki są rozdziały dotyczące postępów w leczeniu niewydolności serca wieku dziecięcego oraz innowacyjnych terapii w cukrzycy typu 2 i otyłości, takich jak doustny agonista receptora GLP-1 – orforglipron.

W dalszej części tomu Czytelnik znajdzie przegląd nowoczesnych terapii w innych dziedzinach medycyny. Omówiono między innymi zastosowanie teprotumumabu w leczeniu orbitopatii tarczycowej, elinzanetantu w terapii objawów wazomotorycznych menopauzy oraz gepotydacyny jako nowego podejścia w leczeniu zakażeń układu moczowego. Nie zabrakło również odniesień do aktualnych wyzwań klinicznych, takich jak wpływ stosowania statyn na przebieg COVID-19.

Istotne miejsce zajmuje także rozdział poświęcony nanotechnologii w fotoprotekcji, który ukazuje znaczenie zaawansowanych materiałów w profilaktyce chorób skóry oraz podkreśla konieczność oceny ich bezpieczeństwa i skuteczności.

Dwudziesty ósmy tom kierujemy do lekarzy, naukowców, studentów oraz wszystkich zainteresowanych kierunkami rozwoju współczesnej medycyny. Mamy nadzieję, że przedstawione zagadnienia nie tylko poszerzą wiedzę Czytelników, lecz także staną się inspiracją do dalszych badań i wdrażania innowacyjnych rozwiązań w praktyce klinicznej.

Serdecznie dziękujemy Autorom za ich wkład w powstanie niniejszej publikacji oraz za zaangażowanie w rozwój nauk medycznych. Czytelnikom życzymy inspirującej lektury i odkrywania kolejnych możliwości, jakie niesie ze sobą medycyna przyszłości.

**Z wyrazami szacunku,
Jakub Kufel
Piotr Lewandowski
Redaktorzy naukowci**

SZTUCZNA INTELIGENCJA W POSZUKIWANIU NOWYCH TERAPII. RENTOSERTIB JAKO PRZYKŁAD WYKORZYSTANIA AI DO TWORZENIA NOWYCH LEKÓW

Paweł Krupa¹, Karolina Zięba¹,
Sebastian Kościjański¹, Krzysztof Adach²

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Instytut Socjologii, Wydział Nauk Społecznych, Uniwersytet Wrocławski

Abstrakt: Celem tej pracy jest analiza potencjału wykorzystania zaawansowanych systemów sztucznej inteligencji (AI), w tym sztucznej inteligencji agentowej (*Agentic AI*), w procesie odkrywania i projektowania nowych leków. Cel ten zrealizowano poprzez szczegółowe opisanie przypadku rentosertibu (ISM001-055) jako pierwszej cząsteczki, której cel biologiczny i struktura zostały w pełni wygenerowane przez modele AI, przeznaczonej do leczenia idiopatycznego włóknienia płuc (*ang. IPF - idiopathic pulmonary fibrosis*). Zakres pracy obejmuje charakterystykę obecnego kryzysu wydajności w branży farmaceutycznej, określonego prawem Eroom'a, a także omówienie mechanizmów działania platform, takich jak Panda Omics i Chemistry42. Główną metodą podczas tworzenia pracy był przegląd i analiza danych literaturowych oraz raportów z testów *in vitro*, *in vivo* i prób klinicznych. Z przeprowadzonej analizy wynika, że wdrożenie AI znacznie zwiększa efektywność procesu badawczego. Wdrożenie tej technologii przy tworzeniu rentosertibu pozwoliło skrócić czas od wyznaczenia celu do wyłonienia kandydata przedklinicznego do 18 miesięcy oraz zredukować koszty tego etapu do około 2,6 miliona dolarów. Co więcej, uzyskane wyniki z badań klinicznych fazy 2a wykazały, że lek ten przyniósł średnią poprawę pojemności płuc (*ang. FVC - Forced Vital Capacity*) o 98,4 ml (przy dawce 60 mg), dając nadzieję na faktyczne cofnięcie zwłóknienia pęcherzyków płucnych. W ciągu ostatnich lat dynamiczny rozwój technologii w dziedzinie biotechnologii przyczynił się do opracowania pierwszych potencjalnych leków stworzonych poprzez wykorzystanie systemów generatywnych AI. Badania pokazują, że narzędzia AI mają potencjał, aby zrewolucjonizować farmakologię i przełamać dotychczasowe bariery ekonomiczno-czasowe. Zastosowanie praktyczne tej technologii wiąże się jednak z wyzwaniem, które wyznaczają kierunek dalszych prac, aby dojść do pełnego zrozumienia mechanizmów decyzyjnych AI. W przypadku rentosertibu konieczne jest przeprowadzenie globalnych testów klinicznych fazy 3 pod koniec 2026 roku w celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa.

Współczesna farmakologia i biotechnologia otrzymały narzędzia, które mogą zrewolucjonizować sposób pracy nad lekami, co może przynieść wiele korzyści dla pacjentów oczekujących na szybki dostęp do nowych terapii.

Słowa kluczowe: AI, IPF, Rentoserbid

Abstract: The aim of this work is to analyze the potential of using advanced AI systems, including Agentic AI, in the discovery and design of new drugs. This goal was achieved by describing in detail the case of rentosertib (ISM001-055), the first molecule whose biological target and structure were fully generated by AI models, intended for the treatment of IPF. The scope of the work includes characterizing the current efficiency crisis in the pharmaceutical industry, defined by Eroom's law, and discussing the mechanisms of action of platforms such as PandaOmics and Chemistry42. The main method used in the work was the review and analysis of literature data and reports from *in vitro*, *in vivo*, and clinical trials. The analysis shows that implementing AI significantly increases the efficiency of the research process. Implementing this technology in the development of rentosertib shortened the time from target definition to preclinical candidate selection to 18 months and reduced the cost of this stage to approximately \$2.6 million. Furthermore, results from Phase 2a clinical trials showed that this drug resulted in an average improvement in FVC by 98.4 ml (at a 60 mg dose), offering hope for a true reversal of alveolar fibrosis. In recent years, the rapid development of biotechnology has contributed to the development of the first potential drugs created using generative AI systems. Research shows that AI tools have the potential to revolutionize pharmacology and overcome previous economic and time barriers. However, the practical application of this technology is associated with challenges that dictate the direction of further work to fully understand the AI decision-making mechanisms. In the case of rentosertib, global Phase 3 clinical trials are required by the end of 2026 to confirm long-term efficacy and safety. Modern pharmacology and biotechnology have gained tools that can revolutionize the way we work with drugs, which can bring many benefits to patients waiting for quick access to new therapies.

Keywords: AI, IPF, Rentoserbid

Aktualny stan i problemy branży tworzenia nowych leków

Aktualny obraz procesu tworzenia nowych leków podlega kryzysowi stagnacji, przez który nakłady pracy i kosztów są niewspółmierne do otrzymywanych efektów. Zjawisko to nosi nazwę prawa Eroom'a, co jest dokładnym odwróceniem prawa Moore'a mówiącego, że technologia zwiększa swoją wydajność wraz z czasem [1]. Mimo optymistycznej zmiany trendu spadkowego na przełomie lat 2010–2020, obecny nakład środków na opracowywanie nowych leków musi być znacznie zmniejszony [2]. Dane historyczne pokazują, że co 9 lat koszt produkcji zwiększa się dwukrotnie [1]. Aktualnie, aby wprowadzić nową terapię na rynek, trzeba poświęcić od 2,2 do 2,6 miliarda dolarów [3][4], co związane jest z wydłużającymi się cyklami

badawczymi, rosnącą złożonością protokołów klinicznych oraz presją ekonomiczną. Biorąc pod uwagę to, że taki proces znacznie wydłużył się na przestrzeni lat i może trwać do 12 lat, a wskaźnik niepowodzeń może osiągać nawet 90%, łatwo zauważyć, że niezbędne jest wprowadzenie znacznego usprawnienia całego procesu [5].

Jest wiele przyczyn takiego stanu opracowywania nowych terapii. Jedną z nich jest zjawisko „Better than the Beatles” (pol. lepszy niż The Beatles) polegające na tym, że każdy nowy lek musi konkurować z już istniejącymi lekami, będącymi nierzadko „złotym standardem” oraz tanią i sprawdzoną metodą terapii. Aby nowy lek mógł uzasadnić swoje istnienie na rynku, musi wykazać istotną przewagę nad obecnymi lekami, co sprawia, że każda próba opracowania nowej terapii jest coraz bardziej wymagająca [2]. Kolejnym punktem spowalniającym prace są organy regulacyjne, które mimo uzasadnionej obecności podczas całego procesu, z biegiem czasu zmniejszają tolerancję na skutki uboczne leku, tym samym wydłużając czas potrzebny na wprowadzenie na rynek badanej terapii [1]. Zagrożeniem dla postępu w rozwoju badań może okazać się również masowe wygasanie patentów dla wielu popularnych leków, co będzie miało wpływ na przychody firm w przemyśle farmakologicznym, a tym samym na ilość przeznaczonych środków na badania i rozwój [6].

W odpowiedzi na potrzebę innowacji sektor R&D farmakologii i biotechnologii zwrócił uwagę na technologię AI. Dzięki szybkiemu rozwojowi mocy obliczeniowej w ostatnich latach technologia ta pozwoliła zrewolucjonizować efektywność pracy, jak i dać nową perspektywę na cały proces tworzenia leków. Pierwszym przystankiem jest tradycyjne uczenie maszynowe (*ang. ML - machinelearning*), koncentrujące się na analizie strukturalnej i przewidywaniu właściwości fizykochemicznych. Dzięki rosnącej liczbie zbiorów danych techniki ML zyskały na znaczeniu jako użyteczne narzędzia [7]. Jednym z nich jest protokół ADMET (*ang. Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity* - wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie i toksyczność), który stosowany jest we wczesnych fazach identyfikowania związków o pożądanych właściwościach farmakokinetycznych oraz odpowiednim profilem bezpieczeństwa. Pozwala to na zmniejszenie współczynnika odrzuceń cząsteczek w późniejszych stadiach badań [8]. Kolejnym wykorzystaniem ML jest projektowanie leków wspomagane komputerowo (*ang. CADD-Computer-Aided Drug Design*), co wykorzystuje dwie metody: projektowanie w oparciu o strukturę celu (*ang. SBDD-Structure-Based Drug Design*) oraz projektowanie w oparciu o znane ligandy (*ang. LBDD-Ligand-Based Drug Design*) [9]. Reprezentantami kolejno wymienionych metod są wykrywanie zależności QSAR (ilościowa zależność struktura-aktywność - *ang. Quantitative Structure-Activity Relationship*) oraz dokowanie molekularne (*ang. molecular docking*). Technologie te przewidują interakcje oraz

wartości energii wiązań między cząsteczką potencjalnego leku a celem biologicznym jeszcze przed rozpoczęciem testów laboratoryjnych. Zmniejsza to liczbę związków, które finalnie trafiają do rzeczywistych testów laboratoryjnych, zmieniając proces z działania na podstawie prób i błędów na bardziej wykalkulowany dobór cząsteczek. Pozwala to na skrócenie czasu fazy przedklinicznej nawet o 50%, tym samym zmniejszając jej koszt [10][11].

Następnym krokiem w wykorzystaniu AI jest nadanie kierunku na bardziej autonomiczną pracę samej technologii. Zamiast korzystania z niej jako modelu statystycznego do analizy baz danych, jak w przypadku ML, obecnie wykorzystuje się AI jako „rozumujący” proces działań nazywany Agentlic AI. Ta technologia dzięki wykorzystaniu wielu modeli i protokołów, takich jak ADMET i QSAR, potrafi zautomatyzować pracę bez konieczności ciągłej interwencji ludzkiej [11]. Pozwala to na używanie technologii ML, analizę jej efektów oraz zlecenie dalszych kroków przez AI samodzielnie w obrębie jednego ekosystemu technologii. Przykładowo, jeżeli dana metoda syntezy cząsteczki okaże się niepowodzeniem, to Agentlic AI wykona analizę oraz automatycznie przejdzie do ponownej próby syntezy z poprawioną formułą. Wykorzystanie tej technologii zmienia proces badawczy z metody siłowej (*ang. brute force*), gdzie analizowano kolejne substancje w nadziei na ich skuteczność, do działań w założeniu DMTA (Projektuj-wytwórz-testuj-analizuj - *ang. Design-Make-Test-Analyze*), tym samym znacznie zmniejszając potrzebne nakłady pracy i koszty [12][13]. Dzięki temu Agentlic AI pozwala na tworzenie struktur chemicznych o pożądanym właściwościach *de novo*, zamiast tylko modyfikacji znanych cząsteczek. Modele generatywne AI uzyskały tę zdolność poprzez szeroką analizę danych omicznych i autonomiczną integrację i procesowanie tych danych w swoich systemach [14].

Rentoserbid - wstęp

Rentosertib (ISM001-055) to inhibitor kinazy TNIK, który stanowi przełom w nowoczesnej farmakologii, ponieważ jest pierwszą cząsteczką, której proces, począwszy od wyznaczenia celu biologicznego do projektu struktury chemicznej, został zrealizowany przy użyciu generatywnej AI. Sukcesy walidacji w kolejnych etapach badań klinicznych pokazują, że rentosertib może posłużyć jako studium wykorzystania AI w procesach tworzenia nowych leków i terapii. Podstawą do opracowania tego leku był agentlic AI - Pharma.ai, wykorzystujący moduły takie jak PandaOmics, która poprzez analizę omicznych baz danych wytypowała kinazę TNIK jako cel terapeutyczny. Kolejnym modułem był Chemistry42, służący do projektowania *de*

novo optymalnych ligandów o pożądanych właściwościach fizykochemicznych. Takie podejście do procesu opracowywania leku pozwoliło na redukcję ryzyka błędu we wczesnych etapach, zmniejszając pulę cząsteczek do 80, z których wyselekcjonowano rentosertib, co znacznie ograniczyło nakłady czasu oraz kapitału potrzebne do całego procesu [15]. Rentosertib został opracowany jako potencjalny lek na IPF, w przypadku którego aktualne standardy leczenia polegają na ograniczeniu progresji oraz zmniejszaniu objawów [16]. Nowy lek poprzez modulację szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za procesy włóknienia i stany zapalne może doprowadzić do zmiany celów terapii z objawowej na terapię przyczynową [17].

Charakterystyka IPF

IPF to przewlekłe, postępujące śródmiąższowe zapalenie płuc, które nawet dzisiaj pozostaje poważnym problemem wśród chorych oraz charakteryzuje się złym rokowaniem długoterminowym. Najczęstsze objawy to trzeszczenia (93%), duszność (93%), kaszel (89%), desaturacja wysiłkowa (89%) oraz palce pałczkowate (55%) [19]. Statystycznie IPF występuje najczęściej u osób po 50. roku życia, z czego nawet do 85% chorych to osoby po 70. r.ż., jako że po 75. r.ż. ryzyko zapadalności wzrasta siedmiokrotnie. Badania wskazują, że częściej chorują mężczyźni. Szacuje się, że na IPF chorują 3 miliony ludzi, a zachorowalność to 2,3 do 5,3 przypadków na 100 000 w skali globalnej, natomiast w Europie jest to od 0,33 do 2,51 na 10 000 [18]. Rokowanie w IPF jest bardzo niekorzystne. Mediana przeżycia od momentu diagnozy wynosi od 3 do 5 lat, co stawia chorych w gorszej sytuacji niż przy diagnozie wielu nowotworów, jak np. rak piersi czy prostaty. Większość zgonów dotyczy osób po 75.r.ż. i jest głównie spowodowana postępującą niewydolnością oddechową [20].

Dokładna etiologia rozwoju IPF nie jest do końca poznana. Aktualna teoria patomechanizmu choroby to nieprawidłowa odpowiedź komórek nabłonka pęcherzyków płucnych na uszkodzenia, która wywołuje kaskadę sygnałów ze strony układu odpornościowego, prowadząc do aktywacji fibroblastów i odkładania przez nie macierzy zewnątrzkomórkowej. Skupiska aktywowanych fibroblastów i miofibroblastów wykazują po części cechy komórek nowotworowych, takie jak oporność na apoptozę, wysoka zdolność migracyjna oraz wspomniana niepoHAMowana produkcja macierzy zewnątrzkomórkowej [21]. Zarówno swoista, jak i nieswoista część układu odpornościowego ma swój udział w procesie włóknienia. Do kluczowych komórek układu swoistego zaangażowanych w proces chorobowy IPF należą neutrofile,

monocyty i fibrocyty, natomiast w skład komponenty układu swoistego wchodzi limfocyty Th2 oraz cytokiny typu 2 [18].

Kolejnym punktem ujęcia wskazywanym w badaniach jest transformujący czynnik wzrostu beta1 (*ang. TGF- β 1 - Transforming growth factor- β 1*) oraz szlak TGF- β 1/Smad. Aktywowany TGF- β 1 indukuje proliferację i aktywację fibroblastów i może stymulować ekspresję wielu cytokin prozapalnych i fibrogennych, co dodatkowo przyspiesza proces włóknienia [22]. Badania wskazują również na udział szlaku Wnt/ β -kateniny jako źródła procesów chorobowych w IPF. Ten szlak jest ściśle związany z metabolizmem lipidów oraz syntazą kwasów tłuszczowych i wykazuje z nią dodatnią korelację. Wzrost stężenia β -kateniny stymuluje fibroblasty do niekontrolowanego namnażania oraz masowej produkcji kolagenu, co powoduje uszkodzenia pęcherzyków płucnych [23]. Aktualnym standardem leczenia IPF są dwa leki: pirfenidon i nintedanib, które wykazały skuteczność w spowalnianiu procesu włóknienia pęcherzyków płucnych i tym samym progresji choroby. Pirfenidon to zmodyfikowana cząsteczka pirydyny o działaniu przeciwzapalnym, antyoksydacyjnym oraz antyfibrotycznym. Mechanizm działania polega na oddziaływaniu na cytokinę TGF- β , co hamuje produkcję kolagenu i proces włóknienia. Nintedanib jest inhibitorem wewnątrzkomórkowej kinazy tyrozynowej. Blokuje szlaki sygnałowe związane z receptorami czynników wzrostu i tym samym zmniejsza aktywność fibroblastów [24]. Zarówno pirfenidon, jak i nintedanib wykazują spowolnienie tempa spadku FVC oraz zmniejszenie ryzyka hospitalizacji związanych z układem oddechowym. Według badań pacjent chory na IPF bez wprowadzenia leczenia w perspektywie 5-letniej może stracić ponad 1000 ml FVC, jednak w przypadku zastosowania pirfenidonu jest to 700 ml, a dzięki nintedanibowi 660 ml [25][26]. Mimo pozytywnego działania obu leków na jakość życia i progresję choroby, żaden z nich nie jest w stanie cofnąć już powstałych zmian w pęcherzykach płucnych. Niestety nie wykazano również bezpośredniego wpływu na wskaźnik zgonów w porównaniu z grupą placebo, co pokazuje, jak ważne jest wynalezienie nowego leku i dokonanie przełomu w leczeniu IPF [27][28][29].

Rentosertib-proce stworzenia, badania i wyniki

Prace badawcze nad rentosertibem były realizowane przez firmę Insilico Medicine przy użyciu stworzonego przez nich systemu agentnic-AI Pharma.AI. Ta platforma składa się z powiązanych ze sobą modułów predykcyjnych oraz analitycznych, z czego najważniejsze w procesie projektowania rentosertibu były PandaOmics oraz Chemistry42. Standardowo odkrywanie nowego celu do zablokowania, takiego jak

białko czy enzym, jest procesem żmudnym, opartym na badaniach asocjacyjnych i analizie dostępnej literatury. Moduł PandaOmics dzięki multimodalnej AI pozwala na przejście z tradycyjnego poszukiwania nowych leków, opierającego się na ludzkiej intuicji podejścia, na model w pełni obiektywny i napędzany ogromnymi zbiorami danych. PandaOmics w początkowej fazie projektu znalezienia terapii dla IPF ukierunkował się na zintegrowanie i ustandaryzowanie danych. Zostały one zebrane z publicznie dostępnych baz danych omicznych, takich jak GEO (*ang. Gene Expression Omnibus*), z której wyselekcjonowano informacje na temat zmian w tkance płucnej pacjentów, powstałych w przebiegu IPF. System wykorzystał zaawansowane modele wnioskowania przyczynowo-skutkowego do identyfikacji genów i ich czynników transkrypcyjnych, których modyfikacja mogłaby obniżyć proces włóknienia [30]. Następnie PandaOmics wykorzystała modele sieci heterogenicznych (*ang. Heterogeneous Graph Walk*) oraz ujemną faktoryzację macierzy (*ang. Matrix Factorization*). Modele te potrafią identyfikować powiązania pomiędzy chorobami, genami i szlakami metabolicznymi. Dodatkowo cała platforma korzysta z systemów przetwarzania języka naturalnego, co pozwala na zebranie i analizę wiedzy zawartej w ogromnej liczbie artykułów naukowych, zgłoszeń patentowych i innych doniesień naukowych [31]. Innowacyjną metodologią oceny stosowaną przez PandaOmics było zastosowanie protokołu maszyny czasu (*ang. TimeMachine*). Aby uniknąć zjawiska przeuczenia modelu (*ang. overfitting*) na znanych już rozwiązaniach, algorytm został wytrenowany na danych biologicznych i tekstowych zebranych wyłącznie do określonego roku w przeszłości. Jego zadaniem było przewidzenie, które białka staną się nowymi celami w badaniach klinicznych po tym roku. Sukces tego podejścia w walidacji retrospektywnej potwierdził zdolność maszyny do autentycznej predykcji nowatorskich rozwiązań. W oparciu o wszystkie zastosowane filtry i procedury PandaOmics wygenerował listę, gdzie głównym celem wziętym pod uwagę były kinazy białkowe i receptorowe, z których wyodrębniono cel biologiczny TNIK (*TRAF2- and NCK-interacting kinase*). Narzędzia oceny przejrzystości (*ang. transparency analysis*) wbudowane w model wykazały, że TNIK stanowi swego rodzaju wąskie gardło (*ang. bottleneck*), regulując geny TGFB1 i FLT1 we włóknieniu oraz komórkowe procesy migracji fibroblastów i formowania ognisk adhezji komórkowej [30].

Kolejnym krokiem po zatwierdzeniu kinazy TNIK jako celu biologicznego było przekazanie przez badaczy danych do platformy Chemistry42. Moduł ten jest wyspecjalizowanym środowiskiem do generowania małych cząsteczek *de novo*, wykorzystującym metody uwarunkowanych wariacyjnych autokoderów (*ang. CVAE-Conditional Variational Autoencoder*), sieci przeciwstawnych (*ang. GAN-generative adversarial*

network) oraz coraz silniejszych w tej dziedzinie modeli dyfuzyjnych. Platforma ta łączy silniki głębokiego uczenia z zasadami fizyki obliczeniowej i dynamiki molekularnej. Proces tworzenia rentosertibu wymagał zrównoważenia wielu przeciwstawnych parametrów. Jako że projektowanie cząsteczki nakierowanej na kinazy często wiąże się z brakiem selektywności, system musiał operować na specyficznej, dwupunktowej hipotezie farmakoforowej, czyli komputerowo generowanych modelach określających przestrzenny układ cech strukturalnych, np. wiązań wodorowych [17]. System Chemistry42 miał dwa główne zadania, z których pierwszym było wygenerowanie struktury tworzącej stabilne wiązanie wodorowe z grupą NH aminokwasu Cys108 w regionie zawiasowym kinazy TNIK. Następnie, aby zapewnić selektywność wobec innych kinaz, AI musiało wkomponować element hydrofobowy, który mógł wnikać w centrum allosteryczne Met105. Chemistry42 generował i sprawdzał ogromną liczbę wariantów strukturalnych w wirtualnym środowisku, wykorzystując system nagrody. Promował on czynniki takie jak dopasowanie strukturalne, profil ADMET oraz dostępność syntetyczną ocenianą za pomocą algorytmów takich jak SCScore, który przewiduje, czy dany wirtualny związek da się realnie zsyntetyzować w laboratorium [30][31].

Całkowity czas, od rozpoczęcia przeszukiwań baz danych przez PandaOmics, po weryfikację *in vitro*, następnie *in vivo*, aż do formalnej nominacji cząsteczki ISM001-055 na kandydata przedklinicznego, wyniósł niecałe 18 miesięcy. Dzięki precyzyjnej zdolności selekcji i przewidywania możliwych rezultatów, badacze musieli fizycznie zsyntetyzować i poddać testom w laboratorium jedynie 78 wybranych cząsteczek. Z raportów firmy wynika, że zastosowanie AI ograniczyło o wydatki przedkliniczne do kwoty 2,6 miliona dolarów [31][32].

Tabela 1. opracowanie własne na podstawie [31] i [32]

Etap Rozwoju	Tradycyjny Model Farmaceutyczny	Model Wspomagany AI (Rentosertib)
Identyfikacja i Walidacja Celu	Lata badań empirycznych i asocjacyjnych.	Analiza danych multiomicznych i NLP w chmurze w czasie rzeczywistym.
Generowanie i Synteza Leadów	Zwykle synteza i ocena 5000 do 10000+ związków.	Synteza i weryfikacja jedynie 78 zoptymalizowanych struktur.
Czas od Celu do Kandydata (PCC)	4,5 do 6 lat.	18 miesięcy.
Koszty Fazy Przed klinicznej	Często liczone w dziesiątkach milionów USD.	ok. 2,6 miliona USD.

Kinaza TNIK, która jest częścią szerokiej rodziny enzymów serynowo-treoni-
nowych STE20, stanowi główny punkt uchwytu rentosertibu. Badania z wyko-
rzystaniem rezonansu plazmonowego wykazały wysoką siłę i stabilność interakcji
leku. Wartość powinowactwa rentosertibu określona przez stałą dysocjacji wynosi
4,32 nM. Dodatkowe badania z zakresu profilowania enzymatycznego z użyciem pa-
nelu wielokinazowego ustaliły, że lek jest wysoce selektywny wobec TNIK, z warto-
ścią enzymatyczną stężenia hamującego w 50% (*ang. IC50 - Inhibitory Concentration*
50%) na poziomie 31 nM [33].

TNIK funkcjonuje w organizmie jako wielofunkcyjny szlak, regulując liczne
procesy i wewnątrzkomórkowe mechanizmy, które w stanach patologicznych napę-
dzają proces włóknienia narządów oraz promują stany zapalne. Analiza molekularna
rentosertibu wykazała systemowe obniżenie aktywności w czterech głównych szla-
kach sygnałowych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że rentosertib odwraca zmiany wywołane
przez szlak TGF- β . Działanie to zostało powiązane ze spadkiem poziomu ufosfo-
rylowanej formy białek efektorowych p-SMAD2 oraz p-SMAD3. Następnym szla-
kiem sygnałowym, którego działanie jest modyfikowane przez rentosertib, jest szlak
Wnt/ β -katenina. Systemy AI ustaliły, że TNIK bezpośrednio oddziałuje z komplek-
sem Dishevelled/Dvl oraz jądrowym czynnikiem TCF4/LEF w szlaku Wnt. Rento-
sertib, zmniejszając funkcje TNIK, hamował fosforylację, tym samym blokując moż-
liwość wnikania i adhezji kompleksu β -katenina w matrycy chromatyny, skutecznie
odcinając jeden z mechanizmów nadmiernej proliferacji fibroblastów [34]. Szlak
Hippo i efekторы YAP/TAZ są głównymi mechanosensorymi odpowiedzialnymi
za usztywnianie tkanki i stymulowanie dalszej fibrozy [35].

Transkryptomika potwierdziła hamowanie tych czynników przez rentosertib,
zmniejszając ekspresję docelowych białek tego szlaku oraz zaburzając matrycę białko-
wą macierzy zewnątrz komórkowej. W patologii IPF stan zapalny często poprzedza
powstanie blizn łącznotkankowych. Jednym z głównych szlaków odpowiedzialnych
za ten proces jest szlak zapalny NF- κ B [36][37]. Rentosertib, przy stymulacji cy-
tokinami pokroju TNF- α , wykazał zdolność do hamowania poziomu fosforylacji
p65, która jest kluczową podjednostką czynnika transkrypcyjnego NF- κ B [34]. Tłu-
maczy to silnie immunomodulacyjny, przeciwzapalny potencjał cząsteczki i zdol-
ność do wygaszania komórkowego fenotypu związanego ze starzeniem (*ang. SASP -*
Senescence-Associated Secretory Phenotype) [38].

Rozwój przedkliniczny rentosertibu przez Insilico Medicine miał na celu wali-
dację działania cząsteczki przed skierowaniem jej do podania pacjentom. W pierw-
szej kolejności w badaniach *invitro* na liniach komórkowych testowano zdolność

do zatrzymania procesu transformacji fibroblastów w miofibroblasty oraz przejście nabłonkowo-mezenchymalne indukowane TGF- β . W fibroblastach ludzkich pochodzenia płodowego z linii MRC-5 rentosertib wykazał obniżenie patologicznej ekspresji komórkowej α -aktyny mięśni gładkich (α -SMA) z progiem IC50 wynoszącym 27,14 nM [33]. Badania te odwzorowano na wyizolowanych tkankach od pacjentów z kliniczną diagnozą IPF. Wykazano w nich, że lek zatrzymywał nadprodukcję α -SMA przy wartościach IC50 w zakresie 50–79 nM. Przeprowadzono również badania na pierwotnych ludzkich komórkach nabłonka oskrzeli, pochodzących od chorych na IPF. Zweryfikowano zahamowanie uwalniania fibronektyny (FN1), kluczowego markera uszkodzenia nabłonkowego. Rentosertib wykazał skuteczność hamowania postępowania uszkodzeń w zakresie 250–400 nM, wykazując tym samym znaczną przewagę w skuteczności nad nintedanibem, osiągającym wartości od 1600 do 7900 nM. Dodatkowo podczas inkubacji modelu nabłonkowego z rentosertibem obserwowano zwrot nieprawidłowego fenotypu komórek w stronę zdrową poprzez zmianę fibrotycznej N-kadheryny na fizjologiczną E-kadherynę [17][34].

W pracach *in vivo* na modelach mysich i szczurzych rentosertib również udowodnił swoją skuteczność. W standaryzowanym modelu z użyciem bleomycyny podawanej dotchawiczo w celu wyindukowania włóknienia płuc, rentosertib *p.o.* w dawkach 3, 10 i 30 mg/kg dwa razy na dobę wykazał poprawę funkcji życiowych u zwierząt. Zanotowano poprawę wentylacji w badaniu spirometrycznym, mierząc spadek oporów wydechowych oraz parametru Penh. W badaniach histologicznych zaobserwowano również zredukowanie pól wypełnionych złoгами kolagenowymi o ponad 75% przy najwyższych dawkach leku. Oprócz standardowej terapii doustnej, z pozytywnym skutkiem przetestowano aplikację leku w formie nebulizacji w stężeniach roztworu do 6 mg/ml. Dystrybucja związku w chorych płucach w porównaniu z osoczem była niemal 50-krotnie większa dzięki tej metodzie. Poskutkowało to znaczną poprawą FVC oraz podatności płuc (*ang. pulmonary compliance*).

Rentosertib nie działa w sposób tkankowo specyficzny i oddziałuje również na inne narządy. W badaniu nad przewlekłą chorobą nerek lek wykazał działanie zmniejszające agregację hydroksyproliny. Podobne rezultaty w niwelowaniu blizn obserwowano podczas stosowania kremów na zwłókniałą skórę. Podkreślono również funkcję przeciwzapalną za obserwowaną w modelu ostrego urazu oskrzeli indukowanego przez lipopolisacharydy, gdzie nacieki limfocytów był mniejszy niż w próbie z deksametazonem. W tym badaniu zaobserwowano też neutralizację prozapalnej burzy cytokinowej, wywołanej głównie przez TNF- α , IL-6 oraz IL-1 β [34].

Proces testów farmakologicznych rozpoczął się od fazy 0. W Australii podawano ochotnikom w pełni zmetabolizowaną, rygorystycznie monitorowaną

mikroawkę wynoszącą 100 µg, aby zweryfikować przekład wyników badań na żywy organizm oraz profil jej bezpieczeństwa. Następnie wszczęto pełnoskalowe badania fazy I w Nowej Zelandii oraz Chinach. Zostały one zrealizowane na kohortach zdrowych ochotników metodą ślepej próby. Parametry farmakokinetyczne wykazały stabilność związku w organizmie. Lek osiągnął maksymalne stężenie w osoczu u pacjentów w czasie od 1 do 2 godzin z umiarkowanym wydłużeniem do 3 godzin przy spożyciu obfitych w tłuszcze posiłków. Czas półtrwania wyznaczono na od 9,36 do 11,9 godziny w warunkach równowagi w cyklach wielokrotnego dawkowania, bez toksycznej kumulacji leku u pacjentów [39].

Badania fazy 2a były prowadzone przez 12 tygodni w trybie podwójnie ślepej próby z placebo u 71 pacjentów chorych na IPF. Wydzielono 4 grupy badanych ze względu na podaż doustną rentosertibu: 30 mg raz na dobę, 30 mg dwa razy na dobę, 60 mg raz na dobę oraz grupę kontrolną placebo. Sztandarowym badaniem w sprawdzaniu rozwoju IPF i skutków leczenia jest FVC. Aktualnie sukces w leczeniu tej choroby określa się jako zmniejszenie tempa spadku FVC. Tymczasem wyniki badań rentosertibu dały nadzieję nie tylko na zahamowanie włóknienia, ale na cofnięcie tego procesu. Osoby leczone dawką 60 mg raz dziennie doświadczyły wzrostu pojemności płuc ze średnią dodatnią zmianą w objętości +98,4ml z 95% poziomem ufności (CI 10,9 do 185,9) po 12 tygodniach. W kontraście, w grupie z placebo średnia funkcja oddechowa uległa typowemu dla IPF, agresywnemu i nieodwracalnemu upośledzeniu na poziomie -20,3ml (CI -116,1 do 75,6). Dalsze analizy kowariancji (ANCOVA) potwierdziły poprawę, która przekroczyła poziom minimalnej istotnej różnicy klinicznej (*ang. MCID-minimal clinically important difference*) w IPF, dowodząc, że rentosertib zatrzymał postęp niszczenia pęcherzyków płucnych, wprowadzając poprawę kliniczną. [34]

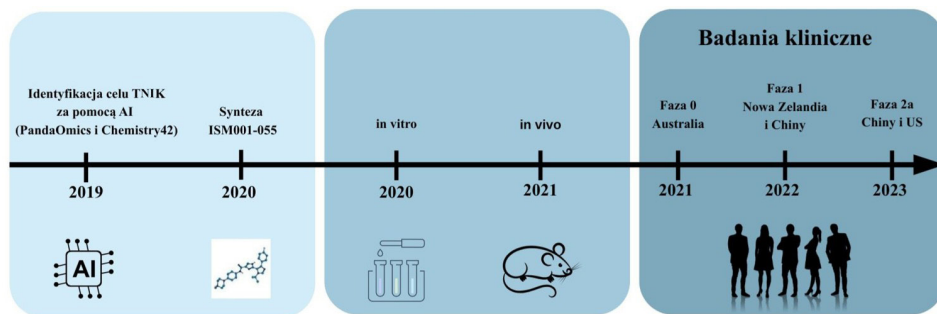
Tabela 2. opracowanie własne na podstawie [34]

Dawka Terapeutyczna (12 tygodni)	Średnia Bezwzględna Zmiana FVC (ml)	Zaufanie Statystyczne (95% CI)
Placebo	-20,3 ml	-116,1 do 75,6
30 mg raz dziennie	-27,0 ml	-88,8 do 34,8
30 mg dwa razy dziennie	+19,7 ml	-60,5 do 99,9
60 mg raz dziennie	+98,4 ml	10,9 do 185,9

Ostatnim ważnym aspektem, jaki sprawdzano podczas fazy 2a, była ocena bezpieczeństwa i tolerancji rentosertibu. Zgodnie z przewidywaniami profil bezpieczeństwa leku okazał się akceptowalny. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło co

najmniej jedno niepożądane zdarzenie wywołane leczeniem, utrzymywał się na podobnym poziomie co w całej kohorcie. W grupie placebo zaobserwowano 70,6% takich zdarzeń, w grupie 30 mg na dobę 72,2%, a dla grupy 30 mg dwa razy na dobę i 60 mg raz na dobę wartość wynosiła 83,3%. Przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych o podłożu powiązanych z leczeniem stanowiły niewielki odsetek. W grupie placebo nie odnotowano ich wcale, podczas gdy w grupach terapeutycznych wskaźnik ten wyniósł 5,6% dla dawki 30 mg raz dziennie oraz 11,1% dla dawek 30 mg dwa razy dziennie i 60 mg raz dziennie. Wśród najczęściej zgłaszanych dolegliwości dominowały: hipokaliemia (do 27,8% w grupie 30 mg 2x dziennie), biegunka (do 27,8% w grupie 60 mg 1 x dziennie) oraz podwyższony poziom enzymów wątrobowych, w tym wzrost ALT (zgłaszany u 33,3% w dawce 60 mg 1x dziennie). Z powodu zdarzeń niepożądanych przedwczesnemu wycofaniu z badania uległo 12 z 16 pacjentów, którzy nieukończyli pełnego 12-tygodniowego cyklu badań. Główną przyczyną przerwania leczenia była zdiagnozowana toksyczność lub dysfunkcja wątroby, która dotknęła 7 z tych osób. Szczegółowa analiza wykazała tu istotne zdarzenie wskazujące na potencjalne ryzyko stosowania łączonego rentosertibu z nintedanibem. Aż 4 z 7 pacjentów (57,1%) przerywających badanie z powodu hepatotoksyczności równoległe przyjmowało nintedanib jako standardową terapię antyfibrotyczną. Zjawisko to sugeruje skumulowane obciążenie wątroby i wskazuje na ewentualną potrzebę dokładniejszego monitorowania lub stosowania leku w monoterapii. W toku badania odnotowano również jeden zgon z powodu niewydolności serca, jednak po dokładnej weryfikacji medycznej całkowicie wykluczono jego powiązanie z badanym lekiem [34].

Sukces rentosertibu stanowi precedens w dziedzinie biotechnologii i jako projekt oparty głównie na AI. Ze względu na rygorystyczne wymagania organów regulacyjnych fakt tak pozytywnej oceny leku może otworzyć drogę do pogłębienia użytkowania AI w procesach tworzenia leków. Amerykańska Agencja Żywności i Leków (*ang. FDA - Food and Drug Administration*) przyznała rentosertibowi specjalny tytuł leku sierociego (*ang. Orphan Drug Designation*), gwarantując uprzywilejowaną ścieżkę biurokratyczną dla rzadkich chorób płucnych. Następnie międzynarodowe gremium mianownictwa USAN nadało badanej molekułce ISM001-055 oficjalną nazwę INN - rentosertib. Pod koniec 2026 roku projekt przechodzi z etapu „proof-of-concept” do wielkoskalowych, globalnych testów. Pomyślne dane z 12-tygodniowej Fazy 2a umożliwiły zaplanowanie obszerniejszych, perspektywnych badań Fazy 2b oraz finalnej Fazy 3. Badania te mają na celu ocenę długoterminowej skuteczności, definitywne potwierdzenie stabilności poprawy wskaźnika FVC i bezpieczeństwa związku na zróżnicowanej demograficznie grupie chorych [17][40].



Rycina 1. opracowanie własne na podstawie [32].

Wyzwania, zagrożenia i przyszłe perspektywy płynące z wykorzystania AI w tworzeniu leków

Wprowadzenie agentic AI w proces tworzenia nowych leków spotkało się z powszechnym entuzjazmem spowodowanym skróceniem fazy przedklinicznej z 4-6 lat do zaledwie kilkunastu miesięcy. Należy pamiętać, że branża musi jeszcze pokonać szereg istotnych barier technologicznych i regulacyjnych, aby wprowadzić AI w standard swojej pracy. Podstawowym wyzwaniem jest jakość i heterogeniczność danych, jako że modele AI wymagają informacji najwyższej jakości. Różnice w przekazywanych danych z wielu ośrodków, takie jak zróżnicowana rozdzielczość sprzętu HRCT czy nadreprezentacja określonych grup demograficznych, mogą skutkować powstawaniem błędów algorytmicznych oraz zjawiskiem overfittingu. Z tego względu niezbędna jest ścisła standaryzacja danych klinicznych[41]. Ponadto odkrycie obiecującej cząsteczki *in silico* nie jest gwarantem przełożenia sukcesu na żywego pacjenta, co rodzi obawy o bezpieczeństwo podczas badań klinicznych. Algorytmy mają trudność w przewidywaniu rzadkich zdarzeń niepożądanych, co pokazał przypadek hepatotoksyczności u części pacjentów przyjmujących rentosertib wraz z nintedanibem. Oznacza to, że rygorystyczne testy i stały monitoring pacjentów pozostają absolutnie kluczowe. Kolejnym problemem jest kwestia interpretowalności modeli, znana jako efekt czarnej skrzynki. Efekt ten polega na działaniu AI, której procesy wewnętrzne pozostają tajemnicą dla użytkowników. Użytkownicy widzą dane wejściowe i wyjściowe systemu, ale nie widzą, co dzieje się w narzędziu AI, aby wygenerować te dane [42]. Zbyt niska transparentność algorytmów budzi nieufność w środowisku medycznym. Skutecznym remedium na to zjawisko staje się rozwój sztucznej inteligencji zdolnej do wyjaśnienia swoich procesów (*ang. XAI - Explainable Artificial Intelligence*), która pozwala na zwizualizowanie logiki i procesu decyzyjnego maszyny i wagi poszczególnych cech. Niestety na obecną chwilę

ta technologia wymaga jeszcze rozwoju i badań, aby w pełni mogła posłużyć w tak newralgicznym procesie, jak tworzenie leków [43]. Rozwój AI napotyka również na wyzwania regulacyjne i etyczne. Ograniczenia wynikają między innymi z niedopasowania przestarzałych procedur oprogramowania medycznego do adaptacyjnych, stale ewoluujących systemów AI. Mimo tych przeszkód przyszłość AI w farmacji rysuje się obiecująco, kierując się w stronę wykorzystania potencjału AI w procesach projektowych i badawczych. Kolejnym potencjalnym benefitem wykorzystania AI w nadchodzących latach może być przejście do terapii precyzyjnie celowanych, opartych na analizach danych pacjenta przez AI. Integrując zaawansowaną analizę multiomiczną, AI umożliwi precyzyjne klasyfikowanie indywidualnego ryzyka pacjenta i przewidywanie swoistej skuteczności leczenia. Należy jednak podkreślić niezbędny udział ludzi w całym procesie, z zastrzeżeniem stałego, krytycznego nadzoru ze strony badaczy [34][44].

Dyskusja

Zaprezentowane wyniki przedstawiają korzystny wpływ AI, a w szczególności Agentic AI, jako odpowiedź na kryzys wydajności w branży farmaceutycznej definiowany prawem Eroom'a [1]. Rentosertib daje przykład możliwej zmiany dotychczasowego modelu pracy badawczej z metody siłowej na model DMTA, co w tym przypadku pozwoliło zmniejszyć koszty do 2,6milionaiskrócić czas do 18 miesięcy prac w fazie przedklinicznej [12][31][32]. Wygenerowany inhibitor kinazy TNIK może stanowić przełom w terapii IPF. Ten lek nie tylko spowalnia proces chorobowy i minimalizuje objawy, ale również cofa proces włóknienia, w przeciwieństwie do standardowej terapii nintedanibem lub pirfenidonem. Wynik badań fazy 2a dla rentosertibu wykazał średni wzrost FVC o 98,4 ml przy dawce 60 mg raz na dobę [24][34]. Terapia wykazała zadowalający profil bezpieczeństwa i zaobserwowano tylko niewielki odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych, z czego najczęściej występowały: hipokaliemia, biegunka i wzrost ALT. Główną przyczyną przerwania badania była zdiagnozowana hepatotoksyczność, która dotknęła 7 z 12 osób wycofanych z badania ze względu na działania niepożądane. Analiza przypadków wykazała, że 4 z 7 tych pacjentów przyjmowało równoległe nintedanib [34]. Wdrożenie AI w projektowaniu leków może być kolejnym krokiem milowym dla całego sektora, jednak będzie uwarunkowane pokonaniem barier technologicznych i systemowych. Ostatecznie dostosowanie ram regulacyjnych do dynamicznie rozwijających się technologii AI musi jednak iść w parze z ciągłym, krytycznym nadzorem człowieka nad procesem badawczym.

Podsumowanie

Współczesna branża farmaceutyczna mierzy się z problemem ciągłego zwiększania nakładów kosztów i pracy przy opracowywaniu nowych leków, a przy tym obarczone jest to ogromnym ryzykiem niepowodzenia. Rozwiązaniem tych wyzwań staje się AI, w tym zaawansowane, autonomiczne systemy zdolne do samodzielnego analizowania danych medycznych i projektowania innowacyjnych cząsteczek leczniczych od podstaw. Dzięki temu tradycyjna, czasochłonna metoda prób i błędów ustępuje miejsca precyzyjnym procesom obliczeniowym. Doskonałym dowodem na skuteczność tego podejścia jest rentosertib. Jako innowacyjny lek, którego cel biologiczny i struktura zostały stworzone przy wsparciu algorytmów, rentosertib wyznacza nową drogę w procesie projektowania i badań leków. Został on zaprojektowany z myślą o pacjentach cierpiących na IPF, ciężką chorobę, wobec której dotychczasowe metody leczenia pozostają niewystarczające. Wykorzystanie sztucznej inteligencji pozwoliło znacznie skrócić czas i obniżyć koszty wczesnych etapów badawczych, a także wyłonić kandydata na lek. Wstępne wyniki badań klinicznych są obiecujące i sugerują, że nowa terapia może nie tylko hamować postęp choroby, ale przyczynić się do znacznej poprawy stanu zdrowia pacjentów. Mimo sukcesów, pełne wdrożenie AI do medycyny wymaga pokonania jeszcze wielu wyzwań. Kluczowe pozostaje zapewnienie najwyższej jakości ustandaryzowanych danych, zwiększenie przejrzystości samych algorytmów oraz rygorystyczne monitorowanie bezpieczeństwa. Sukces rentosertibu udowadnia jednak, że stoimy u progu prawdziwej rewolucji w farmakologii. Aby w pełni wykorzystać ten potencjał i w przyszłości móc oferować chorym spersonalizowane, ratujące życie terapie, niezbędne jest dalsze inwestowanie w rozwój technologii AI oraz kontynuowanie rzetelnych badań klinicznych pod ścisłym nadzorem człowieka.

Referencje

- [1] Lowe D. Eroom's Law. Science Translational Medicine: In the Pipeline. March 8, 2012. Available at: http://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2012/03/08/erooms_law. Accessed August 24, 2017.
- [2] Ringel MS, Scannell JW, Baedeker M, Schulze U. Breaking eRoom's law. Nature Reviews Drug Discovery. 2020;19(12):833-834. doi:10.1038/d41573-020-00059-3
- [3] Podcast FT. Measuring the return from pharmaceutical innovation 2025. Deloitte. March 27, 2025. Accessed March 8, 2026. <https://www.deloitte.com/ch/en/Industries/life-sciences-health-care/research/measuring-return-from-pharmaceutical-innovation.html>

- [4] Tropsha A, Martin HJ, Cherkasov A. The Six Ds of Exponentials and drug discovery: A path toward reversing Eroom's law. *Drug Discovery Today*. 2025;30(4):104341. doi:10.1016/j.drudis.2025.104341
- [5] Catacutan DB, Alexander J, Arnold A, Stokes JM. Machine learning in preclinical drug discovery. *Nature Chemical Biology*. 2024;20(8):960-973. doi:10.1038/s41589-024-01679-1
- [6] Song CH, Han JW. Patent cliff and strategic switch: exploring strategic design possibilities in the pharmaceutical industry. *SpringerPlus*. 2016;5(1):692. doi:10.1186/s40064-016-2323-1
- [7] Vamathevan J, Clark D, Czodrowski P, et al. Applications of machine learning in drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2019;18(6):463-477. doi:10.1038/s41573-019-0024-5
- [8] Fiveable. (2024, August 20). 11.4 ADMET prediction – Medicinal Chemistry. <https://fiveable.me/medicinal-chemistry/unit-11/admet-prediction/study-guide/Nxye5LI32z7cqP8k>
- [9] Yadav V, Reang J, Vinita, Tonk RK. Ligand-based drug design (LBDD). In: Elsevier eBooks. ; 2022:57-99. doi:10.1016/b978-0-323-90608-1.00009-5
- [10] Shah M, Shah M, Patel M, et al. Computational transformation in drug discovery: A comprehensive study on molecular docking and quantitative structure activity relationship (QSAR). *Intelligent Pharmacy*. 2024;2(5):589-595. doi:10.1016/j.ipha.2024.03.001
- [11] Visan AI, Negut I. Integrating artificial intelligence for drug discovery in the context of revolutionizing drug delivery. *Life*. 2024;14(2):233. doi:10.3390/life14020233
- [12] He J, Lai H, Saigiridharan L, et al. Democratising real-world drug discovery through agentic AI. *Drug Discovery Today*. 2026;31(2):104605. doi:10.1016/j.drudis.2026.104605
- [13] Lakhan SE. The Agentic Era: Why Biopharma must embrace artificial intelligence that acts, not just informs. *Cureus*. 2025;17(5):e83390. doi:10.7759/cureus.83390
- [14] Vijayan RSK, Kihlberg J, Cross JB, Poongavanam V. Enhancing preclinical drug discovery with artificial intelligence. *Drug Discovery Today*. 2021;27(4):967-984. doi:10.1016/j.drudis.2021.11.023
- [15] Aladinskiy V, Kruse C, Qin L, et al. Discovery of bis-imidazolecarboxamide derivatives as novel, potent, and selective TNIK inhibitors for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2024;67(21):19121-19142. doi:10.1021/acs.jmedchem.4c01580
- [16] Website NHS. Idiopathic pulmonary fibrosis - Treatment. nhs.uk. April 8, 2024. Accessed March 8, 2026. <https://www.nhs.uk/conditions/idiopathic-pulmonary-fibrosis/treatment/>

- [17] Ren F, Aliper A, Chen J, et al. A small-molecule TNIK inhibitor targets fibrosis in preclinical and clinical models. *Nature Biotechnology*. 2024;43(1):63-75. doi:10.1038/s41587-024-02143-0
- [18] Sankari A, Chapman K, Ullah S. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. [Updated 2024 Apr 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448162/>
- [19] Kabir MH, Faruk AA, Sarker NH. Clinical, Radiological and Functional Profile of Patients with Diffuse Parenchymal Lung Disease (DPLD). *Fortune Journal of Health Sciences*. 2024;7(4). doi:10.26502/fjhs.221
- [20] Huang TH, Wei SH, Kuo CW, Hou HY, Wu CL, Lin SH. Shifting Trends in the Epidemiology and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Era of Evidence-Based Guidelines: a Nationwide Population Study. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2025;15(1):44. doi:10.1007/s44197-025-00377-y
- [21] Chilosi M, Poletti V, Zamò A, et al. Aberrant WNT/B-Catenin pathway activation in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Pathology*. 2003;162(5):1495-1502. doi:10.1016/s0002-9440(10)64282-4
- [22] Miao Y, Li X, Yang Y, et al. Entrectinib ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by inhibiting TGF- β 1 signaling pathway. *International Immunopharmacology*. 2022;113(Pt B):109427. doi:10.1016/j.intimp.2022.109427
- [23] Lian H, Zhang Y, Zhu Z, et al. Fatty acid synthase inhibition alleviates lung fibrosis via β -catenin signal in fibroblasts. *Life Science Alliance*. 2024;8(2):e202402805. doi:10.26508/lsa.202402805
- [24] Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. *The Clinical Respiratory Journal*. 2022;16(2):84-96. doi:10.1111/crj.13466
- [25] Niitsu T, Fukushima K, Komukai S, et al. Real-world impact of antifibrotics on prognosis in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *RMD Open*. 2023;9(1):e002667. doi:10.1136/rmdopen-2022-002667
- [26] Oldham JM, Neely ML, Wojdyla DM, et al. Changes in lung function and mortality risk in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *CHEST Journal*. 2025;168(2):415-422. doi:10.1016/j.chest.2025.02.018
- [27] Sehgal S, Mehta A. Interstitial Lung Disease in 2025—Progress, challenges, and hope ahead. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(18):6673. doi:10.3390/jcm14186673
- [28] Yanalak A, Yazıcı O. Comparative Long-term Effects of Nintedanib and Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Real-life Study with Five-year Follow-up. *Thoracic Research and Practice*. 2025;26(6):272-281. doi:10.4274/thoracrespract.2025.2025-3-5
- [29] Lalla F, Latella A, Varone F, Iovene B, Richeldi L, Sgalla G. Long-term treatment with nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: a comparative, real-world cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2025;25(1):455. doi:10.1186/s12890-025-03916-2

- [30] Kamyra P, Ozerov IV, Pun FW, et al. PandaOmics: an AI-Driven platform for therapeutic target and biomarker discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2024;64(10):3961-3969. doi:10.1021/acs.jcim.3c01619
- [31] From Start to Phase 1 in 30 Months. Insilico.com. Accessed March 8, 2026. <https://insilico.com/phase1>
- [32] Case Study: Insilico's Transformation. Insilico.com. Accessed March 8, 2026. <https://insilico.com/casestudy>
- [33] Rentosertib (INS018_055, ISM001-055). Probechem.com. Accessed March 8, 2026. https://www.probechem.com/products_INS018_055.html
- [34] Xu Z, Ren F, Wang P, et al. A generative AI-discovered TNIK inhibitor for idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized phase 2a trial. *Nature Medicine*. 2025;31(8):2602-2610. doi:10.1038/s41591-025-03743-2
- [35] Kizawa R, Araya J, Fujita Y. Divergent roles of the Hippo pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: tissue homeostasis and fibrosis. *Inflammation and Regeneration*. 2023;43(1):45. doi:10.1186/s41232-023-00295-1
- [36] Sieber P, Schäfer A, Lieberherr R, et al. NF- κ B drives epithelial-mesenchymal mechanisms of lung fibrosis in a translational lung cell model. *JCI Insight*. 2022;8(3). doi:10.1172/jci.insight.154719
- [37] Jaffar J, Glaspole I, Symons K, Westall G. Inhibition of NF- κ B by ACT001 reduces fibroblast activity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;138:111471. doi:10.1016/j.biopha.2021.111471
- [38] Kellogg DL, Kellogg DL, Musi N, Nambiar AM. Cellular senescence in idiopathic pulmonary fibrosis. *Current Molecular Biology Reports*. 2021;7(3):31-40. doi:10.1007/s40610-021-00145-4
- [39] Clinicaltrials.gov. Clinicaltrials.gov. Accessed March 8, 2026. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05154240?tab=study>
- [40] AI Drug Approval: FDA Trial breakthrough redefines discovery. AI CERT's News. January 19, 2026. Accessed March 8, 2026. <https://www.aicerts.ai/news/ai-drug-approval-fda-trial-breakthrough-redefines-discovery/>
- [41] Zhang T, Lee JH, Kim SR, Chung JH, Jin GY. What role does artificial intelligence-driven quantitative analysis of chest computed tomography play in providing pulmonary function for idiopathic pulmonary fibrosis patients undergoing pirfenidone treatment? *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2025;15(8):6604-6615. doi:10.21037/qims-2025-380
- [42] Kosinski M. What is black box AI and how does it work? IBM.com. November 18, 2025. Accessed March 8, 2026. <https://www.ibm.com/think/topics/black-box-ai>
- [43] Van Der Velden BHM, Kuijff HJ, Gilhuijs KGA, Viergever MA. Explainable artificial intelligence (XAI) in deep learning-based medical image analysis. *Medical Image Analysis*. 2022;79:102470. doi:10.1016/j.media.2022.102470

- [44] Wang D, Jing Y, Zang D, Zhang C, Yu X. AI-driven target discovery and clinical development of candidate drugs for idiopathic pulmonary fibrosis: A review. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2025;22(10):100194. doi:10.1016/j.lddd.2025.100194

WYKORZYSTANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W DIAGNOSTYCE PADACZKI

Rafał Wąsek

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

Abstrakt: Zdolność sztucznej inteligencji (*Artificial intelligence – AI*) do nauki poprzez procesy uczenia maszynowego (Machine learning - ML) lub głębokiego uczenia prezentują nowe możliwości diagnostyczne oraz monitorowania wielu schorzeń. Przykładem schorzenia w którym urządzenia AI mogłyby usprawnić diagnostykę jest padaczka. Diagnoza padaczki opiera się na obrazie klinicznym. Badanie elektroencefalografem (*electroencephalography – EEG*) jest wykorzystywane jako metoda potwierdzenia przypuszczanej diagnozy otrzymanej podczas badania neurologicznego. Badanie EEG wykazuje się względnie niską czułością w zakresie od 25-65% oraz wykazuje duży odsetek błędnie postawionych diagnoz. Możliwością poprawy skuteczności metod diagnostycznych padaczki jest wykorzystanie urządzeń bazujących na technologii AI. Urządzenia AI wykazały zdolność do rozróżniania typów napadów padaczki na podstawie zapisu EEG z wysoką skutecznością. Bazując na zapisie wewnątrzczaszkowego-EEG (*intracranial EEG-iEEG*) AI był w stanie z dużą precyzją identyfikować ogniska padaczkowe śródoperacyjnie. Rozwój technologii AI stwarza również możliwość na przewidywanie czasu wystąpienia napadów padaczki. Udowodniono możliwość stworzenia urządzenia, które może służyć jako system wczesnego ostrzegania dla pacjentów cierpiących na padaczkę. Większość przeprowadzanych badań ma na celu udowodnienie działania konkretnego algorytmu w diagnostyce padaczki. Brak ujednoczonego algorytmu utrudnia ujednoczenie otrzymanych rezultatów. Również brak danych z udziałem licznych grup pacjentów jest poważnym problemem, który ogranicza rozważanie wykorzystania AI w rutynowej diagnostyce padaczki.

Słowa Kluczowe: Sztuczna inteligencja, Padaczka, EEG

Abstract: Artificial intelligence's (AI) ability to learn through usage of machine learning or deep learning algorithms presents new possibilities in diagnosing and monitoring many diseases. The example of disease, in which AI devices could improve diagnosing process is epilepsy. Diagnosis of epilepsy is based on clinical information. EEG is used as method of confirming findings acquired during neurological examination. EEG exhibits high rate of misdiagnosis and relatively low sensitivity in the range between 25% and 65%. Usage of devices based on AI technology present possibility to improve current diagnostic methods of epilepsy. Based on EEG recordings, AI devices has proven to differentiate types of epileptic seizure with high effectiveness. Also using intercranial EEG AI was capable of identifying seizure onset zone with high accuracy intraoperatively. Development of AI technology creates possibility of predicting epileptic seizure. It has been proven that there is possibility of creating device, which can function as early warning system for epileptic patients. Most of the research has aimed to prove functioning concrete algorithm in diagnosis of epilepsy. Lack of standardized algorithm makes it difficult to generalise given results. Also lack of data with larger groups of patients poses a serious problem, which limits consideration of usage AI devices in routine diagnosis of epilepsy.

Keywords: Artificial intelligence, Epilepsy, EEG

Wstęp

Pojęcie sztucznej inteligencji (*Artificial intelligence – AI*) zostało po raz pierwszy wprowadzone w 1956 roku przez Johna McCarthy [1]. W ciągu ostatnich kilku lat nastąpił ogromny rozwój AI. Przyczyną takiego nagłego rozwoju są przełomy w procesie głębokiego uczenia oraz wzrost mocy obliczeniowej dostępnych urządzeń. Dużą rolę odegrały również łatwo i powszechnie dostępne modele AI jak ChatGPT. Zwiększyły one pulę odbiorców poprzez popularyzację algorytmów wykorzystujących AI [2,3]. Szczególną uwagę w medycynie AI zyskała poprzez rozwój w analizie danych takich jak obrazy, język i mowa. Dzięki tym usprawnieniom powstała możliwość, aby urządzenia opierające się na sztucznej inteligencji mogły być wykorzystane przy diagnostyce i terapii wielu schorzeń. Przykładem wykorzystania AI w medycynie jest jej użycie w diagnostyce padaczki [3,4].

Sztuczna inteligencja oraz uczenie maszynowe – czym są i czym się różnią

AI jest zbiorem algorytmów, które wykazują cechy powszechnie kojarzone z inteligencją jak zdolność uczenia się, dostrzegania prawidłowości oraz rozwiązywania problemów [5]. Uczenie maszynowe (*Machine learning - ML*) jest składową pojęcia AI. W skład ML wchodzi algorytmy umożliwiające utworzenie korelacji pomiędzy danymi statystycznymi wprowadzonymi do algorytmów. Wykazywanie

prawidłowości w przypisanej bazie danych odbywa się przy minimalnej lub w niektórych przypadkach braku wcześniejszej wiedzy o obecności zależności w wprowadzonym zbiorze danych [4,6]. ML może być uczone, które dane mają większe znaczenie statystyczne poprzez ekspozycję na coraz większą ilość danych. Proces uczenia ML dzieli się na nadzorowany oraz nienadzorowany. Nadzorowany proces uczenia ML polega na wprowadzeniu do ML danych z określoną i znaną zależnością. Do algorytmów ML uczonych w procesie nadzorowanego uczenia zaliczamy: metodę najbliższych sąsiadów (*k-nearest neighbor - k-NN*), liniową regresję, logistyczną regresję, metodę wektorów nośnych (*support vector machine - SVM*) i naiwny klasyfikator Bayesa. Proces uczenia nienadzorowany ML wykorzystuje zbiór danych w którym nie jest wiadoma zależność między wprowadzonymi danymi [4].

Sztuczna sieć neuronalna – działanie oraz aplikacje

Szczególną postacią algorytmów ML jest sztuczna sieć neuronalna (*artificial neural network - ANN*). ANN składa się z jednostek, które swoją funkcjonalnością przypominają neurony. Pojedyncza jednostka ANN posiada określoną wartość wagi. Dzięki temu wartość wchodząca do jednostki otrzymuje wartość statystyczną w zależności od wartości wagi. Umożliwia to klasyfikowanie danych wchodzących na te, które mają dużą, bądź małą wartość statystyczną [7,8]. ANN jest prostą siecią składającą się z warstwy wejściowej, pojedynczej warstwy ukrytej i warstwy wyjściowej. Warstwa wejściowa otrzymuje i przekazuje dane ze zbioru do warstwy ukrytej, gdzie otrzymuje wartość statystyczną. Warstwa wyjściowa otrzymuje wartość z warstwy ukrytej i następnie ją prezentuje jako końcowy wynik [8,9]. Jeśli ANN posiada więcej niż dwie warstwy ukryte to zalicza się ją jako głęboką sieć neuronową (*deep neural network - DNN*). DNN są wykorzystywane w procesie głębokiego uczenia. Głębokie uczenie w porównaniu z ML prezentuje znacznie lepsze wyniki w automatycznym różnicowaniu danych [4]. DNN jest lepsze od ANN w analizowaniu skrajnych wartości w wprowadzonym zbiorze danych. Możliwość bardziej precyzyjnego analizowania szerszego spektrum danych przez DNN umożliwia mu wykrycie nowych zależności oraz lepsze przetwarzanie nowych danych [6]. W procesie głębokiego uczenia wykorzystuje również zmodyfikowane DNN takie jak rekurencyjne sieci neuronowe (*recurrent neural network - RNN*) oraz konwolucyjne sieci neuronowe (*convolutional neural network - CNN*). CNN specjalizuje się w analizowaniu danych w postaci obrazów. Struktura jego warstw jest stworzona na wzór ludzkiej kory wzrokowej. Każda warstwa składa się na poszczególne regiony CNN. Regiony CNN podobnie jak w korze wzrokowej odpowiadają za analizę i naukę innego aspektu obrazu.

RNN znajduje swoje zastosowanie w analizie danych czasowo-seryjnych oraz sekwencyjnych znajdujących w filmach oraz mowie [4,6,10].

AI dzięki swoim umiejętnościom analitycznym może przetwarzać dane w szybszym tempie niż byłby do tego zdolny personel medyczny. Możliwość szczegółowej analizy dużej ilości danych z badań neurologicznych stwarza możliwość poprawy opieki medycznej oferowanej przez palcówki medyczne. Zdolność AI do nauki poprzez procesy ML lub głębokiego uczenia prezentują nowe możliwości diagnostyczne oraz monitorowania wielu schorzeń. Przykładem schorzenia w którym urządzenia AI mogłyby usprawnić diagnostykę jest padaczka [5,11].

Padaczka – definicja, obraz kliniczny, klasyfikacja

Jednym z najczęściej występujących zaburzeń o podłożu neurologicznych jest padaczka. Według danych Narodowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization - WHO*) na świecie jest około 50 milionów osób chorujących na padaczkę [12]. Jest to zaburzenie charakteryzujące się nawracającą, niekontrolowaną, nadmierną aktywnością neuronalną w mózgu objawiającym się napadem padaczki [13]. Podczas napadu padaczki mogą wystąpić następujące objawy kliniczne: rozszerzenie źrenic, wzrost ciśnienia krwi, przyspieszona akcja serca oraz sinica ośrodkowa lub obwodowa. Obniżeniu ulegnie ciśnienie parcjalne tlenu (pO_2) i pH, a stężenie kinazy fosfokeratynowej, kinaza keratynowa oraz stężenie prolaktyny ulegną podwyższeniu podczas napadu padaczki [14]. Objawy padaczki mogą się różnić w zależności od obszaru mózgu w którym zapoczątkowany jest napad padaczki [15]. Ze względu na zależność pomiędzy miejscem wyładowań, a objawami prezentowanymi przez pacjenta Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa wyróżniła trzy główne typy napadów padaczki:

- ogniskowe (częściowe),
- uogólnione,
- o nieznanym początku.

Wyładowania w napadzie typu ogniskowego są zlokalizowane w obszarze jednej półkuli mózgu. W uogólnionym napadzie nadmierna aktywność neuronalna może być zaobserwowana w obu półkulach jednocześnie. Napad padaczki może początkowo być typu ogniskowego, a następnie przejść do typu uogólnionego. Zjawisko to nazywane jest uogólnieniem wtórnym [14,15,16]. Napady padaczki ogniskowe mogą być podzielone na napady ogniskowe proste i napady ogniskowe złożone. Napady ogniskowe proste najczęściej mają swoje ognisko w czołowej korze ruchowej

lub ciemieniowej korze czuciowej. Podczas tego rodzaju napadu nie występuje utrata przytomności. Ognisko napadów ogniskowych złożonym jest najczęściej zlokalizowane w płacie czołowym bądź płacie skroniowym. Napady ogniskowe złożone przebiegają z częściową utratą świadomości przez pacjenta. Jeśli napad ogniskowy złożony ma ognisko w płacie skroniowym to pacjent może doświadczyć *deja vu*, depersonalizacji, zaburzenia emocjonalne oraz odczuwania dziwnych smaków lub zapachów. W napadach uogólnionych wyróżnia się sześć podtypów napadów, które zostały podsumowane w tabeli 1 wraz z pozostałymi typami oraz podtypami napadów padaczki.

Tabela 1. Przedstawia podział napadów padaczki na typy oraz poszczególne podtypy. [opracowanie własne], [14,17]

Typ napadu padaczki	Podtypy napadu padaczki
Uogólniony	Napady nieświadomości (petit mal), Toniczno-kloniczne (grand mal), Toniczne, Kloniczne, Atoniczne, Miokloniczne.
Ogniskowy	Ogniskowy prosty (najczęściej ognisko w korze ruchowej/płacie ciemieniowy), Ogniskowy złożony (najczęściej ognisko w płacie czołowy/płat skroniowym).
Nieznany początek	Brak podziału

Najczęściej występujące typy napadów uogólnionych to napady nieświadomości oraz toniczno-kloniczne. Napady nieświadomości, zwane petit mal, objawiają się unieruchomieniem oraz wpatrywaniem się w jeden punkt przez pacjenta. Objawi występującymi podczas napadów ogniskowych złożonych mogą być skurcze miokloniczne i mruganie oczami. Napady toniczno-kloniczne, zwane inaczej grand mal, mają dwie fazy. Pierwsza faza to faza toniczna. Charakteryzuje się wyprężeniem ciała, zgięciem w stawach łokciowych oraz wyprostowaniem kończyn dolnych. Po fazie tonicznej następuje faza kloniczna. W fazie klonicznej występują gwałtowne, uogólnione, rytmiczne skurcze ciała. Pacjent może być przez pewien czas zamroczony, odczuwać ból głowy i mięśni oraz mieć niepamięć wsteczną w różnym nasileniu [14,17]. Rozpoznanie danego typu napadu padaczki jest bardzo ważne ze względu na konieczność dopasowania terapii pod konkretny typ napadów [16].

Badanie elektroencefalografem jako badanie pomocnicze

W diagnostyce padaczki wykorzystuje się analizę zapisu elektroencefalografii (*Electroencephalography - EEG*), tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Dodatkowo zalecanym badaniem jest badanie genetyczne lub wideo-EEG. Przy zastosowaniu wideo-EEG można monitorować aktywność mózgu pacjenta przez okres od kilku godzin do całej doby. Wideo-EEG umożliwia zwiększenie precyzji postawianej diagnozy. Rutynowe badanie EEG aktywność mózgu pacjenta powinna być monitorowana w stanie czuwania, w czasie snu, podczas fotostymulacji oraz hiperwentylacji [13,17]. Zapisy EEG wykonanego przed napadem padaczki oraz podczas napadu różnią się od fizjologicznego zapisu EEG. W zapisie EEG pacjenta chorego na padaczkę można wyróżnić poszczególne etapy zmian zapisu EEG spowodowanych napadem padaczki. Pierwszy etap to przednapadowy (*pre-ictal*). Obejmuje on zmiany zapisu poprzedzające napad padaczki. Patologiczne zmiany zapisu EEG występujące podczas napadu padaczki są zaliczane do etapu napadu (*ictal*). Zmiany w zapisie EEG są spowodowane redukcją połączenia między sobą neuronów w ognisku napadu padaczki podczas etapu przednapadowego. Zmniejszone połączenie sąsiadujących neuronów zmniejsza siłę sprzężenia zwrotnego pomiędzy nimi. Skutkuje to nagłym wzrostem aktywności neuronów i przejściem do etapu napadu. Czas potrzebny na przejście z etapu przednapadowego do napadowego nie jest stały. Wykazuje on różnice pomiędzy napadami padaczki nawet u tego samego pacjenta. W sytuacji, gdzie u pacjenta występuje więcej niż jeden napad padaczki w krótkim odstępie czasu można wyróżnić etap międzynapadowy (*interictal*) [18]. W czasie wyładowań neuronalnym w trakcie fazy napadu można również zauważyć oscylacje wysokich częstotliwości (*high-frequency oscillations – HFO*). HFO stanowią rodzaj wyładowań o częstotliwości w zakresie od 80 do 500 Hz. Występują one równoległe do wyładowań w ognisku napadu padaczki. Innym parametrem jaki jest wykorzystywany w diagnostyce padaczki to pary faza-amplituda (*Phase-amplitude coupling – PAC*). Wykorzystuje on różnice w amplitudach zapisu EEG w zależności od fazy napadu padaczki. HFO i PAC są jednymi z nowszych parametrów wykorzystywanych w diagnostyce padaczki i są aktualnym zainteresowaniem badań nad diagnostyką padaczki [19].

Ograniczenia badania elektroencefalografem

Wystawienie diagnozy opiera się głównie na podstawie obrazu klinicznego. EEG jest wykorzystywane jako metoda potwierdzenia przypuszczanej diagnozy otrzymanej

podczas badania neurologicznego [13]. Badanie EEG wykazuje się względnie niską czułością w zakresie od 25-65% [20]. Badanie EEG jest również obarczone dużym odsetkiem błędnie postawionych diagnoz. Według jednej analizy 1249 z 6912 zdiagnozowanych pacjentów miało nieprawidłowo postawioną diagnozę padaczki. Wykazano, że pomiędzy placówkami częstotliwość błędnie postawionej diagnozy jest różna i zależy od stopnia referencyjności placówki [21]. Skutkuje to dużym odsetkiem pacjentów, którzy nie otrzymują odpowiedniej terapii oraz opieki medycznej. Problem błędów diagnostycznych rozszerzania się też na populacje pacjentów nie cierpiących na padaczkę. Problem błędów diagnostyczny jest nadinterpretacji wyników zapisów EEG. Skutkuje to nieprawidłowym rozpoznaniem padaczki. W przypadku błędnej diagnozy pacjent może niepotrzebnie przyjmować leki przeciwpadaczkowe, które wykazują wiele działań niepożądanych [21,22,23]. W celu zwiększenia czułości badania EEG oraz zmniejszenia ilości błędnie stawianych diagnoz można wykorzystać urządzenia z wbudowanym AI [20,21,24].

Wykorzystanie AI w diagnostyce padaczki

Zdolność AI do analizy dużej ilości danych w krótkim czasie i z wysoką precyzją jest cechą, która daje możliwość wykorzystania AI w diagnostyce medycznej. Urządzenia AI opierające się na procesie ML oraz głębokie uczenia mogą być użyte do analizy zapisów EEG [25].

Wykorzystanie AI w rozróżnianiu typów napadów padaczki

Jednym z kierunków badań nad użyciem urządzeń AI jest jej wykorzystanie w rozróżnianiu typów napadów padaczki na podstawie zapisu EEG [25]. Badanie skuteczności AI w rozróżnianiu typów napadów padaczki zostało przeprowadzone przez uniwersytet Telkom. Zapisy EEG oraz wyniki badań neurologicznych pochodziły z Korpusu Szpitali Uniwersyteckich Tempel Seizure (*Temple University Hospital Seizure Corpus - TUSZ*). Grupa badana oraz treningowa składała się z pacjentów TUSZ w której pacjenci mieli napady padaczki o charakterze uogólnionym (*Generalized Non-Specific Seizure - GNSZ*), ogniskowym niespecyficznym (*Focal Non-Specific Seizure - FNSZ*) i napady grand mal. W obu grupach badacze dodali zapisy fizjologicznego EEG. W grupie treningowej było 120 zapisów w tym 20 GNSZ, 50 FNSZ, 25 grand mal i 25 normalnych EEG. W grupie badanej było 90 zapisów w rozkładzie 20 GNSZ, 50 FNSZ, 5 grand mal i 15 normalnych EEG. AI użyte w badaniu było ML z algorytmem SVM. Pomiarzy były wykonywane

w pięciu scenariuszach. SVM był w stanie rozróżnić typy napadu padaczki z średnią skutecznością wynoszącą 87,16%. W próbie z największą skutecznością SVM również wykazał czułość na poziomie 90,25% oraz swoistość wynoszącą 97,83% [26].

W 2020 roku Liu razem z współpracownikami badali skuteczność algorytmów głębokiego uczenia do rozpoznawania typów napadów padaczki. W tym celu stworzyli model hybrydowy łączący CNN oraz RNN. CNN był zaprojektowany do analizy czasu w jakim zachodził napad oraz miejsce jego występowania. Dane wejściowe dla CNN zawierały jedno sekundowe zapisy EEG. RNN otrzymywał odcinki EEG zbieranie w dłuższych odstępach czasu niż CNN. Zadaniem RNN była analiza zależności czasowych poszczególnych danych wejściowych. Doświadczenie przebiegało z wykorzystaniem dwóch zbiorów danych, które miały być przeanalizowane przez AI w celu określenia typu napadu padaczki. Pierwszy zbiór zawierał osiem typów napadów padaczki, a drugi zbiór cztery typy napadów padaczki. Wyniki badania z pierwszym zbiorem wyniosły 97,4% skuteczności w prawidłowym rozpoznaniu typu napadu padaczki. Przy wykorzystaniu drugiego zbioru wynik był podobny i wyniósł 97,2% [27,28].

Innym badaniem prezentującym możliwości AI w rozróżnianiu typów napadów padaczki jest badanie wykorzystujące poza obrazem klinicznym napadu padaczki, również informacje genetyczne pacjenta. Badacze skupili się na rozróżnianiu pomiędzy napadami padaczki mającymi ognisko w płacie skroniowym oraz napadami mającymi ognisko jednym z pozostałych płatów mózgu. Zbiór danych składał się z danych pacjentów pochodzących z Instytutu neurologii Carlo Besta, Szpitalu Niguarda Ca Granda i Szpitala San Paolo. Pacjenci byli wyselekcjonowani na podstawie stwierdzonej lekoopornej padaczki, bez dodatkowych chorób towarzyszących, która została skutecznie wyleczona chirurgicznie. Leczenie chirurgiczne odbyło się minimum rok przed rozpoczęciem badania. Grupa badana składała się z 129 pacjentów w skład której wchodziło 70 pacjentów z padaczką skroniową oraz 59 pacjentów z padaczką poza skroniową. Analiza obrazu klinicznego przez AI odbywała się poprzez analizę zapisu wideo napadu padaczki poszczególnych pacjentów, który został pozyskany przez klinicystów. Do wyników z analizy obrazu klinicznego osobny algorytm ML analizował wyniki badań genetycznych tych samych pacjentów. W tym badaniu urządzenia AI osiągnęły skuteczność prawidłowego rozpoznania typu padaczki na poziomie 77,8%. Badacze doszli do konkluzji, że algorytm ML jest w stanie rozpoznawać typy napadu padaczki z podobną skutecznością jak specjaliści [27,29].

Wyniki tych badań wykazują zdolność AI do rozróżniania poszczególnych typów napadów padaczki z dużą skutecznością. Aktualnym ograniczeniem prezentowanych wyników jest mała liczebność grupy badanych, co może nie odzwierciedlać

warunków w skali całej populacji. Jednakże dzięki temu w przyszłości urządzenia AI mogłyby być wykorzystywane w optymalizowaniu doboru terapii dla poszczególnych pacjentów zależnie od typu napadów padaczki, na który cierpią [25,27,29].

Wykorzystanie AI do lokalizacji ognisk napadów padaczki

Lokalizacja ogniska napadów padaczki (*Seizure Onset Zone – SOZ*) jest istotnym elementem diagnozy padaczki. Dokładne określenie położenia ogniska umożliwia lepsze dobranie terapii do pojedynczego pacjenta. Jest to szczególnie ważne jeśli rozważana jest interwencja chirurgiczna. Głównym badaniem wykorzystywanym do lokalizacji SOZ śródoperacyjnie jest wewnątrzczaszkowe-EEG (*intracranial EEG - iEEG*) [27].

Jedną z prób określenia możliwości stworzenia urządzenia ML do lokalizacji SOZ było badanie retrospektywne pacjentów ze Szpitala Dziecięcego Le Bonheur w Memphis. Warunkiem zakwalifikowania pacjenta do grupy badanej było przebyciem przez pacjenta drugiej fazy ewaluacji do leczenia chirurgicznego. Wymagało to wykonania badania iEEG. Początkowo grupa badana liczyła 18 pacjentów. W ciągu dalszej kwalifikacji 8 pacjentów zostało wyeliminowanych ze względu na brak wykonania resekcji po drugiej fazie ewaluacji lub zabieg został wykonany później niż 6 miesięcy po wykonaniu iEEG. Wykorzystanym algorytmem ML był algorytm logistycznej regresji. W badaniu ML było wykorzystane do wskazania czy pojedyncza elektroda znajduje się w polu SOZ. Następnie uzyskaną wartość porównywano z ilością elektrod SOZ. U 6 pacjentów ML wykrył 54 elektrody SOZ, z czego 52 znajdowały się w polu poddanemu resekcji. Wskazuje to na 96% skuteczność ML. W tej grupie nie było żadnych wyników fałszywie dodatnich w wynikach podanych przez ML. Wśród pozostałych pacjentów ML wskazało 8 elektrod SOZ z czego 6 było w polu poddanemu resekcji. Dwa pozostałe były wynikami fałszywie dodatnimi. Podczas badania wykonywano dodatkowo wizualną analizę pojedynczych elektrod. W wyniku wizualnej analizy zidentyfikowano 47 elektrod SOZ. ML zidentyfikował 28 z 47 wizualnie wskazanych elektrod SOZ. W tym badaniu naukowcy udowodnili możliwość wykorzystania algorytmów ML do asysty w identyfikacji SOZ [30].

Wykorzystanie ML do identyfikacji SOZ również było badane przez Uniwersytet Illinois przy współpracy z kliniką Mayo. Typem ML wykorzystanym w tym badaniu był algorytm SVM. Badacze skupili się na analizie biomarkerów obecnych w międzynapadowym iEEG. Głównymi analizowanymi biomarkerami były HFO, międzynapadowe wyładowania epileptogenne (*interictal epileptiform*

discharges - IED) oraz PAC. Zapisy iEEG pochodziły od 82 pacjentów, którzy przeszli ewaluację do operacyjnego leczenia padaczki. W grupie badanej założono w sumie 4966 elektrod z których 911 zostało zidentyfikowanych jako znajdujące się w SOZ. Grupa treningowa dla algorytmu SVM stanowiła 60% grupy badanej. Grupa testowa stanowiła 40% grupy badanej. W grupie treningowej oraz testowej proporcje elektrod poza, jak i w SOZ były takie same. Wyniki uzyskiwane od algorytmu SVM z grupy testowej były porównywane z wcześniej uzyskanymi wynikami przez neurologów z kliniki Mayo. Analizowanym parametrem było pole pod krzywą ROC (*Area under the Curve – AUC*), który mierzy zdolność modelu do różnienia klas wprowadzonych parametrów. Przyjmuje on wartości w zakresie od 1 do 0,5, gdzie 1 to bezbłędne rozróżnienie, a 0,5 to losowość. W badaniu algorytm SVM uzyskał wskaźnik AUC o wartości 0,79 z wykorzystaniem wszystkich biomarkerów. Wywnioskowano, że z wykorzystaniem algorytmów SVM oraz międzynaopadowych biomarkerów może skrócić czas wykonywania iEEG do okresu dwóch godzin z kilkudniowego okresu [31,32].

Urządzenia wykorzystujące technologię AI mają potencjał do lokalizacji SOZ z dużą skutecznością. Wraz z usprawnieniami algorytmów w przyszłości ML będą mogły asystować w podejmowaniu decyzji o polu podlegającym resekcji podczas leczenia chirurgicznego pacjentów z lekooporną padaczką [27,30,31].

Wykorzystanie AI w diagnostyce padaczki oraz przewidywaniu napadów padaczki

Poza zastosowaniem AI w rozpoznawaniu typów napadów lub lokalizacji ognisk napadów urządzenia opierające się na technologii AI mogą znaleźć zastosowanie w diagnostyce lub przewidywaniu napadów padaczki [27,33].

Uniwersytet John Moores w Liverpoolu przeprowadził badanie sprawdzające skuteczność oraz możliwość wykorzystania urządzeń wykorzystujących algorytmy ML do detekcji padaczki. Podczas badania dane wprowadzane do ML pochodziły ze wszystkich odprowadzeń EEG. Badacze skupili się na wykryciu uogólnionego napadu padaczki bez wcześniej wiedzy o lokalizacji ogniska napadów padaczki. Grupa badana składała się z 686 zapisów EEG w skład których wchodziło 171 zapisów z napadem padaczki. Algorytm ML był oceniany pod względem czułości, swoistości, odchylenia standardowego, AUC oraz średnią błędów. Wyniki były otrzymywane na przestrzeni 100 symulacji z losowo wybranymi zbiorami treningowymi oraz testowymi w każdej symulacji. Najlepsze wyniki otrzymał algorytm ML opierający się na strukturze k-NN. Uzyskał on czułość na poziomie 88%, swoistość 88%, AUC

o wartości 0,93 oraz średnią błędą wynoszącą 12%. Badacze doszli do konkluzji, że algorytm ML jest w stanie rozróżnić zapis EEG podczas napadu padaczki oraz zapis EEG bez napadu padaczki[32].

Możliwości przewidywania napadów padaczki były obiektem badań Uniwersytetu Medycznego Massachusetts. Wykorzystali oni dane pochodzące z Centrum Leczenie Padaczki w Szpitalu Uniwersyteckim w Freiburg. Pacjenci mieli wykonane iEEG w ramach ewaluacji do leczenia chirurgicznego. Grupa badana zawierała 19 pacjentów, u których zapisano minimum dwie fazy przednapadowe. Z grupy badanej uzyskano zbiór danych liczący 83 etapy przednapadowe oraz 448,3 godzin zapisu międzynapadowego. Celem ML było rozpoznanie, czy pacjent jest w stanie przed- czy międzynapadowym. Użyty typem ML był SVM. Ze względu na ograniczoną ilość danych badacze wykorzystali walidację krzyżową. Dane pojedynczego pacjenta zostały rozdzielone na zbiór treningowy oraz testowy, a następnie przypisane do poszczególnych zakładek walidacji krzyżowej. W wynikach badacze wydzielili trzy grupy, na podstawie długości czasu analizy zmian w zapisie EEG przez ML. W każdej kolejnej grupie ML otrzymywał mniejszą ilość czasu na analizę zapisu EEG. W pierwszej grupie ML przewidział 79 na 83 napady. W drugiej 73 na 83, a w trzeciej 71 na 83 napady padaczki. ML wykazywał się też swoistością na poziomie kolejno 95%, 88%, 86%. Wahania w wartości swoistości były wywołane wynikami od tylko pięciu pacjentów. Badacze udowodnili, że stworzony przez nich algorytm ML jest w stanie przewidzieć napad padaczki zarówno z dużą czułością, jak i dużą swoistością [34].

Poza stosowaniem urządzeń AI opierających się na procesie ML badano również działanie urządzeń wykorzystujących działanie głębokiego uczenia. W tym badaniu utworzono trzy zbiory danych, gdzie każdy odpowiadał źródłowi z jakiego dane zostały pozyskane. Pierwszy zbiór pochodził z Uniwersytetu Freiburg i zawierał zapisy iEEG od 13 pacjentów. Drugi zbiór zawierał zapisy EEG od 23 pacjentów ze Szpitala Dziecięcego w Bostonie. Zapisy EEG składały się na 844 godzin materiału z zapisanymi 163 napadami padaczki. W drugim zbiorze dokonano selekcji na podstawie czasu trwania etapu międzynapadowego. Według badaczy okres międzynapadowy powinien mieścić się w przedziale czasowym między 4 godzinami przez rozpoczęciem napadu, a 4 godzinami po zakończeniu napadu padaczki. Na tej podstawie określono, że w drugim zbiorze wymaganą ilość danych posiada tylko 13 pacjentów. Trzeci zbiór pochodził od Amerykańskiego Towarzystwa Przewidywania Napadów Padaczki (*American Epilepsy Society Seizure Prediction Challenge*). Zbiór ten zawierał zapisy iEEG pochodzące od pięciu psów i dwóch pacjentów. Dane w trzecim zbiorze składały się na 627,7 godzin zapisów aktywności międzynapadowej z 48 napadami

padaczki. Algorytm głębokiego uczenia, który został użyty to CNN. Badacze skupiali się na utrzymaniu prostej i powierzchownej budowy CNN. Dodatkowo do utworzenia zbioru treningowego wykorzystali 25% z zapisów międzyna- padowych oraz przednapadowych. Badacze w wynikach skupili się na czułości oraz na wskaźniku fałszywego przewidywania (*false prediction rate -FPR*). FPR oznacza ilość fałszywych przewidywań w przeliczeniu na ilość godzin zapisu EEG. CNN w pierwszy zbiorze uzyskał czułość wynoszącą 81,4% i FPR wynoszący 0,06 na godzinę. Z wykorzystaniem drugiego zbioru CNN osiągnął czułość wynoszącą 81,2% i FPR równym 0,16 na godzinę. W trzecim zbiorze CNN uzyskał współczynnik FPR wynoszący 0,21 na godzinę i czułość równą 75%. Zaproponowany przez badaczy algorytm CNN wykazał się dużą czułością. Dzięki temu badacze doszli do konkluzji, że ich algorytm CNN jest w stanie przewidywać napady padaczki wykorzystując częstotliwość oraz czas sygnałów zapisanych w badaniu EEG [35].

Rozwój AI umożliwił rozpoczęcie prac nad przenośnymi urządzeniami przewidującymi oraz ostrzegającymi przed napadami padaczki. Mają one w założeniu opierać się na energetycznie wysoko wydajnych chipach z algorytmami DNN. Jednym z badań możliwości wykorzystania takich urządzeń zostało przeprowadzone przez Uniwersytet Melbourne. W opracowywaniu konceptu urządzenia przewidującego i ostrzegającego przed napadem padaczki wykorzystali chip TrueNorth. Chip TrueNorth jest jednym z najbardziej wydajnych energetycznie chipów, potrzebującym mniej niż 70 mW do zasilenia wszystkich swoich funkcji. Dane wykorzystanie do utworzenia zbiorów treningowych oraz testowych pochodziły od 49 pacjentów i składały się z 7192 godzin zapisów iEEG zawierających 2817 napadów padaczki. W zbiorze treningowym była taka sama liczba etapów przed-, jak i międzyna- padowych. DNN miał w czasie rzeczywistym oceniać czy dany segment danych klasyfikuje się jako przed czy międzyna- padowy. Badacze zaprojektowali DNN aby wskazana sekwencja ostrzegająca użytkownika była aktywowana pod warunkiem wykrycia kilku etapów przed napadowych w podobnym okresie czasu. Miało to na celu zmniejszenie ilości fałszywych wyników. DNN uzyskał czułość na poziomie 69% i spędził w stanie ostrzegawczym 26,9% czasu. Naukowcy na podstawie otrzymanych wyników udowodnili możliwość zaprojektowania oraz stworzenia urządzenia, które w sposób ciągły może analizować zapisy EEG pacjenta przy bardzo małym nakładzie energii [36,37].

Urządzenia wykorzystujące ML lub schematy głębokiego uczenia mają potencjał do ostrzegania pacjentów chorych na padaczkę o szansie wystąpienia napadu padaczki. Mogłoby to zwiększyć komfort pacjentów oraz pomóc w uniknięciu niebezpiecznych sytuacji spowodowanych napadem padaczki. Dane z takich urządzeń

mogłyby być wykorzystane przez personel medyczny do lepszej personalizacji leczenia oraz opieki dla poszczególnych pacjentów [27,34,36].

Podsumowanie

Diagnostyka padaczki jest obciążona stosunkowo dużym odsetkiem błędnych rozpoznań. Trudności w diagnostyce padaczki są warunkowane różnymi typami napadów padaczki oraz różnorodnego obrazu klinicznego pacjenta cierpiącego na padaczkę [38]. Jednym z głównych badań wykorzystywanych w diagnostyce padaczki, jakim jest badanie EEG, cechuje się małą czułością oraz wysokim odsetkiem błędnie postawionej diagnozy [20,21]. Skutkiem błędnie rozpoznanej padaczki jest nieodpowiednie dostosowanie opieki medycznej oraz terapii dla pacjentów [21]. Możliwością poprawy skuteczności metod diagnostycznych padaczki jest wykorzystanie urządzeń bazujących na technologii AI [25]. Urządzenia AI wykazały zdolność do rozróżniania typów napadów padaczki na podstawie zapisu EEG. W badaniach AI dokonywała rozróżniania typu napadów padaczki z wysoką skutecznością [25,26,28,29]. Bazując na zapisie iEEG AI była w stanie z dużą precyzją identyfikować ogniska padaczkowe śródoperacyjnie. Według przeprowadzonych badań ML ma potencjał, aby rozpoznawać ogniska epileptogenne z 96% skutecznością. Stwarza to możliwość na wykorzystanie AI podczas podejmowania decyzji o wielkości pola podlegającego resekcji podczas terapii chirurgicznej lekoopornego wariantu padaczki [27,31]. Rozwój technologii AI stwarza również możliwość na przewidywanie czasu wystąpienia napadów padaczki. Obecne algorytmy ML przewidywały wystąpienie napadu padaczki z swoistością na poziomie 88%, 95% oraz czułością wynoszącą 75% [33,34,35]. Udowodniono możliwość stworzenia urządzenia, które może służyć jako system wczesnego ostrzegania przed wystąpieniem napadu padaczki [36]. Pomimo znakomitych wyników AI w badaniach, wymagana jest większa ilość danych na temat skuteczności urządzeń AI w diagnostyce padaczki. Większość przeprowadzanych badań ma na celu udowodnienie działania konkretnego algorytmu w diagnostyce padaczki. Grupy badane składają się z małej ilości pacjentów, co może nie odzwierciedlać warunków w skali całej populacji. Brak jednorodnego algorytmu utrudnia ujednolicenie otrzymanych rezultatów. Również wyniki przeprowadzonych badań nie wykorzystują jednakowych parametrów, co utrudnia porównywanie rezultatów badań [26,28,29,33,34,35,36]. Jednym z ograniczeń AI jest problem użycia wiedzy, wynikającej z doświadczenia specjalisty [29]. Również brak danych z udziałem licznych grup pacjentów jest poważnym problemem, który ogranicza rozważanie wykorzystania AI w rutynowej diagnostyce padaczki [5,21].

Referencje

- [1] Kenneth C. Ready for robots: how to think about the future of AI. *Foreign Aff.* 98 (2019): 192. <https://www.jstor.org/stable/26798238>. Accessed: 10.02.2025r.
- [2] Schwabe, D., Becker, K., Seyferth, M., Andreas K., Tobias S. The METRIC-framework for assessing data quality for trustworthy AI in medicine: a systematic review. *npj Digit. Med.* 7, 203 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01196-4>
- [3] Deng L. Artificial intelligence in the rising wave of deep learning: The historical path and future outlook [perspectives]. *IEEE Signal Processing Magazine* 35.1 (2018): 180-177. doi: 10.1109/MSP.2017.2762725.
- [4] An S., Kang C., Lee HW. Artificial Intelligence and Computational Approaches for Epilepsy. *J Epilepsy Res.* 2020 Jun 30;10(1):8-17. doi: 10.14581/jer.20003. PMID: 32983950; PMCID: PMC7494883.
- [5] Patel, U.K., Anwar, A., Saleem, S., Malik P., Rasul B., et al. Artificial intelligence as an emerging technology in the current care of neurological disorders. *J Neurol* 268, 1623–1642 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09518>
- [6] Valliani AA, Ranti D, Oermann EK. Deep Learning and Neurology: A Systematic Review. *Neurol Ther.* 2019 Dec;8(2):351-365. doi: 10.1007/s40120-019-00153-8. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31435868; PMCID: PMC6858915.
- [7] Richards B.A., Lillicrap T.P., Beaudoin P., Bengio Y., Bogacz R., et. al. A deep learning framework for neuroscience. *Nat Neurosci.* 2019 Nov;22(11):1761-1770. doi: 10.1038/s41593-019-0520-2. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31659335; PMCID: PMC7115933.
- [8] Wu, Yc., Feng, Jw. Development and Application of Artificial Neural Network. *Wireless Pers Commun* 102, 1645–1656 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11277-017-5224-x>
- [9] Handelman GS, Kok HK, Chandra RV, Razavi AH, Lee MJ, Asadi H. eDoctor: machine learning and the future of medicine. *J Intern Med.* 2018 Dec;284(6):603-619. doi: 10.1111/joim.12822. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30102808.
- [10] Esteva, A., Robicquet, A., Ramsundar, B. et al. A guide to deep learning in healthcare. *Nat Med* 25, 24–29 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0316-z>
- [11] Wahl B, Cossy-Gantner A, Germann S, Schwalbe NR. Artificial intelligence (AI) and global health: how can AI contribute to health in resource-poor settings? *BMJ Glob Health.* 2018 Aug 29;3(4):e000798. doi: 10.1136/bmjgh-2018-000798. PMID: 30233828; PMCID: PMC6135465.
- [12] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> Accessed: 10.02.2025
- [13] Stafstrom C.E., Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Jun 1;5(6):a022426, doi: 10.1101/cshperspect.a022426

- [14] Panayiotopoulos CP. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005. PMID: 20821848. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2606/> Accessed: 10.02.2025r.
- [15] Wu Q., Zhao C.W., Long Z., Xiao B., Feng L. Anatomy Based Networks and Topology Alteration in Seizure-Related Cognitive Outcomes. *Front Neuroanat*. 2018; Apr 6;12:25. doi: 10.3389/fnana.2018.00025
- [16] Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., et.al. "ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology." *Epilepsia* 58.4 (2017): 512-521. doi: 10.1111/epi.13709
- [17] Anwar H, Khan QU, Nadeem N, Pervaiz I, Ali M, Cheema FF. Epileptic seizures. *Discoveries (Craiova)*. 2020 Jun 12;8(2):e110. doi: 10.15190/d.2020.7. PMID: 32577498; PMCID: PMC7305811.
- [18] U. Rajendra Acharya, S. Vinitha Sree, G. Swapna, Roshan Joy Martis, Jasjit S. Suri Automated EEG analysis of epilepsy: A review, *Knowledge-Based Systems*, Volume 45, 2013, Pages 147-165, ISSN 0950-7051, <https://doi.org/10.1016/j.knosys.2013.02.014>.
- [19] Qamar WUR, Lee MH, Abibullaev B. Deep learning in intracranial EEG for seizure detection: advances, challenges, and clinical applications. *Front Neurosci*. 2025 Oct 30;19:1677898. doi: 10.3389/fnins.2025.1677898. PMID: 41245840; PMCID: PMC12611905.
- [20] Oguni H. Diagnosis and Treatment of Epilepsy *Epilepsia* December 2004; 45(8): 13-16 doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.458003.x
- [21] Xu Y, Nguyen D, Mohamed A, Carcel C, Li Q, Kutlubaev MA, Anderson CS, Hackett ML. Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: A systematic review of observational studies. *Seizure*. 2016 Oct;41:167-74. doi: 10.1016/j.seizure.2016.08.005. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27592470.
- [22] Baker, G.A., Jacoby, A., Buck, D., Stalgis, C. and Monnet, D. (1997), Quality of Life of People with Epilepsy: A European Study. *Epilepsia*, 38: 353-362. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01128.x>
- [23] Amin U, Benbadis SR. The Role of EEG in the Erroneous Diagnosis of Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2019 Jul;36(4):294-297. doi: 10.1097/WNP.0000000000000572. PMID: 31274692.
- [24] An S, Kang C, Lee HW. Artificial Intelligence and Computational Approaches for Epilepsy. *J Epilepsy Res*. 2020 Jun 30;10(1):8-17. doi: 10.14581/jer.20003. PMID: 32983950; PMCID: PMC7494883.
- [25] Esteva, A., Robicquet, A., Ramsundar, B. et al. A guide to deep learning in healthcare. *Nat Med* 25, 24–29 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0316-z>
- [26] Inggi Ramadhani Dwi Saputro et al 2019 *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 1201, No. 1, p. 012065). doi: 10.1088/1742-6596/1201/1/012065

- [27] Sora A., Chaewon K., Hyang Woon L. Artificial Intelligence and Computational Approaches for Epilepsy Journal of Epilepsy Research June 2020; 10(1): 8-17 doi: 10.14581/jer.20003
- [28] Liu T, Truong ND, Nikpour A, Zhou L, Kavehei O. Epileptic Seizure Classification With Symmetric and Hybrid Bilinear Models. IEEE J Biomed Health Inform. 2020 Oct;24(10):2844-2851. doi: 10.1109/JBHI.2020.2984128. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32248133.
- [29] Kassahun Y., Perrone R., De Momi E., Berghöfer E., Tassi L., et.al. Automatic classification of epilepsy types using ontology-based and genetics-based machine learning Artificial Intelligence in Medicine June 2014; 61(2): 79-88 doi: 10.1016/j.artmed.2014.03.001.
- [30] Bahareh E., Mohammed Y., Basanagoud M., James W. W., Abbas B-F. Identifying seizure onset zone from electrocorticographic recordings: A machine learning approach based on phase locking value, Seizure, Volume 51,2017,Pages 35-42,ISSN 1059-1311,https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.07.010.
- [31] Varatharajah Y, Berry B, Cimbalknik J, Kremen V, Van Gompel J, Stead M, Brinkmann B, Iyer R, Worrell G. Integrating artificial intelligence with real-time intracranial EEG monitoring to automate interictal identification of seizure onset zones in focal epilepsy. J Neural Eng. 2018 Aug;15(4):046035. doi: 10.1088/1741-2552/aac960. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29855436; PMCID: PMC6108188.
- [32] Tianbao Yang and Yiming Ying. 2022. AUC Maximization in the Era of Big Data and AI: A Survey. ACM Comput. Surv. 55, 8, Article 172 (August 2023), 37 pages. https://doi.org/10.1145/3554729
- [33] P. Fergus, A. Hussain, David Hignett, D. Al-Jumeily, Khaled Abdel-Aziz, H. Hamdan A machine learning system for automated whole-brain seizure detection, Applied Computing and Informatics, Volume 12, Issue 1,2016,Pages 70-89,ISSN 2210-8327,https://doi.org/10.1016/j.aci.2015.01.001.
- [34] Williamson JR, Bliss DW, Browne DW, Narayanan JT. Seizure prediction using EEG spatiotemporal correlation structure. Epilepsy Behav. 2012 Oct;25(2):230-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.07.007. Epub 2012 Oct 2. PMID: 23041171.
- [35] Truong ND, Nguyen AD, Kuhlmann L, Bonyadi MR, Yang J, Ippolito S, Kavehei O. Convolutional neural networks for seizure prediction using intracranial and scalp electroencephalogram. Neural Netw. 2018 Sep;105:104-111. doi: 10.1016/j.neunet.2018.04.018. Epub 2018 May 7. PMID: 29793128.
- [36] Kiral-Kornek I, Roy S, Nurse E, Mashford B, Karoly P, Carroll T, Payne D, Saha S, Baldassano S, O'Brien T, Grayden D, Cook M, Freestone D, Harrer S. Epileptic Seizure Prediction Using Big Data and Deep Learning: Toward a Mobile System. EBioMedicine. 2018 Jan;27:103-111. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.11.032. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29262989; PMCID: PMC5828366.

- [37] Cook MJ, O'Brien TJ, Berkovic SF, Murphy M, Morokoff A, Fabinyi G, D'Souza W, Yerra R, Archer J, Litewka L, Hosking S, Lightfoot P, Ruedebusch V, Sheffield WD, Snyder D, Leyde K, Himes D. Prediction of seizure likelihood with a long-term, implanted seizure advisory system in patients with drug-resistant epilepsy: a first-in-man study. *Lancet Neurol.* 2013 Jun;12(6):563-71. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70075-9. Epub 2013 May 2. PMID: 23642342.
- [38] Josephson CB, Rahey S, Sadler RM. Neurocardiogenic Syncope: Frequency and Consequences of its Misdiagnosis as Epilepsy. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques.* 2007;34(2):221-224. doi:10.1017/S0317167100006089

ZASTOSOWANIE NANOTECHNOLOGII W FOTOPROTEKCJI - OCENA BEZPIECZEŃSTWA I SKUTECZNOŚCI NANOCZĄSTECZEK W FILTRACH UV

Klaudia Bogunia, Anna Lis

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

Abstrakt: Rosnąca ekspozycja populacji na promieniowanie ultrafioletowe oraz wzrost świadomości zdrowotnej społeczeństwa przyczyniły się do intensywnego rozwoju nowoczesnych technologii fotoprotekcyjnych. W tym kontekście szczególne zainteresowanie budzą nanocząsteczki tlenku cynku (ZnO) i dwutlenku tytanu (TiO₂), które dzięki swoim unikalnym właściwościom stanowią obiecującą alternatywę dla tradycyjnych filtrów chemicznych. Ich właściwości fizykochemiczne, wynikające z dużego stosunku powierzchni do objętości oraz efektów kwantowych, mogą przyczyniać się do zwiększenia efektywności ochrony skóry przed fotostarzeniem i kancerogenezą indukowaną UV. Ich zastosowanie w postaci nanometrycznej pozwala uzyskać szerokopasmową ochronę przed promieniowaniem UVA i UVB, przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej przezroczystości i estetyki preparatów kosmetycznych. Jednocześnie narasta dyskusja dotycząca bezpieczeństwa nanocząsteczek, obejmująca kwestie ich potencjalnej penetracji przez barierę naskórkową, zdolności do generowania reaktywnych form tlenu oraz trwałości w środowisku wodnym. Dlatego coraz częściej stosuje się modyfikacje powierzchniowe, m.in. powłoki krzemionkowe, aluminiowe i organiczne, które mogą zwiększać stabilność nanocząsteczek i potencjalnie poprawiać ich profil bezpieczeństwa biologicznego. Analiza najnowszych badań sugeruje, że przyszłość filtrów przeciwsłonecznych może opierać się na rozwiązaniach hybrydowych, łączących komponenty organiczne i nieorganiczne w strukturach kontrolowanych na poziomie nano. Takie podejście otwiera drogę do tworzenia fotostabilnych i biokompatybilnych systemów ochrony przeciwsłonecznej nowej generacji, choć ich długoterminowe bezpieczeństwo środowiskowe wymaga dalszych badań.

Słowa Kluczowe: filtry, fotoprotekcja, SPF, UV

Abstract: The increasing exposure of the population to ultraviolet radiation, along with the growing public awareness of health-related risks, has contributed to the rapid development of modern photoprotective technologies. In this context, particular attention has been given to zinc oxide (ZnO) and titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles, which, due to their unique properties, represent a promising alternative to conventional chemical UV filters. Their physicochemical characteristics, resulting from a high surface area-to-volume ratio and quantum effects, may contribute to enhanced protection against UV-induced photoaging and carcinogenesis. Their application in nanoscale form enables broad-spectrum protection against both UVA and UVB radiation, while maintaining high transparency and aesthetic acceptability of cosmetic formulations. At the same time, concerns regarding the safety of nanoparticles are increasingly being raised, particularly with respect to their potential penetration through the epidermal barrier, their ability to generate reactive oxygen species, and their persistence in aquatic environments. Therefore, surface modifications, including silica, alumina, and organic coatings, are increasingly employed to improve nanoparticle stability and potentially enhance their biological safety profile. Recent studies suggest that the future of sunscreen formulations may rely on hybrid systems combining organic and inorganic components within nano-engineered structures. Such approaches offer new opportunities for the development of photostable and biocompatible next-generation sun protection systems; however, their long-term environmental safety still requires further investigation.

Key words: filters, photoprotection, SPF, UV

Wstęp

Promieniowanie ultrafioletowe

Promieniowanie ultrafioletowe (UVR, ultraviolet radiation) stanowi istotny czynnik środowiskowy wpływający na funkcjonowanie skóry i jest jedną z głównych przyczyn jej fotostarzenia oraz rozwoju nowotworów [1]. Pomimo szerokiej dostępności preparatów ochronnych, w ostatnich latach szczególną uwagę zwraca się na zastosowanie nanotechnologii w fotoprotekcji, jednak kwestie związane z bezpieczeństwem i skutecznością nanocząsteczek w filtrach UV pozostają przedmiotem dyskusji i wymagają uporządkowania aktualnej wiedzy. Promieniowanie UVR stanowi część promieniowania elektromagnetycznego emitowanego przez słońce i w zależności od długości fali dzieli się na promieniowanie ultrafioletowe A (UVA), promieniowanie ultrafioletowe B (UVB) i promieniowanie ultrafioletowe C (UVC). Długość fali w przypadku UVA wynosi 315–400 nm, UVB–280–315 nm, a UVC–100–280 nm [2]. UVC jest absorbowane przez warstwę ozonową w 100%,

UVB-w 95%. Do powierzchni ziemi dociera więc UVA i około 5% UVB [3,4]. Szacuje się, że 80% oznak starzenia się skóry jest skutkiem działania UVR [1]. Działanie UVA powoduje szereg negatywnych konsekwencji dla skóry. Wnika ono głębiej niż UVB, bo aż do skóry właściwej [3]. Choć UVA ma słabszą energię niż UVB i rzadziej powoduje bezpośrednie poparzenia, to w znaczącym stopniu generuje reaktywne formy tlenu (ROS, Reactive Oxygen Species), które pośrednio uszkadzają kwas deoksyrybonukleinowy (DNA), białka i lipidy. Prowadzi to do rozwoju stresu oksydacyjnego, mutacji i zaburzeń sygnalizacji komórkowej [5,6,7,8]. UVA przyczynia się także do fotostarzenia skóry, niszczenia włókien kolagenu i elastyny w skórze właściwej, co skutkuje utratą elastyczności, powstawaniem zmarszczek, zwiotczeniem skóry i pogorszeniem jej struktury [7]. Dzieje się tak, ponieważ indukuje uwalnianie kolagenazy z fibroblastów oraz zwiększa sekrecję metaloproteinaz (MMPs) [5]. UVA może mieć również działanie immunosupresyjne, osłabiając barierę ochronną skóry [6]. UVB natomiast może bezpośrednio prowadzić do uszkodzeń DNA, ponieważ jego fotony powodują dimeryzację pirymidyn i powstawanie dimerów tyminowych [9]. Uszkodzenia te zaburzają strukturę DNA, mogą blokować replikację lub transkrypcję oraz prowadzić do błędów naprawczych, co sprzyja mutacjom [8]. Dodatkowo UVB wywołuje silną reakcję zapalną skóry, prowadząc do uwalniania cytokin, mediatorów naczyniowych i neuroaktywnych, czego efektem jest rumień lub oparzenie słoneczne [7]. Pod jego wpływem zachodzi również synteza witaminy D [5]. Przy wielokrotnej, przewlekłej ekspozycji na UVR rośnie ryzyko powstawania mutacji w genie TP53, który koduje białko p53, chroniące komórkę przed transformacją nowotworową [10,11]. Białko to zatrzymuje cykl komórkowy w odpowiedzi na czynniki uszkadzające, takie jak promieniowanie czy stres oksydacyjny. W przypadku poważnych uszkodzeń uruchamiana jest apoptoza, czyli zaprogramowana śmierć komórki [11]. Mutacja genu TP53 może prowadzić do utraty funkcji p53, co sprzyja nowotworzeniu. Zaobserwowano ją u wielu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (SCC) i podstawnocomórkowym (BCC) [10]. Przewlekła ekspozycja na UVR jest przyczyną zwiększonej częstości występowania nowotworów skóry. Szacuje się, że odpowiada za 70–90% przypadków czerniaka oraz większość przypadków BCC i SCC [12]. Każdego roku obserwuje się około 330–332 tysięcy nowych przypadków czerniaka [13] oraz 2–3 miliony przypadków nieczerniakowych raków skóry (NMSC) [14]. Choć warstwa ozonowa stopniowo się regeneruje [15], promieniowanie UVA i UVB nadal dociera w dużych ilościach

do powierzchni Ziemi, a zmiany stylu życia zwiększają ekspozycję na słońce. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego zastosowania nanotechnologii w fotoprotekcji, ze szczególnym uwzględnieniem oceny bezpieczeństwa i skuteczności nanocząsteczek stosowanych w filtrach UV. Praca ma charakter przeglądu narracyjnego i ma na celu uporządkowanie dostępnych danych oraz identyfikację obszarów, w których wyniki badań pozostają niejednoznaczne lub niewystarczające.

Tabela 1. Porównanie najważniejszych cech UVA i UVB [opracowanie własne]

Długość fali	315-400 nm	280-315 nm
Zasięg działania	Przenika do skóry właściwej	Przenika do warstw naskórka
Działanie na skórę	Fotostarzenie Pośrednie uszkodzenie DNA poprzez wzrost syntezy ROS Uwalnianie kolagenazy z fibroblastów Wzrost sekrecji MMPs	Uszkodzenie DNA Synteza witaminy D Powstawanie fotoproduktów, głównie dimerów tymidyniowych Poparzenia skóry, wystąpienie rumienia posłonecznego
Największe natężenie	Stałe przez cały dzień, niezależnie od pory roku i czynników pogodowych.	Największe nasilenie w godzinach okołopołudniowych, w naszej szerokości geograficznej w miesiącach wiosenno-lennych.
Przenikanie	Przechodzi swobodnie przez szyby samochodowe i okienne.	Nie ma zdolności przenikania przez szyby samochodowe i okienne.

Fotoprotekcja

Fotoprotekcja to zestaw działań mających na celu ochronę skóry przed szkodliwym działaniem UVR. Dotyczy ona nie tylko stosowania substancji, jakimi są filtry przeciwsłoneczne, ale również innych zachowań i nawyków, takich jak stosowanie okularów przeciwsłonecznych, nakryć głowy czy odzieży ochronnej [5]. W jednym z badań stwierdzono, że ponad połowa uczestników nigdy nie nosi okularów przeciwsłonecznych, kapeluszy ani ubrań zasłaniających ciało, by chronić się przed słońcem [16]. W innym badaniu natomiast około 50% respondentów deklarowało używanie okularów i odzieży ochronnej przy ekspozycji na słońce, ale tylko około 18% używało kapelusza [17]. Wyniki badań pokazują więc, że temat fotoprotekcji jest często zaniedbywany przez pacjentów. Tradycyjnie filtry przeciwsłoneczne można podzielić na organiczne, czyli chemiczne oraz na nieorganiczne, czyli fizyczne. Ich działanie opisuje się, wykorzystując wskaźnik ochrony przeciwsłonecznej

(SPF, Sun Protection Factor), wskaźnik trwałej pigmentacji (PPD, persistent pigment darkening), i wskaźnik bezpośredniej pigmentacji (IPD, immediate pigment darkening). SPF odnosi się wyłącznie do promieniowania UVB i określa stopień ochrony przed rumieniem oraz oparzeniem słonecznym, natomiast IPD i PPD odnoszą się do promieniowania UVA i określają stopień bezpośredniej i utrwalonej zmiany pigmentacji skóry. Wyróżniamy pięć podstawowych typów filtrów organicznych, mających zdolność do pochłaniania fotonów UVA i UVB i przekształcania tej energii w ciepło: pochodne kwasu 4-aminobenzoesowego (PABA), benzofenony, salicylany, cynamoniany i inne [5]. Mimo iż filtry organiczne są najczęściej stosowane, większość osób aplikuje zbyt małą ich ilość, co zmniejsza skuteczność o 20–50% względem deklarowanej wartości [18]. Jedno z badań pokazało, że jedynie 12,3% mężczyzn i 29% kobiet deklaroowało, że zawsze stosuje krem z filtrem, gdy spędza ponad godzinę na słońcu [19]. Ponadto w innym badaniu stwierdzono, że około 38,2% dorosłych i osób starszych stwierdziło, że nie używa wcale kremu z filtrem [20]. Dodatkowo mimo szerokiej dostępności filtrów chemicznych, co jakiś czas pojawiają się badania kwestionujące ich całkowite bezpieczeństwo względem organizmu i środowiska. Niektóre z nich mogą zaburzać gospodarkę hormonalną, przenikać przez skórę do mleka matki, moczu, łez czy mieć działanie neurotoksyczne [21]. Badania pokazują, że aktywne składniki wielu kremów mogą przenikać przez skórę do krwiobiegu już po pojedynczej aplikacji. W jednym z nich stwierdzono, że stężenia w osoczu przekroczyły 0,5 ng/ml. W badaniach *in vitro* i na zwierzętach zaobserwowano, że mogą naśladować działanie hormonów, zaburzać produkcję hormonów płciowych, a także wpływać na hormony nadnerczy [22]. Efekt estrogenowy u myszy stwierdzono w przypadku oksybenzonu i 4-metylobenzylidenokamfory [23]. Ekspozycja na oksybenzon w czasie ciąży i laktacji prowadziła do trwałych zmian w gruczole piersiowym [24]. Potrzebne są jednak dodatkowe badania wśród ludzi, aby lepiej zrozumieć te mechanizmy. Jednym z ograniczeń tradycyjnych filtrów organicznych wydaje się być ich niejednorodna fotostabilność. W jednym z badań sprawdzono stabilność siedmiu produktów z filtrami chemicznymi. Trzy spośród siedmiu kremów były niestabilne już po 90 minutach naświetlania naturalnym UVR [25]. Naukowcy zwracają również uwagę na możliwość akumulacji tych substancji w ekosystemach morskich wskutek spłukiwania ich z powierzchni skóry podczas kąpieli czy pływania [26]. W jednym z badań przeglądowych przeanalizowano wpływ filtrów organicznych na środowiska wodne. Wyniki sugerowały, że najczęściej

wykrywany związek był m.in. oksybenzon. U wielu gatunków zwierząt wodnych obserwowano deformacje larw, zahamowanie wzrostu, uszkodzenia komórkowe czy zaburzenia procesów metabolicznych [27]. Niektóre związki mogą również ulegać przemianom prowadzącym do powstania produktów ubocznych, które również bywają toksyczne [28]. Należy więc zwracać uwagę na to, jaka substancja znajduje się w danym produkcie, ponieważ cechy poszczególnych filtrów chemicznych różnią się od siebie. Wobec powyższych ograniczeń niektórych filtrów coraz większą uwagę zaczęto zwracać na filtry nieorganiczne, szczególnie na dwie substancje: tlenek cynku (ZnO) i dwutlenek tytanu (TiO₂) [5]. Jednak one również miały swoje wady. Jedną z nich była widoczność na skórze i efekt „bielenia”, co dawało wrażenie nieestetycznego białego filmu [29]. Użycie makroskopowych cząstek utrudniało osiągnięcie wysokiej ochrony przy akceptowalnej konsystencji produktu [30]. Z tego powodu postanowiono zmodyfikować ich formę do wersji nano.

Nanocząsteczki

Nanocząsteczka (NP, NanoParticle) to bardzo mała cząstka materii, której co najmniej jeden wymiar ma rozmiar rzędu nanometrów (1-100 nm). Mogą występować naturalnie lub być wytwarzane przez człowieka [31]. NPs mają wiele korzystnych cech, takich jak wysoki stosunek powierzchni do objętości, zwiększający ich reaktywność i interakcje z otoczeniem, czy możliwość modyfikacji powierzchni, np. przez dołączanie różnych grup chemicznych, pozwalające dostosowywać ich właściwości [32]. Dodatkowo w nanoskali mogą pojawiać się zjawiska, które w skali makro nie występują lub są inne. NPs są wykorzystywane w wielu dziedzinach, takich jak medycyna, farmacja (jako nośniki leków) czy kosmetologia [33]. Dzięki właściwościom nanomateriałów nieorganicznych możliwe jest tworzenie bardziej stabilnych układów kosmetycznych, o lepszej trwałości i potencjalnie bardziej efektywnym działaniu niż tradycyjne formuły [31]. Szczególnie dużą rolę w kosmetologii odgrywają nanometryczne formy dwóch filtrów fizycznych- ZnO i TiO₂. Ich zastosowanie w skali makro- i mikrometrycznej wiąże się jednak z wyżej wspomnianymi ograniczeniami. Związki te w formie nano mają dużą powierzchnię właściwą, co zwiększa skuteczność pochłaniania lub rozpraszania UVR. Ponadto związek w formie NP jest chemicznie stabilny i odporny na degradację pod wpływem światła słonecznego, co pozwala na dłuższe jego działanie [34]. Zastosowanie ZnO i TiO₂ w formie NPs niesie za sobą wiele

korzyści, na przykład wyzbycie się efektu bielienia skóry po zastosowaniu preparatu, szerokie spektrum ochrony, ponieważ TiO_2 lepiej działa na UVB, a ZnO na UVA oraz potencjalne zmniejszenie ryzyka podrażnień skóry i działania alergizującego [30]. NPs TiO_2 różnią się między sobą w zależności od polimorficznej formy krystalicznej (anatase, rutile, brookite) [35]. Najczęściej stosowana w filtrach jest forma rutile, ze względu na największą zdolność pochłaniania UVR [36]. Aby poprawić stabilność i bezpieczeństwo nanofiltrów często stosuje się modyfikacje powierzchniowe w postaci powłok z dwutlenku krzemu (SiO_2) czy tlenku glinu (Al_2O_3). Zmniejsza to generowanie ROS oraz poprawia dyspersję w formule kremu [30,37]. Dodatkowo połączenie w jednym preparacie ZnO-TiO_2 , dzięki synergicznemu działaniu obu związków, wykazuje podwyższony współczynnik SPF przy jednoczesnym zmniejszeniu ilości użytych cząstek. Przekłada się to na bardziej estetyczny wygląd formuły [38]. Nowoczesne nanostrukturalne formy TiO_2 (np. 2D) charakteryzują się wysoką przepuszczalnością światła widzialnego (ponad 99 %), przy czym generacja ROS jest znacznie (ok. 90%) zredukowana w porównaniu do klasycznych 0D NPs [39]. Dodatkowo NPs ZnO wykazują właściwości antybakteryjne i antyoksydacyjne, co czyni je zachęcającym dodatkiem do kosmetyków [40,41].

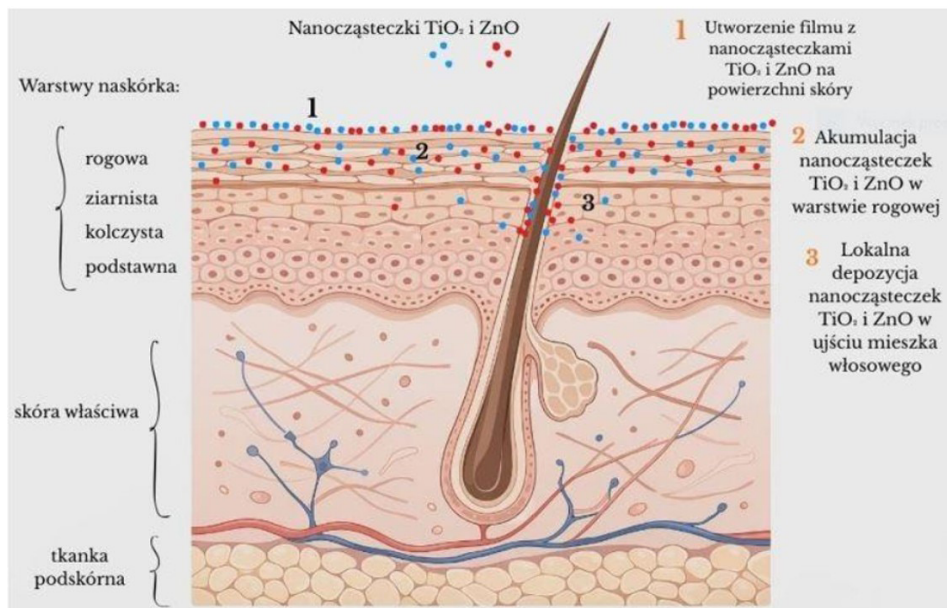
Potencjalne zagrożenia związane z nanocząsteczkami

Jednym z głównych teoretycznych zagrożeń związanych ze stosowaniem NPs TiO_2 jest ich zdolność do generowania ROS pod wpływem promieniowania UV. Wynika to z jego właściwości fotokatalitycznych. Absorpcja promieniowania prowadzi do powstania par elektron-dziura, które mogą reagować z cząsteczkami tlenu i wody, generując wolne rodniki, takie jak rodnik hydroksylowy ($\bullet\text{OH}$) czy anionorodnik ponadtlenkowy ($\text{O}_2\bullet^-$) [42]. Powstawanie tych reaktywnych cząstek może prowadzić do stresu oksydacyjnego, uszkodzeń lipidów błonowych, białek oraz DNA komórek. Badania eksperymentalne potwierdzają możliwość występowania takich efektów w warunkach laboratoryjnych. W jednym z nich wykazano, że NPs TiO_2 pod wpływem UVA zwiększały poziom ROS w ludzkich keratynocytach (linia HaCaT), co prowadziło do obniżenia żywotności komórek, zaburzeń potencjału błony mitochondrialnej oraz nasilenia procesów apoptotycznych. Autorzy zaobserwowali również, że cytotoksyczność zależała od wielkości cząstek i ich struktury krystalicznej. Forma anatase wykazywała większą aktywność fotokatalityczną i wyższą toksyczność niż rutile [43]. Istotnym czynnikiem wpływającym na właściwości

biologiczne NPs jest ich rozmiar. Zmniejszenie średnicy cząstek powoduje znaczący wzrost powierzchni właściwej, a tym samym zwiększenie liczby reaktywnych miejsc zdolnych do inicjowania reakcji redoks. W rezultacie NPs mogą wykazywać większą aktywność fotokatalityczną i potencjalnie wyższy poziom cytotoxycywności w porównaniu z cząstkami o rozmiarach mikrometrycznych [44]. Dostępne dane wskazują, że NPs TiO_2 i ZnO w warunkach skóry nieuszkodzonej wykazują minimalną penetrację poniżej warstwy rogowej [45,46]. Przegląd w *Pharmaceutics* [46] wskazuje, że większość cząstek pozostaje na powierzchni skóry lub w obrębie warstwy rogowej, bez istotnego przechodzenia do żywych warstw naskórka. Badanie dermalnej penetracji TiO_2 wykazało, że cząstki pozostają głównie w warstwie rogowej naskórka oraz w mieszkach włosowych. W eksperymencie nie zaobserwowano wzrostu poziomu tytanu w narządach wewnętrznych, takich jak wątroba czy węzły chłonne, co wskazuje na brak istotnej absorpcji ogólnoustrojowej [47]. Badanie z udziałem ochotników wykazało, że po wielokrotnej aplikacji filtrów zawierających ZnO NPs gromadziły się głównie na powierzchni skóry i w bruzdach naskórka, nie przenikały do żywego naskórka i nie powodowały zmian metabolicznych ani cytotoxycywności w komórkach skóry [48]. W niektórych eksperymentach wykazano niewielkie zwiększenie stężenia jonów cynku (Zn^{2+}), które powstają w wyniku częściowego rozpuszczania ZnO na powierzchni skóry. Jednak wzrost ten był nieistotny biologicznie i nie powodował efektów toksycznych [45]. Istotnym aspektem bezpieczeństwa jest zachowanie filtrów w przypadku uszkodzenia bariery skórnej (np. oparzenie słoneczne). Badanie opublikowane w *Toxicological Sciences* wykazało, że NPs TiO_2 mogą penetrować nieco głębiej w warstwie rogowej skóry uszkodzonej promieniowaniem UVB, ZnO pozostaje głównie na powierzchni lub w górnych warstwach naskórka, lecz mimo większej penetracji nie wykryto transportu cząstek do krążenia ogólnoustrojowego [49].

Aspekty toksykologiczne i środowiskowe

Badania pokazują, że podczas kąpieli w morzu, jeziorze lub nawet podczas mycia skóry pod prysznicem niewielka część NPs ZnO i TiO_2 może być uwalniana z kosmetyków do wody. Ilości te są zwykle niewielkie, ale możliwe do wykrycia w środowisku. Stopień uwalniania zależy od składu kremu, rodzaju powłok na NPs oraz czasu kontaktu produktu z wodą. W eksperymentach z naturalnymi wodami wykazano uwalnianie tych NPs z kremów już w ciągu kilkunastu minut kontaktu z wodą [50]. W starszym badaniu



Rysunek 1. Schemat penetracji bariery naskórkowej przez nanocząsteczki po aplikacji na skórę [opracowanie własne]

wykazano, że z niektórych kremów może powstawać stabilna zawiesina agregatów nano- TiO_2 , stanowiąca nawet do 30% początkowej ilości TiO_2 w produkcie w warunkach starzenia w wodzie [51]. Po przedostaniu się do środowiska wodnego NPs ZnO i TiO_2 zachowują się w różny sposób. NPs ZnO są stosunkowo bardziej reaktywne i mogą częściowo rozpuszczać się w wodzie, uwalniając Zn^{2+} . W wielu przypadkach to właśnie te jony odpowiadają za obserwowane efekty toksyczne, ponieważ cynk w wyższych stężeniach może być szkodliwy dla organizmów wodnych [50]. Natomiast NPs TiO_2 są znacznie bardziej stabilne chemicznie i zwykle pozostają w środowisku jako cząstki stałe, często tworząc większe agregaty z innymi cząstkami obecnymi w wodzie [51]. W badaniach laboratoryjnych analizowano wpływ tych NPs na różne organizmy wodne, takie jak bakterie, glony czy fitoplankton. W niektórych eksperymentach wykazano, że stosunkowo wysokie stężenia NPs ZnO i TiO_2 mogą hamować wzrost mikroorganizmów lub powodować stres oksydacyjny w komórkach. Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za te efekty jest zdolność tych materiałów do działania jako fotokatalizatory. Pod wpływem promieniowania UV mogą one generować ROS, które mogą uszkadzać struktury komórkowe organizmów wodnych. Jednocześnie wiele badań

wskazuje, że efekty toksyczne obserwowane w laboratoriach często występują przy stężeniach znacznie wyższych niż te, które zwykle notuje się w naturalnych wodach [52,53,54]. W rzeczywistych warunkach środowiskowych stężenia NPs pochodzących z kosmetyków są zazwyczaj bardzo niskie, a ich zachowanie dodatkowo zależy od takich czynników jak pH wody, obecność materii organicznej czy zasolenie. Warto też zaznaczyć, że w nowoczesnych kosmetykach NPs ZnO i TiO₂ są często pokrywane dodatkowymi powłokami, które zmniejszają ich reaktywność chemiczną i ograniczają procesy fotokatalityczne. Podsumowując, istnieje sporo badań pokazujących, że nanocząsteczkowe formy ZnO i TiO₂ mogą przedostawać się do środowiska wodnego i potencjalnie oddziaływać na organizmy wodne. Jednak ich wpływ zależy od wielu czynników, takich jak stężenie, forma chemiczna, obecność powłok ochronnych czy warunki środowiskowe. W większości przypadków uważa się, że rzeczywiste stężenia w środowisku są stosunkowo niskie, dlatego potencjalne ryzyko ekologiczne nadal jest przedmiotem badań i nie ma jednoznacznego konsensusu co do skali tego wpływu.

Tabela 2. Prognozowany poziom bezpieczeństwa nanocząsteczek TiO₂ i ZnO w produktach kosmetycznych stosowanych na nieuszkodzoną skórę [opracowanie własne]

Ocena ryzyka stosowania nanocząsteczek w fotoprotekcji według regulacji UE oraz stanowiska instytucji międzynarodowych

Podstawowym aktem prawnym regulującym bezpieczeństwo produktów kosmetycznych w Unii Europejskiej (UE, European Union), w tym produktów fotoprotekcyjnych zawierających nanomateriały, jest Rozporządzenie (WE) nr 1223/2009. Akt ten definiuje nanomateriał jako substancję nierozpuszczalną lub biooporną, wytworzoną celowo, o co najmniej jednym wymiarze zewnętrznym w skali 1-100 nm. Rozporządzenie nakłada obowiązek wcześniejszego zgłoszenia produktu zawierającego nanomateriał przez Cosmetic Products Notification Portal (CPNP), przedstawienia szczegółowej charakterystyki fizykochemicznej (wielkość cząstek, morfologia, powierzchnia właściwa, powłoki), oceny toksykologicznej oraz analizy narażenia konsumenta. Dodatkowo składniki nanometryczne muszą być oznakowane w wykazie INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients) z dopiskiem „nano” [55]. Uzupełniające znaczenie ma REACH (Regulation (EC) No 1907/2006), ustanawiające system rejestracji, oceny i autoryzacji substancji chemicznych w UE. Dane toksykologiczne uzyskane w ramach REACH mogą być wykorzystywane w ocenie

bezpieczeństwa nanomateriałów stosowanych w kosmetykach [56]. System unijny opiera się na modelu oceny ryzyka, obejmującym identyfikację zagrożenia, analizę dawka-odpowiedź, ocenę narażenia oraz charakterystykę ryzyka. Aktualne przeglądy literaturowe wskazują, że nanofiltry TiO_2 i ZnO wykazują ograniczoną penetrację skóry i niskie ryzyko toksyczności w realistycznych warunkach stosowania [39,44,45,46,57]. Stanowisko Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) stanowi jedno z podstawowych źródeł oceny bezpieczeństwa NPs stosowanych w kosmetykach. Chociaż wcześniejsze opinie SCCS były kluczowe dla oceny bezpieczeństwa tych materiałów, aktualne przeglądy naukowe z lat 2024-2025 syntetyzują ich wnioski oraz uzupełniają je o nowe dane eksperymentalne i toksykologiczne [45,46]. Zgodnie z tymi analizami NPs TiO_2 i ZnO stosowane w produktach przeznaczonych do aplikacji na skórę nie wykazują znaczącej penetracji przez naskórek zdrowej skóry. Ponadto wskazuje się, że w przypadku NPs powlekanych ich potencjalna fotoreaktywność jest ograniczona. Przy zachowaniu odpowiednich parametrów fizykochemicznych oraz właściwego stężenia w formulacji kosmetycznej, substancje te są uznawane za bezpieczne w zastosowaniu dermalnym [44,45,46]. W Stanach Zjednoczonych produkty przeciwsłoneczne są regulowane jako produkty lecznicze dostępne bez recepty (OTC, over-the-counter) przez Food and Drug Administration (FDA). W ramach obowiązujących regulacji filtry TiO_2 i ZnO są klasyfikowane jako składniki „generalnie uznawane za bezpieczne i skuteczne” (GRASE, Generally Recognized as Safe and Effective), pod warunkiem stosowania zgodnego z określonymi wymaganiami. W amerykańskim systemie regulacyjnym NPs w produktach dermalnych podlegają tym samym przepisom co ich konwencjonalne formy, przy jednoczesnym uwzględnieniu właściwości wynikających z nanometrycznego rozmiaru cząstek. W odróżnieniu od przepisów obowiązujących w UE, FDA nie wymaga obowiązkowego oznaczania NPs w wykazie składników produktu [58]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, World Health Organization) publikuje raporty dotyczące nanomateriałów w kontekście zdrowia publicznego, w tym również potencjalnych zagrożeń związanych z ich stosowaniem w kosmetykach i produktach fotoprotekcyjnych. Organizacja ta zwraca szczególną uwagę na potrzebę dalszego rozwoju metod oceny ryzyka dla nanomateriałów, standaryzacji procedur badawczych oraz identyfikacji istniejących luk w wiedzy dotyczącej toksykologii NPs. Podkreślana jest również konieczność opracowania narzędzi umożliwiających ocenę długoterminowych skutków narażenia na nanomateriały. W kontekście ochrony przeciwsłonecznej WHO wskazuje na potrzebę równoważenia potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem nanomateriałów z dobrze udokumentowanymi korzyściami zdrowotnymi wynikającymi z ochrony skóry przed promieniowaniem ultrafioletowym (UVR)

[59]. Raport National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) [60] podkreśla znaczenie zintegrowanego podejścia do oceny bezpieczeństwa filtrów UV, obejmującego zarówno aspekty zdrowotne związane z ich stosowaniem przez konsumentów, jak i potencjalny wpływ tych substancji na środowisko wodne. Dane ekotoksykologiczne wskazują, że NPs TiO_2 i ZnO mogą oddziaływać na organizmy wodne, jednak odpowiednio projektowane i stabilizowane formy tych materiałów wykazują ograniczoną mobilność w środowisku oraz niższy potencjał toksyczny [27,57]. W tym kontekście coraz większe znaczenie zyskuje podejście określane jako „safe-by-design”, polegające na projektowaniu nanomateriałów w taki sposób, aby już na etapie ich wytwarzania minimalizować potencjalne ryzyko dla zdrowia człowieka i środowiska. Strategia ta uwzględnia właściwości fizykochemiczne NPs, ich zdolność do agregacji, możliwe przemiany w środowisku oraz potencjał bioakumulacji [45,46,57]. W świetle obowiązujących regulacji UE oraz aktualnych danych literaturowych NPs TiO_2 i ZnO stosowane w produktach do aplikacji na skórę uznawane są za bezpieczne, pod warunkiem przestrzegania określonych limitów stężenia, kontroli właściwości fizykochemicznych materiału oraz zastosowania odpowiedniej formy aplikacyjnej [55,56,58,59].

Perspektywy rozwoju i innowacje w dziedzinie nanofotoprotekcji

Współczesne badania nad fotoprotekcją koncentrują się na opracowywaniu nowych struktur nanometrycznych, które charakteryzują się zoptymalizowanymi właściwościami optycznymi oraz ograniczoną reaktywnością chemiczną. Przykładem są dwuwymiarowe struktury TiO_2 opisane przez Yang i wsp. [39], które wykazują korzystne właściwości absorpcji UVR przy jednoczesnym ograniczeniu aktywności fotokatalitycznej. W literaturze naukowej wskazuje się również na rosnące znaczenie nanonośników, takich jak liposomy, nanokapsułki czy struktury polimerowe. Jak podkreślono w przeglądzie opublikowanym w czasopiśmie *Pharmaceutics* [46], systemy te umożliwiają kontrolowane uwalnianie substancji aktywnych oraz poprawę stabilności formułacji kosmetycznych. Zastosowanie takich technologii może zwiększać skuteczność ochrony przeciwśłonecznej, a jednocześnie ograniczać bezpośrednią ekspozycję komórek skóry na reaktywne powierzchnie NPs. Maddaleno i wsp. [44] zwracają uwagę na znaczenie precyzyjnej kontroli rozkładu wielkości cząstek, która wpływa zarówno na właściwości optyczne, jak i bezpieczeństwo stosowania materiału. Z kolei De Kwek i wsp. [57] podkreślają konieczność uwzględnienia transformacji NPs w warunkach rzeczywistego użytkowania, takich jak ekspozycja na UVR, kontakt z potem czy oddziaływanie z innymi składnikami kosmetyku. Istotnym

kierunkiem badań jest również powlekanie NPs oraz tworzenie struktur hybrydowych opartych na połączeniu TiO_2 i ZnO . Takie rozwiązania mogą ograniczać reaktywność powierzchniową cząstek i jednocześnie poprawiać ich biokompatybilność [45]. Raport NASEM oraz przegląd Hodge i wsp. podkreślają konieczność opracowywania filtrów UV o zmniejszonym wpływie na środowisko wodne. W praktyce oznacza to projektowanie materiałów o ograniczonej zdolności do bioakumulacji, mniejszej reaktywności w środowisku wodnym oraz lepszych właściwościach degradacyjnych [27,60]. Przeglądy naukowe opublikowane w 2025 roku [45,46] wskazują, że rozwój nanotechnologii stosowanych w fotoprotekcji powinien być ściśle powiązany z zasadami zrównoważonego rozwoju. Coraz większe znaczenie przypisuje się również analizie cyklu życia produktu (life cycle assessment), która pozwala ocenić potencjalny wpływ materiałów na środowisko na wszystkich etapach ich produkcji, użytkowania oraz utylizacji. Rozwój nanotechnologii otwiera również możliwości w zakresie personalizacji ochrony przeciwsłonecznej. Dzięki zastosowaniu systemów o kontrolowanym uwalnianiu substancji aktywnych możliwe staje się tworzenie formułacji dostosowanych do indywidualnych potrzeb użytkownika, takich jak typ skóry, poziom ekspozycji na UVR czy warunki środowiskowe. Integracja nanofiltrów z przeciwutleniaczami oraz innymi substancjami bioaktywnymi może dodatkowo zwiększać skuteczność ochrony przeciwsłonecznej oraz ograniczać stres oksydacyjny indukowany UVR. Takie wielofunkcyjne formułacje stanowią jeden z kierunków rozwoju nowoczesnych produktów fotoprotekcyjnych [46].

Dyskusja

Nanotechnologia w fotoprotekcji oferuje istotne korzyści, takie jak wysoka skuteczność ochrony przed UVR, poprawiona estetyka formułacji oraz możliwość integracji z systemami nośnikowymi [45,46]. Jednocześnie dostępne dane wskazują na szereg ograniczeń, obejmujących potencjalną fotoreaktywność NPs, konieczność ścisłej kontroli ich właściwości fizykochemicznych oraz nie w pełni poznany wpływ środowiskowy [27,57,60]. Analiza literatury ujawnia jednak istotne rozbieżności pomiędzy wynikami badań *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* oraz środowiskowych. W badaniach *in vitro* często obserwuje się wyraźną cytotoksyczność NPs, związaną głównie z generowaniem ROS oraz indukcją stresu oksydacyjnego w komórkach [43]. Efekty te są szczególnie widoczne w przypadku NPs o mniejszych rozmiarach oraz w formie krystalicznej anatazy, wykazującej wyższą aktywność fotokatalityczną [44]. Z kolei badania *ex vivo* i *in vivo* wskazują, że w warunkach rzeczywistego stosowania NPs TiO_2 i ZnO wykazują ograniczoną penetrację przez barierę naskórkową, pozostając

głównie w warstwie rogowej lub w obrębie mieszków włosowych [45,46,47,48]. Nawet w przypadku uszkodzenia bariery skórnej ich przenikanie do głębszych warstw pozostaje ograniczone, a brak jest dowodów na istotną absorpcję ogólnoustrojową [49]. Rozbieżności te wynikają z kilku kluczowych czynników. Po pierwsze, warunki badań *in vitro* często nie odzwierciedlają złożoności bariery skórnej, a komórki są bezpośrednio eksponowane na NPs w wyższych stężeniach niż w rzeczywistych warunkach stosowania. Po drugie, w formułacjach kosmetycznych NPs występują zazwyczaj w postaci powlekaney lub zdyspergowanej, co ogranicza ich reaktywność i zdolność do generowania ROS. Po trzecie, istotną rolę odgrywają czynniki środowiskowe i fizykochemiczne, takie jak agregacja cząstek, obecność warstw ochronnych, interakcje z innymi składnikami formułacji czy warunki ekspozycji na UVR [45,57]. Podobne rozbieżności obserwuje się w badaniach środowiskowych. W warunkach laboratoryjnych wykazano, że NPs ZnO i TiO₂ mogą wywierać negatywny wpływ na organizmy wodne, głównie poprzez generowanie ROS lub uwalnianie Zn²⁺ [52,53,54]. Jednak w rzeczywistych warunkach środowiskowych stężenia tych cząstek są zazwyczaj znacznie niższe, a ich zachowanie zależy od wielu zmiennych, takich jak pH, zasolenie, obecność materii organicznej czy stopień agregacji [50,51]. W rezultacie ocena rzeczywistego ryzyka środowiskowego pozostaje niejednoznaczna. Dostępne dane sugerują, że przy zachowaniu odpowiednich standardów projektowania, w tym kontroli wielkości cząstek, ich struktury krystalicznej oraz stosowania powłok ochronnych, NPs TiO₂ i ZnO mogą wykazywać korzystny profil bezpieczeństwa w zastosowaniach dermalnych. Jednocześnie brak jest pełnego konsensusu w zakresie ich długoterminowego wpływu na zdrowie człowieka i środowisko, co podkreśla konieczność dalszych badań, szczególnie w warunkach zbliżonych do rzeczywistego użytkowania. W tym kontekście istotne znaczenie ma podejście „safe-by-design”, zakładające projektowanie nanomateriałów w sposób minimalizujący ich potencjalną toksyczność już na etapie syntezy. Rozwój nanonośników, struktur hybrydowych oraz formułacji wielofunkcyjnych może przyczynić się do dalszej poprawy skuteczności i bezpieczeństwa fotoprotekcji. Podsumowując, nanofiltracja stanowi obiecujący kierunek rozwoju nowoczesnych strategii ochrony przeciwsłonecznej, jednak ich pełna ocena bezpieczeństwa wymaga dalszych, zintegrowanych badań obejmujących zarówno modele biologiczne, jak i środowiskowe.

Referencje

- [1] Ebisz, Marcin, and Marta Brokowska. "Szkodliwe oddziaływanie promieniowania ultrafioletowego na skórę człowieka." *Hygeia Public Health* 50.3 (2015): 467-473.
- [2] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. "Solar and ultraviolet radiation." *Radiation*. International Agency for Research on Cancer, 2012.
- [3] Kryczyk, Agata, et al. "Surowce i substancje pochodzenia naturalnego stosowane w fotoprotekcji." *Pol J Cosmetol* 21.1 (2018): 25-32.
- [4] Knak, Alena, et al. "Exposure of vitamins to UVB and UVA radiation generates singlet oxygen." *Photochemical & Photobiological Sciences* 13.5 (2014): 820-829.
- [5] Narbutt, Joanna, et al. "Photoprotection. Recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1: ultraviolet radiation and sunscreens." *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny* 105.1 (2018): 19-29.
- [6] Young, Antony R., Joël Claveau, and Ana Beatris Rossi. "Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection." *Journal of the American Academy of Dermatology* 76.3 (2017): S100-S109.
- [7] D'Orazio, John, et al. "UV radiation and the skin." *International journal of molecular sciences* 14.6 (2013): 12222-12248.
- [8] Fraikin, G. Ya. "Role of Various UV-Induced DNA Lesions in Human Skin Carcinogenesis." *J Biomed Res Environ Sci* 5.5 (2024): 466-73.
- [9] Al-Sadek, Tarek, and Nabiha Yusuf. "Ultraviolet radiation biological and medical implications." *Current Issues in Molecular Biology* 46.3 (2024): 1924-1942.
- [10] Carvalho, Carla, et al. "P53 and the ultraviolet radiation-induced skin response: finding the light in the darkness of triggered carcinogenesis." *Cancers* 16.23 (2024): 3978.
- [11] Capuozzo, Maurizio, et al. "p53: from fundamental biology to clinical applications in cancer." *Biology* 11.9 (2022): 1325.
- [12] American Cancer Society. (2025). Ultraviolet Radiation. *The Cancer Atlas*. <https://canceratlas.cancer.org/risk-factors/ultraviolet-radiation/>
- [13] Langselius, Oliver, et al. "Global burden of cutaneous melanoma incidence attributable to ultraviolet radiation in 2022." *International Journal of Cancer* (2025).
- [14] Health Organization. (2017, 16 October). R World adiation: Ultraviolet (UV) radiation and skin cancer. Dostęp: 23.03.2026. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-ultraviolet-\(uv\)-radiation-and-skin-cancer](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-ultraviolet-(uv)-radiation-and-skin-cancer)
- [15] World Meteorological Organization. (2025, 16 Sept.). WMO Bulletin shows successful recovery of ozone layer, driven by science. Dostęp 23.0.2026. <https://wmo.int/news/media-centre/wmo-bulletin-shows-successful-recovery-of-ozone-layer-driven-science>

- [16] Yan, Shuxian, et al. "Demographic differences in sun protection beliefs and behavior: a community-based study in Shanghai, China." *International journal of environmental research and public health* 12.3 (2015): 3232-3245.
- [17] Sultana, Nahid. "Sun awareness and sun protection practices." *Clinical, cosmetic and investigational dermatology* (2020): 717-730.
- [18] Bauman L. *Dermatologia estetyczna*. PZWL, Warszawa 2013; Draelos ZD. *Kosmeceutyki*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2011; Diffey B. Sunscreen isn't enough. *J Photochem Photobiol* 2001, 64: 105-108; Reich A, Harupa M, et al. Application of sunscreen preparations: a need to change the regulations. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009, 25(5): 242 -244.
- [19] Villarroel, Maria A., and Antonia J. Warren. "QuickStats: Percentage of Adults Aged ≥ 18 Years Who Always Use Sunscreen When Outside for > 1 Hour on a Sunny Day, by Sex and Age Group—National Health Interview Survey, United States, 2020 §." *MMWR* 2021; 70(11): 257-261.
- [20] da Silva, Elizabet Saes, and Samuel Carvalho Dumith. "Non-use of sunscreen among adults and the elderly in southern Brazil." *Anais brasileiros de dermatologia* 94.5 (2019): 567-573.
- [21] Santander Ballestín, Sonia, and María José Luesma Bartolomé. "Toxicity of different chemical components in sun cream filters and their impact on human health: a review." *Applied Sciences* 13.2 (2023): 712.
- [22] Thomas, Talia, Marisa Fat, and Gregory Kearns. "Sunscreens: potential hazards to environmental and human health." *Frontiers in Marine Science* 11 (2024): 1471574.
- [23] Narbutt, Joanna, et al. "Photoprotection. Recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2: Sunscreen use." *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny* 105.1 (2018): 30-40.
- [24] LaPlante, Charlotte D., et al. "Oxybenzone alters mammary gland morphology in mice exposed during pregnancy and lactation." *Journal of the Endocrine Society* 2.8 (2018): 903-921.
- [25] Gonzalez, Helena, et al. "Photostability of commercial sunscreens upon sun exposure and irradiation by ultraviolet lamps." *BMC dermatology* 7.1 (2007): 1.
- [26] Just-Sarobé, Miquel. "Sunscreens and Their Impact on Human Health and the Environment: A Review." *International Journal of Dermatology* (2025).
- [27] Hodge, Anneliese A., et al. "Ecotoxicological effects of sunscreen derived organic and inorganic UV filters on marine organisms: A critical review." *Marine Pollution Bulletin* 213 (2025): 117627.
- [28] Chatzigianni, Myrto, et al. "Environmental impacts due to the use of sunscreen products: a mini-review." *Ecotoxicology* 31.9 (2022): 1331-1345.
- [29] Therapeutic Goods Administration. "Literature review on the safety of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens." Department Health Ageing (2013).

- [30] Smijs, Threes G., and Stanislav Pavel. "Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: focus on their safety and effectiveness." *Nanotechnology, science and applications* (2011): 95-112.
- [31] Szer, Julia, Radosław Jerzy Balwierz, and Magdalena Rost-Roszkowska. "Nanocząstki nieorganiczne i ich zastosowanie w kosmetologii." *Aesthetic Cosmetology and Medicine* 6.12 (2023).
- [32] Eker, Furkan, et al. "A comprehensive review of nanoparticles: from classification to application and toxicity." *Molecules* 29.15 (2024): 3482.
- [33] Joudeh, Nadeem, and Dirk Linke. "Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists." *Journal of nanobiotechnology* 20.1 (2022): 262.
- [34] Sharma, Shweta, et al. "Fueling a hot debate on the application of TiO₂ nanoparticles in sunscreen." *Materials* 12.14 (2019): 2317
- [35] Yamakata, Akira, and Junie Jhon M. Vequizo. "Curious behaviors of photogenerated electrons and holes at the defects on anatase, rutile, and brookite TiO₂ powders: A review." *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* 40 (2019): 234-243
- [36] Jaroenworalluck, A., et al. "Characteristics of silica-coated TiO₂ and its UV absorption for sunscreen cosmetic applications." *Surface and Interface Analysis: An International Journal devoted to the development and application of techniques for the analysis of surfaces, interfaces and thin films* 38.4 (2006): 473-477.
- [37] Veronovski, Nika, et al. "Surface treated titanium dioxide nanoparticles as inorganic UV filters in sunscreen products." *Acta Chimica Slovenica* 61.3 (2014)
- [38] Reinoso, Julián Jiménez, et al. "Enhancement of UV absorption behavior in ZnO–TiO₂ composites." *boletín de la sociedad española de cerámica y vidrio* 55.2 (2016): 55-62.
- [39] Yang, Ruoning, et al. "Two-Dimensional TiO₂ Ultraviolet Filters for Sunscreens." *Nano-Micro Letters* 17.1 (2025): 300.
- [40] Irede, Egwonor Loveth, et al. "Cutting-edge developments in zinc oxide nanoparticles: synthesis and applications for enhanced antimicrobial and UV protection in healthcare solutions." *RSC advances* 14.29 (2024): 20992-21034.
- [41] Torbati, Taha Vosoughi, and Vahid Javanbakht. "Fabrication of TiO₂/Zn₂TiO₄/Ag nanocomposite for synergic effects of UV radiation protection and antibacterial activity in sunscreen." *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 187 (2020): 110652.
- [42] Pelclova, Daniela, et al. "NanoTiO₂ sunscreen does not prevent systemic oxidative stress caused by UV radiation and a minor amount of NanoTiO₂ is absorbed in humans." *Nanomaterials* 9.6 (2019): 888.
- [43] Xue, Chengbin, et al. "Nano titanium dioxide induces the generation of ROS and potential damage in HaCaT cells under UVA irradiation." *Journal of nanoscience and nanotechnology* 10.12 (2010): 8500-8507.

- [44] Maddaleno, Adriana S., et al. "Optimizing sunscreen safety: the impact of TiO₂ particle size on toxicity and biocompatibility." *Nanomaterials* 15.12 (2025): 951.
- [45] Araki, Stephany Mayumi, and André Rolim Baby. "New perspectives on titanium dioxide and zinc oxide as inorganic UV filters: advances, safety, challenges, and environmental considerations." *Cosmetics* 12.2 (2025): 77.
- [46] Khobragade, Ruchi, et al. "Nanotechnology-Enhanced Sunscreens: Balancing Efficacy, Safety, and Environmental Impact." *Pharmaceutics* 17.8 (2025): 1080.
- [47] Sadrieh, Nakissa, et al. "Lack of significant dermal penetration of titanium dioxide from sunscreen formulations containing nano- and submicron-size TiO₂ particles." *Toxicological Sciences* 115.1 (2010): 156-166.
- [48] Mohammed, Yousuf H., et al. "Support for the safe use of zinc oxide nanoparticle sunscreens: lack of skin penetration or cellular toxicity after repeated application in volunteers." *Journal of Investigative Dermatology* 139.2 (2019): 308-315.
- [49] Monteiro-Riviere, Nancy A., et al. "Safety evaluation of sunscreen formulations containing titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in UVB sunburned skin: an in vitro and in vivo study." *Toxicological Sciences* 123.1 (2011): 264-280.
- [50] Barabash, Maxime, et al. "Release of TiO₂ and ZnO nanoparticles from sunscreens into natural waters: detection and discrimination from natural particles using SP ICP-ToF-MS." *Environmental Science: Nano* 12.11 (2025): 4994-5007.
- [51] Botta, Céline, et al. "TiO₂-based nanoparticles released in water from commercialized sunscreens in a life-cycle perspective: Structures and quantities." *Environmental Pollution* 159.6 (2011): 1543-1550.
- [52] Cao, Manman, et al. "Deciphering the impact of ZnO nanoparticles and a sunscreen product containing ZnO on phosphorus dynamics and release in *Chlorella pyrenoidosa* in aquatic systems." *Environmental Science & Technology* 58.23 (2024): 10262-10274.
- [53] Takasu, Hiroyuki, et al. "Effects of TiO₂ and ZnO nanoparticles on the growth of phytoplankton assemblages in seawater." *Marine Environmental Research* 183 (2023): 105826.
- [54] Luche, Sylvie, et al. "Zinc oxide induces the stringent response and major reorientations in the central metabolism of *Bacillus subtilis*." *Journal of proteomics* 135 (2016): 170-180.
- [55] Buzek, J. "Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products." *Off. J. Eur. Union L* 342 (2009): 59.
- [56] European Parliament and Council. Regulation (EC) No 1907/2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH). 2006.

- [57] De Kwek, Darien Yu, et al. "Understanding the toxicological effects of TiO₂ nanoparticles extracted from sunscreens on human keratinocytes and skin explants." *Particle and Fibre Toxicology* 21.1 (2024): 49.
- [58] U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Final Monograph (OTC Sunscreen Monograph)*. 2019.
- [59] World Health Organization. *Guidelines on Protecting Workers from Potential Risks of Manufactured Nanomaterials*. Geneva: World Health Organization; 2017. Dostępne na: <https://iris.who.int/handle/10665/259671> (dostęp: 23.03.2026).
- [60] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Review of fate, exposure, and effects of sunscreens in aquatic environments and implications for sunscreen usage and human health*. 2022.

LIPOPROTEINA(A) JAKO CZYNNIK RYZYKA CHORÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH - AKTUALNY STAN WIEDZY I NOWE MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Karolina Zięba, Paweł Krupa, Zuzanna Złotnicka, Sebastian Kościjański

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

Abstrakt: Choroby układu sercowo-naczyniowego pozostają główną przyczyną zgonów na świecie, mimo znacznego postępu w profilaktyce i leczeniu klasycznych czynników ryzyka. Jednym z ważnych elementów tzw. ryzyka rezydualnego jest podwyższone stężenie lipoproteiny(a) (Lp(a)), którego znaczenie w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych jest coraz lepiej udokumentowane. Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego biologii, znaczenia klinicznego oraz możliwości terapeutycznych związanych z lipoproteiną(a). W pracy dokonano przeglądu dostępnych danych naukowych dotyczących budowy i metabolizmu Lp(a), jej uwarunkowań genetycznych, metod diagnostycznych oraz związku z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Omówiono również dotychczasowe strategie terapeutyczne, w tym wpływ statyn, inhibitorów PCSK9 oraz zastosowanie aferezy lipoproteinowej. Szczególną uwagę poświęcono nowoczesnym terapiom ukierunkowanym na zahamowanie syntezy apolipoproteiny(a), takim jak oligonukleotydy antysensowe oraz cząsteczki małego interferującego RNA (siRNA). Analiza dostępnych badań klinicznych wskazuje, że nowe terapie molekularne umożliwiają redukcję stężenia Lp(a), przekraczającą w niektórych przypadkach 80-90%. Wyniki trwających badań fazy III będą kluczowe dla oceny czy obniżenie stężenia Lp(a) przełoży się na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Słowa kluczowe: ASO, hiperlipoproteinemia(a), lipoproteina(a), siRNA

Abstract: Cardiovascular diseases remain the leading cause of mortality worldwide despite significant progress in the management of traditional risk factors. One of the important contributors to residual cardiovascular risk is elevated lipoprotein(a) (Lp(a)), whose role in the pathogenesis of cardiovascular disease has become increasingly recognized. The aim of this chapter is to present the current state of knowledge regarding the biology, clinical significance, and therapeutic possibilities related to lipoprotein(a). This work provides a review of available scientific data concerning the structure and metabolism of Lp(a), its genetic determinants, diagnostic methods, and its association with cardiovascular risk. Current therapeutic strategies are also discussed, including the effects of statins, PCSK9 inhibitors, and lipoprotein apheresis. Particular attention is devoted to novel therapies targeting the synthesis of apolipoprotein(a), such as antisense oligonucleotides and small interfering RNA (siRNA) molecules. Analysis of available clinical studies indicates that these novel molecular therapies can achieve substantial reductions in Lp(a) levels, in some cases exceeding 80–90%. The results of ongoing phase III clinical trials will be crucial in determining whether lowering Lp(a) levels translates into a reduction in cardiovascular events.

Keywords: ASO, hyperlipoproteinemia(a), lipoprotein(a), siRNA

Wprowadzenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) pozostają główną przyczyną zgonów oraz niepełnosprawności na świecie, pomimo istotnego postępu, jaki dokonał się w ostatnich dekadach w zakresie ich profilaktyki i leczenia. W ciągu ostatnich 70 lat zidentyfikowano zarówno klasyczne, jak i nowe czynniki ryzyka CVD oraz wdrożono liczne interwencje farmakologiczne stosowane w prewencji pierwotnej i wtórnej. Intensywna kontrola stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C), leczenie nadciśnienia tętniczego, optymalizacja kontroli glikemii oraz modyfikacja stylu życia znacząco zmniejszyły częstość incydentów sercowo-naczyniowych. Jednak nawet przy pełnym zastosowaniu aktualnych strategii opartych na dowodach naukowych obserwuje się utrzymywanie istotnego tzw. resztkowego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zjawisko to wskazuje na istnienie dodatkowych, niezależnych czynników patogenetycznych, które nie są w pełni modyfikowane przez standardowe metody leczenia [1].

Jednym z najważniejszych takich czynników jest podwyższone stężenie lipoproteiny(a) [Lp(a)], określane jako hiperlipoproteinemia(a). Szacuje się, że stężenia Lp(a) przekraczające 50 mg/dl występują u 10–30% populacji światowej, co odpowiada około 1,43 miliarda osób, w tym około 148 milionom mieszkańców Europy. Dane te wskazują, że Lp(a) stanowi istotny problem zdrowia publicznego o znaczeniu globalnym [2].

Struktura i biologia molekularna lipoproteiny(a)

Lipoproteina(a) stanowi szczególny wariant lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL), w którym cząsteczka apolipoproteiny B-100 (ApoB-100) jest kowalencyjnie połączona pojedynczym mostkiem disiarczkowym z apolipoproteiną(a) (Apo(a)). Apo(a) jest dużą glikoproteiną wykazującą wyraźną homologię strukturalną z plazminogennem. W jej budowie wyróżnia się jedną domenę typu kringle V, liczne domeny kringle IV (podtypy 1–10) występujące w zmiennej liczbie kopii oraz nieaktywny region proteazy [3].

Synteza Lp(a) zachodzi w hepatocytach, natomiast mechanizmy jej katabolizmu nie zostały dotychczas w pełni wyjaśnione. Wiadomo jednak, że okres półtrwania Lp(a) w osoczu jest dłuższy niż w przypadku LDL, co sugeruje odmienną, przynajmniej częściowo niezależną drogę metabolicznej eliminacji tej cząsteczki [4]. Ze względu na swoją złożoną strukturę Lp(a) może oddziaływać z wieloma receptorami komórkowymi: receptorem LDL (np. megaliną), receptorem lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL), receptorem asialoglikoproteiny specyficznym dla galaktozy (ASGPR), receptorem plazminogenu oraz receptorami makrofagów [5].

Pod względem budowy białkowej Apo(a) w dużym stopniu przypomina plazminogen - proenzym, którego przekształcenie w plazminę inicjuje procesy fibrynolityczne. Plazminogen zawiera pięć domen typu kringle (I–V) oraz C-kończącą domenę katalityczną o aktywności proteazy serynowej, która może zostać aktywowana przez tkankowy aktywator plazminogenu (tPA) lub urokinazę, prowadząc do powstania plazminy. W przypadku Apo(a) niektóre domeny wykazują znaczną homologię z odpowiadającymi im strukturami plazminogenu, w tym również domena C-kończąca o charakterze podobnym do proteazy. W przeciwieństwie do plazminogenu nie ulega ona jednak aktywacji enzymatycznej.

Cechą charakterystyczną Apo(a) jest obecność licznych powtórzeń domeny kringle IV. Powtórzenia te nie są jednak strukturalnie identyczne, lecz tworzą odrębne podtypy kringle IV (od typu 1 do typu 10). Większość z nich występuje pojedynczo, natomiast kringle IV typu 2 może występować w zmiennej liczbie kopii. To właśnie liczba powtórzeń kringle IV typu 2 odpowiada za polimorfizm długości Apo(a) oraz znaczną zmienność stężenia Lp(a) w populacji [3].

Determinanty genetyczne oraz czynniki środowiskowe wpływające na metabolizm Lp(a)

Apolipoproteina(a) wykształciła się niezależnie w toku ewolucji co najmniej dwukrotnie, co sugeruje, że obecność Lp(a) mogła zapewniać przewagę przetrwania w warunkach naturalnych [6]. Ze względu na znaczną homologię strukturalną Apo(a) z plazminogenem przypuszcza się, że Lp(a) uczestniczy w regulacji procesów fibrylizy. Konkurencja z plazminogenem oraz względne hamowanie fibrylizy mogły sprzyjać skuteczniejszemu tamowaniu krwawień i gojeniu ran, co w warunkach braku nowoczesnej opieki medycznej mogło zwiększać szanse przeżycia, na przykład w okresie okołoporodowym. Zgodnie z tą koncepcją Lp(a) wykazuje zdolność wiązania się z miejscami uszkodzenia ściany naczyniowej i odkładania fibryny [7].

Mechanizm ten w późniejszym wieku może jednak działać niekorzystnie. U osób z podwyższonym stężeniem Lp(a) hamowanie fibrylizy w miejscu pęknięcia blaszki miażdżycowej może sprzyjać tworzeniu zakrzepów, prowadząc do zwiększonego ryzyka zawału mięśnia sercowego i udaru niedokrwienne. Ponadto w obszarach niewielkich uszkodzeń śródbłonna lub turbulentnego przepływu mikrozakrzepy mogą ulegać wbudowaniu w ścianę naczynia, przyczyniając się do progresji zwężenia tętnic oraz zwężenia zastawki aortalnej [8].

Choć Lp(a), podobnie jak LDL, zawiera cholesterol i apolipoproteinę B, wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego związany z wysokim stężeniem Lp(a) jest nieproporcjonalnie większy niż wynikałoby to wyłącznie z jej zawartości cholesterolu. Wskazuje to na fakt, iż mechanizmy patogenetyczne Lp(a) wykraczają poza klasyczne odkładanie lipidów w ścianie naczyniowej i różnią się od mechanizmów typowych dla LDL [9].

Stężenie Lp(a) w osoczu wykazuje bardzo szeroką zmienność międzyosobniczą - od wartości śladowych (<1 mg/dl) do ponad 1000 mg/dl. W przeciwieństwie do innych frakcji lipidowych poziom Lp(a) pozostaje względnie stabilny w ciągu życia, z wyjątkiem kobiet, u których obserwuje się jego wzrost po menopauzie. Istnieją również istotne różnice etniczne — wyższe wartości notuje się u osób pochodzenia afrykańskiego w porównaniu z populacjami europejskimi i azjatyckimi [10, 11, 12].

Dziedziczność Lp(a) jest bardzo wysoka i szacowana na 70–90%, co potwierdzają badania rodzinne i bliźniąt [13]. Główną determinantą stężenia jest gen LPA zlokalizowany na chromosomie 6q26–27. Gen ten powstał w wyniku ewolucyjnej modyfikacji genu plazminogenu i charakteryzuje się znacznym polimorfizmem, zwłaszcza w zakresie liczby powtórzeń domeny kringle IV typu 2. Liczba tych powtórzeń warunkuje wielkość izoformy Apo(a) i wykazuje odwrotną korelację

ze stężeniem Lp(a) — mniejsza liczba powtórzeń wiąże się z wyższym poziomem w osoczu [14].

Oprócz zmienności liczby powtórzeń KIV-2 istotną rolę odgrywają także inne warianty genetyczne, w tym polimorfizmy regionu promotora oraz wybrane polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP), takie jak rs3798220 i rs10455872, które wiążą się zarówno z wyższymi stężeniami Lp(a), jak i zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Należy jednak podkreślić, że na całkowitą zmienność fenotypową wpływa prawdopodobnie łączny efekt wielu wariantów o niewielkim indywidualnym znaczeniu [15]. Co istotne, w przeciwieństwie do innych parametrów lipidowych, stężenie Lp(a) jedynie w minimalnym stopniu podlega modyfikacji przez styl życia, co dodatkowo potwierdza dominującą rolę czynników genetycznych [16].

Pomiar stężenia lipoproteiny(a) i znaczenie badań przesiewowych

Stężenie lipoproteiny(a) wykazuje względną stabilność w ciągu życia, dlatego zaleca się jego oznaczenie przynajmniej raz u każdej osoby dorosłej, najlepiej w ramach pierwszego pełnego profilu lipidowego. U kobiet wskazane jest ponowne oznaczenie po menopauzie, ze względu na obserwowany wzrost stężenia w tym okresie. Jeśli wdrożona zostanie terapia ukierunkowana na obniżenie Lp(a), konieczne jest monitorowanie jej skuteczności [17].

Metoda ELISA skalibrowana według standardów WHO/IFCC, raportująca wyniki w nmol/l, uznawana jest za referencyjną [18]. Stężenie Lp(a) może być raportowane w mg/dl lub nmol/l. Bezpośrednie przeliczanie między tymi jednostkami nie jest zalecane, ponieważ zależy od wielkości izoformy Apo(a). Brak pełnej standaryzacji metod oraz stosowanie różnych jednostek stanowią istotne źródło niejednoznaczności klinicznej. Wdrożenie jednolitej standaryzacji pozostaje jednym z kluczowych wyzwań diagnostycznych [19].

Związek między stężeniem Lp(a) a ryzykiem sercowo-naczyniowym ma charakter ciągły i liniowy, bez wyraźnej granicy progowej. Dla celów praktycznych przyjmuje się jednak określone wartości orientacyjne [21]. Schematycznie zobrazowaną zależność między stężeniem Lp(a) a ryzykiem sercowo-naczyniowym przedstawiono na rycinie 1.

Najnowsze dane epidemiologiczne, w tym z dużych analiz populacyjnych, potwierdzają, że ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wzrasta stopniowo wraz ze wzrostem stężenia Lp(a). Z tego względu część ekspertów podkreśla, że interpretacja wyniku powinna uwzględniać całkowity profil ryzyka pacjenta, a nie wyłącznie przekroczenie ustalonego progu [22].



Rycina 1. Kliniczne progi stężenia Lp(a) (mg/dl) i odpowiadające im kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego [21]

W Polsce, zgodnie z nowymi wytycznymi, badanie to staje się elementem przesiewowym w programach profilaktycznych, np. w ramach bilansu zdrowia dla osób między 20. a 40. rokiem życia [23].

Dotychczasowe strategie obniżania Lp(a)

Statyny

Intensywna terapia statynami jest fundamentem leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i pozostaje istotnym elementem redukcji ryzyka incydentów wieńcowych oraz śmiertelności. Niemniej jednak statyny nie obniżają stężenia lipoproteiny(a), a ich wpływ na poziom Lp(a) jest bardziej złożony i pozostaje przedmiotem badań [24].

Wczesne, mniejsze badania sugerowały możliwość niewielkiego wzrostu stężenia Lp(a) podczas terapii statynami. Wyniki obserwacyjne oraz analizy farmakodynamiczne wskazywały, że statyny mogłyby stymulować syntezę apolipoproteiny(a)

poprzez modyfikację ekspresji genu LPA. To spostrzeżenie znalazło potwierdzenie w dużej meta-analizie opublikowanej w *European Heart Journal*, obejmującej dane 5256 uczestników z sześciu randomizowanych, kontrolowanych badań. W tym zestawieniu terapia statynami wiązała się ze średnim wzrostem stężenia Lp(a) na poziomie 8,5 - 19,6% w porównaniu z grupami placebo, u których obserwowano minimalne lub ujemne zmiany. Ponadto różne statyny wykazywały zróżnicowany wpływ - np. atorwastatyna sugerowała większy wzrost niż prawastatyna - co przemawia za możliwością odmiennych mechanizmów metabolicznych zależnych od rodzaju leku [25].

Obserwacje te sugerują, że leczenie statynami nie modyfikuje istotnie ryzyka zależnego od Lp(a), co prowadzi do utrzymywania się istotnego ryzyka rezydualnego u pacjentów z wysokim Lp(a). Szacuje się, że blisko 25% pacjentów z przebytą chorobą sercowo-naczyniową lub wskazaniem do stosowania statyn może nadal pozostawać w podwyższonej grupie ryzyka z tego powodu [26].

Inhibitory PCSK9

Inhibitory PCSK9 to ludzkie przeciwciała monoklonalne oraz nowoczesne leki RNA, które blokują enzym PCSK9, odpowiedzialny za degradację wątrobowych receptorów LDL. Zablockowanie PCSK9 zwiększa liczbę receptorów LDL na powierzchni hepatocytów, przyspieszając usuwanie LDL-C z krwi. Obserwacja ta doprowadziła do opracowania kilku strategii hamowania PCSK9, w tym przeciwciał monoklonalnych - ewolokumabu i alirokumabu. Oprócz redukcji LDL-C, inhibitory PCSK9 obniżają stężenie Lp(a) średnio o 20–30% [29]. Dane z badań fazy 3, takich jak ODYSSEY (alirokumab) i FOURIER (ewolokumab), pokazują, że redukcja Lp(a) jest istotna i niezależna od płci, rasy, początkowego stężenia Lp(a) i stosowania statyn [30, 31].

Mechanizmy spadku Lp(a) obejmują zwiększony klirens przez receptory LDL i VLDL, ograniczoną dostępność apolipoproteiny(a) oraz zmniejszoną syntezę Lp(a). Choć redukcja Lp(a) wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego w profilaktyce wtórnej, inhibitory PCSK9 nie mają obecnie zatwierdzonego wskazania do leczenia izolowanej hiperLp(a).

Aferesa lipoproteinowa

Aferesa lipoproteinowa (LA) pozostaje najskuteczniejszą dostępną metodą obniżania stężenia lipoproteiny(a) u pacjentów z jej znaczną hiperprodukcją,

zwłaszcza w przypadku współistniejącej postępującej choroby sercowo-naczyniowej. Jest to pozaustrojowa technika selektywnego usuwania z osocza lipoprotein zawierających apolipoproteinę B100, w tym LDL oraz Lp(a). W zależności od zastosowanej metody, jednorazowy zabieg prowadzi do redukcji LDL-C o 55–70% oraz Lp(a) o 50-70%. Dane kliniczne wskazują, że regularnie wykonywana afereza przekłada się na istotną redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych - w różnych analizach od 54% do nawet ponad 80-90%. W badaniach prospektywnych wykazano również stabilizację, a nawet regresję zmian miażdżycowych [33].

Wytyczne międzynarodowe uwzględniają hiperlipoproteinemię(a) jako wskazanie do LA u chorych z postępującą chorobą sercowo-naczyniową pomimo maksymalnej terapii hipolipemizującej [34]. Choć pojedynczy zabieg powoduje gwałtowny spadek stężeń lipoprotein, ich poziom stopniowo narasta pomiędzy sesjami, co wymaga powtarzania procedury co 1–2 tygodnie [35]. W ujęciu długoterminowym średnia redukcja Lp(a) wynosi około 25–40%, przy większej skuteczności schematów cotygodniowych [36]. Terapia ta pozostaje jednak leczeniem inwazyjnym, kosztownym i logistycznie wymagającym, dlatego jest zwykle traktowana jako opcja dla pacjentów bardzo wysokiego ryzyka lub w sytuacji nieskuteczności farmakoterapii.

Nowe terapie celowane – inhibitory syntezy apolipoproteiny(a)

Antysensowne oligonukleotydy (ASO)

Jednym z najbardziej obiecujących kierunków terapii obniżających stężenie lipoproteiny(a) są oligonukleotydy antysensowne (antisense oligonucleotides, ASO), które hamują syntezę apolipoproteiny(a) na poziomie molekularnym. ASO są krótkimi, jednoniciowymi fragmentami kwasu nukleinowego, zazwyczaj o długości 13–20 nukleotydów, zaprojektowanymi tak, aby komplementarnie wiązać się z docelowym mRNA. Po wnikięciu do komórki tworzą kompleks z cząsteczką mRNA, który następnie jest rozpoznawany przez endogenną rybonukleazę H1. Enzym ten katalizuje degradację docelowego mRNA, co uniemożliwia translację i prowadzi do zahamowania syntezy odpowiedniego białka [37]. W przypadku lipoproteiny(a) strategia ta polega na zahamowaniu produkcji apolipoproteiny(a) w hepatocytach. Ponieważ apo(a) jest syntetyzowana niemal wyłącznie w wątrobie, zahamowanie jej ekspresji skutecznie ogranicza powstawanie cząstek Lp(a), prowadząc do obniżenia jej stężenia w osoczu [38].

Pierwsze badania kliniczne z zastosowaniem nieselektywnych ASO pierwszej generacji (IONIS-APO(a)Rx) wykazały możliwość znaczącego obniżenia stężenia Lp(a), sięgającego nawet około 80% [39]. Kolejnym etapem rozwoju tej technologii było opracowanie cząsteczki drugiej generacji sprzężonej z N-acetylogalaktozaminą (GalNAc₃). Ligand ten wykazuje wysokie powinowactwo do receptora asialoglikoproteiny obecnego na powierzchni hepatocytów, co umożliwia selektywne kierowanie leku do komórek wątrobowych. Zastosowanie tej technologii pozwoliło znacząco zwiększyć siłę działania preparatu oraz zmniejszyć wymaganą dawkę, poprawiając jednocześnie profil bezpieczeństwa i tolerancji [40].

Najbardziej zaawansowanym przedstawicielem tej grupy leków jest pelacarsen, będący chimerycznym oligonukleotydem antysensowym drugiej generacji sprzężonym z GalNAc₃, skierowanym przeciwko mRNA apolipoproteiny(a). W randomizowanym badaniu fazy II obejmującym 286 pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową i stężeniem Lp(a) przekraczającym 60 mg/dl oceniano różne schematy dawkowania pelacarsenu. Wykazano wyraźny, zależny od dawki efekt redukcji Lp(a): średnie obniżenie wynosiło około 35% przy dawce 20 mg co 4 tygodnie, 56% przy dawce 40 mg co 4 tygodnie, 58% przy dawce 20 mg co 2 tygodnie oraz 72% przy dawce 60 mg co 4 tygodnie. Największą skuteczność odnotowano przy dawce 20 mg podawanej co tydzień, gdzie redukcja Lp(a) osiągała około 80% w porównaniu z 6% w grupie placebo. Terapia była dobrze tolerowana, a najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym były łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia [41].

Obiecujące wyniki badań fazy II doprowadziły do rozpoczęcia dużego badania klinicznego fazy III Lp(a)HORIZON, którego celem jest ocena wpływu pelacarsenu na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Jest to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo obejmujące 8323 pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową oraz podwyższonym stężeniem Lp(a) ≥ 70 mg/dl. Uczestnicy są losowo przydzielani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej pelacarsen w dawce 80 mg podskórnie raz w miesiącu lub placebo, przy jednoczesnym stosowaniu optymalnej terapii standardowej ukierunkowanej na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

Uczestnicy badania reprezentują populację bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Mediana wyjściowego stężenia Lp(a) wynosiła około 108 mg/dl, a większość pacjentów otrzymywała intensywną terapię hipolipemizującą, w tym statyny w wysokich dawkach oraz ezetymib lub inhibitory PCSK9.

Badanie Lp(a)HORIZON ma kluczowe znaczenie dla oceny, czy obniżenie stężenia Lp(a) może przełożyć się na redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Wyniki tego badania mogą zatem określić przyszłą rolę terapii ukierunkowanych na Lp(a) w prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Oczekuje się, że comiesięczne podawanie pelacarsenu w dawce 80 mg pozwoli na około 80-procentową redukcję stężenia Lp(a) [42].

Terapie oparte na siRNA

Drugą grupę nowoczesnych terapii ukierunkowanych na obniżanie stężenia lipoproteiny(a) stanowią cząsteczki krótkiego interferującego RNA (small interfering RNA, siRNA). Mechanizm ich działania opiera się na zjawisku interferencji RNA, prowadzącym do selektywnego wyciszenia ekspresji określonych genów.

Cząsteczki siRNA są syntetyzowane chemicznie i zwykle sprzężone z N-acetylogalaktozaminą (GalNAc), która umożliwia selektywne wychwytywanie leku przez hepatocyty poprzez receptor asialoglikoproteinowy. Po internalizacji do komórki dwuniciowa cząsteczka siRNA uwalniana jest z endosomu i ulega rozdzieleniu na nić sensowną oraz antysensowną. Nić antysensowna zostaje następnie włączona do kompleksu wyciszającego indukowanego RNA (RNA-induced silencing complex, RISC). Kompleks ten rozpoznaje komplementarną sekwencję w docelowym mRNA i indukuje jego rozszczepienie, co prowadzi do degradacji transkryptu i zahamowania syntezy kodowanego białka. W przypadku terapii ukierunkowanych na lipoproteinę(a) celem jest mRNA genu LPA, kodującego apolipoproteinę(a). Zahamowanie translacji tego mRNA w hepatocytach prowadzi do zmniejszenia produkcji apo(a) i w konsekwencji ograniczenia powstawania cząstek Lp(a). Ze względu na dużą stabilność kompleksu siRNA–RISC efekt wyciszenia genu może utrzymywać się przez wiele miesięcy, co pozwala na rzadkie schematy dawkowania [37].

Olpasiran

Najbardziej zaawansowanym przedstawicielem tej grupy leków jest olpasiran, będący siRNA sprzężonym z GalNAc, który selektywnie hamuje ekspresję genu LPA w hepatocytach poprzez degradację mRNA apolipoproteiny(a). Najważniejszym badaniem oceniającym skuteczność olpasiranu jest randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy II OCEAN(a)-DOSE (Olpasiran Trials of Cardiovascular Events And Lipoprotein(a) Reduction – Dose Finding Study). Do badania włączono 281 pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową oraz stężeniem Lp(a) przekraczającym 150 nmol/l. Uczestników randomizowano do jednej z czterech dawek olpasiranu (10 mg, 75 mg lub 225 mg podawanych co 12 tygodni albo 225 mg co 24 tygodnie) lub placebo.

W fazie leczenia trwającej 48 tygodni wykazano bardzo silny efekt obniżenia Lp(a), szczególnie w przypadku wyższych dawek leku. Redukcja stężenia lipoproteiny(a) przekraczała 95% przy dawkach ≥ 75 mg podawanych co 12 tygodni. Po zakończeniu leczenia obserwowano stopniowy powrót stężeń Lp(a) do wartości wyjściowych, jednak efekt farmakodynamiczny utrzymywał się przez długi czas. W analizie okresu obserwacji po zakończeniu terapii redukcja Lp(a) w grupach otrzymujących wyższe dawki wynosiła około 40–50% nawet po blisko roku od podania ostatniej dawki. Olpasiran charakteryzował się również korzystnym profilem bezpieczeństwa. Częstość zdarzeń niepożądanych była porównywalna z placebo, a najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia [43].

Uzyskane wyniki potwierdzają, że interferencja RNA stanowi niezwykle skuteczną strategię obniżania stężenia Lp(a). Obecnie trwa badanie kliniczne fazy III OCEAN(a)-OUTCOMES, którego celem jest ocena, czy długotrwałe stosowanie olpasiranu przekłada się na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z podwyższonym stężeniem lipoproteiny(a).

Zerlasiran

Zerlasiran (SLN360) jest cząsteczką małego interferującego RNA (siRNA) sprzężoną z N-acetylogalaktozaminą (GalNAc), zaprojektowaną do selektywnego hamowania syntezy apolipoproteiny(a) w hepatocytach. Po związaniu z receptorami asialoglikoproteinowymi na powierzchni komórek wątroby cząsteczka ulega endocytozie, a następnie włącza się do kompleksu wyciszającego RNA (RISC). Kompleks ten wiąże się z mRNA genu LPA, prowadząc do jego degradacji i zahamowania produkcji apo(a), co w konsekwencji ogranicza powstawanie cząstek lipoproteiny(a).

Skuteczność i bezpieczeństwo zerlasiranu oceniono w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy II ALPACAR-360, obejmującym 178 pacjentów ze stabilną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową oraz stężeniem Lp(a) ≥ 125 nmol/l. Uczestników przydzielono do grup otrzymujących różne schematy dawkowania zerlasiranu (300 mg co 16 tygodni, 300 mg co 24 tygodnie lub 450 mg co 24 tygodnie) bądź placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym była uśredniona w czasie procentowa zmiana stężenia Lp(a) od wartości wyjściowej do 36. tygodnia.

We wszystkich analizowanych schematach leczenia uzyskano istotne obniżenie stężenia Lp(a). Uśredniona w czasie redukcja wyniosła odpowiednio –85,6% dla dawki 450 mg co 24 tygodnie, –82,8% dla dawki 300 mg co 16 tygodni oraz

–81,3% dla dawki 300 mg co 24 tygodnie. Dodatkowo obserwowano umiarkowane obniżenie innych aterogennych parametrów lipidowych, w tym cholesterolu LDL (około 25–32%) oraz apolipoproteiny B.

Zerlasiran był dobrze tolerowany. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były łagodne i przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Poważne zdarzenia niepożądane występowały rzadko i nie zostały uznane za związane z leczeniem. W trakcie 60-tygodniowej obserwacji utrzymywało się znaczące obniżenie stężenia Lp(a), co wskazuje na długotrwałe działanie terapeutyczne tej klasy leków [44].

Uzyskane wyniki potwierdzają wysoką skuteczność zerlasiranu w redukcji Lp(a) oraz uzasadniają prowadzenie dalszych badań klinicznych fazy III w celu oceny jego wpływu na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Najważniejsze obecnie stosowane oraz rozwijane strategie terapeutyczne ukie-
runkowane na obniżenie stężenia lipoproteiny(a) zestawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Metody obniżania stężenia lipoproteiny(a) – aktualne i rozwijane strategie terapeutyczne [opracowanie własne]

Metoda	Mechanizm działania	Wpływ na stężenie Lp(a)	Uwagi
Statyny	hamowanie reduktazy HMG-CoA i zwiększenie ekspresji receptorów LDL	brak istotnej redukcji lub niewielki wzrost	podstawowa terapia obniżająca LDL-C, nie wpływa znacząco na Lp(a)
Inhibitory PCSK9	zwiększenie liczby receptorów LDL poprzez hamowanie degradacji LDL-R	ok. 20–30% redukcji	brak wskazania do leczenia izolowanej hiperlipoproteinemii(a)
Aferesa lipoproteinowa	pozaustrojowe usuwanie lipoprotein zawierających apoB z osocza	ok. 60–70% redukcji po zabiegu	metoda inwazyjna, stosowana głównie u pacjentów wysokiego ryzyka
Pelacarsen	antysensowy oligonukleotyd hamujący syntezę apo(a)	do ok. 80% redukcji	badanie fazy III HORIZON w toku
Olpasiran	siRNA sprzężone z GalNAc powodujące degradację mRNA genu LPA w hepatocytach	>90–95% redukcji	trwające badanie fazy III OCEAN(a)-Outcomes
Zerlasiran	siRNA sprzężone z GalNAc powodujące degradację mRNA genu LPA w hepatocytach	ok. 80–90% redukcji	badanie fazy II (ALPACAR-360)

Podsumowanie

Lipoproteina(a) stanowi obecnie jeden z najlepiej udokumentowanych, a jednocześnie wciąż niedostatecznie modyfikowanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wysokie stężenie Lp(a) jest w dużym stopniu uwarunkowane genetycznie i pozostaje względnie stabilne w ciągu życia, co sprawia, że możliwości jego modyfikacji przy użyciu klasycznych metod terapeutycznych są ograniczone. Dotychczasowe strategie leczenia, takie jak statyny czy inhibitory PCSK9, odgrywają kluczową rolę w redukcji stężenia cholesterolu LDL i całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, jednak ich wpływ na stężenie Lp(a) pozostaje ograniczony. W praktyce klinicznej oznacza to utrzymywanie się istotnego ryzyka rezydualnego u części pacjentów, szczególnie u osób z genetycznie uwarunkowaną hiperlipoproteinemią(a).

Najbardziej skuteczną dostępną metodą redukcji stężenia Lp(a) pozostaje obecnie aferza lipoproteinowa. Procedura ta pozwala na znaczące obniżenie poziomu aterogennych lipoprotein oraz zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednak ze względu na swoją inwazyjność, koszty oraz konieczność regularnego powtarzania zabiegów znajduje zastosowanie głównie u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Rozwój terapii opartych na technologiach kwasów nukleinowych otwiera nowe możliwości leczenia hiperlipoproteinemii(a). Zarówno antysensowe oligonukleotydy, jak i cząsteczki siRNA umożliwiają bezpośrednie zahamowanie syntezy apolipoproteiny(a) w hepatocytach poprzez degradację mRNA genu LPA. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych wskazują, że strategie te pozwalają na uzyskanie bardzo dużej redukcji stężenia Lp(a), często przekraczającej 80–90%. Szczególnie obiecujące rezultaty uzyskano dla pelacarsenu, olpasiranu oraz zerlasiranu, które wykazują wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa.

Należy jednak podkreślić, że mimo bardzo dużej skuteczności w zakresie obniżenia stężenia Lp(a), kluczowym pytaniem pozostaje, czy tak głęboka redukcja przełoży się na zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych. Odpowiedź na to pytanie powinny przynieść trwające obecnie duże badania kliniczne fazy III, takie jak Lp(a)HORIZON czy OCEAN(a)-OUTCOMES. Ich wyniki będą miały istotne znaczenie dla przyszłej roli terapii ukierunkowanych na Lp(a) w prewencji chorób sercowo-naczyniowych.

Można oczekiwać, że w najbliższych latach leczenie ukierunkowane na lipoproteinę(a) stanie się ważnym elementem strategii redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie u pacjentów z wysokimi stężeniami Lp(a), u których pomimo optymalnej terapii hipolipemizującej utrzymuje się znaczne ryzyko rezydualne. Wprowadzenie

tych terapii do praktyki klinicznej może w przyszłości istotnie zmienić podejście do diagnostyki i leczenia pacjentów z hiperlipoproteinemią(a) oraz przyczynić się do dalszej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych.

Referencje

- [1] Dhindsa DS, Sandesara PB, Shapiro MD, Wong ND. The Evolving Understanding and Approach to Residual Cardiovascular Risk Management. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7. doi:10.3389/fcvm.2020.00088
- [2] Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;71(2):177-192. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.014
- [3] Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med.* 2012;273(1):6-30. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x
- [4] McCormick SPA, Schneider WJ. Lipoprotein(a) catabolism: a case of multiple receptors. *Pathology.* 2019;51(2):155-164. doi:10.1016/j.pathol.2018.11.003
- [5] HRZENJAK A, FRANK S, WO X, ZHOU Y, van BERKEL T, KOSTNER GM. Galactose-specific asialoglycoprotein receptor is involved in lipoprotein (a) catabolism. *Biochemical Journal.* 2003;376(3):765-771. doi:10.1042/bj20030932
- [6] Tsimikas S, Marcovina SM. Ancestry, Lipoprotein(a), and Cardiovascular Risk Thresholds. *Journal of the American College of Cardiology.* 2022;80(9):934-946. doi:10.1016/j.jacc.2022.06.019
- [7] Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *Journal of Lipid Research.* 2016;57(5):745-757. doi:10.1194/jlr.r060582
- [8] Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *Journal of Lipid Research.* 2016;57(11):1953-1975. doi:10.1194/jlr.r071233
- [9] Björnson E, Adiels M, Taskinen MR, et al. Lipoprotein(a) Is Markedly More Atherogenic Than LDL. *Journal of the American College of Cardiology.* 2024;83(3):385-395. doi:10.1016/j.jacc.2023.10.039
- [10] Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoprotein (a): Structure, Pathophysiology and Clinical Implications. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* Published online 2014. doi:10.5935/abc.20140101
- [11] Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers M, Sternfeld B, Matthews KA. Lipid Changes During the Menopause Transition in Relation to Age and Weight: The Study of Women's Health Across the Nation. *American Journal of Epidemiology.* 2009;169(11):1352-1361. doi:10.1093/aje/kwp043
- [12] Enkhmaa B, Anuurad E, Berglund L. Lipoprotein (a): impact by ethnicity and

- environmental and medical conditions. *Journal of Lipid Research*. 2016;57(7):1111-1125. doi:10.1194/jlr.r051904
- [13] Rao F, Schork AJ, Maihofer AX, et al. Heritability of Biomarkers of Oxidized Lipoproteins. *ATVB*. 2015;35(7):1704-1711. doi:10.1161/atvbaha.115.305306
- [14] Iannuzzo G, Tripaldella M, Mallardo V, et al. Lipoprotein(a) Where Do We Stand? From the Physiopathology to Innovative Terapy. *Biomedicines*. 2021;9(7):838. doi:10.3390/biomedicines9070838
- [15] Mack S, Coassin S, Rueedi R, et al. A genome-wide association meta-analysis on lipoprotein (a) concentrations adjusted for apolipoprotein (a) isoforms. *Journal of Lipid Research*. 2017;58(9):1834-1844. doi:10.1194/jlr.m076232
- [16] Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *Journal of Lipid Research*. 2016;57(11):1953-1975. doi:10.1194/jlr.r071233
- [17] Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, Afzal S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis*. 2022;355:76-82. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1023
- [18] Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology*. 2019;13(3):374-392. doi:10.1016/j.jacl.2019.04.010
- [19] Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, Xia S, Witztum JL, Marcovina SM. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *Journal of Clinical Lipidology*. 2018;12(5):1313-1323. doi:10.1016/j.jacl.2018.07.003
- [20] Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *European Heart Journal*. 2022;43(39):3925-3946. doi:10.1093/eurheartj/ehac361
- [21] Hedegaard BS, Bork CS, Kalsoft M, et al. Equivalent Impact of Elevated Lipoprotein(a) and Familial Hypercholesterolemia in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(21):1998-2010. doi:10.1016/j.jacc.2022.09.021
- [22] Kamstrup PR, Neely RDG, Nissen S, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: sifting the evidence to guide future research. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2024;31(7):903-914. doi:10.1093/eurjpc/zwae032
- [23] Program Moje Zdrowie. Pacjent.gov.pl. Accessed March 19, 2026. <https://pacjent.gov.pl/program-moje-zdrowie>
- [24] Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis

- of statin outcome trials. *The Lancet*. 2018;392(10155):1311-1320. doi:10.1016/s0140-6736(18)31652-0
- [25] Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *European Heart Journal*. 2019;41(24):2275-2284. doi:10.1093/eurheartj/ehz310
- [26] Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a). *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(6):692-711. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.042
- [27] Talasz AH, Ho A (Jane), Bhatt F, et al. Meta-analysis of clinical outcomes of PCSK9 modulators in patients with established ASCVD. *Pharmacotherapy*. 2021;41(12):1009-1023. doi:10.1002/phar.2635
- [28] Ortega Martínez de Victoria E. Inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9). Los nuevos de la clase en el tratamiento de la hipercolesterolemia. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2017;64(7):341-344. doi:10.1016/j.endinu.2017.04.005
- [29] Kronenberg F. Lipoprotein(a). *Handbook of Experimental Pharmacology*. Published online 2021:201-232. doi:10.1007/164_2021_504
- [30] Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) Over ≥ 1.5 Years (from the Phase 3 ODYSSEY Program). *The American Journal of Cardiology*. 2017;119(1):40-46. doi:10.1016/j.amjcard.2016.09.010
- [31] Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *Journal of Lipid Research*. 2016;57(6):1086-1096. doi:10.1194/jlr.p065334
- [32] Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-1519. doi:10.1056/nejmoa1912387
- [33] Franchini M, Capuzzo E, Liumbruno GM. Lipoprotein apheresis for the treatment of elevated circulating levels of lipoprotein(a): a critical literature review. *Blood Transfusion*. Published online 2015. doi:10.2450/2015.0163-15
- [34] Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J of Clinical Apheresis*. 2019;34(3):171-354. doi:10.1002/jca.21705
- [35] Stefanutti C, Thompson GR. Lipoprotein Apheresis in the Management of Familial Hypercholesterolaemia: Historical Perspective and Recent Advances. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;17(1). doi:10.1007/s11883-014-0465-6
- [36] Waldmann E, Parhofer KG. Lipoprotein apheresis to treat elevated lipoprotein (a). *Journal of Lipid Research*. 2016;57(10):1751-1757. doi:10.1194/jlr.r056549
- [37] Landmesser U, Poller W, Tsimikas S, Most P, Paneni F, Lüscher TF. From traditional pharmacological towards nucleic acid-based therapies for cardiovascular diseases. *European Heart Journal*. 2020;41(40):3884-3899. doi:10.1093/eurheartj/ehaa229

- [38] Tsimikas S, Moriarty PM, Stroes ES. Emerging RNA Therapeutics to Lower Blood Levels of Lp(a). *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(12):1576-1589. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.051
- [39] Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *The Lancet*. 2015;386(10002):1472-1483. doi:10.1016/s0140-6736(15)61252-1
- [40] Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *The Lancet*. 2016;388(10057):2239-2253. doi:10.1016/s0140-6736(16)31009-1
- [41] Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(3):244-255. doi:10.1056/nejmoa1905239
- [42] Cho L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, et al. Design and Rationale of Lp(a)HORIZON Trial: Assessing the Effect of Lipoprotein(a) Lowering With Pelacarsen on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD and Elevated Lp(a). *American Heart Journal*. 2025;287:1-9. doi:10.1016/j.ahj.2025.03.019
- [43] O'Donoghue ML, Rosenson RS, López JAG, et al. The Off-Treatment Effects of Olpasiran on Lipoprotein(a) Lowering. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024;84(9):790-797. doi:10.1016/j.jacc.2024.05.058
- [44] Nissen SE, Wang Q, Nicholls SJ, et al. Zerlasiran—A Small-Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a). *JAMA*. 2024;332(23):1992. doi:10.1001/jama.2024.21957

ROLA LEPODISIRANU W REDUKCJI STĘŻENIA LP(A) – NOWA STRATEGIA LECZENIA I PRE- WENCJI MIAŻDŻYCY

Kinga Krzywonos, Martyna Kulwicka, Julia Konieczny

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

Abstrakt: Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) pozostają główną przyczyną zgonów na świecie, a miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego (ASCVD) stanowi ich najczęstszą postać. Jednym z kluczowych, genetycznie uwarunkowanych czynników ryzyka ASCVD jest lipoproteina(a) [Lp(a)], której wysokie stężenie sprzyja rozwojowi procesów miażdżycowych, zakrzepowych i zapalnych. Pomimo rosnącego znaczenia klinicznego Lp(a), dotychczasowe metody leczenia nie pozwalały na jej skuteczne obniżenie. Lepodisiran, nowoczesna cząsteczka interferującego RNA (siRNA) ukierunkowana na gen *LPA*, umożliwia selektywne i długotrwałe zahamowanie syntezy apolipoproteiny(a) w hepatocytach. Wyniki dostępnych badań potwierdzają, że lek ten prowadzi do znacznej, trwałej redukcji stężenia Lp(a), przy jednocześnie bardzo korzystnym profilu bezpieczeństwa i dobrej tolerancji. Dzięki stabilnemu mechanizmowi działania i długiemu okresowi aktywności, lepodisiran może być podawany w dużych odstępach czasowych, co czyni go potencjalnie wygodną i skuteczną formą terapii dla pacjentów z podwyższonym poziomem Lp(a). Redukcja stężenia Lp(a) uzyskana dzięki lepodisiranowi stanowi istotny krok w kierunku zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza u osób z utrzymującym się wysokim poziomem Lp(a) pomimo optymalnej terapii hipolipemizującej.

Słowa kluczowe: Apolipoproteina(a), ASCVD, Lepodisiran, Lipoproteina(a)

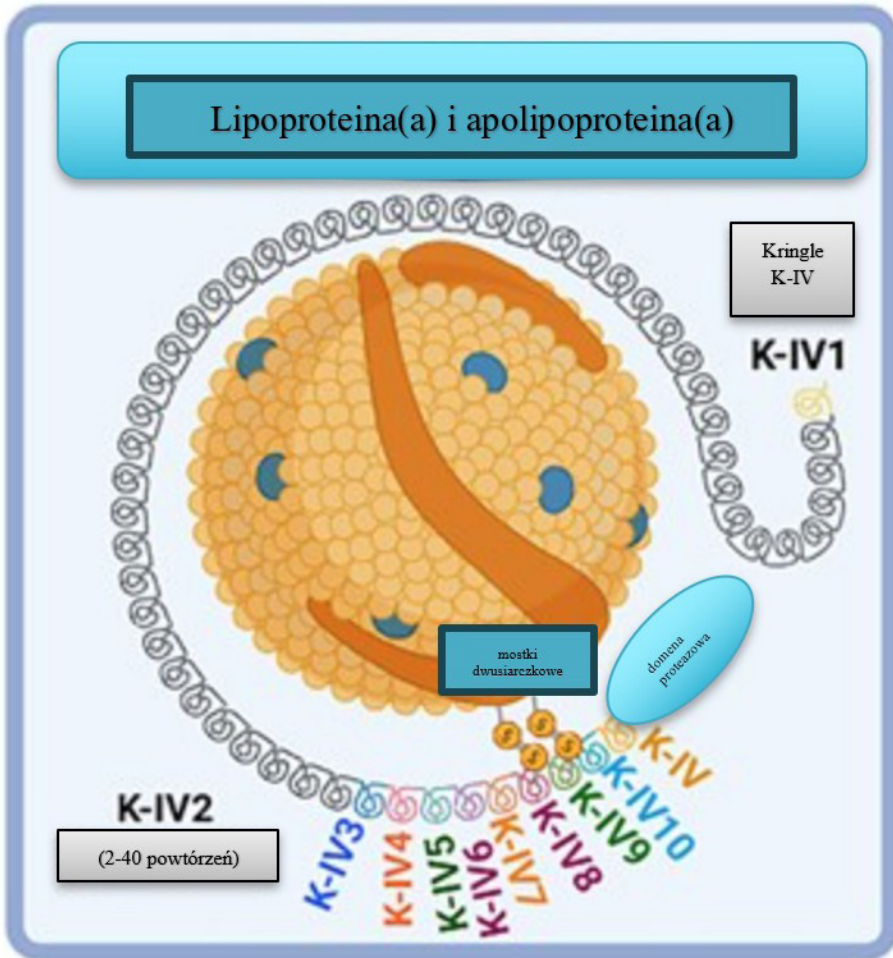
Abstract: Cardiovascular diseases (CVD) remain the leading cause of mortality worldwide, with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) representing their most prevalent form. One of the key genetically determined risk factors for ASCVD is lipoprotein(a) [Lp(a)], whose elevated concentration promotes atherosclerotic, thrombotic, and inflammatory processes. Despite the growing clinical recognition of Lp(a) as an important risk factor, currently available therapeutic approaches have proven ineffective in achieving its substantial reduction. Lp(a) inhibitor, a novel small interfering RNA (siRNA) molecule targeting the *LPA* gene, enables selective and sustained inhibition of apolipoprotein(a) synthesis in hepatocytes. Available evidence indicates that this therapy results in a marked and durable reduction of Lp(a) levels, while maintaining an excellent safety and tolerability profile. Due to its stable mechanism of action and prolonged biological activity, lpepdisiran can be administered at infrequent intervals, offering a convenient and effective therapeutic option for patients with elevated Lp(a) concentrations. The reduction in Lp(a) levels achieved with lpepdisiran represents an important step toward lowering cardiovascular risk, particularly in individuals who maintain high Lp(a) concentrations despite optimal lipid-lowering therapy.

Keywords: Apolipoprotein(a), ASCVD, Lpepdisiran, Lipoprotein(a)

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD ang. *cardiovascular diseases*) stanowią obecnie najpoważniejsze globalne wyzwanie zdrowotne, odpowiadając za około 17,9 miliona zgonów rocznie, czyli blisko jedną trzecią wszystkich zgonów na świecie, według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Wśród nich miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego (ASCVD ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*) pozostaje najczęstszą przyczyną zachorowań i zgonów. W konsekwencji opracowano liczne strategie profilaktyki pierwotnej i wtórnej, mające na celu zmniejszenie ryzyka ASCVD – obejmujące zarówno zmiany stylu życia, jak i nowoczesne interwencje farmakologiczne [1-3].

Szczególną uwagę w ostatnich latach zwraca lipoproteina(a) [Lp(a)] – czynnik o dobrze udokumentowanym wpływie na rozwój chorób sercowo-naczyniowych. Lp(a) to aterogenna lipoproteina zawierająca apolipoproteinę B-100, syntetyzowana i wydzielana przez wątrobę (rycina 1.). Pod względem strukturalnym przypomina lipoproteinę o niskiej gęstości (LDL), jednak wyróżnia się obecnością dodatkowego białka – apolipoproteiny(a) [apo(a)] - silnie glikozyłowanego i wykazującego duże podobieństwo do plazminogenu. Apo(a) jest połączona z apoB-100 za pomocą wiązania disiarczkowego, co nadaje cząsteczce unikalne właściwości biologiczne. Lp(a) wykazuje działanie proaterogenne, prozakrzepowe i prozapalne, przez co stanowi istotny czynnik ryzyka miażdżycy oraz zwężenia zastawki aortalnej [1-6].



Rycina 1. Budowa i struktura Lp(a) i apo(a) [6]

Stężenie Lp(a) w osoczu jest w dużej mierze uwarunkowane genetycznie i kontrolowane przez gen LPA, zlokalizowany na chromosomie 6q26-27. Gen ten koduje apolipoproteinę(a) i odpowiada za znaczną część zmienności osobniczej w stężeniu Lp(a). Około 90% różnic międzypersonicznych w stężeniu cząsteczki tłumaczy warianty liczby kopii (CNV ang. *copy number variation*) w obrębie domeny Kringle IV typu 2 (KIV-2), która może występować w liczbie od kilku do ponad kilkudziesięciu powtórzeń (rycina 1.). Osoby posiadające mniejszą liczbę powtórzeń KIV-2 wytwarzają krótsze izoformy apo(a), które są syntetyzowane efektywniej, co skutkuje wyższym poziomem Lp(a) we krwi. Odwrotnie, większa liczba powtórzeń KIV-2 wiąże się z niższymi wartościami Lp(a) [1, 2, 4-7].

Badania asocjacyjne obejmujące cały genom (GWAS ang. *Genome-Wide Association Studies*) potwierdziły, że LPA stanowi kluczowy locus genetyczny wpływający na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Szczególnie silny związek z ryzykiem ASCVD wykazano dla polimorfizmów pojedynczego nukleotydu rs10455872 i rs3798220, które wiążą się z krótszymi wariantami CNV, prowadząc do zwiększonej syntezy apo(a) i wzrostu stężenia Lp(a) w osoczu. Kluczowym etapem powstawania Lp(a) jest transkrypcja genu LPA i wytworzenie mRNA kodującego apolipoproteinę(a), które stanowi etap ograniczający szybkość biosyntezy tej lipoproteiny [2-8].

Zgodnie z zaleceniami większości towarzystw naukowych, oznaczenie stężenia Lp(a) powinno być wykonane co najmniej raz w życiu dorosłego człowieka, aby zapobiec niedoszacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego. Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS ang. *European Atherosclerosis Society*) przyjmuje wartości graniczne: poniżej 30 mg/dl (75 nmol/l) jako wykluczające ryzyko oraz powyżej 50 mg/dl (125 nmol/l) jako potwierdzające zwiększone ryzyko ASCVD. Choć pojedynczy wynik Lp(a) ma ograniczoną wartość w tradycyjnych kalkulatorach ryzyka, liczne badania wykazały, że jego wzrost wiąże się z proporcjonalnym zwiększeniem prawdopodobieństwa wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [1-4, 7-9].

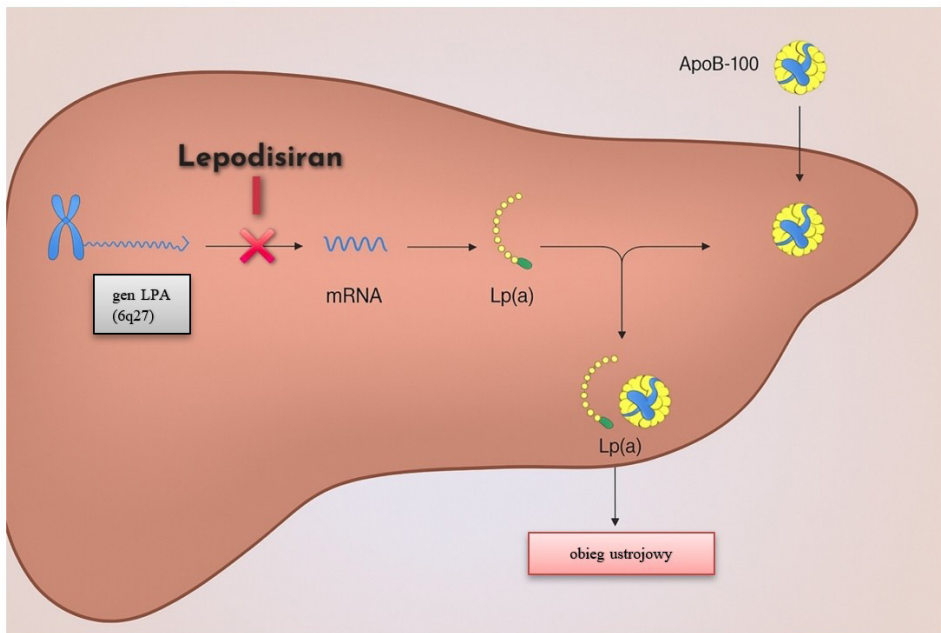
W przeciwieństwie do innych frakcji lipidowych, modyfikacja stylu życia – w tym aktywność fizyczna czy dieta – ma minimalny wpływ na poziom Lp(a). Niemniej jednak osoby z podwyższonym stężeniem Lp(a) powinny szczególnie dbać o kontrolę pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka, takich jak stężenie cholesterolu LDL, ciśnienie tętnicze, poziom glukozy we krwi czy higiena stylu życia [7, 9].

Mimo rosnącego znaczenia klinicznego, Lp(a) od wielu lat stanowi trudny cel terapeutyczny. Konwencjonalne leki obniżające poziom lipidów, zwłaszcza statyny, mają znikomy wpływ na stężenie Lp(a), a w niektórych przypadkach mogą je nawet zwiększać. Przełomem w tej dziedzinie stały się najnowsze osiągnięcia terapii opartej na interferencji RNA (RNAi), które pozwalają na degradację mRNA apolipoproteiny(a) jeszcze przed translacją, skutecznie ograniczając jej produkcję w hepatocytach. Zarówno oligonukleotydy antysensowne (ASO), jak i krótkie interferujące RNA (siRNA ang. *small interfering RNA*) wykazują w badaniach klinicznych znaczną skuteczność w redukcji stężenia Lp(a) w osoczu. Jednym z najbardziej obiecujących związków w tej grupie jest lepodisiran – nowy siRNA ukierunkowany na wątrobową syntezę apolipoproteiny(a), który może w przyszłości stać się przełomową opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z podwyższonym poziomem Lp(a) i wysokim ryzykiem ASCVD [1-3, 8, 10-11].

Mechanizm działania

Lepodisiran jest małą interferującą cząsteczką RNA (siRNA) sprzężoną z resztą N-acetylogalaktozaminy (GalNAc), zaprojektowaną w celu swoistego obniżania ekspresji genu LPA w hepatocytach. Po podaniu podskórnym, fragment GalNAc umożliwia selektywny wychwyt cząsteczki przez wątrobę za pośrednictwem receptora asialoglikoproteinowego (ASGPR ang. *asialoglycoprotein receptor*) zlokalizowanego na powierzchni hepatocytów – w błonie komórkowej. Proces ten odbywa się poprzez endocytozę zależną od receptora, dzięki czemu lepodisiran trafia bezpośrednio do wnętrza komórek docelowych [3, 12-14]

Po wnikięciu do cytoplazmy siRNA zostaje włączony do kompleksu RISC (ang. *RNA-induced silencing complex*), gdzie jedna z nici leku służy jako nić wiodąca, rozpoznająca komplementarne fragmenty mRNA genu LPA. Kompleks RISC rozszczepia i degraduje cząsteczkę mRNA LPA (rycina 2.), co prowadzi do zahamowania translacji apolipoproteiny(a) [apo(a)] i w efekcie zmniejszenia produkcji lipoproteiny(a) [Lp(a)] w hepatocytach [1, 3, 15-16].



Rycina 2. Mechanizm działania lepodisiranu [1, 3, opracowanie własne]

Badania kliniczne

Badanie fazy I

W 2023 roku przeprowadzono pierwsze randomizowane i podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z zastosowaniem lepodisiranu. Celem badania była ocena bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki oraz skuteczności biologicznej pojedynczej dawki lepodisiranu u osób z podwyższonym stężeniem Lp(a) [2].

Projekt badania i uczestnicy

Do badania włączono 48 dorosłych uczestników w wieku od 18 do 65 lat, z wyjściowym poziomem Lp(a) wynoszącym co najmniej 75 nmol/l (około 30 mg/dl). Kryteriami wyłączenia były m.in. niestabilne choroby układu krążenia, aktywne choroby wątroby lub nerek oraz stosowanie terapii wpływających na gospodarkę lipidową w okresie poprzedzającym badanie. Uczestników randomizowano w stosunku 3:1 do otrzymania lepodisiranu lub placebo. Lek podawano podskórnie w pojedynczej dawce, w schemacie eskalacyjnym obejmującym siedem poziomów dawek: 4 mg, 12 mg, 36 mg, 108 mg, 304 mg oraz 608 mg. Po podaniu uczestnicy byli obserwowani przez okres 48 tygodni, w celu oceny zarówno efektu biologicznego, jak i bezpieczeństwa terapii [2].

Wyniki

Analiza wykazała silną, zależną od dawki redukcję stężenia Lp(a), utrzymującą się przez wiele miesięcy po jednorazowym podaniu. W grupach otrzymujących wyższe dawki obserwowano stopniowy, ale trwały spadek poziomu Lp(a), przy czym największy efekt uzyskano przy dawce 608 mg, powodującej średni spadek stężenia o 94% po 48 tygodniach od podania. Już w ciągu pierwszych 2–4 tygodni od aplikacji obserwowano znaczące obniżenie Lp(a), które utrzymywało się w sposób stabilny przez resztę okresu obserwacji [2].

Dawki pośrednie (304 mg i 108 mg) również wywoływały istotne zmniejszenie poziomu Lp(a), odpowiednio o około 80–90%, przy czym efekt ten utrzymywał się przez co najmniej 6 miesięcy. W żadnej z grup nie zaobserwowano wtórnego „odbicia” poziomu Lp(a) po zakończeniu działania leku, co wskazuje na długotrwałą aktywność kompleksu RISC w hepatocytach [2].

Bezpieczeństwo i tolerancja

Profil bezpieczeństwa lepodisiranu oceniano w oparciu o dane kliniczne, biochemiczne i obserwacje niepożądanych reakcji. Lek okazał się dobrze tolerowany we wszystkich testowanych dawkach. Zgłaszane działania niepożądane miały łagodny charakter (np. miejscowy ból lub zaczerwienienie w miejscu iniekcji) i występowały z podobną częstością jak w grupie placebo. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, przypadków hepatotoksyczności ani istotnych zmian parametrów nerkowych, hematologicznych czy immunologicznych [2].

Znaczenie badania

Uzyskane wyniki potwierdziły, że lepodisiran jest pierwszą cząsteczką siRNA o wydłużonym działaniu, zdolną do trwałego i znaczącego obniżenia poziomu Lp(a) po pojedynczym podaniu. Silna i długotrwała odpowiedź biologiczna, przy jednoczesnym dobrym profilu bezpieczeństwa, wskazuje, że lek może stanowić nową strategię terapeutyczną dla pacjentów z wysokim stężeniem Lp(a), dotychczas niereagujących na konwencjonalne leczenie [1, 2].

Badanie fazy II - ALPACA

W 2025 roku przeprowadzono badanie ALPACA, które stanowi jedno z najważniejszych dotychczasowych badań klinicznych dotyczących terapii ukierunkowanej na obniżenie lipoproteiny(a) [Lp(a)]. Celem badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i czasu działania lepodisiranu [17, 18].

Projekt badania i uczestnicy

Badanie miało charakter randomizowany, podwójnie zaślepiony i kontrolowany placebo, i zostało przeprowadzone w 66 ośrodkach badawczych w Ameryce Północnej, Europie oraz Azji. Do udziału zakwalifikowano 320 dorosłych uczestników (średni wiek ok. 63 lata), u których wyjściowe stężenie Lp(a) wynosiło średnio około 250 nmol/l. Większość badanych stanowili pacjenci z chorobą wieńcową lub przebytym zawałem serca [18].

Przebieg badania

Uczestników losowo przydzielono do jednej z pięciu grup, różniących się dawką i częstością podawania lepodisiranu. Lek był podawany podskórnie, w dawkach 16 mg, 96 mg lub 400 mg, w schemacie pojedynczym lub z powtórzeniem po 180 dniach. Grupa kontrolna otrzymywała placebo. Okres obserwacji obejmował co najmniej 48 tygodni, a u części uczestników sięgał do 18 miesięcy, co pozwoliło ocenić długość utrzymywania się efektu terapeutycznego [18].

Wyniki skuteczności

Wyniki badania wykazały bardzo wyraźną, zależną od dawki redukcję stężenia Lp(a):

- W grupie otrzymującej najmniejszą dawkę (16 mg) poziom Lp(a) zmniejszył się średnio o ok. **40%** w porównaniu z placebo.
- Dawka pośrednia (96 mg) obniżyła poziom Lp(a) o około **75%**,
- A najwyższa dawka (400 mg) doprowadziła do redukcji aż o **94%** względem wartości wyjściowych [18].

Efekt utrzymywał się przez wiele miesięcy po podaniu leku. Nawet po roku od pojedynczej iniekcji poziom Lp(a) pozostawał znacząco obniżony – w grupie najwyższej dawki o około 50%, a u osób, które otrzymały dwie dawki po 400 mg w odstępie 6 miesięcy, redukcja utrzymywała się na poziomie blisko 75% [18].

Bezpieczeństwo

Pod względem bezpieczeństwa lepodisiran okazał się dobrze tolerowany. Większość działań niepożądanych miała łagodny charakter, głównie w postaci przejściowego zaczerwienienia lub bólu w miejscu wstrzyknięcia. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, które można by bezpośrednio powiązać z lekiem [18].

Tolerancja leczenia była dobra nawet przy najwyższej testowanej dawce 400 mg, co wskazuje, że lepodisiran może być bezpiecznie stosowany w schematach wymagających jedynie jednej lub dwóch dawek rocznie [18].

Obecnie prowadzone są badania fazy 3 oraz projekty ukierunkowane na ocenę wpływu terapii na układ sercowo-naczyniowy. Wyniki tych badań będą kluczowe dla potwierdzenia, czy obniżenie stężenia Lp(a) rzeczywiście przekłada się na redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [6, 18].

Podsumowanie

Lepodisiran stanowi przełom w terapii ukierunkowanej na redukcję lipoproteiny(a), będącej jednym z najistotniejszych czynników ASCVD. Jako mała interferująca cząsteczka RNA sprzężona z resztą N-acetylogalaktozaminy, lek wykazuje wysoką swoistość działania wobec genu LPA w hepatocytach, prowadząc do skutecznego i długotrwałego zahamowania syntezy apolipoproteiny(a). W przeciwieństwie do tradycyjnych terapii hipolipemizujących, takich jak statyny czy inhibitory PCSK9, lepodisiran działa niezależnie od szlaku receptorów LDL, co pozwala na jego bezpieczne łączenie z dotychczasowymi standardami leczenia dyslipidemii [1-3, 19, 20].

Wyniki badań klinicznych potwierdzają, że lepodisiran wywołuje silną, zależną od dawki redukcję stężenia Lp(a), przy jednocześnie bardzo korzystnym profilu bezpieczeństwa i dobrej tolerancji. Działanie leku utrzymuje się przez wiele miesięcy dzięki stabilności kompleksu RISC i efektywnemu wychytowi przez hepatocyty, co umożliwi stosowanie go w rzadkich odstępach, potencjalnie raz lub dwa razy w roku. Obserwowana skuteczność w obniżaniu Lp(a) może mieć istotne znaczenie kliniczne w prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych, zwłaszcza u pacjentów z utrzymującym się wysokim stężeniem Lp(a) pomimo optymalnej terapii hipolipemizującej [19, 21-23].

Trwające badania fazy III, mają kluczowe znaczenie dla potwierdzenia, czy redukcja Lp(a) za pomocą lepodisiranu rzeczywiście przekłada się na zmniejszenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych. Jeśli wyniki te zostaną potwierdzone, lepodisiran może stać się pierwszym skutecznym lekiem celowanym w Lp(a), otwierając nowy rozdział w terapii pacjentów z wysokim ryzykiem miażdżycowym [6, 18, 23-25].

Referencje

- [1] Fernando PMS, Hooper AJ, Burnett JR. Lepodisiran, an siRNA targeting lipoprotein(a) for the potential future treatment of cardiovascular disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2024 Jul;33(7):657-659. doi: 10.1080/13543784.2024.2352129.
- [2] Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, Wolski K, Ma X, Lim S, Michael LF, Ruotolo G, Gribble G, Navar AM, Nicholls SJ. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Dec 5;330(21):2075-2083. doi: 10.1001/jama.2023.21835.
- [3] Faisal A, Basit A, Iftikhar A, Saifullah M, Rehmaan MKU, Basil AM. Lepodisiran: From genetic targeting to cardiovascular promise: A detailed narrative review of the literature. *World J Cardiol*. 2025 Aug 26;17(8):109657. doi: 10.4330/wjc.v17.i8.109657

- [4] Anouchouche K, Thanassoulis G. Lp(a): A Rapidly Evolving Therapeutic Landscape. *Curr Atheroscler Rep*. 2024 Nov 22;27(1):7. doi: 10.1007/s11883-024-01252-0.
- [5] Tsioulos G, Kounatidis D, Vallianou NG, Poulaki A, Kotsi E, Christodoulatos GS, Tsilingiris D, Karampela I, Skourtis A, Dalamaga M. Lipoprotein(a) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Where Do We Stand? *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 21;25(6):3537. doi: 10.3390/ijms25063537.
- [6] Baragetti A, Norata GD. The new generation of small interfering RNAs directed against apoprotein(a): focus on the safety and efficacy of zerlasiran and lepodisiran. *Cardiovasc Res*. 2025 Oct 28;121(13):1969-1971. doi: 10.1093/cvr/cvaf153.
- [7] Kattamuri L, Sharma K, Mukherjee D. Lepodisiran: Effects on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Outcomes in Adults with Elevated Lp(a). *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2025 Sep 17. doi: 10.2174/011871529X390148250908045359.
- [8] Kosmas CE, Bousvarou MD, Tsamoulis D, Gianniou M, Papakonstantinou EJ, Ralidis LS. Novel RNA-Based Therapies in the Management of Dyslipidemias. *Int J Mol Sci*. 2025 Jan 25;26(3):1026. doi: 10.3390/ijms26031026.
- [9] Doherty S, Hernandez S, Rikhi R, Mirzai S, De Los Reyes C, McIntosh S, Block RC, Shapiro MD. Lipoprotein(a) as a Causal Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2025;19(1):8. doi: 10.1007/s12170-025-00760-1. Epub 2025 Feb 18.
- [10] Hermel M, Chiou A, Minhas AMK, Inam M, Waldman CE, Youngblood E, Mehta S, Slipczuk L, Sheikh S, Meloche C, Khoja A, Virani SS. Highlights of Cardiovascular Disease Prevention Studies Presented at the 2023 American Heart Association Scientific Sessions. *Curr Atheroscler Rep*. 2024 Apr;26(4):119-131. doi: 10.1007/s11883-024-01193-8.
- [11] Mansoor T, Ismayl M, Parikh S, Nambi V, Virani SS, Mehta A, Jia X, Minhas AMK. Emerging pharmacological strategies in lipoprotein(a) reduction. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2025 Jul 9;38(5):783-786. doi: 10.1080/08998280.2025.2524791.
- [12] Sarzani R, Spannella F, Di Pentima C, Giulietti F, Landolfo M, Allevi M. Molecular Therapies in Cardiovascular Diseases: Small Interfering RNA in Atherosclerosis, Heart Failure, and Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 26;25(1):328. doi: 10.3390/ijms25010328.
- [13] Swearingen CA, Sloan JH, Rhodes GM, Siegel RW, Bivi N, Qian Y, Konrad RJ, Boffa M, Koschinsky M, Krege J, Ruotolo G, Nicholls SJ, Michael LF, Wen Y. Measuring Lp(a) particles with a novel isoform-insensitive immunoassay illustrates efficacy of muvalaplin. *J Lipid Res*. 2025 Jan;66(1):100723. doi: 10.1016/j.jlr.2024.100723.
- [14] Fazoli RT, Drager LF, Kalil-Filho R, Generoso G. RNA interference therapy in cardiology: will new targets improve therapeutic goals? *Drugs Context*. 2024 Aug 20;13:2024-3-1. doi: 10.7573/dic.2024-3-1.
- [15] Saad ALGhasab N, Fogacci F, Avagimyan A, Cicero AFG. Expanding therapeutic options: overview of novel pharmacotherapies for dyslipidemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2024 Sep;25(13):1795-1805. doi: 10.1080/14656566.2024.2406270.

- [16] Baragetti A, Da Dalt L, Norata GD. New insights into the therapeutic options to lower lipoprotein(a). *Eur J Clin Invest.* 2024 Sep;54(9):e14254. doi: 10.1111/eci.14254.
- [17] Endo M, Kami M. Lepodisiran for Elevated Lipoprotein(a). *JAMA.* 2024 Apr 23;331(16):1417. doi: 10.1001/jama.2024.0845
- [18] Nissen SE, Ni W, Shen X, Wang Q, Navar AM, Nicholls SJ, Wolski K, Michael L, Haupt A, Krege JH; ALPACA Trial Investigators. Lepodisiran - A Long-Duration Small Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a). *N Engl J Med.* 2025 May 1;392(17):1673-1683. doi: 10.1056/NEJMoa2415818.
- [19] Jean-Gilles M, Gencer B. Therapeutic advances in the Lp(a) battle: what do we know and what are the most awaited novelties in the field? *Curr Opin Lipidol.* 2025 Jun 1;36(3):130-137. doi: 10.1097/MOL.0000000000000981.
- [20] Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Lp(a)-Lowering Agents in Development: A New Era in Tackling the Burden of Cardiovascular Risk? *Pharmaceuticals (Basel).* 2025 May 19;18(5):753. doi: 10.3390/ph18050753.
- [21] Alla SSM, Shah DJ, Meyur S, Agarwal P, Alla D, Moraboina SL, Ghadvaje GV, Bayeh RG, Malireddi A, Shajan T, Vineetha B, Sai Prudhvi T, Biziyaremye P. Small Interfering RNA (siRNA) in Dyslipidemia: A Systematic Review on Safety and Efficacy of siRNA. *J Exp Pharmacol.* 2025 May 28;17:249-267. doi: 10.2147/JEP.S521579.
- [22] Pirillo A, Catapano AL. Lipoprotein (a): A new target for pharmacological research and an option for treatment. *Eur J Intern Med.* 2025 Sep;139:106425. doi: 10.1016/j.ejim.2025.07.021.
- [23] Thau H, Neuber S, Emmert MY, Nazari-Shafti TZ. Targeting Lipoprotein(a): Can RNA Therapeutics Provide the Next Step in the Prevention of Cardiovascular Disease? *Cardiol Ther.* 2024 Mar;13(1):39-67. doi: 10.1007/s40119-024-00353-w.
- [24] Surma S, Zembala MO, Okopień B, Banach M. Lipoprotein (a) and lipid-lowering treatment from the perspective of a cardiac surgeon. An impact on the prognosis in patients with aortic valve replacement and after heart transplantation. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2024 Jun 6;22:200297. doi: 10.1016/j.ijcrp.2024.200297.
- [25] Afzal Z, Cao H, Chaudhary M, Chigurupati HD, Neppala S, Alruwaili W, Awad M, Sandesara D, Siddique M, Farman A, Zafrullah F, Gonuguntla K, Sattar Y. Elevated lipoprotein(a) levels: A crucial determinant of cardiovascular disease risk and target for emerging therapies. *Curr Probl Cardiol.* 2024 Aug;49(8):102586. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102586.

POSTĘPY TERAPEUTYCZNE I GENETYCZNE W NIWYDOLNOŚCI SERCA WIEKU DZIECIĘCEGO

Armin Pietruczuk¹, Maja Butrym², Kacper Jaros², Emilia Michalik²

1. Oddział Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze, Polska

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

Abstrakt: Wytyczne International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) z 2025 roku dotyczące postępowania w niewydolności serca u dzieci stanowią istotną aktualizację zaleceń z 2014 roku, wprowadzając zmodyfikowane definicje, nowoczesne ramy diagnostyczne oraz rozszerzone strategie terapeutyczne skoncentrowane na dysfunkcji mięśnia sercowego w okresie dzieciństwa. Historycznie leczenie niewydolności serca u dzieci opierało się w dużej mierze na ekstrapolacji danych z badań klinicznych prowadzonych u dorosłych. W ostatnich latach obserwuje się jednak dynamiczny rozwój badań klinicznych ukierunkowanych na populację pediatryczną oraz rozszerzanie wskazań pediatrycznych dla istniejących terapii niewydolności serca, co odzwierciedla rosnący nacisk na opiekę opartą na dowodach dostosowanych do wieku pacjenta. Do najbardziej przełomowych osiągnięć w leczeniu dzieci z chorobami układu sercowo-naczyniowego należą rozwój mechanicznego wspomaganie krążenia (VAD) oraz postępy w genomice kardiologicznej, które były możliwe dzięki danym pochodzącym z wielośrodkowych rejestrów oraz wczesnych badań klinicznych prowadzonych w populacji pediatrycznej. Postępy w badaniach genetycznych w ostatnich latach umożliwiły translację odkryć naukowych do praktyki klinicznej, w tym zastosowanie inhibitorów MEK w leczeniu RASopatii, terapii enzymatycznej w chorobie Pompego, wykorzystanie interferencji RNA w celu zahamowania produkcji transtyretyny u pacjentów z kardiomiopatią amyloidową związaną z transtyretyną, wprowadzenie brakującego genu za pomocą wektorów wirusowych u pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu choroby Danona oraz rozwój terapii genowej w dystrofii mięśniowej Duchenne'a. Niniejszy przegląd przedstawia kluczowe zmiany wprowadzone w wytycznych ISHLT 2025, omawia najnowsze badania kliniczne oceniające nowe terapie farmakologiczne, analizuje współczesne zastosowanie urządzeń wspomagających pracę komór serca u dzieci oraz prezentuje aktualne osiągnięcia w badaniach genetycznych dotyczących kardiomiopatii i pediatrycznej niewydolności serca.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, pediatria, leczenie, genetyka

Abstract: The 2025 International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Guidelines for the Management of Pediatric Heart Failure represent a substantial update to the 2014 recommendations, introducing revised definitions, contemporary diagnostic frameworks, and expanded therapeutic strategies focused on myocardial dysfunction in childhood. Historically, the management of pediatric heart failure has relied largely on extrapolation from adult clinical trials. In recent years, however, there has been significant growth in pediatric-specific drug trials and the extension of pediatric labeling for established heart failure therapies, reflecting an increasing emphasis on age-appropriate, evidence-based care. Among the most impactful advances in the field are developments in ventricular assist devices (VADs) and cardiovascular genomics, both of which have been driven by insights gained from multicenter registries and early pediatric clinical trials. Recent advances in genetic research have enabled the translation of scientific discoveries into clinical practice, including the use of MEK inhibitors for the treatment of RASopathies, enzyme replacement therapy in Pompe disease, RNA interference to suppress transthyretin production in patients with transthyretin-related amyloid cardiomyopathy, viral vector-mediated delivery of the missing gene in patients with Danon disease-associated cardiomyopathy, and the development of gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. This review summarizes the key updates introduced in the 2025 ISHLT guidelines, highlights recent clinical trials evaluating novel pharmacologic therapies, reviews contemporary use of ventricular assist devices in children and explores the latest advances in genomic research relevant to cardiomyopathies and pediatric heart failure.

Keywords: heart failure, pediatrics, treatment, genomics

Wprowadzenie

Pediatryczna niewydolność serca jest złożonym stanem klinicznym i patofizjologicznym, występującym u dzieci z wrodzonymi wadami serca (CHD) oraz kardiomiopatiami. Choć częstość jej występowania jest stosunkowo niska i szacowana na 0,9–7,4 na 100 000 dzieci, schorzenie to wiąże się ze znaczną chorobowością i śmiertelnością. [1]

Wytyczne International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) z 2025 roku redefiniują pediatryczną niewydolność serca jako heterogenny zespół z odrębnymi mechanizmami patofizjologicznymi, które nie mogą być bezpośrednio ekstrapolowane z populacji dorosłych. Klasyfikacja kliniczna i funkcjonalna nadal opiera się na skalach Ross i NYHA. Utrzymują się dwa główne fenotypy: niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HF_rEF) oraz z zachowaną frakcją wyrzutową (HF_pEF), jednak dokument wprowadza także kategorię pośrednią, obejmującą łagodnie obniżoną frakcję wyrzutową. Zmiana ta uwzględnia unikalne fenotypy pediatryczne, szczególnie w przypadku CHD lub kardiomiopatii restrykcyjnych (RCM), w których dysfunkcja rozkurczowa może być znaczna mimo pozornie zachowanej czynności skurczowej. [2]

Paradygmat leczenia niewydolności serca u dzieci przez wiele lat opierał się na ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych prowadzonych u dorosłych. W ostatnim czasie obserwuje się jednak wzrost liczby nowych badań klinicznych prowadzonych w populacji pediatrycznej oraz rozszerzenie wskazań pediatrycznych dla istniejących terapii niewydolności serca. [1]

Podstawowe i nowe terapie farmakologiczne w leczeniu niewydolności serca u dzieci

Diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), blokery receptora angiotensyny (ARB) oraz beta-blokery pozostają podstawą farmakologicznego leczenia. Nowe wytyczne wprowadzają jednak szczegółowe schematy, które dostosowują dawkowanie do masy ciała i powierzchni ciała pacjenta, w połączeniu z dokładnym monitorowaniem hemodynamicznym podczas faz wprowadzania i optymalizacji terapii. [2]

Najważniejszym postępowaniem farmakologicznym jest włączenie sakubitrylu/walsartanu (ARNI) jako leku pierwszego wyboru u pacjentów z HFrEF, którzy pozostają objawowi pomimo zoptymalizowanej terapii. Inne, nowe terapie w niewydolności serca obejmują także inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2i) oraz iwabradynę. [2]

Inhibitor receptora angiotensyny i neprylizyny

Badanie PANORAMA-HF stanowi pediatryczny odpowiednik badania PARADIGM-HF - randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego obejmującego 8442 dorosłych pacjentów z niewydolnością serca, w klasie II-IV NYHA oraz frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) $\leq 40\%$. [3] W badaniu PANAROMA-HF porównywano skuteczność sakubitrylu/walsartanu z enalaprylem. Wykazano 16% redukcję śmiertelności całkowitej, 21% redukcję hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz mniejsze nasilenie objawów i ograniczeń fizycznych u pacjentów leczonych sakubitrylem/walsartanem w porównaniu z chorymi otrzymującymi enalapryl. [4]

Do badania PANORAMA-HF włączono dzieci z niewydolnością serca, które w momencie randomizacji podzielono na trzy grupy wiekowe (6 do <18 lat, 1 do <6 lat oraz od 1 miesiąca do <1 roku) oraz sklasyfikowano według klasy czynnościowej (NYHA/Ross I/II lub III/IV). Sakubitryl/walsartan stosowano w dawce 2,3 mg/kg dwa razy na dobę u niemowląt oraz 3,1 mg/kg dwa razy na dobę u starszych dzieci,

natomiast enalapryl podawano w dawce 0,15 mg/kg dwa razy na dobę w najmłodszej grupie wiekowej oraz 0,2 mg/kg dwa razy na dobę w pozostałych grupach. Badanie obejmowało pacjentów z kardiomiopatiami oraz CHD, z wyłączeniem chorych z jednokomorową fizjologią serca, RCM, kardiomiopatią przerostową (HCM) oraz z systemową prawą komorą. [4]

Zgoda Agencji Żywności i Leków Stanów Zjednoczonych (FDA) została przyznana po analizie, która wykazała 44% redukcję stężenia N-końcowego fragmentu propetydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) w grupie leczonej sakubitrylem/walsartanem. Redukcja ta była większa niż obserwowana w grupie enalaprylu (33%) oraz przewyższała wyniki uzyskane w badaniu PARADIGM-HF. Po zakończeniu badania nie wykazano wyższości sakubitrylu/walsartanu nad enalaprylem, jednak w obu grupach terapeutycznych odnotowano istotną poprawę klasy niewydolności serca, wyników zgłaszanych przez pacjentów oraz stężeń NT-proBNP. [1]

Retrospektywna, jednoośrodkowa analiza obejmująca 23 pacjentów pediatrycznych z kardiomiopatią rozstrzeniową (DCM) i skurczową dysfunkcją lewej komory, leczonych sakubitrylem/walsartanem, dostarczyła praktycznych informacji dotyczących stosowania tego leku w populacji dziecięcej. [5] Leczenie rozpoczynano u pacjentów w wieku powyżej 1 miesiąca, z LVEF <55%, u których nie uzyskano poprawy po 12 miesiącach standardowej terapii niewydolności serca. Ze względu na doniesienia o nietolerancji leku związanej z hipotonią, sakubitryl/walsartan inicjowano w dawce 0,2 mg/kg dwa razy na dobę, zwiększając ją o 0,1 mg/kg co 3 dni, co stanowiło dawki istotnie niższe niż stosowane w badaniu PANORAMA-HF. Przy utrzymującym się ciśnieniu tętniczym >70/50 mmHg dawkę zwiększano stopniowo, w miarę tolerancji, do docelowych dawek zależnych od wieku, określonych w badaniu PANORAMA-HF. Średnia dawka podtrzymująca wyniosła $1,84 \pm 0,82$ mg/kg/dobę. Pomimo tolerowania dawek stanowiących mniej niż połowę zalecanej dawki docelowej, u większości pacjentów obserwowano poprawę kliniczną po 3 miesiącach leczenia, utrzymującą się po 6 miesiącach. Średnia LVEF wzrosła z 38% do 52%, wymiar lewej komory zmniejszył się z 4,6 do 4,5 cm, a logarytmicznie przekształcone stężenie NT-proBNP w surowicy obniżyło się o 5,38 po 6 miesiącach terapii. Wszyscy pacjenci (n = 11) z wyjściową LVEF <40% oraz 10 z 12 (83%) pacjentów z LVEF >40% wykazali co najmniej 10% poprawę LVEF po 6 miesiącach obserwacji. Co istotne, nie odnotowano działań niepożądanych ani nie przedstawiono danych dotyczących wpływu sakubitrylu/walsartanu na stężenia elektrolitów lub szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej. [1]

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2i)

Dotychczas nie przeprowadzono prospektywnych badań klinicznych oceniających stosowanie inhibitorów SGLT2 (SGLT2i) u dzieci z niewydolnością serca. Niemniej jednak empagliflozyna i dapagliflozyna uzyskały zgodę FDA na leczenie cukrzycy typu 2 u dzieci w wieku ≥ 10 lat. [6, 7] W największej opublikowanej analizie retrospektywnej dotyczącej stosowania SGLT2i w pediatrycznej niewydolności serca zastosowano dawki w zakresie 0,1-0,2 mg/kg raz na dobę (maksymalnie 10 mg) u 38 pacjentów z niewydolnością serca bez cukrzycy. [8] Mediana wieku w badanej grupie wynosiła 12,2 roku (60,5% pacjentów miało 5-17 lat, a 5,3% ≤ 1 roku). W porównaniu z wartościami wyjściowymi frakcja wyrzutowa (EF) wzrosła z 32% do 37%, liczba pacjentów z EF $>40\%$ zwiększyła się z 1 do 7 ($p = 0,04$), a stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP) zmniejszyło się z 222 do 166 pg/ml ($p = 0,04$). Należy podkreślić, że obserwowane korzyści mogły być częściowo związane z włączeniem leczenia w okresie zaostrzenia niewydolności serca. Nie stwierdzono istotnych zmian parametrów życiowych, stężeń elektrolitów w surowicy, szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej ani stosowania innych leków towarzyszących. U czterech pacjentów wystąpiło ostre uszkodzenie nerek, a u sześciu odnotowano objawowe zakażenia układu moczowego. [1]

Model farmakokinetyczny opracowany dla dzieci z cukrzycą sugeruje, że dawka stosowana u dorosłych (10 mg) jest odpowiednia dla dzieci w wieku 13-18 lat, natomiast 5 mg dla pacjentów w wieku 6-12 lat. [9] Najczęściej obserwowane działania niepożądane w populacji pediatrycznej obejmowały zakażenia układu moczowego, bóle głowy, zapalenie gardła, wymioty oraz hiperglikemię. Istnieje również rzadkie ryzyko kwasicy ketonowej, związane ze zwiększoną lipolizą w stanach głodzenia lub choroby. Co istotne, brak jest danych dotyczących wpływu hamowania zwrotnego wchłaniania glukozy na rozwój neurologiczny niemowląt i małych dzieci. [1]

Iwabradyna

Zgoda FDA na stosowanie iwabradyny u dzieci z DCM i objawową niewydolnością serca została wydana po przeprowadzeniu pojedynczego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania kontrolowanego placebo. [10] Badanie wykazało, że 70% uczestników pediatrycznych osiągnęło główny cel, czyli 20% redukcję częstości akcji serca w porównaniu z wartościami wyjściowymi, bez wystąpienia bradykardii lub objawów z nią związanych. Pomimo braku istotnego wpływu na tradycyjne wskaźniki niewydolności serca, takie jak NT-proBNP czy jakość życia lek otrzymał

aprobate. Wyniki te zostały dodatkowo potwierdzone przez badanie rejestrowe obejmujące wiele ośrodków, które wykazało, że wyższa częstość akcji serca była niezależnie związana ze zwiększoną śmiertelnością oraz ze zwiększonym ryzykiem złożonego punktu końcowego śmierci lub przeszczepu serca u dzieci z niewydolnością serca. [1]

Przyszłość w leczeniu farmakologicznym niewydolności serca u dzieci

Obecnie prowadzone są liczne obiecujące badania kliniczne dotyczące leków w populacji pediatrycznej, które uwzględniają testy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne u dzieci w różnym wieku, i które dostarczają istotnych danych dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności terapii w tej grupie wiekowej.

Stymulator rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej

W warunkach fizjologicznych tlenek azotu (NO) wiąże się z rozpuszczalną cykliczną guanylanową, enzymem katalizującym syntezę wewnątrzkomórkowego cyklicznego guanozynomonofosforanu, drugiego przekaźnika, który odgrywa rolę w regulacji napięcia naczyń, kurczliwości serca oraz remodelingu serca. Niewydolność serca wiąże się ze zmniejszoną syntezą NO. [11] Vericiguat bezpośrednio stymuluje rozpuszczalną cykliczną guanylanową oraz wzmacnia działanie endogennego NO, prowadząc do rozluźnienia mięśni gładkich i rozszerzenia naczyń.

U dorosłych pacjentów z obniżoną EF, którzy przeszli ostre zaostrzenie niewydolności serca, dodanie vericiguatu do standardowej terapii zgodnej z wytycznymi skutkowało zmniejszeniem liczby hospitalizacji z powodu HF (27,4% vs 29,6%) oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (16,4% vs 17,5%) w porównaniu z grupą placebo. Lek wykazuje umiarkowaną opłacalność ekonomiczną. [1]

Badanie VALOR obecnie rekrutuje uczestników w wieku od 29 dni do 17 lat w celu oceny farmakokinetyki, farmakodynamiki, bezpieczeństwa oraz skuteczności vericiguatu w populacji pediatrycznej. Planowana liczba uczestników wynosi 342, a głównym punktem końcowym jest zmiana stężenia NT-proBNP po 16 tygodniach. Do wtórnych punktów końcowych zaliczono czas do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (zgon sercowo-naczyniowy, hospitalizacja lub pogorszenie niewydolności serca) oraz zmianę logarytmicznie przekształconego NT-proBNP po 52 tygodniach. [1]

Inhibitory miozyny sercowej

HCM wiąże się z wysokim obciążeniem chorobowością i śmiertelnością zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Historycznie, u pacjentów z objawową, obturacyjną HCM stosowano beta-blokery lub blokery kanałów wapniowych, których skuteczność była niepewna, a tolerancja zmienna, albo procedury inwazyjne, takie jak myektomia chirurgiczna lub alkoholowa ablacja przegrody, obarczone ryzykiem bloku serca i infekcji. [1]

Rozwój inhibitorów miozyny sercowej zrewolucjonizwał leczenie pacjentów z obturacyjną HCM, prowadząc do regresji przerostu przegrody, zmniejszenia obturacji oraz poprawy objawów niewydolności serca przy stosowaniu mavakamntenu [12, 13], a także poprawy szczytowego poboru tlenu przy stosowaniu afikamntenu. [14] Oba leki są obecnie badane u młodzieży z obturacyjną HCM.

Obecnie prowadzone są badania SCOUT-HCM dotyczące mavakamntenu i badanie CEDAR-HCM dotyczące afikamntenu. Głównym punktem końcowym obu badań jest zmniejszenie gradientu odpływu lewej komory ocenianego echokardiograficznie podczas manewru Valsalvy. [1]

Inhibitory MEK

RASopatie stanowią grupę zespołów chorobowych spowodowanych wariantami genów kodujących elementy szlaku sygnałowego RAS-kinazy aktywowanej mitogenami (MAPK), który jest kluczowym regulatorem przeżycia komórek, ich różnicowania oraz proliferacji. W RASopatiach zazwyczaj obserwuje się nasilone przekazywanie sygnału MAPK, wynikające z wariantów typu gain-of-function lub loss-of-function. Warianty te funkcjonalnie konwergują w kierunku nadmiernej aktywacji szlaku, prowadząc do rozwoju różnych postaci choroby. [15]

Zespoły te charakteryzują się nakładającymi się, choć odrębnymi obrazami klinicznymi i mają wspólne główne cechy, takie jak CHD, HCM oraz dysplazja układu limfatycznego. W tym kontekście obiecującą strategią terapeutyczną jest ponowne wykorzystanie inhibitorów MEK (MEKi), pierwotnie opracowanych do leczenia nowotworów, w celu oddziaływania na ewolutywne aspekty tych zaburzeń. [15]

Badania *in vitro* oraz modele zwierzęce RASopatii, zaprojektowane w celu oceny skuteczności MEKi, wykazały obiecujące wyniki w łagodzeniu różnych aspektów tych chorób. MEKi PD0325901 wykazał skuteczność w leczeniu HCM oraz innych objawów zespołowych w różnych mysich modelach RASopatii. Ten sam MEKi doprowadził do funkcjonalnej normalizacji struktury sarkomerów oraz kinetyki

skurczu mięśnia sercowego w modelu in vitro kardiomiocytów pochodzących z linii iPSC RAF1S257L. [15]

Należy podkreślić, że zastosowanie inhibitorów szlaku Ras–MAPK w wskazaniach nienowotworowych nie zostało dotychczas zatwierdzone, a badania kliniczne są ograniczone, pomimo narastającej liczby doniesień w literaturze medycznej dotyczących leczenia off-label. [15]

Przykładowo, w 2019 roku Andelfinger i współpracownicy opisali wyniki pierwszego zastosowania trametynibu u dwojga dzieci w wieku 13 i 14 tygodni z HCM oraz zespołem Noonana spowodowanym wariantami genu RIT1. Po trzech miesiącach leczenia doustnego w dawce od 0,020 do 0,030 mg/kg/dobę u obu pacjentów zaobserwowano szybką i wyraźną poprawę kliniczną, z normalizacją stężenia NT-proBNP oraz regresją cech HCM. Efekty te utrzymywały się przez 17 miesięcy terapii, a u obojga pacjentów odnotowano poprawę wzrastania po rozpoczęciu leczenia. [15]

Śród wielu leków modulujących sygnalizację RAS/MAPK, MEKi wykazały najbardziej obiecujące wyniki w tym obszarze. Wśród doustnie dostępnych MEKi (tj. selumety nib, tramety nib, binimety nib, kobimety nib oraz mirdamety nib) to tramety nib jest najczęściej wybieranym lekiem w tych wskazaniach i tym, dla którego opublikowano najbardziej obszerne dane kliniczne. [15]

α -Glukozydaza w chorobie Pompego

Choroba Pompego jest autosomalnie recesywnym schorzeniem charakteryzującym się niedoborem lizosomalnej kwaśnej α -glukozydazy oraz gromadzeniem glikogenu w lizosomach, co prowadzi do postępującego uszkodzenia mięśnia sercowego, mięśni oddechowych, mięśni szkieletowych i gładkich, a także do upośledzenia funkcji neuronalnych. Wystąpienie kardiomiopatii przed 1. rokiem życia definiuje postać niemowlęcą choroby Pompego. Postępujący przerost mięśnia sercowego oraz zaburzenia rytmu serca prowadzą do zagrażających życiu powikłań u nieleczonych pacjentów z postacią niemowlęcą. [16]

Terapia enzymatyczna zastępcza stanowi podstawę wieloukładowego leczenia choroby Pompego. Poprawia ona przeżycie oraz funkcję serca w postaci niemowlęcej, a w postaci późnej poprawia lub stabilizuje dystans chodu oraz natężoną pojemność życiową płuc. Wykazano również jej skuteczność w normalizacji przerostu lewej komory oraz funkcji skurczowej serca, ocenianej za pomocą globalnego odkształcenia podłużnego (GLS) oraz EF. [16]

Leczenie farmakologiczne w ostrym zaostrzeniu niewydolności serca u dzieci

W sytuacji ostrej dekompensacji, zaktualizowane wytyczne zachowują zasadę natychmiastowej stabilizacji hemodynamicznej, jednocześnie doprecyzowując zalecenia dotyczące stosowania leków inotropowych i wazodylatorów. Milrinon i dobutamina pozostają podstawowymi lekami do krótkoterminowego wsparcia, podczas gdy levosimendan jest wprowadzany jako opcja ratunkowa w przypadkach opornych na standardową terapię. Długotrwałe stosowanie leków inotropowych bez wyraźnie określonej strategii „bridge-to-transplant” lub odzyskania funkcji serca jest odradzane z uwagi na ryzyko działań niepożądanych i postępującego uszkodzenia narządów. Dokument podkreśla również konieczność monitorowania inwazyjnego w ośrodkach wysokiego stopnia referencyjności z cykliczną oceną perfuzji i funkcji narządów. [2]

Niewydolność serca u dzieci z wrodzonymi wadami serca

CHD stanowią główną przyczynę niewydolności serca w populacji pediatrycznej. W przypadku pacjentów z CHD wytyczne wprowadzają istotną zmianę koncepcyjną. Mechanizmy niewydolności serca w tej grupie często różnią się zasadniczo, będąc wynikiem przeciążenia objętościowego, nadciśnienia płucnego lub morfologii prawej komory układu systemowego. Zalecane jest ukierunkowane, anatomicznie dostosowane leczenie, oparte na współpracy kardiologów dziecięcych i kardiochirurgów dziecięcych. Dokument promuje wczesne interwencje korekcyjne lub paliatywne, jeśli dysfunkcja komory pozostaje odwracalna. Wspiera także rozwój specjalistycznych programów leczenia wrodzonych niewydolności serca, zdolnych do zapewnienia indywidualizowanych strategii terapeutycznych obejmujących leczenie farmakologiczne, chirurgiczne oraz mechaniczne wsparcie krążenia. [2]

Stosowanie mechanicznego wspomaganie krążenia u pacjentów pediatrycznych

Mechaniczne wspomaganie krążenia stanowi jeden z obszarów, które zostały najbardziej rozszerzone w wytycznych ISHLT 2025. Przyjęto trzystopniową klasyfikację: most do przeszczepienia, most do odzyskania funkcji serca oraz terapia docelowa. Wskazania do stosowania trwałego wspomaganie komorowego muszą opierać się na obiektywnych kryteriach ciężkiej dysfunkcji serca, utrzymujących się objawach pomimo zoptymalizowanej terapii oraz postępującej niewydolności narządów. [2]

Postępy w stosowaniu VAD u dzieci należą do jednych z najbardziej znaczących zmian w leczeniu zaawansowanej niewydolności serca w tej populacji. W ciągu ostatnich 20 lat nastąpił wzrost liczby ośrodków oferujących VAD, rozszerzenie zakresu chorób serca, które można wspomagać za pomocą VAD, oraz poprawa profilu działań niepożądanych. Obecnie niemal jedna trzecia dzieci poddawanych przeszczepieniu serca w Stanach Zjednoczonych jest „mostkowana” do transplantacji przy użyciu urządzeń VAD. [17]

Urządzenia medyczne odgrywają istotną i rosnącą rolę w leczeniu chorób w różnych obszarach. Jednocześnie niosą ze sobą unikalne wyzwania związane z uzyskaniem zgody i regulacją w porównaniu do leków farmaceutycznych. Nadal występuje wyraźna nierówność w zakresie dostępności urządzeń medycznych przeznaczonych dla dzieci w porównaniu z tymi dla dorosłych. [17]

W 2017 roku utworzono Advanced Therapies Improving Outcomes Network (ACTION) - sieć edukacyjną mającą na celu poprawę wyników leczenia pediatrycznej niewydolności serca, koncentrując się początkowo na opiece nad dziećmi z VAD. [17]

Wykorzystanie rejestru ACTION do spełniania wymagań regulacyjnych dla pediatrycznych VAD, rozszerzania oznakowania dla pacjentów pediatrycznych oraz wspierania badań klinicznych nad urządzeniami pediatrycznymi jest przykładem, jak sieci edukacyjne i dane pochodzące z codziennej praktyki klinicznej mogą zmniejszać bariery w rozwoju urządzeń medycznych dla dzieci, jednocześnie zapewniając bezpieczne i zweryfikowane terapie. [17]

Mechaniczne wspomaganie krążenia u dzieci z wykorzystaniem Berlin Heart EXCOR

Przeznaczone dla dzieci urządzenie wspomagające pracę komory Berlin Heart EXCOR (Berlin Heart, Berlin, Niemcy) jest jedynym urządzeniem wspomagającym pracę komory zatwierdzonym przez FDA głównie do stosowania u dzieci. [18] Pierwsza zgoda została wydana w ramach Humanitarian Device Exemption (HDE) w 2011 roku po badaniu HDE obejmującym 48 pacjentów, a następnie w 2017 roku uzyskano Pre-market Approval (PMA). Sieć ACTION dostarczyła dane wysokiej jakości od 72 pacjentów z rejestru, co nie tylko umożliwiło zakończenie badania po rejestracji, ale także doprowadziło do zmiany strategii antykoagulacyjnej dla urządzenia EXCOR, co ostatecznie zmniejszyło częstość udarów w tej kohorcie. [17]

Oznakowanie pediatryczne urządzenia wspomagającego pracę komory HeartMate 3

Istniejące opcje mechanicznego wspomagania serca u mniejszych pacjentów ograniczają się obecnie do parakorporealnych urządzeń VAD, które wymagają hospitalizacji do momentu usunięcia implantu. Natomiast u starszych dzieci i młodzieży urządzenia śródkorporealne mogą zapewniać lepszy profil bezpieczeństwa oraz umożliwiać wypis ze szpitala. HeartMate 3 jest urządzeniem śródkorporealnym, które otrzymało Pre-market Approval (PMA) w 2017 roku dla dorosłych pacjentów oczekujących na przeszczepienie serca. Choć zaprojektowane dla dorosłych, urządzenie to było stosowane u odpowiednio dużych dzieci w trybie off-label, ze względu na potencjalne korzyści w porównaniu z VAD parakorporealnymi. Stosowanie off-label HeartMate 3 nie było idealne, jednak rynek pediatryczny był zbyt mały, aby przeprowadzenie standardowego badania klinicznego u dzieci było wykonalne. [17]

W celu wspierania lekarzy w zapewnieniu optymalnej opieki dzieciom wspomaganym VAD, sieć ACTION rozpoczęła w 2017 roku gromadzenie danych dotyczących stosowania off-label HeartMate 3. Kierownictwo ACTION podjęło szereg rozmów z FDA oraz producentem HeartMate 3 (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA), w celu poparcia badania klinicznego umożliwiającego oznakowanie pediatryczne tego urządzenia. Ostatecznie Abbott i ACTION zaprojektowali badanie wykorzystujące dane z rejestru ACTION, które wykazały doskonałe wyniki stosowania HeartMate 3 u dzieci. [19] Dane te posłużyły do uzyskania przez FDA zgody na oznakowanie pediatryczne HeartMate 3 w grudniu 2020 roku. [17]

Nowoczesne metody obrazowania

Postępy technologiczne w ciągu ostatniej dekady znacząco zmieniły podejście diagnostyczne. Echokardiografia stanowi podstawowe badanie obrazowe w określaniu fenotypu niewydolności serca. Coraz większe doświadczenie dotyczy zastosowania echokardiografii trójwymiarowej, analizy odkształcenia mięśnia sercowego (strain) oraz obrazowania metodą dopplera tkankowego (TDI) w ocenie funkcji serca u pacjentów pediatrycznych. GLS jest obecnie zalecane do wczesnego wykrywania subtelnej dysfunkcji skurczowej. [2]

Rezonans magnetyczny serca (CMR) może być stosowany u pacjentów z niewydolnością serca w celu oceny obecności włóknienia, obrzęku lub zapalenia mięśnia sercowego, określenia fenotypu kardiomiopatii (kardiomiopatia arytmogenna, niescalenie mięśnia lewej komory, sarkoidoza lub amyloidoza), a także do oceny

wielkości i funkcji lewej komory w przypadkach, gdy obrazy echokardiograficzne są niewystarczające lub ograniczone. Ponadto rośnie doświadczenie w wykorzystaniu CMR u dzieci i dorosłych z fizjologią pojedynczej komory, gdzie badanie to może być przydatne w ocenie funkcji serca. [2]

Angiografia tomografii komputerowej serca może być pomocna w dokładnym określeniu pochodzenia i anatomii tętnic wieńcowych w przypadkach niejednoznacznego badania echokardiograficznego, szczególnie u niemowląt zgłaszających się z niewydolnością serca i DCM. [2]

Wykorzystanie danych genetycznych i molekularnych w ścieżce diagnostycznej

Badania genetyczne u pacjentów pediatrycznych z kardiomiopatią stanowią dynamicznie rozwijającą się dziedzinę, a zalecenia w wytycznych ISHLT 2025 zostały zaktualizowane w celu odzwierciedlenia najnowszych danych. Diagnostyka genetyczna może obejmować badania panelowe ukierunkowane, panele szerokie (kompleksowe), sekwencjonowanie eksomu i/lub sekwencjonowanie całego genomu. Testy genetyczne umożliwiają ustalenie rozpoznania molekularnego, co może wspierać postępowanie kliniczne oraz ocenę rokowania. [2]

Ponadto, w przypadku identyfikacji wariantu patogennego lub prawdopodobnie patogennego, możliwe jest zaproponowanie kaskadowych badań genetycznych u krewnych pierwszego stopnia w celu identyfikacji osób będących nosicielami wariantu i obciążonych ryzykiem rozwoju choroby. Istnieją szczególne sytuacje kliniczne, w których sekwencjonowanie eksomu lub genomu może stanowić najbardziej odpowiedni pierwszy etap diagnostyczny. Sekwencjonowanie mitochondrialne jest odrębnym badaniem, które należy rozważyć w przypadkach wysokiego podejrzenia choroby mitochondrialnej. [2]

Podkreśla się kliniczne znaczenie identyfikacji patogennych wariantów w genach takich jak MYH7, TNNT2 czy LMNA, ze względu na ich wartość w przewidywaniu progresji choroby, dostosowywaniu strategii monitorowania oraz podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Podejście genetyczne wzmacnia także stratyfikację ryzyka wśród krewnych i wspiera ramy medycyny precyzyjnej, które wykraczają poza indywidualnego pacjenta. [2]

Fenotypy kardiomiopatii obejmują: DCM, HCM, RCM, kardiomiopatię arytmogenną (ACM) oraz kardiomiopatię z niescalenia mięśnia lewej komory (LVNC). Patogenne warianty w genach kodujących białka sarkomerowe, cytoskieletowe lub desmosomalne są częstymi przyczynami autosomalnie dominującej kardiomiopatii

u dorosłych, które mogą także ujawniać się w dzieciństwie. Jednakże, przyczyny zespołowe, metaboliczne i neuromięśniowe stanowią dodatkowe etiologie kardiomiopatii w populacji pediatrycznej. [20]

Klasyfikacja wariantów genetycznych

Dzięki rozwojowi technologii sekwencjonowania nowej generacji możliwe jest sekwencjonowanie całego ludzkiego genomu obejmującego około 20 000 genów w jednym przebiegu. Jednak wraz z rosnącą liczbą sekwencjonowanych osób zakres normalnej zmienności genetycznej znacznie się poszerzył - przeciętna osoba nosi około 24 000 wariantów w obrębie kodujących białka regionów genomu. [20] Obecny złotym standardem interpretacji wariantów jest system opracowany przez American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) oraz Association for Molecular Pathology (AMP), który klasyfikuje warianty do pięciu grup: patogeniczne, prawdopodobnie patogeniczne, warianty o niepewnej istotności (VUS), prawdopodobnie łagodne oraz łagodne. [21] Zgodnie z tymi wytycznymi jedynie warianty patogeniczne i prawdopodobnie patogeniczne mogą być wykorzystywane w diagnostyce predykcyjnej i podejmowaniu decyzji klinicznych. [20]

Podłoże genetyczne kardiomiopatii u dzieci

Wiedza dotycząca podłoża genetycznego kardiomiopatii u dzieci rozwijała się wolniej niż w populacji dorosłych, częściowo ze względu na względną rzadkość występowania tych chorób u dzieci oraz fakt, że geny i mechanizmy prowadzące do kardiomiopatii u niemowląt i dzieci mogą różnić się od obserwowanych u dorosłych. [20]

Badania wykazały obecność patogenicznych wariantów genetycznych nawet u 40% wszystkich przypadków kardiomiopatii pediatrycznych, przy czym najczęstszą przyczyną są nieprawidłowości w genach kodujących białka sarkomerowe. Sarkomery stanowią podstawowe jednostki skurczu i rozkurczu mięśnia sercowego, a patogeniczne warianty w genach kodujących te białka mogą prowadzić do zaburzeń strukturalnych, upośledzenia czynności serca oraz w konsekwencji do niewydolności serca. Inne warianty genetyczne związane z kardiomiopatią pediatryczną mogą dotyczyć genów wpływających na kanały jonowe, funkcję mitochondrialną oraz białka strukturalne cytoszkieletu lub desmosomów. Zaburzenia w tych genach mogą prowadzić do dysfunkcji procesów elektrycznych i metabolicznych serca, skutkując zaburzeniami rytmu oraz upośledzoną produkcją energii. [20]

W badaniu przeprowadzonym przez Vasilescu i wsp. wykorzystano ogólnokrajową kohortę z Finlandii w celu analizy genetycznych przyczyn ciężkiej kardiomiopatii o wczesnym początku, obserwowanej na przestrzeni 11 lat. Do badania włączono wszystkie dzieci w wieku ≤ 15 lat wymagające leczenia inotropowego lub kwalifikowane do przeszczepienia serca. Choć liczebność kohorty była ograniczona ($n=66$), badanie to poszerzyło spektrum genów związanych z kardiomiopatią poprzez identyfikację wariantów sprawczych w genach wcześniej kojarzonych głównie z arytmiami (CALM1), genach związanych z rozwojem serca oraz genach (PPA2, NRAP), które mogą stanowić czynniki predysponujące do rozwoju kardiomiopatii w połączeniu z czynnikami środowiskowymi, takimi jak zakażenie wirusowe. [22]

Wspólne podłoże genetyczne kardiomiopatii oraz miopatii szkieletowych

Najnowsze dane wskazują, że choroby mięśnia sercowego oraz miopatie mięśni szkieletowych mają wspólne podłoże genetyczne i przebiegają według podobnych „końcowych wspólnych szlaków patofizjologicznych”, zgodnie z koncepcją pierwotnie zaproponowaną przez Towbina i wsp. [20]

Mutacje w genach kodujących białka sarkomerowe, cytoszkieletowe, strefy Z oraz sarkolemy odgrywają kluczową rolę w rozwoju nakładających się fenotypów klinicznych, określanych jako kardiomiopatie mięśniowo-szkieletowe (cardioskeletal myopathies), obserwowanych zarówno u ludzi, jak i w modelach zwierzęcych. [23]

Warianty chorobotwórcze identyfikowane są jedynie u około 30–50% pacjentów, co sugeruje, że nasza wiedza dotycząca patogenetyki tych schorzeń pozostaje niepełna. Niewyjaśnione pozostaje również, w jakim stopniu na progresję choroby wpływa współlistnienie wielu mutacji oraz czynników modyfikujących, takich jak inne warianty genetyczne, czynniki środowiskowe czy stosowane terapie. [20]

Utrata prawidłowo funkcjonujących mitochondriów stanowi wspólną cechę patologiczną zarówno kardiomiopatii, jak i miopatii mięśni szkieletowych, reprezentując wspólny mechanizm patogenetyczny prowadzący do zmniejszonej produkcji energii, zwiększonego stresu oksydacyjnego oraz aktywacji apoptozy, co w konsekwencji skutkuje postępującą dysfunkcją i degeneracją mięśnia sercowego lub szkieletowego. W związku z tym przywrócenie liczby i funkcji mitochondriów może stanowić skuteczną strategię terapeutyczną w leczeniu chorób mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych. [20]

Zajęcie serca w pierwotnych miopatiach szkieletowych u dzieci

Pierwotne miopatie mięśni szkieletowych przebiegające z hipotonią i osłabieniem siły mięśniowej w populacji pediatrycznej często obejmują również inne narządy lub tkanki i mogą prowadzić do znacznej chorobowości oraz śmiertelności. [20]

W elektrokardiogramach tych pacjentów mogą występować cechy przerostu lewej komory oraz, w późniejszym okresie, rozwój DCM. Jednym z podtypów choroby są miopatie spowodowane mutacjami w genie desminy, swoistego dla mięśni białka filamentów pośrednich, zlokalizowanego na obwodzie linii Z, gdzie łączy miofibryle między sobą oraz z innymi strukturami wewnątrzkomórkowymi, w tym z sarkolemą, mitochondriami i jądrem komórkowym. Do tej pory zidentyfikowano liczne mutacje desminy u pacjentów z miopatią i/lub kardiomiopatią. [20]

Innym kluczowym białkiem cytoszkieletowym związanym z rozwojem DCM jest lamina A/C (LMNA), białko otoczki jądrowej. Mutacje w genie LMNA zostały pierwotnie opisane jako przyczyna autosomalnie dominującej dystrofii mięśniowej Emery'ego–Dreifussa, której obraz kliniczny jest niemal identyczny z postacią sprzężoną z chromosomem X, wywołaną mutacjami w genie emeriny. Mutacje LMNA są częste u pacjentów z DCM współistniejącą z miopatią szkieletową. Zarówno mutacje LMNA, jak i emeriny prowadzą początkowo do choroby układu bódźoprzewodzącego, z późniejszym rozwojem DCM. Mechanizmy odpowiedzialne za powstawanie zaburzeń przewodzenia w wyniku dysfunkcji białek blaszki jądrowej pozostają jednak nie w pełni poznane. [20]

Obecnie coraz częściej uznaje się, że zajęcie serca jest powszechne w większości, jeśli nie we wszystkich, miopatiach szkieletowych. Obserwacje te wspierają pierwotną hipotezę, że białka cytoszkieletu odgrywają kluczową rolę w zapewnieniu integralności strukturalnej sarkolemy, a ich mutacje prowadzą do jej destabilizacji oraz zaburzeń połączeń pomiędzy sarkolemą a sarkomerem. [20]

Rola czynników genetycznych i immunologicznych w patogenezie ostrego zapalenia mięśnia sercowego

Powszechność czynników narażenia przy jednoczesnej różnorodności obrazu klinicznego ostrego zapalenia mięśnia sercowego wskazuje na istotną rolę czynników genetycznych modulujących rozwój choroby oraz jej przebieg. [20]

Początkowo zakładano, że różnice genetyczne w odpowiedzi immunologicznej w dużej mierze odpowiadają za zmienność prezentacji klinicznej. Koncepcja ta jest spójna z obserwacją, że zapalenie mięśnia sercowego występuje w pierwotnych

niedoborach odporności, chorobach autoimmunologicznych oraz autozapalnych. Polimorfizmy głównego układu zgodności tkankowej (MHC) mogą przewidywać podatność na choroby autoimmunologiczne, a tym samym mogą mieć znaczenie w predyspozycji do zapalenia mięśnia sercowego. W kilku badaniach analizujących grupy pacjentów z idiopatyczną DCM, z których część przypadków mogła stanowić następstwo infekcyjnego lub autoimmunologicznego zapalenia mięśnia sercowego, wykazano związek z antygenami klasy II MHC, szczególnie HLA-DR4. Zależności te nie zostały jednak jednoznacznie potwierdzone we wszystkich badaniach. [20]

Ze względu na kluczową rolę receptorów Toll-podobnych w odpowiedzi wrodzonej na zakażenia wirusowe, Gorbea i wsp. przeanalizowali 57 pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego wywołanym enterowirusem, badając obecność wariantów w genie TLR3. W grupie chorych z zapaleniem mięśnia sercowego u jednego pacjenta zidentyfikowano rzadki wariant o dominująco negatywnym działaniu. [24] Ponadto badania eksperymentalne wykazały, że myszy pozbawione funkcjonalnego TLR3 oraz interferonu β (IFN- β) wykazują zwiększoną podatność na zakażenie wirusem Coxsackie oraz na wirusowo indukowane uszkodzenie mięśnia sercowego. [20]

Warianty genów związanych z kardiomiopatią u pacjentów z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego

Belkaya i wsp. wykorzystali sekwencjonowanie całego eksomu do analizy wariantów genetycznych u dzieci z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego. Wykazano istotne wzbogacenie wariantów biallelicznych - lecz nie monoallelicznych - w genach związanych z kardiomiopatią u pacjentów z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego w porównaniu z grupą kontrolną. Około 17% dzieci z zapaleniem mięśnia sercowego było nosicielami rzadkich biallelicznych wariantów homozygotycznych lub złożonych heterozygotycznych w genach kardiomiopatii. Patogenne warianty w tych genach są zazwyczaj związane z autosomalnie dominującymi postaciami kardiomiopatii uwarunkowanych genetycznie, jednak w tej kohorcie pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego rzadkie warianty wydawały się działać zgodnie z mechanizmem autosomalnie recesywnym. [25]

Dane te podważają tradycyjny pogląd, zgodnie z którym zapalenie mięśnia sercowego oraz uwarunkowana genetycznie kardiomiopatia stanowią odrębne jednostki chorobowe. [20]

W badaniu Loty i wsp. warianty genetyczne były częściej identyfikowane u pacjentów z niższą EF, a w tej grupie obserwowano trend w kierunku wyższej śmiertelności całkowitej. [26] Z kolei inne badanie obejmujące pediatrycznych pacjentów

z potwierdzonym biopsją zapaleniem mięśnia sercowego wykazało, że chorzy będący nosicielami heterozygotycznych patogennych lub prawdopodobnie patogennych wariantów byli młodszy, częściej prezentowali fenotyp DCM oraz mieli gorsze przeżycie wolne od konieczności mechanicznego wspomagania krążenia, przeszczepienia serca lub zgonu. [27] Jednocześnie inne prace nie wykazały różnic w rokowaniu pomiędzy osobami dodatnimi i ujemnymi pod względem obecności wariantów genów kardiomiopatii. [20]

Mechanizmy leżące u podłoża tej zależności pozostają niejasne. Jednym z możliwych wyjaśnień jest hipoteza dwóch uderzeń, zgodnie z którą pacjenci będący nosicielami wariantów związanych z kardiomiopatią mają genetyczną predyspozycję do dysfunkcji mięśnia sercowego oraz mniejszą rezerwę czynnościową, co zwiększa ich podatność na drugi czynnik uszkodzający, taki jak zakażenie wirusowe. W takim modelu czynnik środowiskowy ujawnia fenotyp kardiomiopatii. Mechanizm ten może być analogiczny do innych nabytych postaci kardiomiopatii, takich jak kardiomiopatia okołoporodowa, kardiomiopatia indukowana chemioterapią czy związana z chorobami układowymi o podłożu immunologicznym, które wykazują podobne predyspozycje genetyczne jak DCM. [20]

Alternatywnie, warianty genetyczne mogą prowadzić do osłabienia integralności kardiomiocytów, zwiększając podatność na zakażenie wirusowe, ułatwiając replikację wirusa lub sprzyjając jego uwalnianiu i szerzeniu się. [20] Badania na modelach zwierzęcych dostarczają dowodów, że białka związane z kardiomiopatią są bezpośrednio zaangażowane w procesy replikacji i uwalniania wirusów. [28] Wykazano, że proteazy enterowirusów rozszczepiają strukturalne białka kardiomiocytów, takie jak dystrofina i dysferlina, a indukcja form dystrofiny opornych na proteolizę prowadzi do odporności na zapalenie mięśnia sercowego u myszy. Ponadto myszy pozbawione dystrofiny zakażone wirusem Coxsackie wykazują nasilone uszkodzenie sarkolemy, zwiększone uwalnianie wirusa oraz cięższy przebieg kardiomiopatii w porównaniu z myszami typu dzikiego. [20]

Znaczenie wariantów genów desmosomalnych w przebiegu i rokowaniu zapalenia mięśnia sercowego

Opisywano przypadki zapalenia mięśnia sercowego oraz jego nawrotów u pacjentów z mutacjami w genach desmosomalnych, u których nie rozwinęły się jeszcze jawne cechy patologiczne ACM. Identyfikacja tych chorych ma istotne znaczenie kliniczne, ponieważ wykazano, że pacjenci z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego i obecnością wariantu genu desmosomalnego są obciążeni wyższym ryzykiem

cięższego przebiegu choroby, w szczególności nawrotów zapalenia mięśnia sercowego oraz zaburzeń rytmu serca. [20]

W serii przypadków obejmującej 16 pacjentów z klinicznie rozpoznany zapaleniem mięśnia sercowego, przebiegającym z utrwalonymi komorowymi zaburzeniami rytmu lub nieprawidłowościami prawej komory, częstość wykrycia patogennych lub prawdopodobnie patogennych wariantów genetycznych wyniosła 56%, przy czym najczęściej dotyczyły one genów związanych z ACM. [29]

Heterogenność obrazu klinicznego zapalenia mięśnia sercowego jest prawdopodobnie konsekwencją złożonych interakcji pomiędzy licznymi czynnikami środowiskowymi i genetycznymi, a także dodatkowymi, dotychczas nie w pełni scharakteryzowanymi wariantami genetycznymi predysponującymi do rozwoju tej choroby. [20]

Oligogeniczność i zmienność ekspresji klinicznej w kardiomiopatiach wieku dziecięcego

Z klinicznego punktu widzenia diagnostyka genetyczna koncentruje się przede wszystkim na identyfikacji chorobotwórczych wariantów o wysokiej penetracji. Jak wcześniej podkreślono, tego typu ocena diagnostyczna ma kluczowe znaczenie dla różnicowania przyczyn choroby, które w coraz większym stopniu determinują postępowanie terapeutyczne, oraz dla stratyfikacji ryzyka wśród członków rodziny. Należy jednak zauważyć, że część chorób genetycznych w populacji dzieci z kardiomiopatią ma prawdopodobnie charakter oligogeniczny lub wielogenowy, w którym podatność na chorobę wynika z kombinacji rzadkich lub częstych wariantów w wielu genach wpływających na funkcję mięśnia sercowego. [20]

Istotne jest również, że nawet u dzieci z kardiomiopatią, u których zidentyfikowano dziedziczny wariant patogenny, obraz kliniczny oraz przebieg choroby mogą istotnie różnić się od obserwowanego u innych członków rodziny. Chociaż zmienność wewnątrzrodzinna w zakresie wieku zachorowania oraz ciężkości przebiegu choroby jest dobrze udokumentowana, mechanizmy leżące u jej podłoża pozostają słabo poznane. [20]

Mniejsze badania oraz opisy przypadków wykazały obecność wielu patogennych wariantów w dobrze scharakteryzowanych genach kardiomiopatii u dzieci, jednak w największym dotychczasowym badaniu jednoczesna obecność wielu wariantów w tych genach nie osiągnęła istotności statystycznej. Prawdopodobne jest, że istotną rolę w modyfikowaniu wieku wystąpienia choroby odgrywają allele podatności w genach, które nie zostały jeszcze zidentyfikowane. Hipotezowane interakcje gen-gen są koncepcyjnie zbliżone do modelu dziedziczenia oligogenicznego lub

interakcji gen–środowisko, które wpływają na wiek zachorowania oraz fenotyp kliniczny. [20]

Rola wariantów o niepewnej istotności w kardiomiopatii u dzieci

Analizy genetyczne koncentrują się głównie na wariantach patogennych, podczas gdy rola wariantów o niepewnej istotności (VUS) pozostaje w dużej mierze nieznaną. Wiele badań sugeruje, że VUS mogą również pełnić funkcję istotnych modyfikatorów choroby, wpływając na ciężkość niewydolności serca i przebieg kliniczny. [20]

Dotychczasowe badania wykazały, że zwiększone obciążenie genetyczne obejmujące zarówno warianty patogenne, jak i VUS wiąże się z gorszymi wynikami klinicznymi w pediatrycznej kardiomiopatii. Niemniej jednak prawdziwe znaczenie kliniczne wariantów VUS w tej populacji pozostaje nieustalone, mimo ich powszechności. [20]

Predykcja patogenności wariantów genetycznych przy użyciu metod in silico i uczenia maszynowego

W ostatnich latach rośnie zainteresowanie wykorzystaniem predykcji in silico do rozstrzygania VUS. Predykcje in silico polegają na zastosowaniu modeli komputerowych, wytrenowanych na wariantach o znanej istotności, w celu przewidywania efektu funkcjonalnego wariantu genetycznego na strukturę i funkcję białka, co pozwala określić, czy VUS jest prawdopodobnie patogenny (chorobotwórczy) czy łagodny (niechorobotwórczy). [20] Ostatnie osiągnięcia w algorytmach uczenia maszynowego poprawiły dokładność przewidywania potencjalnie szkodliwych wariantów w genach związanych z kardiomiopatią. [30–33]

Do dyspozycji jest wiele różnych narzędzi predykcji in silico, z których każde wykorzystuje odmienny algorytm i zestaw kryteriów do dokonywania prognoz. Popularne narzędzia, takie jak SIFT, PolyPhen-2 i CADD, pozwalają uzyskać wynik stosowany do klasyfikacji i interpretacji wariantów zgodnie z wytycznymi American College of Medical Genetics z 2015 roku. [20]

Najnowsze osiągnięcia zainspirowały powstanie narzędzi opartych na głębokim uczeniu i sztucznej inteligencji, takich jak AlphaMissense i PrimateAI, które przewidują patogenność wariantów. Wykazano, że poprawiają one ogólną klasyfikację wariantów patogennych i obejmują szerszy zakres wariantów. [20]

Dokładność predykcji *in silico* może zależeć od wielu czynników, w tym jakości danych wejściowych, użytego algorytmu i kryteriów oraz poziomu walidacji i testowania narzędzia. Badania porównawcze wykazały, że modele *in silico* nie działają uniwersalnie, a ich skuteczność może się różnić w zależności od kontekstu. [20]

Innowacyjne terapie genowe w leczeniu kardiomiopatii u dzieci

Obecnie weryfikowanych jest wiele nowatorskich podejść genetycznych w leczeniu kardiomiopatii. Przykładem jest niedawne badanie kliniczne HELIOS-B, które wykazało, że nowatorska terapia RNA interference, vutrisiran, hamująca produkcję transtyretyny, poprawiła wyniki kliniczne u pacjentów z kardiomiopatią amyloidową transtyretynową. Terapia ta działa poprzez wiązanie i blokowanie mRNA, co prowadzi do redukcji patogennego białka transtyretyny. U pacjentów leczonych vutrisiranem ryzyko zgonu i nawrotowych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawały serca czy udary, zmniejszyło się o 28%. [34]

Terapia genowa jest obiecująca i daje nadzieję na rzadkie, ciężkie choroby, takie jak choroba Danona i Dystrofia mięśniowa Duchenne'a. Choroba Danona jest rzadką, sprzężoną z chromosomem X, dominującą chorobą spowodowaną mutacją w genie LAMP-2B, prowadzącą do zaburzeń autofagii i zwiększonego ryzyka kardiomiopatii oraz śmiertelności u mężczyzn w 2.–3. dekadzie życia. Rzadziej mogą być dotknięte kobiety. Zakończono rekrutację do badania fazy 2, w którym funkcjonalny gen LAMP-2 wprowadzany jest za pomocą wirusowego wektora; głównym punktem końcowym jest ekspresja genu i zmiana stężenia troponiny w surowicy. [1]

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a to postępująca choroba mięśniowa występująca u 1 na 3,500–5,000 urodzeń. Jest spowodowana mutacją w genie DMD, prowadzącą do braku białka dystrofiny, co skutkuje degeneracją włókien mięśniowych i ich zastępowaniem tkanką włóknistą lub tłuszczową, a w konsekwencji ciężką słabością mięśni i przedwczesną śmiercią w 2.–3. dekadzie życia. FDA przyznała przyspieszoną aprobatę dla terapii genowej Delandistrogene moxeparvec (Elevidys) po dwóch małych badaniach u chłopców >4 r.ż., wykazujących poprawę w North Star Ambulatory Assessment i ekspresję mikro-dystrofiny w biopsji mięśniowej. Badanie EMBARK, fazy 3, porównujące Delandistrogene moxeparvec z placebo, wykazało brak różnic w wynikach North Star Ambulatory Assessment po 52 tygodniach obserwacji. Nie odnotowano zgonów, przerwania terapii ani istotnych działań niepożądanych zależnych od układu dopełniacza; 7 pacjentów (11,1%) doświadczyło 10 poważnych działań niepożądanych związanych z terapią, które były możliwe do opanowania. [1]

Innym przykładem terapii genowej w pediatrycznej kardiomiopatii są precyzyjne techniki edycji genów. Dostarczanie nukleaz CRISPR/Cas9 za pomocą wektorów wirusa adeno-związanego (AAV) w badaniach przedklinicznych wykazało możliwość przywrócenia ramki odczytu genu w celu produkcji skróconego, ale częściowo aktywnego białka. Podobnie jak w terapii genowej, edycja genów może wymagać tylko jednej dawki. Dzięki powinowactwu wybranych serotypów AAV do serca oczekuje się, że korekcja genetyczna będzie skuteczna kardiologicznie. [20]

Podsumowanie

Pomimo istotnego postępu w leczeniu niewydolności serca u dzieci, rozwój skutecznych i ugruntowanych naukowo strategii terapeutycznych napotyka na liczne ograniczenia. Wynikają one przede wszystkim z heterogenności etiologii niewydolności serca w populacji pediatrycznej oraz względnej rzadkości występowania tego schorzenia, co znacząco utrudnia prowadzenie badań klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej. Zróżnicowanie patofizjologiczne (w tym wrodzone wady serca, kardiomiopatie, choroby metaboliczne czy powikłania leczenia onkologicznego) ogranicza możliwość bezpośredniej ekstrapolacji wyników badań przeprowadzonych u dorosłych.

Do innych wyzwań należą złożoność kwestii etycznych związanych z udziałem dzieci w badaniach, trudności w definiowaniu istotnych klinicznie punktów końcowych dla populacji pediatrycznej, ograniczone bodźce komercyjne do prowadzenia kosztownych badań oraz bariery regulacyjne w przenoszeniu danych z badań dorosłych na rozszerzenie wskazań pediatrycznych. Czynniki te łącznie spowalniają rozwój dowodów naukowych, które mogłyby wspierać bezpieczne, skuteczne i odpowiednio oznakowane terapie niewydolności serca u dzieci.

W konsekwencji wiele aktualnych zaleceń terapeutycznych zostało opracowanych w drodze konsensusu ekspertów. Należy podkreślić, że znacząca część rekomendacji opiera się na dowodach klasy C, co odzwierciedla niedostatek randomizowanych badań klinicznych prowadzonych w populacji pediatrycznej. W niektórych obszarach deficyt danych jest na tyle istotny, iż sformułowanie jednoznacznych zaleceń nie jest obecnie możliwe. Identyfikacja tych luk badawczych powinna stanowić impuls do inicjowania dalszych, wysokiej jakości badań klinicznych, ukierunkowanych na specyfikę populacji dziecięcej.

Zgodnie z wytycznymi ISHLT z 2025 roku w HFrEF podstawę leczenia objawowej postaci choroby (HF Stage C), zgodnie z zaleceniami klasy I, stanowią diuretyki stosowane w celu kontroli objawów przewodnienia oraz ACEI jako

leczenie modyfikujące przebieg choroby. Antagoniści aldosteronu mogą być rozważani u dzieci z dysfunkcją systemowej lewej komory. Zgodnie z zaleceniami klasy IIa ACEI, beta-blokery oraz ARB mogą być stosowane w zależności od stadium choroby, nasilenia objawów oraz obecności schorzeń współistniejących, takich jak dystrofia mięśniowa Duchenne'a. W wybranych przypadkach pacjentów z wadą serca jednokomorową ACEI nie są zalecane rutynowo, jednak zgodnie z zaleceniami klasy IIb mogą być rozważane przy współistniejącej istotnej niedomykalności zastawkowej lub dysfunkcji komory systemowej. [2]

W HFpEF postępowanie terapeutyczne ma charakter przede wszystkim objawowy. Zgodnie z zaleceniami klasy I podstawą leczenia jest stosowanie diuretyków w celu uzyskania i utrzymania stanu euwolemii. Podczas rozpoczynania oraz intensyfikacji leczenia moczopędnego konieczne jest ściśle monitorowanie czynności nerek, parametrów hemodynamicznych oraz wartości ciśnienia tętniczego. Zgodnie z zaleceniami klasy IIa skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego ma istotne znaczenie w zapobieganiu progresji choroby; nie preferuje się przy tym konkretnej klasy leków hipotensyjnych, a diuretyki mogą być stosowane zgodnie z oceną kliniczną. Leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron nie są zalecane rutynowo w HFpEF, chyba że istnieją dodatkowe wskazania, takie jak nadciśnienie tętnicze; w takich sytuacjach, zgodnie z zaleceniami klasy IIb, wymagane jest zachowanie szczególnej ostrożności oraz monitorowanie czynności nerek i parametrów hemodynamicznych. Antagoniści aldosteronu nie są rekomendowani w tej grupie chorych. Zgodnie z zaleceniami klasy III blokery kanału wapniowego nie są zalecane w leczeniu HFpEF u dzieci, o ile nie występują inne jednoznaczne wskazania do ich zastosowania. [2]

We wszystkich kardiomiopatiach wieku dziecięcego wytyczne ISHLT podkreślają znaczenie diagnostyki genetycznej. Zgodnie z zaleceniami klasy I wskazane jest przeprowadzanie ukierunkowanych badań genetycznych u pacjentów z DCM obciążonych wysokim ryzykiem, jak również kaskadowych, mutacyjnie swoistych badań genetycznych u krewnych pierwszego stopnia po identyfikacji patogennego wariantu DCM, RCM, LVNC lub ACM u pacjenta indeksowego. Zalecenia klasy IIa wspierają wykonywanie badań genetycznych u pacjentów z DCM w sytuacjach, w których w istotny sposób przyczyniają się one do doprecyzowania rozpoznania, stratyfikacji ryzyka - zwłaszcza arytmicznego - prowadzenia rodzinnego badania przesiewowego oraz poradnictwa reprodukcyjnego. Poza tym zgodnie z zaleceniami klasy IIa rekomendowane jest wykonanie kaskadowych, mutacyjnie swoistych badań genetycznych u krewnych pierwszego stopnia po identyfikacji patogennego wariantu HCM u pacjenta indeksowego. W przypadku LVNC zalecenia klasy IIa wskazują, że badania genetyczne mogą być przydatne u pacjentów, u których kardiolog ustalił

już kliniczne rozpoznanie LVNC. Podobnie u pacjentów z podejrzeniem ACM badania genetyczne mogą być również pomocne, gdy spełnione są kryteria diagnostyczne Task Force. W wybranych przypadkach RCM badania genetyczne mogą być uzasadnione (klasa IIb), jeżeli obraz kliniczny wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo podłoża genetycznego. [2]

Mechaniczne wspomaganie krążenia stanowi integralny element leczenia zaawansowanej niewydolności serca u dzieci. Zgodnie z zaleceniami klasy I implantacja trwałego układu wspomagania lewej komory jako pomost do przeszczepienia (bridge to transplant) powinna być rozważana u dzieci, których nie można odstawić od leczenia inotropowego lub u których występuje wczesna, potencjalnie odwracalna dysfunkcja co najmniej jednego innego głównego narządu. Implantacja przewlekłego układu VAD jako terapia docelowa (destination therapy) może być rozważana u dzieci niekwalifikujących się do przeszczepienia serca (klasa IIb), pod warunkiem dostępności systemu umożliwiającego wypisanie pacjenta do domu oraz zapewnienia regularnej, specjalistycznej kontroli ambulatoryjnej. [2]

Przedstawione zalecenia odzwierciedlają aktualny poziom dowodów naukowych oraz konsensus ekspertów w zakresie leczenia farmakologicznego, diagnostyki genetycznej i terapii zaawansowanej niewydolności serca u dzieci według wytycznych ISHLT z 2025 roku.

Referencje

- [1] Ahmed H, Rossano JW. The state of the art in medical therapies for pediatric heart failure. *JHLT Open*; 9. Epub ahead of print 2025. DOI: 10.1016/j.jhlto.2025.100292.
- [2] Irving C, Azeka E, Adorasio R, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Management of Pediatric Heart Failure (Update From 2014). *Journal of Heart and Lung Transplantation*; 44. Epub ahead of print 2025. DOI: 10.1016/j.healun.2025.06.003.
- [3] Angiotensin-nepriylisin inhibition versus enalapril in heart failure. *Kardiologiya*; 54. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.5005/jp/books/12834_88.
- [4] Shaddy R, Burch M, Kantor PF, et al. Sacubitril/Valsartan in Pediatric Heart Failure (PANORAMA-HF): A Randomized, Multicenter, Double-Blind Trial. *Circulation*; 150. Epub ahead of print 2024. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066605.
- [5] Zha H, Zhai X, Wang L, et al. Transforming pediatric heart failure: Efficacy of low-dose sacubitril/valsartan. *Curr Probl Cardiol*; 50. Epub ahead of print 2025. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102926.

- [6] Tamborlane W V., Laffel LM, Shehadeh N, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in children and young adults with type 2 diabetes: a prospective, multicentre, randomised, parallel group, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*; 10. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00052-3.
- [7] Laffel LM. Summary of Research: Efficacy and Safety of the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Versus Placebo and the DPP-4 Inhibitor Linagliptin Versus Placebo in Young People with Type 2 Diabetes (DINAMO): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Phase 3 Trial. *Diabetes Therapy*; 15. Epub ahead of print 2024. DOI: 10.1007/s13300-024-01555-0.
- [8] Newland DM, Hong BJ, Albers EL, et al. Safety of Dapagliflozin in Children with Heart Failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*; 40. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1016/j.healun.2021.01.797.
- [9] Jo H, Pilla Reddy V, Parkinson J, et al. Model-Informed Pediatric Dose Selection for Dapagliflozin by Incorporating Developmental Changes. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*; 10. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1002/psp4.12577.
- [10] Bonnet D, Berger F, Jokinen E, et al. Ivabradine in Children With Dilated Cardiomyopathy and Symptomatic Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*; 70. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.725.
- [11] Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Vnitř Lek*; 67. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.36290/VNL.2021.041.
- [12] Desai MY, Wolski K, Owens A, et al. Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 128 Results From VALOR-HCM. *Circulation*; 151. Epub ahead of print 2025. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072445.
- [13] Rader F, Oręziak A, Choudhury L, et al. Mavacamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Interim Results From the MAVA-LTE Study, EXPLORER-LTE Cohort. *JACC Heart Fail*; 12. Epub ahead of print 2024. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.09.028.
- [14] Maron MS, Masri A, Nassif ME, et al. Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*; 390. Epub ahead of print 2024. DOI: 10.1056/nejmoa2401424.
- [15] Gazzin A, Fornari F, Cardaropoli S, et al. Exploring New Drug Repurposing Opportunities for MEK Inhibitors in RASopathies: A Comprehensive Review of Safety, Efficacy, and Future Perspectives of Trametinib and Selumetinib. *Life*; 14. Epub ahead of print 2024. DOI: 10.3390/life14060731.
- [16] Byrne BJ, Colan SD, Kishnani PS, et al. Cardiac responses in paediatric Pompe disease in the ADVANCE patient cohort. *Cardiol Young*; 32. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.1017/S1047951121002079.

- [17] Mokshagundam D, Rosenthal DN, Smyth L, et al. Bridging gaps in pediatric device development: The power of ACTION – a collaborative learning network. *Journal of Heart and Lung Transplantation*; 44. Epub ahead of print 2025. DOI: 10.1016/j.healun.2024.12.018.
- [18] Fraser CD, Jaquiss RDB, Rosenthal DN, et al. Prospective Trial of a Pediatric Ventricular Assist Device. *New England Journal of Medicine*; 367. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1056/nejmoa1014164.
- [19] O'Connor MJ, Lorts A, Davies RR, et al. Early experience with the HeartMate 3 continuous-flow ventricular assist device in pediatric patients and patients with congenital heart disease: A multicenter registry analysis. *Journal of Heart and Lung Transplantation*; 39. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2020.02.007.
- [20] Lee TM, Ware SM, Kamsheh AM, et al. Genomics of pediatric cardiomyopathy. *Pediatric Research*; 97. Epub ahead of print 2025. DOI: 10.1038/s41390-025-03819-2.
- [21] Schwarz JM, Cooper DN, Schuelke M, et al. Mutationtaster2: Mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nature Methods*; 11. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1038/nmeth.2890.
- [22] Vasilescu C, Ojala TH, Brillhante V, et al. Genetic Basis of Severe Childhood-Onset Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*; 72. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2171.
- [23] Jefferies JL, Blaxall BC, Robbins J, et al. Cardioskeletal Myopathies in Children and Young Adults. 2016. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1016/c2013-0-09788-5.
- [24] Gorbea C, Makar KA, Pauschinger M, et al. A role for toll-like receptor 3 variants in host susceptibility to enteroviral myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Journal of Biological Chemistry*; 285. Epub ahead of print 2010. DOI: 10.1074/jbc.M109.047464.
- [25] Belkaya S, Kontorovich AR, Byun M, et al. Autosomal Recessive Cardiomyopathy Presenting as Acute Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*; 69. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.043.
- [26] Lota AS, Hazebroek MR, Theotokis P, et al. Genetic Architecture of Acute Myocarditis and the Overlap with Inherited Cardiomyopathy. *Circulation*; 146. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058457.
- [27] Seidel F, Holtgrewe M, Al-Wakeel-Marquard N, et al. Pathogenic Variants Associated With Dilated Cardiomyopathy Predict Outcome in Pediatric Myocarditis. *Circ Genom Precis Med*; 14. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1161/CIRCGEN.120.003250.
- [28] Lim BK, Peter AK, Xiong D, et al. Inhibition of Coxsackievirus-Associated dystrophin cleavage prevents cardiomyopathy. *Journal of Clinical Investigation*; 123. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1172/JCI66271.
- [29] Ader F, Surget E, Charron P, et al. Inherited Cardiomyopathies Revealed by Clinically Suspected Myocarditis: Highlights From Genetic Testing. *Circ Genom Precis Med*; 13. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002744.

- [30] Biddinger KJ, Jurgens SJ, Maamari D, et al. Rare and Common Genetic Variation Underlying the Risk of Hypertrophic Cardiomyopathy in a National Biobank. *JAMA Cardiol*; 7. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.1001/jamacardio.2022.1061.
- [31] Morales A, Kinnamon DD, Jordan E, et al. Variant interpretation for dilated cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002480.
- [32] van de Leur RR, de Brouwer R, Bleijendaal H, et al. ECG-only explainable deep learning algorithm predicts the risk for malignant ventricular arrhythmia in phospholamban cardiomyopathy. *Heart Rhythm*; 21. Epub ahead of print 2024. DOI: 10.1016/j.hrthm.2024.02.038.
- [33] Ahmed Z. Practicing precision medicine with intelligently integrative clinical and multi-omics data analysis. *Hum Genomics*; 14. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1186/s40246-020-00287-z.
- [34] Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*; 392. Epub ahead of print 2025. DOI: 10.1056/nejmoa2409134.

ORFORGLIPRON – INNOWACYJNY NIEPEPTYDOWY AGONISTA RECEPTORA GLP-1 W DOUSTNYM LECZENIU CUKRZYCY TYPU 2 I OTYŁOŚCI

Kinga Krzywonos, Martyna Kulwicka, Julia Konieczny, Kinga Krasoń

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

Abstrakt: Otyłość oraz cukrzyca typu 2 są jednymi z największych wyzwań współczesnej medycyny, a ich powikłania prowadzą do znacznego obciążenia systemu ochrony zdrowia. Obecnie złotym standardem leczenia farmakologicznego są agoniści receptora GLP-1 do aplikowania podskórnego. Istnieją również preparaty doustne, których zastosowanie wymusza restrykcje dietetyczne. Orforglipron, innowacyjny niepeptydowy agonista receptora GLP-1, umożliwia skuteczną aktywację szlaku inkretynowego przy zachowaniu wysokiej biodostępności doustnej. Niniejsze opracowanie analizuje budowę, mechanizm działania oraz skuteczność kliniczną leku na podstawie badań II i III fazy. Wyniki dostępnych analiz potwierdzają, że orforglipron prowadzi do znacznej redukcji masy ciała (do 14,7%) oraz poprawy kontroli glikemii, wykazując skuteczność porównywalną z dotychczas stosowanymi lekami w iniekcjach podskórnych. Dzięki unikalnej strukturze chemicznej i stabilnej farmakokinetyce, lek ten może być przyjmowany doustnie raz na dobę bez konieczności przestrzegania restrykcji pokarmowych, co czyni go potencjalnie wygodną i preferowaną formą terapii.

Słowa kluczowe: agoniści receptora GLP-1, cukrzyca typu 2, Orforglipron, otyłość

Abstract: Obesity and Type 2 diabetes mellitus represent some of the most significant challenges in contemporary medicine, and their complications contribute substantially to the burden on healthcare systems. Currently, the gold standard of pharmacological therapy consists of GLP-1 receptor agonists administered via subcutaneous injection. Oral formulations are also available; however, their use often requires strict dietary restrictions. Orforglipron, an innovative non-peptide GLP-1 receptor agonist, enables effective activation of the incretin pathway while maintaining high oral bioavailability. This paper analyzes the molecular structure, mechanism of action, and clinical efficacy of the drug based on data from Phase II and Phase III clinical trials. The results of available studies demonstrate that orforglipron leads to significant body weight reduction (up to 14.7%) and improved glycemic control, showing efficacy comparable to currently used subcutaneously administered therapies. Owing to its unique chemical structure and stable pharmacokinetic profile, the drug can be taken orally once daily without the need for dietary restrictions, which may make it a convenient and potentially preferred therapeutic option.

Keywords: GLP-1 receptor agonists, obesity, Orforglipron, type 2 diabetes mellitus

Wstęp

Otyłość i cukrzyca typu 2 stanowią obecnie syndemię o zasięgu globalnym, obejmującą ponad miliard osób, co definiuje je jako kluczowe i najbardziej palące wyzwanie współczesnego zdrowia publicznego [1, 2]. Termin „syndemia” trafnie oddaje naturę problemu, wskazując na synergistyczne oddziaływanie obu schorzeń, które napędzają się wzajemnie, pogarszając rokowanie pacjenta [1].

Z perspektywy patofizjologii, nadmierna masa ciała stanowi czynnik rozpoczynający kaskadę zaburzeń metabolicznych. Tkanka tłuszczowa, szczególnie w lokalizacji trzewnej, nie jest jedynie biernym magazynem energii, lecz aktywnym narządem endokrynnym, a jej nadmiar jest głównym czynnikiem ryzyka wielu schorzeń, m.in. przyspiesza transformację stanu przedcukrzycowego w jawną cukrzycę typu 2 [1]. Kliniczne dowody wskazują, że redukcja masy ciała u osób z nadwagą i otyłością jest strategią pozwalającą zmniejszyć ryzyko rozwoju cukrzycy u osób wysokiego ryzyka [1].

Konsekwencje narządowe są wielokierunkowe. Obejmują one wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego, występowanie obturacyjnego bezdechu sennego oraz zwiększoną zapadalność na nowotwory [1, 3]. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości rekomendują leczenie farmakologiczne u osób z otyłością lub nadwagą, u których występują powikłania, takie jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia czy choroby układu sercowo-naczyniowego [2].

Szczególnie istotnym i złożonym problemem klinicznym jest występowanie fizjologicznych barier w procesie redukcji masy ciała u pacjentów z utrwaloną cukrzycą typu 2 [4]. Mechanizmy te mają charakter wielopłaszczyznowy. Kluczową rolę odgrywa antylipolityczne działanie insuliny [4]. W przebiegu cukrzycy typu 2, w fazie insulinooporności, obserwuje się endogenną hiperinsulinemię. Insulina, będąca silnym hormonem anabolicznym, hamuje lipolizę i promuje lipogenezę, co fizjologicznie utrudnia mobilizację rezerw energetycznych [4]. Zjawisko to może zostać spotęgowane przez farmakoterapię (np. pochodne sulfonylomocznika, insulinoterapia) i skutkować zwiększonym przyrostem masy ciała [4]. Dodatkową rolę odgrywa również zjawisko kompensacji energetycznej po normalizacji glikemii i ustąpieniu glukozurii; organizm przestaje tracić kalorie z moczem, powstaje nadwyżka kaloryczna i w konsekwencji - wzrost masy ciała przy niezmienionej diecie [4, 5, 6]. Wszystkie te czynniki sprawiają, że osiągnięcie ujemnego bilansu energetycznego w grupie chorych z cukrzycą jest wyzwaniem fizjologicznym, a tradycyjne interwencje oparte wyłącznie na modyfikacji stylu życia często okazują się niewystarczające [4]. Fakt ten uzasadnia potrzebę wdrażania innowacyjnych strategii terapeutycznych o wielokierunkowym działaniu, które zapewnią zarówno odpowiednią kontrolę glikemii, jak i redukcję masy ciała [4].

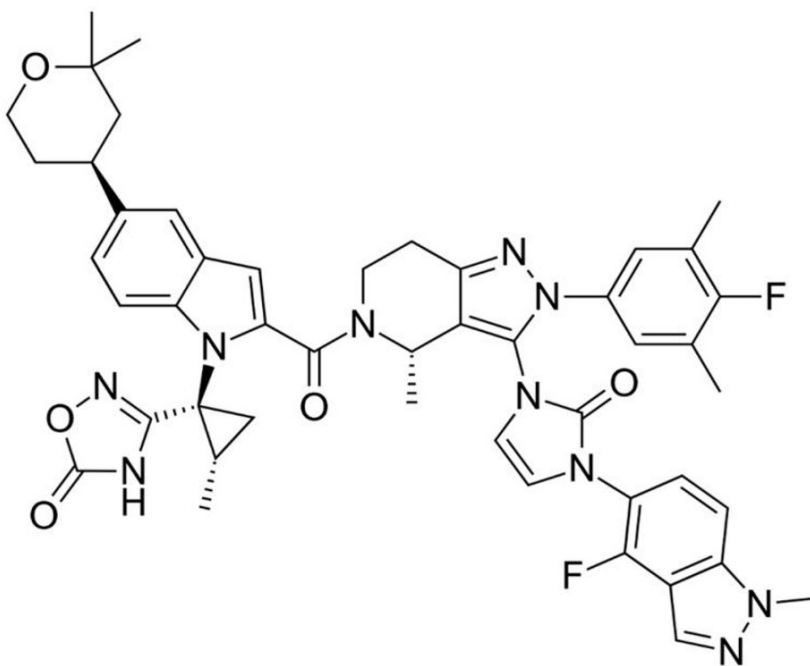
Agoniści receptora GLP-1 stanowią obecnie standard leczenia, jednak standardowa forma podania - iniekcje i restrykcyjne wymogi dietetyczne dla form doustnych (m.in. konieczność przyjmowania na czczo) ograniczają ich powszechne stosowanie [1, 2]. Odpowiedzią na te wyzwania jest orforglipron – niepeptydowy agonista GLP-1, który w badaniach klinicznych wykazał istotną skuteczność redukcji masy ciała przy prostym dawkowaniu doustnym bez restrykcji dietetycznych [1, 2].

Mechanizm działania

Profil strukturalny cząsteczki

Orforglipron reprezentuje nową klasę terapeutyczną jako niepeptydowy, małowcząsteczkowy agonista receptora GLP-1 (ang. *small-molecule GLP-1 receptor agonist*). Fundamentalną różnicą w stosunku do dotychczas stosowanych leków z tej grupy jest brak struktury peptydowej [1, 2]. Leki biologiczne (peptydowe), ze względu na dużą masę cząsteczkową i wrażliwość na enzymy proteolityczne przewodu pokarmowego, wymagają podawania pozajelitowego lub stosowania zaawansowanych technologicznie wzmacniaczy wchłaniania (np. SNAC ang. *sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl]amino)caprylate*) [10].

Badania strukturalne (struktura chemiczna orforglipronu została przedstawiona na rycinie 1.) z wykorzystaniem kriomikroskopii elektronowej wykazały, że orforglipron wiąże się z receptorem GLP-1 w unikalnej kieszeni wiążącej, odmiennej od miejsca wiązania natywnego peptydu GLP-1 [7, 11]. Ta unikalna interakcja allosteryczna zapewnia stabilizację konformacji aktywnej receptora przy zachowaniu wysokiej biodostępności doustnej [7]. Orlforglipron, będąc stabilną chemicznie małą cząsteczką, wchłania się w standardowych warunkach fizjologicznych, co eliminuje konieczność stosowania restrykcji pokarmowych typowych dla doustnego semaglutynu [2, 8].



Rycina 1. Struktura chemiczna orforglipronu [11]

W tabeli 1 porównano kluczowe różnice pomiędzy orforglipronem a obecnie stosowanymi analogami GLP-1.

Tabela 1. Zestawienie kluczowych różnic farmakologicznych i użytkowych pomiędzy orforglipronem a obecnie stosowanymi analogami GLP-1 [opracowanie własne, 2, 8]

Cecha/Lek	Semaglutyd (Wegovy/ Ozempic)	Semaglutyd doustny (Rybelsus)	Orforglipron (LY3502970)
Typ cząsteczki	Peptyd (duża cząsteczka)	Peptyd z nośnikiem SNAC	Budowa niepeptydowa (mała cząsteczka)
Droga podania	Iniekcja podskórna	Doustna	Doustna
Dawkowanie	Raz w tygodniu	Raz dziennie	Raz dziennie
Restrykcje dietetyczne	Brak	Na czczo, 30 min bez jedzenia/picia	Brak (niezależne od posiłku)
Okres półtrwania	ok. 1 tydzień	Zmienny (zależy od wchłaniania)	29–49 godzin
Koszt produkcji	Wysoki (biotechnologia)	Wysoki	Niski (synteza chemiczna)

Farmakodynamika

Kluczowym elementem innowacyjności orforglipronu jest unikalny profil transdukcji sygnału - agonizm stronniczy [1].

Aktywacja receptora GLP-1 (ang. *G protein-coupled receptor - GPCR*) może uruchamiać dwie konkurencyjne ścieżki sygnałowe:

1. Szlak białka G: prowadzi do wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP, co skutkuje stymulacją sekrecji insuliny i efektami anoreksygenicznymi.
2. Szlak beta-arestyny: odpowiada za internalizację receptora, jego desensytyzację oraz potencjalną degradację, co klinicznie wiąże się z tachyfilaksją [9].

Orforglipron działa jako częściowy agonista wykazujący wysoką selektywność funkcjonalną: promuje silną aktywację szlaku cAMP (rzędu 40-70% aktywności natywnego GLP-1), przy znacząco zredukowanej rekrutacji beta-arestyny [1, 7]. Pozwala to na mniejszą internalizację receptora GLP-1 [9]. Mechanizm ten, obserwowany również w przypadku tirzepatydu, jest kluczowy dla zapewnienia trwałej skuteczności metabolicznej w terapii przewlekłej [9]. W badaniach *in vitro* potwierdzono, że ten profil sygnałowy minimalizuje zjawisko desensytyzacji, co odróżnia orforglipron od klasycznych pełnych agonistów [1, 7].

Badania kliniczne

Badanie fazy I

Głównym celem tego badania była ocena bezpieczeństwa, tolerancji oraz profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego orforglipronu. Badano wpływ niepeptydowej struktury leku na uzyskanie stabilnego stężenia terapeutycznego po podaniu doustnym oraz aktywność biologiczną u pacjentów z cukrzycą typu 2. Kluczowym aspektem była również weryfikacja wpływu posiłków na wchłanianie leku [8].

Projekt badania i uczestnicy

Badanie miało charakter wieloośrodkowy, randomizowany, z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo. Składało się z dwóch części:

- Faza 1a (zdrowi ochotnicy): ocena pojedynczych i wielokrotnych dawek wzrastających u zdrowych uczestników w celu ustalenia wstępnego profilu bezpieczeństwa.
- Faza 1b (pacjenci z cukrzycą typu 2): kluczowa część badania, w której uczestnicy z rozpoznaną cukrzycą typu 2 otrzymywali orforglipron przez 12 tygodni.
- Interwencja: uczestnicy fazy 1b byli losowo przydzielani do grup otrzymujących różne dawki orforglipronu lub placebo [8].

Wyniki badania

Badanie dostarczyło przełomowych danych, dowodząc, że orforglipron przewyższa ograniczenia dotychczas stosowanych doustnych leków peptydowych:

- Wykazano, że średni okres półtrwania leku wynosi od 29 do 49 godzin, co jednoznacznie potwierdziło możliwość dawkowania raz na dobę - przy minimalnych wahaniami stężenia w osoczu.
- U pacjentów z cukrzycą typu 2 odnotowano imponującą, jak na wczesną fazę (12 tygodni), redukcję hemoglobiny glikowanej (HbA1c) – średni spadek wyniósł do 1,7% - 1,8% (względem wartości wyjściowej) w porównaniu do niewielkich zmian w grupie placebo.
- Mimo krótkiego czasu trwania badania, zaobserwowano istotną statystycznie redukcję masy ciała, sięgającą do -5,8 kg w grupach otrzymujących

orforglipron, podczas gdy w grupie placebo odnotowano nieznaczny wzrost wagi [8, 9].

Bezpieczeństwo i tolerancja

Profil bezpieczeństwa był zgodny z oczekiwaniami dla klasy agonistów receptora GLP-1. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności, wymioty i zaburzenia dyspeptyczne. Ich częstość i nasilenie były skorelowane z dawką oraz szybkością jej zwiększania. Nie odnotowano przypadków ciężkiej hipoglikemii, co potwierdza glukozy-zależny mechanizm działania leku. Obserwowano niewielki wzrost tętna spoczynkowego, co jest typowe dla agonistów GLP-1 [8, 9, 10].

Znaczenie badania

Badanie udowodniło, że niepeptydowa cząsteczka może działać równie skutecznie biologicznie jak leki iniekcyjne oraz ustaliło wstępne schematy miareczkowania dawek w celu poprawy tolerancji żołądkowo-jelitowej [8].

Kluczowy wniosek z badania

Najważniejszym odkryciem różnicującym orforglipron od doustnego semaglutynu było potwierdzenie braku istotnego klinicznie wpływu żywności na biodostępność leku. W przeprowadzonym badaniu wykazano, że orforglipron odznacza się dużą biodostępnością, a obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa na jego wchłanianie. Odkrycie to ma fundamentalne znaczenie dla praktyki klinicznej, gdyż eliminuje konieczność stosowania restrykcyjnych reżimów dawkowania (na czczo, 30 minut bez jedzenia/picia), które są główną barierą w doustnej farmakoterapii agonistami GLP-1 [8, 12].

Badanie II fazy (wpływ na redukcję masy ciała)

Cel badania

Celami badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa orforglipronu w redukcji masy ciała u osób dorosłych, wyznaczenie krzywej zależności dawka-efekt oraz weryfikacja hipotezy, czy doustny agonista niepeptydowy może osiągnąć skuteczność porównywalną z zarejestrowanymi terapiami iniekcyjnymi [2].

Projekt badania i uczestnicy

Było to wielośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo, trwające 36 tygodni. Do badania włączono 272 dorosłych uczestników z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²) lub nadwagą (BMI ≥ 27 kg/m²), którym towarzyszyło co najmniej jedno powikłanie - nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, choroby układu sercowo-naczyniowego, obturacyjny bezdech senny. Z badania wykluczono pacjentów z cukrzycą typu 2. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących orforglipron w dawkach: 12 mg, 24 mg, 36 mg lub 45 mg raz na dobę lub do grupy placebo [2].

Wyniki

Badanie wykazało wysoką, zależną od dawki skuteczność leku w redukcji masy ciała.

- Średnia zmiana wagi w 36 tygodniu badania wyniosła od -9,4% (dla dawki 12 mg) do -14,7% (dla dawki 45 mg), w porównaniu do -2,3% w grupie placebo.
- 75% pacjentów w grupie otrzymującej najwyższą dawkę leku osiągnęło redukcję masy ciała $\geq 10\%$, a 48% pacjentów osiągnęło redukcję $\geq 15\%$.
- Obserwowano istotną poprawę profilu kardiometabolicznego, w tym obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego oraz poprawę lipidogramu [2].

Bezpieczeństwo i tolerancja

Profil bezpieczeństwa był typowy dla klasy agonistów receptora GLP-1. Najczęściej zgłaszano zaburzenia żołądkowo-jelitowe o nasileniu łagodnym do umiarkowanego: nudności (44–70%), zaparcia (17–28%) i wymioty (14–29%). Odsetek rezygnacji z powodu działań niepożądanych wahał się od 10% do 17% w grupach badawczych. Większość zdarzeń występowała w fazie eskalacji dawki [2].

Znaczenie badania

Wykazano, że lek ten podawany w postaci doustnej może zapewnić redukcję wagi rzędu 15%, co do tej pory było zarezerwowane dla leków iniekcyjnych. Wyniki te pozycjonują orforglipron jako potencjalną alternatywę dla pacjentów nieakceptujących iniekcji. Lek podawano bez wymogu bycia na czczo, a skuteczność przy

takim schemacie dawkowania potwierdza jego unikalną farmakokinetykę i przewagę nad doustnym semaglutydem, który wymaga przyjmowania na czczo, 30 min przed posiłkiem [2].

Badanie II fazy (wpływ na kontrolę glikemii i redukcję masy ciała)

Cel badania

Badanie koncentrowało się na ocenie skuteczności orforglipronu w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2. Celem badania było porównanie skuteczności leku w zakresie kontroli glikemii i redukcji masy ciała z dulaglutydem (lek do stosowania pozajelitowego) i z placebo [15].

Projekt badania i uczestnicy

Było to 26-tygodniowe, randomizowane badanie fazy 2 z podwójnie ślełą próbą. Do badania włączono dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 (HbA1c 7,0–10,5%), leczonych dietą i ćwiczeniami lub metforminą. Uczestnicy byli randomizowani do grup otrzymujących orforglipron (dawki: 3, 12, 24, 36 lub 45 mg), placebo lub dulaglutyd (1,5 mg) [15].

Wyniki

Orforglipron wykazał silne działanie hipoglikemizujące oraz redukujące masę ciała.

- W 26. tygodniu orforglipron (w dawkach ≥ 12 mg) obniżył poziom HbA1c o maksymalnie -2,1% (w porównaniu do -0,4% dla placebo i -1,1% dla dulaglutylu).
- Średnia utrata wagi wyniosła do -10,1 kg (dla dawki 45 mg), w porównaniu do -2,2 kg w grupie placebo i -3,9 kg w grupie dulaglutylu [15].

Bezpieczeństwo i tolerancja

Profil działań niepożądanych był spójny z wynikami uzyskanymi w populacji osób bez cukrzycy. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały nudności i biegunka. Częstość występowania nudności wynosiła od 44% do 61%

w grupach leczonych wyższymi dawkami orforglipronu. Klinicznie istotna hipoglikemia (<54 mg/dL) występowała rzadko i nie różniła się istotnie między grupami [15].

Znaczenie badania

Badanie to potwierdziło, że orforglipron jest wysoce skutecznym lekiem przeciwcukrzycowym, przewyższającym skutecznością placebo i dorównującym ustalonym terapiom iniekcyjnym (dulaglutyd). Wykazanie tak znacznej redukcji HbA1c (o ponad 2%) stawia go w czołówce najsilniejszych doustnych leków przeciwcukrzycowych [15, 16, 17].

Kluczowy wniosek z badania

Szczególnie istotnym wynikiem jest skala redukcji masy ciała, nawet do -10 kg w populacji osób chorujących na cukrzycę typu 2. Wynik ten sugeruje, że orforglipron skutecznie przełamuje bariery metaboliczne i daje pacjentom z cukrzycą podwójną korzyść: kontrolę glikemii i znaczącą redukcję masy ciała [15, 16, 17].

Badanie III fazy

W oparciu o obiecujące wyniki badań drugiej fazy, które wykazały wysoką skuteczność orforglipronu w redukcji masy ciała i kontroli glikemii, zainicjowano globalny program badań klinicznych III fazy. Obejmuje on kilka tysięcy pacjentów na całym świecie i ma na celu ostateczne potwierdzenie profilu terapeutycznego leku w dużej, zróżnicowanej populacji oraz w dłuższym okresie czasu. Badania te są niezbędne do uzyskania rejestracji leku przez agencje regulacyjne (FDA ang. *Food and Drug Administration*, EMA ang. *European Medicines Agency*) i koncentrują się na dwóch głównych ścieżkach klinicznych: leczenia otyłości (program ATTAIN) oraz cukrzycy typu 2 (program ACHIEVE) [18, 19, 20].

Program ATTAIN: potwierdzenie skuteczności w leczeniu otyłości

Jest to wieloośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo, obejmujące 3127 dorosłych uczestników z otyłością lub nadwagą i chorobami współistniejącymi. Głównym celem badawczym jest wykazanie wyższości orforglipronu nad placebo w zakresie procentowej zmiany masy ciała po 72 tygodniach stosowania [18, 21].

Program ACHIEVE: porównanie ze standardami leczenia cukrzycy

Badanie ma określić poziom bezpieczeństwa i skuteczności orforglipronu w porównaniu z insuliną glargine (standardu insulinoterapii bazowej). Obejmuje ono 2749 pacjentów z cukrzycą typu 2 i otyłością lub nadwagą, u których występuje zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe. Głównym celem badania jest ocena zmiany stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) po 52 tygodniach leczenia. Pozytywne wyniki tego programu mogą zrewolucjonizować schematy leczenia, umożliwiając pacjentom opóźnienie lub uniknięcie konieczności wdrażania insulinoterapii na rzecz skutecznej terapii doustnej [19, 22].

Podsumowanie

Orforglipron stanowi istotny postęp w farmakoterapii chorób metabolicznych, będąc pierwszym niepeptydowym agonistą receptora GLP-1 o wysokiej biodostępności po podaniu doustnym. Jego unikalna struktura chemiczna pozwala na skuteczne przełamanie barier typowych dla dotychczasowych terapii, eliminując konieczność iniekcji oraz restrykcyjne wymogi dotyczące przyjmowania leku na czczo [23, 24, 25].

Wyniki badań II fazy potwierdzają, że lek ten oferuje skuteczność kliniczną porównywalną z wiodącymi preparatami iniekcyjnymi. Redukcja masy ciała zbliżona do 15% oraz istotna poprawa kontroli glikemii pozycjonują orforglipron jako potencjalnie przełomowe narzędzie w walce z otyłością i cukrzycą typu 2. Skuteczna terapia w formie doustnej może znacząco zwiększyć dostępność leczenia i poprawić współpracę pacjentów z lekarzem.

Decydującą rolę dla wprowadzenia leku do praktyki klinicznej odegrają trwające badania III fazy (programy ATTAIN i ACHIEVE). Ich wyniki ostatecznie zweryfikują profil bezpieczeństwa oraz trwałość efektu terapeutycznego w wielomiesięcznej obserwacji. Pomyślne zakończenie tych prób pozwoli orforglipronowi stać się nowym standardem opieki, łączącym wysoką efektywność biologiczną z komfortem stosowania.

Referencje

- [1] Abel E.D., "Next Chapter for Weight Control — Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonists?", *The New England Journal of Medicine*, 2023; 389:949-951.
- [2] Wharton S. et al., "Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity", *The New England Journal of Medicine*, 2023; 389:877-888.

- [3] Mochol J. Obturacyjny bezdech senny a nadciśnienie tętnicze i cukrzyca — patofizjologia i leczenie. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2025; 11:57–61.
- [4] Russell-Jones D., Khan R., "Insulin-associated weight gain in diabetes--causes, effects and coping strategies", *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007; 9(6):799-812.
- [5] Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW. "Obesity management in type 2 diabetes: state of the art and future directions." *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2020.
- [6] Wojciechowski K, Balcerek A, Kobusińska K et al. Udział tkanki tłuszczowej w powstawaniu zaburzeń metabolicznych. *Forum Leczenia Otyłości*. 2022;13(3):75–84. doi:10.5603/flo.91799.
- [7] Kawai T., Sun B., Yoshino H., et al., "Structural basis for GLP-1 receptor activation by LY3502970, an orally active non-peptide agonist", *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020; 117:29959–67.
- [8] Pratt E., Ma X., Liu R., et al., "Orforglipron (LY3502970), a novel, oral non-peptide glucagon-like peptide-1 receptor agonist: a phase 1b, multicentre... study in people with type 2 diabetes", *Diabetes Obes Metab*, 2023.
- [9] Willard F.S., Douros J.D., Gabe M.B., et al., "Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist", *JCI Insight*, 2020; 5(17): e140532.
- [10] Chakhtoura M., Haber R., Ghezzawi M., et al., "Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation", *EClinicalMedicine*, 2023; 58:101882.
- [11] Kansakar U, Jankauskas SS, Pande S, Mone P, Varzideh F, Santulli G. Orforglipron: A Comprehensive Review of an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist for Obesity and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2026 Jan 30;27(3):1409. doi: 10.3390/ijms27031409.
- [12] 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; 46:101102. doi:10.1016/j.molmet.2020.101102
- [13] Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev*. 2019; 35(1):e3070. doi:10.1002/dmrr.3070
- [14] Nauck MA, Petrie JR, Sesti G, et al. A phase 2, randomized, dose-finding study of the novel once-weekly human GLP-1 analog, semaglutide, compared with placebo and open-label liraglutide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 39(2): 231-241. doi:10.2337/dc15-0165
- [15] Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, Du Y, Lou J, Gurbuz S, Thomas MK, Hartman ML, Haupt A, Milicevic Z, Coskun T. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet*. 2023 Aug 12;402(10401):529-544. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01053-X. Epub 2023 Jun 26

- [16] Gong B, Li C, Shi Z, Wang F, Dai R, Chen G, Su H. GLP-1 receptor agonists: exploration of transformation from metabolic regulation to multi-organ therapy. *Front Pharmacol.* 2025 Sep 11;16:1675552. doi: 10.3389/fphar.2025.1675552.
- [17] Liu S, Hu J, Zhao C, Liu H, He C. Comparative efficacy of incretin drugs on glycemic control, body weight, and blood pressure in adults with overweight or obesity and with/without type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025 Feb 4;16:1513641. doi: 10.3389/fendo.2025.1513641.
- [18] ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Orforglipron in Participants With Obesity or Overweight (ATTAIN-1). Identifier: NCT05869903. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05869903>.
- [19] ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Orforglipron Versus Insulin Glargine in Participants With Type 2 Diabetes (ACHIEVE-4). Identifier: NCT05892575. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05892575>.
- [20] Nauck MA, Quast DR. The future of incretin-based therapies: oral agents and combinations. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(5):345-358.
- [21] Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman M. Weight Loss and Maintenance Related to Structural Changes in GLP-1 Receptor Agonists. *Adv Ther.* 2023;40(6):2667-2680.
- [22] Pratt E, et al. Orforglipron phase 3 program design (ATTAIN and ACHIEVE). *Diabetes.* 2023;72(Supplement_1):125-LB.
- [23] Zhao X, Wang M, Wen Z, et al. Small molecule GLP-1 receptor agonists: A new era for the treatment of type 2 diabetes and obesity. *Eur J Med Chem.* 2023;257:115486.
- [24] Iglay K, Cao D, Mavros P, et al. Patient preferences for and adherence to type 2 diabetes therapies: an overview of the literature. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(12):2169-2181.
- [25] Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab.* 2022;57:101351.

TEPROTUMUMAB – NOWA ERA TERAPII ORBITOPATII TARCZYCOWEJ

Anna Derda, Oliwia Woszek

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

Abstrakt: Orbitopatia tarczycowa (OT) (ang. *thyroid eye disease*, TED) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą charakteryzującą się rozrostem mięśni zewnątrzgałkowych i tkanki tłuszczowej oczodołu. Najczęściej rozwija się w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa, a istotną rolę w jej patogenezie odgrywa nadekspresja receptora insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R). Orbitopatia tarczycowa objawia się wytrzeszczem gałek ocznych (proptozą), ograniczeniem ich ruchomości oraz podwójnym widzeniem (diplopią), co wiąże się ze znaczącym pogorszeniem jakości życia. Obecnie jedyną zarejestrowaną terapią o działaniu celowanym w leczeniu OT pozostaje teprotumumab (TEPEZZA®), który w 2020 roku został zatwierdzony przez FDA do użytku w Stanach Zjednoczonych, a w 2025 roku uzyskał dopuszczenie do stosowania przez Europejską Agencję Leków (EMA). Teprotumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, będącym inhibitorem receptora insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R). Blokując transdukcję sygnału przez kompleks TSHR/IGF-1R, hamuje on rozwój procesu zapalnego i przebudowę tkanek w obrębie oczodołu. Skuteczność terapii teprotumumabem została potwierdzona w badaniach klinicznych Fazy II, w badaniu OPTIC oraz w badaniu przedłużającym OPTIC-X, w których zastosowano schemat badania obejmujący osiem dożylnych infuzji leku w odstępach trzytygodniowych przez 24 tygodnie i późniejszą obserwację. Zebrane dane wykazały poprawę kluczowych objawów orbitopatii tarczycowej, w tym redukcję wytrzeszczu oczu, poprawę w zakresie widzenia podwójnego oraz obniżenie punktacji w skali aktywności klinicznej (CAS) u pacjentów leczonych teprotumumabem w porównaniu z placebo. Teprotumumab był na ogół dobrze tolerowany wśród pacjentów, a najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były skurcze mięśni oraz hiperglikemia, rzadziej pojawiały się zaburzenia słuchu, w tym jego utrata, a także zaostrzenie nieswoistych chorób zapalnych jelit.

Słowa kluczowe: teprotumumab, tepezza, orbitopatia tarczycowa, oftalmopatia Gravesa, insulinopodobny czynnik wzrostu 1

Abstract: Thyroid eye disease (TED) is a chronic autoimmune disorder characterized by expansion of the extraocular muscles and orbital adipose tissue. It most commonly occurs in association with Graves' disease, in which overexpression of the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) plays a key role in its pathogenesis. Clinically, TED presents with proptosis, restricted ocular motility, and diplopia, leading to a substantial reduction in quality of life. At present, the only approved targeted therapy for Thyroid Eye Disease is teprotumumab (TEPEZZA®), which received approval from the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in 2020 and from the European Medicines Agency (EMA) in 2025. Teprotumumab is a fully human monoclonal IgG1 antibody that inhibits insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R). By blocking signal transduction through the TSH receptor/IGF-1R complex, it suppresses orbital inflammation and tissue remodeling. The efficacy of teprotumumab has been demonstrated in Phase II clinical trials, as well as in the OPTIC and extension OPTIC-X studies, in which patients received eight intravenous infusions administered at three-week intervals over a 24-week period, followed by post-treatment observation. These studies showed significant improvement in the key clinical manifestations of TED, including reduction in proptosis, improvement in diplopia, and decreased Clinical Activity Score (CAS) compared with placebo. Teprotumumab was generally well tolerated. The most commonly reported adverse events were muscle spasms and hyperglycemia. Less frequently, hearing impairment, including hearing loss, and exacerbation of inflammatory bowel disease were observed.

Keywords: teprotumumab, tepezza, thyroid eye disease, Graves' ophthalmopathy, insulin-like growth factor-1 (IGF-1)

WPROWADZENIE

Orbitopatia tarczycowa (OT) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną ściśle związaną z chorobą Gravesa-Basedowa. Schorzenie to charakteryzuje się procesem zapalnym i rozrostem tkanek oczodołu, prowadząc do wytrzeszczu gałek ocznych i zaburzeń widzenia, w tym widzenia podwójnego, co istotnie wpływa na jakość życia pacjentów oraz ich dobrostan psychiczny [1]. Częściej występuje u kobiet (16,0 na 100 000 kobiet) niż u mężczyzn (2,9 na 100 000 mężczyzn), a jej ogólna częstość występowania wynosi 0,25% bez istotnych predyspozycji etnicznych [2]. W leczeniu umiarkowanej i ciężkiej aktywnej orbitopatii tarczycowej przez wiele lat stosowano głównie metody o charakterze nieswoistej immunosupresji. Podstawę terapii stanowiły dożylne glikokortykosteroidy, uzupełniane w wybranych przypadkach radioterapią oczodołów, natomiast leczenie chirurgiczne było zazwyczaj zarezerwowane dla późniejszych etapów choroby [3]. Kluczowym czynnikiem patogenetycznym choroby jest nadekspresja receptora insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1R) oraz jego interakcja z receptorem hormonu tyreotropowego (TSH-R) [4]. Mechanizm ten stanowi podstawę działania najnowszego leku stosowanego w terapii orbitopatii tarczycowej – teprotumumabu. Teprotumumab (obecnie dostępny pod nazwą

handlową TEPEZZA®) jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi IGF-1R, które hamuje przekazywanie sygnału przez kompleks receptorowy TSH-R/IGF-1R [5]. Teprotumumab został po raz pierwszy dopuszczony do stosowania w leczeniu orbitopatii tarczycowej przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) 21 stycznia 2020 roku [6]. W 2025 roku lek uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej wydane przez Europejską Agencję Leków (EMA), co umożliwiło jego stosowanie u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej orbitopatią tarczycową na terenie UE [7]. Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie aktualnej wiedzy dotyczącej mechanizmu działania, skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania teprotumumabu w leczeniu orbitopatii tarczycowej.

ORBITOPATIA TARCZYCOWA

Epidemiologia

Orbitopatia tarczycowa (OT) zwana także oftalmopatią Gravesa (OG) jest zapalnym schorzeniem autoimmunologicznym, będącym główną poza tarczycową manifestacją choroby Gravesa, ujawniającą się u około 40% chorych i wykazującą zróżnicowanie geograficzne oraz etniczne, bez wyraźnego trendu zmian częstości występowania w ostatnich dekadach. U 5-10% chorych może rozwinąć się również w przebiegu innych autoimmunologicznych chorób tarczycy. Orbitopatia tarczycowa częściej występuje u kobiet (16,0 na 100 000 kobiet i 2,9 na 100 000 mężczyzn) w szczególności młodszych, a dostępne badania wskazują, że płeć męska oraz podeszły wiek wiążą się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby [2,8]. Wykazano również, że palenie papierosów istotnie zwiększa ryzyko rozwoju orbitopatii tarczycowej (OR = 7,7) [9], a także ryzyko nasilenia i progresji choroby, w tym po leczeniu radiojodem [10]. Ryzyko to rośnie proporcjonalnie do liczby wypalanych dziennie papierosów [2].

Patogeneza

Głównym czynnikiem biorącym udział w patogenezie orbitopatii tarczycowej jest nadekspresja receptora insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R) oraz receptora dla TSH (TSHR) na fibroblastach oczodołu [11]. IGF-1R jest receptorem o aktywności kinazy tyrozynowej, który odgrywa kluczową rolę w mitogenezie, różnicowaniu komórek oraz w innych ważnych funkcjach metabolicznych. Aktywacja

IGF-1R prowadzi do zróżnicowanych odpowiedzi komórkowych w tym do zahamowania apoptozy poprzez szlak PI3K/AKT/FRAP/mTOR/p70S6K. Nadekspresję IGF-1R stwierdzono również w niektórych populacjach limfocytów u pacjentów z OT, co wskazuje na istotny wpływ szlaku zależnego od IGF na funkcjonowanie układu odpornościowego [4,12]. Przeprowadzone badania wykazały, że gęstość IGF-1R na fibroblastach pacjentów z OT jest trzykrotnie wyższa niż w fibroblastach kontrolnych [4]. Receptor IGF-1R tworzą fizyczny i funkcjonalny kompleks wraz z receptorem TSH, pośredniczony przez β -arrestynę-1, która jest niezbędna dla ich wzajemnej interakcji, co umożliwia przekazywanie sygnałów poprzez crosstalk (transaktywację) [13].

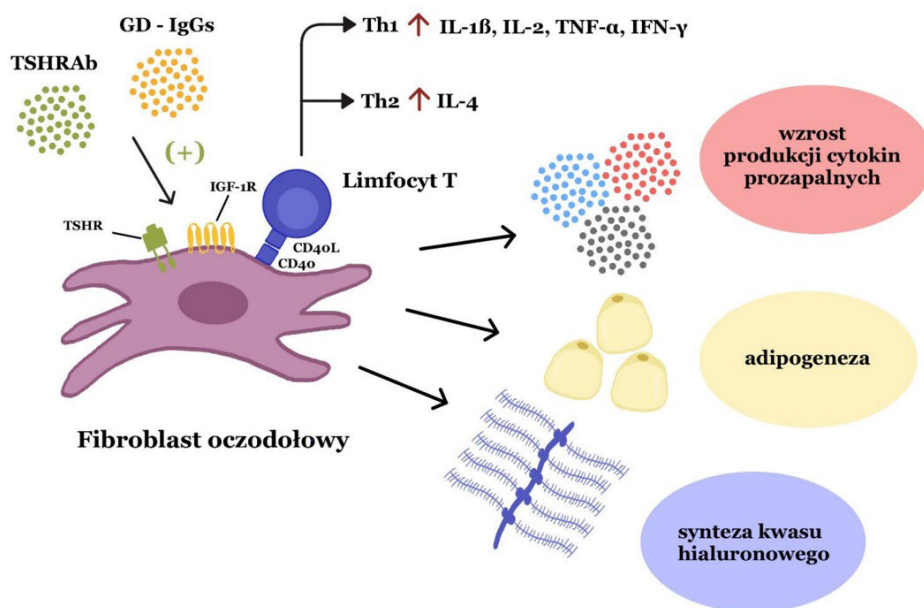
TSHR uczestniczy w wiązaniu autooprzeciwciał pojawiających się w chorobie Gravesa (GD-IgGs), co prowadzi do aktywacji szlaku sygnałowego cykazy adenylanowej za pośrednictwem receptorów sprzężonych z białkiem G. Wzrost poziomu cAMP, poprzez nasilenie ekspresji syntazy kwasu hialuronowego 1 (HAS1) w nieróżnicowanych fibroblastach oczodołowych (OF), zwiększa syntezę kwasu hialuronowego (HA) w różnych typach komórek, w tym w OF, co prowadzi do obrzęku oraz dalszego rozrostu tkanek oczodołu. Dodatkowo zwiększa się wydzielanie prozapalnych cytokin IL-6 i TNF- α [14].

Autoantygeny TSH-R rozpoznawane są przez komórki prezentujące antygen (APC), głównie przez limfocyty B, a następnie prezentowane receptorom TCR autoreaktywnych limfocytów T CD4⁺ za pośrednictwem cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej klasy II (MHC II) [15]. Do pełnej aktywacji limfocytów T wymagany jest sygnał kostymulacyjny przekazywany przez szlak CD40-CD154, który odgrywa istotną rolę w patomechanizmie orbitopatii tarczycowej. Szlak ten prowadzi do wzrostu ekspresji CD40 na limfocytach B, co promuje aktywację autoreaktywnych limfocytów B, funkcjonowanie wewnątrz-tarczycowych ośrodków rozmnażania oraz produkcję autooprzeciwciał przeciwko TSH-R (TSH-RAb) [16]. Dodatkowo wzrasta wydzielanie prozapalnych mediatorów, takich jak IL-6, IL-8 oraz PGE₂, które nasilają lokalny stan zapalny i modulują różnicowanie fibroblastów oczodołowych [17].

Aktywowane limfocyty T CD4⁺ pomocnicze o profilu Th1 wydzielają cytokiny prozapalne: IL-1 β , IL-2, TNF- α i INF- γ , co skutkuje aktywacją i proliferacją fibroblastów oczodołowych oraz zwiększoną syntezą glikozaminoglikanów (GAG) [15]. IL-1 β , działając synergistycznie ze stymulującymi przeciwciałami IgG przeciwko receptorowi TSH (TSHR), oddziałuje na fibroblasty oczodołowe, prowadząc do nasilonej produkcji mediatorów zapalnych, w tym prostaglandyny E₂ (PGE₂), oraz do aktywacji szlaków sygnałowych związanych z osią TSHR-IGF-1R. PGE₂ sprzyja

nasileniu odpowiedzi humoralnej poprzez promowanie dojrzewania limfocytów B i przesunięcie równowagi immunologicznej w kierunku profilu Th2, co wiąże się ze zwiększoną produkcją IL-4. Zarówno IL-4, jak i IFN- γ wykazują zdolność do dalszej stymulacji fibroblastów oczodołowych do syntezy kwasu hialuronowego, prowadząc do utrwalenia procesu zapalnego i przebudowy tkanek oczodołu. Wykazano, że u pacjentów chorujących na orbitopatię tarczycową przez okres krótszy niż 2 lata dominują nacieki złożone z Th1, natomiast w przypadku dłuższego czasu trwania choroby przeważają limfocyty Th2. Sugeruje to, że wczesna faza OT ma charakter odpowiedzi komórkowej (Th1), a późna jest związana głównie z odpowiedzią humoralną (Th2). Dodatkowo, udowodniono wyższy poziom limfocytów Th17 oraz wyższe stężenie IL-17 we krwi obwodowej chorych w porównaniu do osób a także ich udział w nasilaniu stanu zapalnego i procesu włóknienia fibroblastów oczodołowych. Nadmierna produkcja kwasu hialuronowego w wyniku przedstawionych mechanizmów wraz ze spadkiem aktywności hialuronidazy prowadzi do nadmiernego gromadzenia się kwasu hialuronowego w tkankach oczodołu [19].

Fibroblasty oczodołowe wykazują heterogenność fenotypową i funkcjonalną. W kontekście orbitopatii tarczycowej wyróżnia się co najmniej dwie cechy o istotnym znaczeniu patogenetycznym: ekspresję Thy-1 (CD90) oraz obecność fibrocytów CD34⁺ pochodzących z krążenia. Fibroblasty Thy-1⁻ mogą pełnić przede wszystkim funkcję komórkowych inicjatorów napływu neutrofilii, monocytów i limfocytów. Ponadto zaobserwowano, że stanowią one ważną pulę komórek zdolnych do różnicowania adipogennego. Z kolei fibroblasty oczodołowe Thy-1⁺ wydają się być głównym źródłem produkcji PGE₂, a tym samym mogą odgrywać istotną rolę w promowaniu odpowiedzi immunologicznej typu Th2 oraz w powstawaniu bliznowacenia tkanek oczodołu [17]. Krążące fibrocyty CD34⁺ występują licznie u pacjentów z chorobą Gravesa (GD), szczególnie u osób z ciężką postacią orbitopatii tarczycowej. Wykazują one morfologię przypominającą fibroblasty, jednak na swojej powierzchni posiadają markery hematopoetyczne charakterystyczne dla linii monocytarnej, takie jak CD11b⁺. Biorą udział w naprawie i przebudowie tkanek oraz wykazują zdolność do różnicowania się w adipocyty i fibroblasty [20].



Rycina 1. Schematycznie przedstawiony patomechanizm orbitopatii tarczycowej [opracowanie własne]

Manifestacja kliniczna

Przebieg choroby możemy podzielić na fazę ostrą (aktywną), charakteryzującą się dynamicznym procesem zapalnym, oraz fazę przewlekłą (nieaktywną), w której obserwuje się wygaszenie stanu zapalnego, przy jednoczesnym utrzymującym się rozroście tkanek oczodołu [21]. Objawem kardynalnym orbitopatii tarczycowej jest retrakcja powiek, zwykle bardziej nasiloną w powiece górnej. Jej przyczyną jest nadmierne napięcie współczulne mięśnia Müllera, włóknienie i zrosty retraktorów powiek oraz powiększenie mięśnia dźwigacza powieki górnej, powodujące sprężyste unoszenie powieki oraz asynergję ruchów powiek przy spojrzeniu w dół. Objawom tym często towarzyszą dolegliwości takie jak „uczucie piasku pod powiekami”, niepełne domykanie oczu i zaczerwienienie spojówek. Wyrzescz jest najbardziej typowym objawem oftalmopatii Gravesa i występuje u około 40–65% pacjentów. Za wartość prawidłową uważa się pomiar do 21 mm, a klinicznie istotna jest różnica między oczami powyżej 2 mm. Wyrzescz ma zwykle charakter osiowy i symetryczny, choć może być też asymetryczny. U 25–65% pacjentów z wyrzesczem występuje podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. W przebiegu choroby dochodzi także do znacznego przerostu mięśni gałkoruchowych, wynikającego z nacisku zapalnego

ich pochwerek i włókien mięśniowych oraz gromadzenia się hialuronianu. Zmiany te mogą doprowadzić do ucisku na nerw wzrokowy i rozwoju neuropatii nerwu wzrokowego. Często obserwuje się restrykcyjnego zeza i utratę pojedynczego widzenia obuocznego, a diplopia występuje początkowo u 6–18% pacjentów. Oftalmopatia może powodować także przerost gruczołów łzowych i zmniejszenie wydzielania łez.

Do oceny aktywności choroby stosuje się skalę Clinical Activity Score (CAS). Obejmuje ona dwa objawy bólowe oraz pięć objawów zapalenia tkanek miękkich, co łącznie daje maksymalnie 7 punktów. Dodatkowo progresja w trzech cechach ciężkości – wytrzeszczu, ograniczeniu ruchomości gałek ocznych lub pogorszeniu ostrości wzroku – zwiększa wynik aktywności, co umożliwi uzyskanie maksymalnie 10 punktów [22,23,24].

LECZENIE ORBITOPATII TARCZYCOWEJ

Postępowanie terapeutyczne w orbitopatii powinno być dostosowane do fazy choroby, stopnia jej nasilenia oraz indywidualnych cech pacjenta [23]. W większości przypadków łagodnej postaci orbitopatii tarczycowej skuteczne okazuje się leczenie zachowawcze o charakterze objawowym, niewymagające włączenia terapii ogólnoustrojowej. Natomiast w umiarkowanej i ciężkiej, aktywnej postaci choroby stosuje się leki o szerokim działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym, a także nowoczesne terapie celowane [13].

Glikokortykosteroidy uznawane są przez Europejską Grupę ds. Orbitopatii Gravesa (EUGOGO) za leczenie pierwszego wyboru w aktywnej, umiarkowanej i ciężkiej postaci orbitopatii Gravesa. Wykazują one silne działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne poprzez hamowanie wydzielania limfokin i cytokin oraz ograniczanie proliferacji i aktywności limfocytów [25]. Porównanie drogi podania dożylniej i doustnej wykazało większą skuteczność, lepszą tolerancję oraz mniejszą częstość działań niepożądanych w przypadku terapii dożylniej [26,27]. W praktyce klinicznej najczęściej stosuje się schemat umiarkowanych dawek: początkowo 0,5 g metyloprednizolonu dożylnie raz w tygodniu przez 6 tygodni, a następnie 0,25 g raz w tygodniu przez kolejne 6 tygodni, co daje łączną dawkę 4,5 g. Schemat wysokodawkowy, obejmujący podawanie 0,75 g metyloprednizolonu dożylnie raz w tygodniu przez 6 tygodni, a następnie 0,5 g raz w tygodniu przez kolejne 6 tygodni (łączna dawka 7,5 g), powinien być zarezerwowany dla cięższych postaci choroby, takich jak stała lub okresowa diplopia, znaczny wytrzeszcz czy nasilone zmiany w tkankach miękkich oczodołu. Ze względu na ryzyko hepatotoksyczności łączna dawka dożylnych glikokortykosteroidów w jednym cyklu leczenia nie powinna przekraczać

8,0 g [26,3]. Ponadto zaleca się stosowanie wysokich dawek steroidów w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu, co zwiększa skuteczność terapii po 24 tygodniach u pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej orbitopatią Gravesa [28].

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu, gdy orbitopatia Gravesa pozostaje umiarkowana do ciężkiej i aktywna, należy rozważyć zastosowanie terapii drugiego rzutu [3]. Jako leczenie uzupełniające do glikokortykosteroidów można zastosować cyklosporynę, azatioprynę – której mechanizm działania jest zbliżony do mykofenolanu mofetylu – lub radioterapię oczodołów [3, 27]. W radioterapii standardowo stosuje się łączną dawkę 20 grejów (Gy) na oczodół, podzieloną na dziesięć dziennych frakcji podawanych w ciągu dwóch tygodni. Postępowanie to wykazuje szczególną skuteczność w poprawie ruchomości gałek ocznych oraz w zmniejszeniu nasilenia choroby ocenianego według skali NOSPECS [29].

W monoterapii najczęściej stosuje się rytuksymab lub tocylizumab [3]. Rytuksymab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw antygenowi CD20 obecnemu na powierzchni limfocytów B, prowadzącym do ich deplecji i wtórnej immunosupresji [30]. Lek ten zaleca się u pacjentów z ciężką, aktywną orbitopatią Gravesa o niedawnym początku (<12 miesięcy), oporną na dożylne glikokortykosteroidy, po uprzednim wykluczeniu neuropatii nerwu wzrokowego. Tocilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw receptorowi interleukiny-6 (IL-6) i wykazuje udokumentowaną skuteczność zarówno w redukcji aktywności choroby ocenianej w skali CAS, jak i w zmniejszaniu stopnia wytrzeszczu [3].

Leczenie chirurgiczne znajduje zastosowanie w dwóch sytuacjach klinicznych. W fazie aktywnej jest wskazane w stanach zagrożenia widzenia – przede wszystkim w ciężkiej keratopatii ekspozycyjnej oraz w neuropatii nerwu wzrokowego opornej na dożylne glikokortykosteroidy. Leczenie miejscowe, takie jak tarsorafie, opatrunki rogówkowe czy klejenie rogówki, może w tym okresie pełnić rolę postępowania pomostowego, chroniącego przed perforacją. W fazie nieaktywnej leczenie chirurgiczne ma charakter rekonstrukcyjny i obejmuje skojarzoną dekompresję oczodołów, chirurgię powiek oraz chirurgię zezów, umożliwiając korekcję wytrzeszczu, retrakcji powiek, obrzęku tkanek okołoczodołowych oraz diplopii [3,23].

TEPROTUMUMAB

Mechanizm działania

Teprotumumab (obecnie dostępny pod nazwą handlową TEPEZZA®) jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi dla insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1R) [1]. Badania *in vitro* wykazały, że teprotumumab blokuje przekazywanie sygnału przez kompleks TSHR/IGF-1R w fibroblastach oczodołowych, nie łącząc się bezpośrednio z TSH-R [5]. Inhibicja tej ścieżki sygnalizacji powoduje obniżenie produkcji kwasu hialuronowego przez fibroblasty oczodołowe, co skutkuje zmniejszeniem objętości tkanki tłuszczowej oczodołu oraz mięśni zewnątrzgałkowych [8], których przerost stanowi jedną z głównych przyczyn proptozy w przebiegu orbitopatii tarczycowej [9]. Wykazano również, że teprotumumab hamuje indukcję cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 6 (IL-6) i interleukina 8 (IL-8), wywoływaną przez stymulację receptora TSH, co dodatkowo przyczynia się do ograniczenia lokalnej reakcji zapalnej [10].

Badania kliniczne – Faza II i Faza III (OPTIC)

Badania obejmowały randomizowane, podwójnie zaslepiene, wieloośrodkowe badania kliniczne kontrolowane placebo o podobnym projekcie, realizowane w akademickich ośrodkach referencyjnych trzeciego stopnia w Europie i Stanach Zjednoczonych (15 ośrodków w badaniu Fazy II oraz 13 ośrodków w badaniu OPTIC). Uzyskały one zatwierdzenie lokalnych komisji bioetycznych i niezależnych komitetów etycznych. Pacjentów do badania Fazy II rekrutowano między 2 lipca 2013 r. a 23 września 2015 r., natomiast w badaniu OPTIC pacjenci byli kwalifikowani i losowo przydzielani do grup leczenia między 24 października 2017 r. a 31 sierpnia 2018 r. [6]

Do badań zakwalifikowano osoby pomiędzy 18. a 75. rokiem życia (w przypadku Fazy II) oraz pomiędzy 18. a 80. rokiem życia (w przypadku badania OPTIC), u których zdiagnozowano orbitopatię tarczycową nie później niż 9 miesięcy od wystąpienia objawów. Warunkiem zakwalifikowania do badania był wynik CAS (Clinical Activity Score) 4 w oku z większym wytrzeszczem (wynik powyżej 3 wskazuje na aktywną oftalmopatię tarczycową). Pacjenci musieli być w stanie eutyreozы, jednak podczas badania przesiewowego dopuszczano łagodną niedoczynność lub nadczynność tarczycы. Pacjenci, którzy w przeszłości leczы się z powodu OT chirurgicznie, poprzez radioterapię oczodołu lub farmakologicznie (z wyjątkiem doustnych

glikokortykosteroidów, w dawce skumulowanej równoważnej 1 g metyloprednizolonu), a także pacjenci, u których wykryto neuropatię nerwu wzrokowego lub ciężkie uszkodzenie powierzchni oka, zostali wykluczeni z badań [36,37].

Po badaniu przesiewowym, pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grup otrzymujących dożylny wlew teprotumumabu lub placebo. Cechy wyjściowe, w tym wiek (średnio 51 lat), płeć (73% kobiet w połączonych populacjach badawczych), stopień wytrzeszczu (średnio 23 mm), CAS (średnio 5) i poziom hormonów tarczycy były podobne w grupach teprotumumabu i placebo w obu badaniach [35], przy czym w badaniu Fazy II większy odsetek pacjentów otrzymujących teprotumumab prezentował diplopię w momencie włączenia do badania. Ponadto odnotowano nierównowagę w odsetku palaczy (26% w grupie teprotumumabu vs 41% w grupie placebo), mimo stratyfikacji randomizacji według tego czynnika [36]. Pacjenci, badacze i personel ośrodka badawczego (z wyłączeniem farmaceutów przygotowujących leki) nie byli świadomi przydziału do grup badawczych. Każde z badań obejmowało osiem dożylnych infuzji (10 mg na kilogram masy ciała w przypadku pierwszej infuzji i 20 mg na kilogram masy ciała w przypadku kolejnych infuzji) raz na 3 tygodnie przez 21 tygodni. W obu badaniach wyniki mierzono w 6., 12., 18. oraz 24. tygodniu, czyli 3 tygodnie od ostatniej infuzji [36,37].

W badaniu Fazy II oceniono pod kątem kwalifikacji 112 pacjentów, z których 88 zostało losowo przydzielonych do leczenia (43 do grupy teprotumumabu i 45 do grupy placebo). Spośród uczestników 24-tygodniowy okres leczenia ukończyło 76 pacjentów (37 z grupy teprotumumabu i 39 z grupy placebo), natomiast 12 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu działań niepożądanych, braku skuteczności, wycofania zgody lub innych przyczyn [36]. W badaniu Fazy III oceniono pod kątem kwalifikacji 107 pacjentów, a 83 z nich poddano randomizacji (41 przydzielono do grupy teprotumumabu i 42 do grupy placebo). Dwudziestoczerotygodniowy okres leczenia ukończyło 79 pacjentów (39 z grupy teprotumumabu i 40 z grupy placebo), natomiast 4 uczestników wycofało się z badania z powodu działań niepożądanych lub wycofania zgody [37].

W badaniu Fazy II teprotumumab istotnie poprawiał wyniki kliniczne u pacjentów z aktywną orbitopatią tarczycową. Pierwotny punkt końcowy, definiowany jako jednoczesna redukcja aktywności choroby (CAS) o ≥ 2 punkty oraz proptozy o ≥ 2 mm w 24. tygodniu obserwacji, osiągnięto u 69% pacjentów leczonych teprotumumabem w porównaniu z 20% w grupie placebo (OR 8,86; $p < 0,001$). Analiza per-protocol potwierdziła skuteczność leczenia, wykazując jeszcze wyższy odsetek odpowiedzi w grupie teprotumumabu (79%) w porównaniu z placebo (22%)

w 24. tygodniu (OR 12,73; $p < 0,001$). Ponadto, w 24. tygodniu, 40% pacjentów leczonych teprotumumabem osiągnęło redukcję proptozy o ≥ 4 mm, podczas gdy w grupie placebo nie odnotowano takich przypadków. Odpowiedź na leczenie występowała istotnie szybciej w grupie teprotumumabu i była obserwowana już od 6. tygodnia terapii, utrzymując się w kolejnych punktach czasowych ($p < 0,001$). Znaczące poprawy obserwowano również w punktach wtórnych: średnia redukcja CAS w grupie teprotumumabu wyniosła 4 punkty względem wartości wyjściowej, a 69% pacjentów osiągnęło CAS 0–1 w 24. tygodniu w porównaniu z 21% w grupie placebo ($p < 0,001$). Korzystne efekty kliniczne przekładały się na istotną poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszem GO-QoL, szczególnie w domenie funkcjonowania wzrokowego, przy czym różnica względem placebo wynosiła 12,8–15,6 punktu [36].

Uzyskane w badaniu Fazy II wyniki stanowiły podstawę do przeprowadzenia badania rejestracyjnego Fazy III OPTIC, w którym oceniano skuteczność teprotumumabu u pacjentów z aktywną orbitopatią tarczycową, koncentrując się przede wszystkim na wpływie leczenia na proptozę. Pierwotnym punktem końcowym była odpowiedź w zakresie proptozy, definiowana jako jej redukcja o ≥ 2 mm w 24. tygodniu leczenia. W populacji intention-to-treat odpowiedź tę osiągnęło 83% pacjentów leczonych teprotumumabem w porównaniu z 10% w grupie placebo ($p < 0,001$), przy czym wyniki analizy per-protocol były zbliżone. Zmniejszenie proptozy było widoczne już we wczesnej fazie leczenia, a mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 6,4 tygodnia. Średnia redukcja proptozy względem wartości wyjściowej w 24. tygodniu wyniosła $-3,32$ mm w grupie leczonej, co stanowiło istotną przewagę nad placebo, przy czym różnice pomiędzy grupami utrzymywały się na wszystkich analizowanych punktach czasowych. Wszystkie kluczowe punkty końcowe drugorzędowe również przemawiały na korzyść teprotumumabu. Obejmowały one większy odsetek pacjentów osiągających niską aktywność choroby (CAS 0–1), istotną poprawę w zakresie diplopii, niezależnie od jej nasilenia w chwili randomizacji, oraz poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza GO-QoL. Ponadto, w analizach obrazowych oczodołów wykazano zmniejszenie objętości mięśni pozagałkowych i/lub tkanki tłuszczowej, co korelowało z obserwowaną redukcją proptozy [37].

Tabela 1. Skuteczność działania teprotumumabu [36,37].

Badanie	Punkt końcowy	Teprotumumab	Placebo
Faza II	CAS $\downarrow \geq 2$ + proptoza $\downarrow \geq 2$ mm	69%	20%
	CAS $\downarrow \geq 2$ + proptoza $\downarrow \geq 2$ mm (per protocol)	79%	22%
	Proptoza $\downarrow \geq 4$ mm	40%	0%
	CAS 0–1	69%	21%
Faza III (OPTIC)	Proptoza $\downarrow \geq 2$ mm	83%	10%
	Średnia zmiana proptozy	- 3,32 mm	- 0,53 mm
	CAS 0-1	59%	21%
	Poprawa diplopii	68%	29%

Badanie OPTIC-X

Badanie OPTIC-X zostało zaprojektowane jako otwarta, wieloośrodkowa faza rozszerzona (open-label extension) badania Fazy III OPTIC, mająca na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ponownego lub opóźnionego zastosowania teprotumumabu u pacjentów z aktywną oftalmopatią tarczycową. Do udziału w OPTIC-X mogli zostać włączeni pacjenci, którzy ukończyli udział w badaniu OPTIC, zarówno bezpośrednio po zakończeniu fazy leczenia, jak i w dowolnym momencie trwającego okresu obserwacji. Badanie prowadzono w ośrodkach klinicznych w 7 stanach Stanów Zjednoczonych oraz w 5 ośrodkach klinicznych w Europie, po uzyskaniu zgody lokalnych komisji bioetycznych oraz świadomej zgody wszystkich uczestników.

Projekt badania OPTIC-X obejmował dwie główne populacje pacjentów: osoby niereagujące na leczenie, które nie uzyskały odpowiedzi w zakresie proptozy w badaniu OPTIC (< 2 mm redukcji w oku badanym) oraz pacjentów, którzy w trakcie 48-tygodniowego okresu obserwacji po badaniu OPTIC doświadczyli nawrotu choroby. Nawrót choroby definiowano jako wzrost proptozy o ≥ 2 mm, wzrost CAS o ≥ 2 punkty przy jednoczesnym CAS ≥ 4 lub spełnienie obu tych kryteriów. Pacjenci, którzy kwalifikowali się do OPTIC-X, otrzymywali osiem infuzji teprotumumabu podawanych co 3 tygodnie przez 24 tygodnie (10 mg/kg przy pierwszej infuzji i 20 mg/kg w kolejnych siedmiu infuzjach). Niereagujący na leczenie byli kwalifikowani do otrzymania pełnego, otwartego cyklu leczenia teprotumumabem, niezależnie od wcześniejszego przydziału do placebo lub aktywnego leczenia w badaniu OPTIC. Pacjenci z nawrotem choroby mogli zostać włączeni do OPTIC-X w dowolnym momencie okresu obserwacji badania OPTIC i otrzymać kolejny cykl leczenia teprotumumabem.

W grupie pacjentów pierwotnie randomizowanych do placebo w badaniu OPTIC, którzy następnie zostali włączeni do badania OPTIC-X ($n = 37$), odpowiedź w zakresie proptozy, definiowaną jako redukcja ≥ 2 mm w oku badanym, w 24. tygodniu leczenia uzyskała 89% chorych, przy medianie czasu do odpowiedzi wynoszącej 6,4 tygodnia. Średnia zmiana proptozy względem wartości wyjściowej w OPTIC-X wyniosła $-3,5 \pm 1,7$ mm. W tej samej grupie pacjentów poprawę w zakresie diplopii odnotowano u 60,9% chorych, natomiast całkowite ustąpienie diplopii wystąpiło u 56,5% pacjentów w 24. tygodniu obserwacji. Spośród pacjentów z aktywnym zapaleniem na początku badania OPTIC-X ($CAS > 1$), 65,6% osiągnęło inaktywację choroby, definiowaną jako $CAS 0-1$. Wyniki kwestionariusza GO-QoL wykazały istotną poprawę jakości życia, obejmującą wzrost o 11,7 punktu w podskali funkcjonowania wzrokowego oraz o 15,1 punktu w podskali związanej z wyglądem.

W podgrupie pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na pierwszy cykl teprotumumabu w badaniu OPTIC ($n = 5$), ponowne leczenie w OPTIC-X doprowadziło do uzyskania odpowiedzi w zakresie proptozy u 40% chorych. Średnia redukcja proptozy względem wartości wyjściowej OPTIC-X wyniosła $-1,5 \pm 0,9$ mm, natomiast łączna redukcja względem pierwotnego początku leczenia w OPTIC osiągnęła $-2,5 \pm 0,9$ mm u pacjentów, którzy ukończyli leczenie. U wszystkich pacjentów w tej podgrupie obserwowano zmniejszenie wartości CAS, jednak żaden z nich nie spełnił kryterium inaktywacji choroby ($CAS 0-1$).

Wśród pacjentów, u których po początkowej odpowiedzi w badaniu OPTIC doszło do nawrotu choroby ($n = 9$), ponowne leczenie teprotumumabem przyniosło istotną poprawę kliniczną. W 24. tygodniu leczenia odpowiedź w zakresie proptozy uzyskano u większości pacjentów, a średnia redukcja proptozy względem wartości wyjściowych OPTIC-X wyniosła $-1,9 \pm 1,2$ mm. Diplopia była obecna u 3 z 9 pacjentów tej grupy w momencie rozpoczęcia badania OPTIC-X. Wszyscy ci pacjenci uzyskali odpowiedź na leczenie, a w 24. tygodniu obserwacji doszło do całkowitego ustąpienia diplopii u 100% chorych, u których podwójne widzenie występowało na początku badania. Wśród pacjentów z aktywną chorobą zapalną ($CAS > 1$) 4 z 7 osiągnęło inaktywację choroby ($CAS 0-1$) w 24. tygodniu leczenia w ramach badania OPTIC-X. Średnia poprawa jakości życia w tej grupie wyniosła $17,9 \pm 12,4$ punktu w ogólnym wyniku GO-QoL, przy szczególnie wyraźnej poprawie w domenie funkcjonowania wzrokowego.

Po zakończeniu 24-tygodniowego okresu leczenia pacjenci byli objęci zaplanowaną długoterminową obserwacją w celu oceny trwałości uzyskanych efektów terapeutycznych. W trakcie tej obserwacji odpowiedź w zakresie proptozy utrzymywała się u większości pacjentów: w 28. tygodniu, czyli siedem tygodni po ostatniej infuzji,

odpowiedź ta była obecna u 92% chorych, a w 48. tygodniu – u 89% pacjentów. Ponad 90% osób, które uzyskały odpowiedź w 24. tygodniu, spełniało kryteria ogólnej odpowiedzi klinicznej również w kolejnych punktach czasowych. Inaktywacja choroby, definiowana jako CAS 0–1, utrzymywała się u ponad 80% pacjentów, natomiast poprawę diplopii obserwowano u 86% pacjentów, a całkowite ustąpienie podwójnego widzenia utrzymywało się u 77% chorych do 48. tygodnia obserwacji. Mediana całkowitego wyniku kwestionariusza GO-QoL wyniosła 88 na 100 możliwych punktów, co wskazuje na utrzymanie umiarkowanych i dużych klinicznie istotnych korzyści terapeutycznych [1].

Działania niepożądane teprotumumabu

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych podczas stosowania teprotumumabu należą hiperglikemia, zaburzenia słuchu, kurcze mięśni oraz zaburzenia funkcjonowania jelit. Większość zdarzeń niepożądanych ma łagodny charakter, nie wymaga leczenia i ustępuje przy kontynuacji terapii [36].

W randomizowanym badaniu klinicznym Fazy II hiperglikemię odnotowano u 12% pacjentów leczonych teprotumumabem. U osób z wcześniej rozpoznaną cukrzycą (14% uczestników na początku badania) epizody hiperglikemii były bardziej nasilone (stopień 2–3) i wymagały modyfikacji leczenia przeciwcukrzycowego [36]. W badaniu OPTIC hiperglikemia wystąpiła u dwóch pacjentów (5%) i miała łagodny przebieg. Łączna analiza obu badań wskazuje na częstość hiperglikemii na poziomie około 10%, przy czym aż 63% pacjentów, u których ją odnotowano (5/8), miało w wywiadzie cukrzycę [37]. W badaniu OPTIC-X u dwóch pacjentów rozwinęła się nowo rozpoznana cukrzyca typu 2 utrzymująca się do końca obserwacji, natomiast u jednego stwierdzono przejściowy wzrost stężenia glukozy we krwi, który ustąpił bez leczenia [1]. Najpełniejsze dane dotyczące częstości, nasilenia i przebiegu zaburzeń glikemii przyniosło badanie z 2023 roku, w którym hiperglikemię odnotowano aż u 52% pacjentów, a u 31% stwierdzono wzrost HbA1c $\geq 0,5\%$. Większe zmiany obserwowano u osób z cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym niż u pacjentów normoglikemicznych, a niemal dwie trzecie chorych nie powróciło do wyjściowej kontroli glikemii [38]. Podwyższone stężenie glukozy w surowicy jest najprawdopodobniej związane z zaburzeniem funkcjonowania osi podwzgórze–przysadka–wątroba. Hamowanie receptora IGF-1 (IGF-1R) osłabia ujemne sprzężenie zwrotne regulujące wydzielanie hormonu wzrostu (GH), co prowadzi do jego zwiększonej sekrecji, a w konsekwencji do nasilenia produkcji glukozy w wątrobie oraz rozwoju insulinooporności [39].

Dostępne dane sugerują, że oś IGF-1 może odgrywać istotną rolę w patogenezie skurczów mięśni [40]. W badaniach Fazy II oraz w badaniu OPTIC skurcze mięśni odnotowano u blisko 25% pacjentów leczonych teprotumumabem (21/85). U dwóch chorych utrzymywały się one dłużej niż tydzień i wymagały zastosowania leków miorelaksujących [36,37]. W badaniu OPTIC-X częstość występowania tego działania niepożądanego wyniosła 28,6% [1].

Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 odgrywa również istotną rolę w rozwoju i funkcjonowaniu ucha wewnętrznego, stymulując proliferację komórek we wczesnych etapach rozwoju struktur słuchowych [41]. W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych teprotumumab wiązał się z występowaniem zaburzeń słuchu u 8 pacjentów (10%) [36,37]. Opisano m.in. przypadek jednostronnego ubytku słuchu z początkiem 16 tygodni po zakończeniu terapii, przejściowy łagodny obustronny niedosłuch oraz szumy uszne u pacjenta z dodatnim wywiadem w tym kierunku. W badaniu OPTIC-X [28], częstość zaburzeń słuchu utrzymała się na poziomie 10%. Choć większość objawów miała charakter odwracalny (68%), pełną poprawę uzyskano jedynie u mniejszości pacjentów z subiektywną utratą słuchu (5/11). W najnowszym badaniu z 2023 roku [21] zgłoszono łącznie 12 epizodów zaburzeń słuchu u 9 pacjentów, obejmujących autofonię, dysfunkcję trąbki słuchowej, patologię błony bębenkowej, szumy uszne, niedosłuch, przewodzeniową głuchotę oraz jednostronną głuchotę.

IGF-1 wykazuje również działanie ochronne wobec błony śluzowej przewodu pokarmowego, wspierając procesy naprawcze w zapaleniu jelita grubego [42], dlatego jego blokada może sprzyjać występowaniu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. W badaniach randomizowanych odnotowano 14 przypadków nudności (14,47%) oraz 10 przypadków biegunki (14,11%), w tym ciężką biegunkę u pacjenta z 6-miesięcznym wywiadem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Ponadto u jednego chorego z niedawno rozpoznanym zapaleniem jelita krętego i okrężnicy w trakcie terapii rozwinęło się nieswoiste zapalenie jelit wymagające leczenia [36,37].

Do innych obserwowanych działań niepożądanych należały zmęczenie (22,0%), bóle głowy (17,1%), suchość skóry (12,2%), ból oka (12,2%), świąd oka (7,3%) oraz nadciśnienie tętnicze [21].

Tabela 2. Działania niepożądane teprotumumabu [1,21,36,37,38].

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów (%)
Skurcze mięśni	~25-28%
Hiperglikemia	~10% (wg nowych badań do 52%)
Zmęczenie	22,0%
Bóle głowy	17,1%
Nudności	14,47%
Biegunka	14,11%
Suchość skóry	12,2%
Ból oka	12,2%
Zaburzenia słuchu	~10%
Świąd oka	7,3%

PODSUMOWANIE

Orbitopatia tarczycowa jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, która znacząco wpływa na funkcjonowanie narządu wzroku oraz jakość życia pacjentów. Dotychczasowa terapia tego schorzenia opierała się na stosowaniu glikokortykosteroidów, rutyksymabu, tocylicumabu, radioterapii oczodołów oraz w cięższych przypadkach – na leczeniu chirurgicznym. Postęp w zrozumieniu patogenezy oftalmopatii Gravesa, związanej z nadekspresją receptora dla insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R), pozwolił na stworzenie pierwszej terapii celowanej zatwierdzonej do leczenia umiarkowanej i ciężkiej aktywnej orbitopatii tarczycowej – teprotumumabu. Jest to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi dla insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R), którego skuteczność potwierdzono w badaniach klinicznych Fazy II, badaniu OPTIC oraz jego rozszerzeniu OPTIC-X. Teprotumumab znacząco redukuje wytrzeszcz gałek ocznych, zmniejsza aktywność choroby ocenianą w skali CAS, poprawia wyniki pacjentów w zakresie diplopii oraz wywiera korzystny wpływ na jakość życia pacjentów. Pomimo korzystnego profilu skuteczności, stosowanie teprotumumabu wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Do najczęstszych należą zaburzenia glikemii, problemy otologiczne, kurcze mięśni oraz zaburzenia funkcjonowania jelit, co wymaga monitorowania pacjentów podczas terapii. Podsumowując, teprotumumab jest jak na razie jedyną zatwierdzoną terapią ukierunkowaną na patogenny mechanizm leżący u podstaw orbitopatii tarczycowej. Aktualne dane sugerują, że teprotumumab może znacząco zmienić standard postępowania w leczeniu oftalmopatii Gravesa, jednak konieczne są dalsze badania oceniające jego długoterminową skuteczność oraz bezpieczeństwo.

DYSKUSJA

Uzyskane wyniki wskazują, że teprotumumab istotnie wpływa na kluczowe parametry kliniczne orbitopatii tarczycowej, a skala obserwowanej poprawy sugeruje potencjalną zmianę dotychczasowego paradygmatu leczenia tej choroby. Wysoka skuteczność leku może wynikać z jego ukierunkowanego działania na receptor IGF-1R, odgrywający kluczową rolę w patogenezie orbitopatii tarczycowej. Blokada tego szlaku prowadzi do zahamowania aktywacji fibroblastów oczodołowych oraz zmniejszenia produkcji glikozaminoglikanów, co w konsekwencji ogranicza obrzęk i przebudowę tkanek. Taki mechanizm działania odróżnia teprotumumab od klasycznych terapii immunosupresyjnych i może tłumaczyć jego przewagę w zakresie redukcji zmian strukturalnych, a nie jedynie objawów zapalnych. Wczesny początek działania oraz wysoki odsetek odpowiedzi sugerują, że teprotumumab może być rozważany jako terapia pierwszego rzutu u chorych z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby. Dodatkowo skuteczność obserwowana w badaniu OPTIC-X wskazuje na możliwość zastosowania leku w przypadku nawrotów. W kolejnych badaniach istotne będzie ustalenie najbardziej efektywnych sposobów zastosowania teprotumumabu, w tym jego roli w schematach terapeutycznych oraz ewentualnych korzyści płynących z łączenia go z innymi metodami leczenia. Podsumowując, teprotumumab reprezentuje podejście terapeutyczne ukierunkowane na kluczowe elementy patogenezy orbitopatii tarczycowej, co może stanowić podstawę do zmiany dotychczasowych strategii leczenia. Pomimo obiecujących wyników, pełna ocena jego roli wymaga dalszych badań oraz doświadczeń klinicznych.

REFERENCJE

- [1] Douglas RS, Kahaly GJ, Ugradar S, et al. Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment: OPTIC-X Study. *Ophthalmology*. 2022;129(4):438-449. doi:10.1016/j.ophtha.2021.10.017
- [2] Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(3):273-279. doi:10.1016/j.beem.2011.10.005
- [3] Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):G43-G67. Published 2021 Aug 27. doi:10.1530/EJE-21-0479

- [4] Tsui S, Naik V, Hoa N, et al. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *J Immunol.* 2008;181(6):4397-4405. doi:10.4049/jimmunol.181.6.4397
- [5] Krieger CC, Sui X, Kahaly GJ, Neumann S, Gershengorn MC. Inhibition of TSH/IGF-1 Receptor Crosstalk by Teprotumumab as a Treatment Modality of Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(4):e1653-e1660. doi:10.1210/clinem/dgab824
- [6] Ali F, Chorsiya A, Anjum V, Ali A. Teprotumumab (Tepezza): from the discovery and development of medicines to USFDA approval for active thyroid eye disease (TED) treatment. *Int Ophthalmol.* 2021;41(4):1549-1561. doi:10.1007/s10792-021-01706-3
- [7] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tepezza>
- [8] Chin YH, Ng CH, Lee MH, et al. Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: A meta-analysis and systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;93(4):363-374. doi:10.1111/cen.14296
- [9] Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA.* 1993;269(4):479-482.
- [10] Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3700-3707. doi:10.1210/jc.2009-0747
- [11] Morshed SA, Ma R, Latif R, Davies TF. Mechanisms in Graves Eye Disease: Apoptosis as the End Point of Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor Inhibition. *Thyroid.* 2022;32(4):429-439. doi:10.1089/thy.2021.0176
- [12] Dupont J, Fernandez AM, Glackin CA, Helman L, LeRoith D. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)-induced twist expression is involved in the anti-apoptotic effects of the IGF-1 receptor. *J Biol Chem.* 2001;276(28):26699-26707. doi:10.1074/jbc.M102664200
- [13] Smith TJ. Understanding Pathogenesis Intersects With Effective Treatment for Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(Suppl_1):S13-S26. doi:10.1210/clinem/dgac328
- [14] van Zeijl CJ, Fliers E, van Koppen CJ, et al. Thyrotropin receptor-stimulating Graves' disease immunoglobulins induce hyaluronan synthesis by differentiated orbital fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy not only via cyclic adenosine monophosphate signaling pathways. *Thyroid.* 2011;21(2):169-176. doi:10.1089/thy.2010.0123
- [15] Lee ACH, Kahaly GJ. Pathophysiology of thyroid-associated orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37(2):101620. doi:10.1016/j.beem.2022.101620
- [16] Kahaly GJ, Stan MN, Frommer L, et al. A Novel Anti-CD40 Monoclonal Antibody, Iscalimab, for Control of Graves Hyperthyroidism-A Proof-of-Concept Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):dgz013. doi:10.1210/clinem/dgz013

- [17] Koumas L, Smith TJ, Phipps RP. Fibroblast subsets in the human orbit: Thy-1+ and Thy-1- subpopulations exhibit distinct phenotypes. *Eur J Immunol.* 2002;32(2):477-485. doi:10.1002/1521-4141(200202)32:2<477::AID-IMMU477>3.0.CO;2-U
- [18] Lee ACH, Kahaly GJ. Pathophysiology of thyroid-associated orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37(2):101620. doi:10.1016/j.beem.2022.101620
- [19] Huang Y, Fang S, Li D, Zhou H, Li B, Fan X. The involvement of T cell pathogenesis in thyroid-associated ophthalmopathy. *Eye (Lond).* 2019;33(2):176-182. doi:10.1038/s41433-018-0279-9
- [20] Smith TJ, Padovani-Claudio DA, Lu Y, et al. Fibroblasts expressing the thyrotropin receptor overarch thyroid and orbit in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3827-3837. doi:10.1210/jc.2011-1249
- [21] Douglas RS, Couch S, Wester ST, et al. Efficacy and Safety of Teprotumumab in Patients With Thyroid Eye Disease of Long Duration and Low Disease Activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;109(1):25-35. doi:10.1210/clinem/dgad637
- [22] Fernández Hermida RV, Pinar S, Muruzábal N. Manifestaciones clínicas de la oftalmopatía tiroidea [Clinical manifestations of thyroid ophthalmopathy]. *An Sist Sanit Navar.* 2008;31 Suppl 3:45-56.
- [23] Hennein L, Robbins SL. Thyroid-Associated Orbitopathy: Management and Treatment. *J Binocul Vis Ocul Motil.* 2022;72(1):32-46.
- [24] Shah SS, Stokkermans TJ, Patel BC. Thyroid Eye Disease. [Updated 2025 Nov 8]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582134/>
- [25] Xiang Q, Yang M, Luo W, et al. Combined glucocorticoids and cyclophosphamide in the treatment of Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2024;24(1):12. Published 2024 Jan 26. doi:10.1186/s12902-024-01545-0
- [26] Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5234-5240. doi:10.1210/jc.2005-0148
- [27] Claudio Marcocci, Luigi Bartalena, Maria Laura Tanda, Luca Manetti, Enrica Dell'Unto, Roberto Rocchi, Giuseppe Barbesino, Barbara Mazzi, Maria Pia Bartolomei, Paola Lepri, Francesco Cartei, Marco Nardi, Aldo Pinchera, Comparison of the Effectiveness and Tolerability of Intravenous or Oral Glucocorticoids Associated with Orbital Radiotherapy in the Management of Severe Graves' Ophthalmopathy: Results of a Prospective, Single-Blind, Randomized Study, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 86, Issue 8, 1 August 2001, Pages 3562–3567, <https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7737>
- [28] Kahaly GJ, Riedl M, König J, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):287-298. doi:10.1016/S2213-8587(18)30020-2

- [29] Kim JW, Han SH, Son BJ, Rim TH, Keum KC, Yoon JS. Efficacy of combined orbital radiation and systemic steroids in the management of Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(5):991-998. doi:10.1007/s00417-016-3280-7
- [30] Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):432-441. doi:10.1210/jc.2014-2572
- [31] Chen H, Mester T, Raychaudhuri N, et al. Teprotumumab, an IGF-1R blocking monoclonal antibody inhibits TSH and IGF-1 action in fibrocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):E1635-E1640. doi:10.1210/jc.2014-1580
- [32] Zong Y, Qiu S, Yang M, et al. Teprotumumab for Thyroid Eye Disease: Mechanism, Clinical Efficacy, and Current Challenges. *Antibodies (Basel)*. 2025;14(3):55. Published 2025 Jun 30. doi:10.3390/antib14030055
- [33] Shan SJ, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease. *J Neuroophthalmol*. 2014;34(2):177-185. doi:10.1097/WNO.0000000000000132
- [34] Chen H, Mester T, Raychaudhuri N, et al. Teprotumumab, an IGF-1R blocking monoclonal antibody inhibits TSH and IGF-1 action in fibrocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):E1635-E1640. doi:10.1210/jc.2014-1580
- [35] Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, Sile S, Smith TJ. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(6):360-372. doi:10.1016/S2213-8587(21)00056-5
- [36] Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1748-1761. doi:10.1056/NEJMoa1614949
- [37] Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(4):341-352. doi:10.1056/NEJMoa1910434
- [38] Amarikwa L, Mohamed A, Kim SH, Kossler AL, Dosiou C. Teprotumumab-Related Hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(4):858-864. doi:10.1210/clinem/dgac627
- [39] Stan MN, Krieger CC. The Adverse Effects Profile of Teprotumumab. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(9):e654-e662. doi:10.1210/clinem/dgad213
- [40] Ballester-Rosado CJ, Le JT, Lam TT, et al. A Role for Insulin-like Growth Factor 1 in the Generation of Epileptic Spasms in a murine model. *Ann Neurol*. 2022;92(1):45-60. doi:10.1002/ana.26383
- [41] Y León, E Vazquez, C Sanz, J A Vega, J M Mato, F Giraldez, J Represa, I Varela-Nieto, Insulin-like growth factor-I regulates cell proliferation in the developing inner ear, activating glycosyl-phosphatidylinositol hydrolysis and Fos expression, *Endocrinology*, Volume 136, Issue 8, 1 August 1995, Pages 3494–3503, <https://doi.org/10.1210/endo.136.8.7628386>

- [42] Chen T, Zheng F, Tao J, et al. Insulin-Like Growth Factor-1 Contributes to Mucosal Repair by β -Arrestin2-Mediated Extracellular Signal-Related Kinase Signaling in Experimental Colitis. *Am J Pathol.* 2015;185(9):2441-2453. doi:10.1016/j.ajpath.2015.05.020

ELINZANETANT – INNOWACYJNE ROZWIĄZANIE W LECZENIU OBJAWÓW WAZOMOTORYCZNYCH ZWIĄZANYCH Z MENOPAUZĄ

Martyna Kulwicka, Julia Konieczny, Kinga Krzywonos

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

Abstrakt: Objawy wazomotoryczne, takie jak uderzenia gorąca i nocne poty, należą do najczęstszych i najbardziej uciążliwych dolegliwości występujących w okresie menopauzy. Szacuje się, że dotyczą one nawet 75–80% kobiet w okresie okołomenopauzalnym. U około jednej trzeciej pacjentek objawy te mają nasilenie umiarkowane do ciężkiego, co istotnie wpływa na pogorszenie jakości życia, powodując zaburzenia snu, trudności w codziennym funkcjonowaniu oraz negatywnie oddziałując na zdrowie psychiczne i społeczne. Złotym standardem leczenia pozostaje HTZ, która skutecznie redukuje częstość i nasilenie VMS. Jej zastosowanie jest jednak ograniczone ze względu na przeciwwskazania obejmujące m.in. choroby nowotworowe piersi, incydenty zakrzepowo-zatorowe czy zaburzenia czynności wątroby. W związku z tym rośnie zapotrzebowanie na skuteczne, bezpieczne i niehormonalne alternatywy terapeutyczne, które mogłyby stanowić realną opcję leczenia dla pacjentek, u których MTH jest przeciwwskazana. W ostatnich latach nastąpił istotny postęp w badaniach nad neurobiologicznymi mechanizmami regulacji temperatury w okresie menopauzy. Kluczową rolę w kontroli temperatury ciała odgrywają neurony KNDy. Spadek stężenia estrogenów prowadzi do nadmiernej aktywacji receptorów NK3 w tych neuronach, co zaburza równowagę termoregulacyjną i wywołuje charakterystyczne dla menopauzy VMS. W odpowiedzi na te odkrycia opracowano nową klasę leków działających poprzez modulację szlaku neurokininowego. Jednym z najbardziej obiecujących przedstawicieli tej grupy jest elinzetant – doustny, podwójny antagonist receptorów NK1 i NK3. Stanowi on innowacyjną, niehormonalną opcję terapeutyczną, która może w przyszłości znacząco poprawić jakość życia kobiet w okresie menopauzy, zwłaszcza tych, które nie mogą lub nie chcą stosować terapii hormonalnej.

Słowa kluczowe: elinzetant, menopauza, VMS, uderzenia gorąca, zaburzenia snu

Abstract: Vasomotor symptoms, such as hot flashes and night sweats, are among the most common and bothersome symptoms during menopause. It is estimated that they affect up to 75–80% of perimenopausal women. In approximately one-third of patients, these symptoms are moderate to severe, significantly impacting quality of life, causing sleep disturbances, difficulties with daily functioning, and negatively impacting mental and social health. HTZ remains the gold standard treatment, effectively reducing the frequency and severity of VMS. However, its use is limited due to contraindications, including breast cancer, thromboembolic events, and liver dysfunction. Consequently, there is a growing need for effective, safe, and non-hormonal therapeutic alternatives that could be a viable treatment option for patients for whom MTH is contraindicated. In recent years, knowledge of the neurobiological mechanisms of thermoregulation during menopause has expanded significantly. KNDy neurons play a key role in body temperature control. Decreased estrogen levels lead to excessive activation of NK3 receptors in these neurons, which disrupts thermoregulatory balance and triggers the VMS characteristic of menopause. In response to these findings, a new class of drugs has been developed that act by modulating the neurokinin pathway. One of the most promising representatives of this class is elinzanetant, an oral, dual antagonist of NK1 and NK3 receptors. It represents an innovative, non-hormonal therapeutic option that may significantly improve the quality of life of menopausal women in the future, especially those who cannot or do not want to use hormone therapy.

Keywords: elinzanetant, menopause, VMS, hot flashes, sleep disorders

Wstęp

Menopauza, nazywana także klimakterium lub przekwitaniem, to naturalny etap w życiu kobiety, który oznacza stopniowe wygasanie czynności hormonalnej jajników i zakończenie okresu rozrodczego. Zazwyczaj występuje między 45. a 55. rokiem życia i dzieli się na kilka faz: premenopauza – okres kilku lat poprzedzających menopauzę, w którym obserwuje się nieregularne cykle miesięczkowe, a w późniejszej fazie może dojść do całkowitego braku miesiączki przez co najmniej 60 dni, menopauza – to ostatnia miesiączka w życiu kobiety, po której przez kolejne 12 miesięcy nie występuje krwawienie menstruacyjne, a przeciętny wiek jej wystąpienia to około 50–51 lat, perimenopauza – obejmuje czas tuż przed menopauzą oraz 12 miesięcy po jej wystąpieniu, postmenopauza – okres po menopauzie, obejmujący fazę wczesną (do 5 lat po ostatniej miesiączce) i późną (trwającą do końca życia). Niektóre czynniki genetyczne, takie jak wczesna menarche lub wczesna menopauza u matki i babci, środowiskowe, takie jak palenie papierosów lub nadmierne spożycie alkoholu lub jatrogenne, takie jak przebyta chemioterapia, radioterapia miednicy mniejszej lub operacje jajników mogą wpływać na wcześniejszy wiek wystąpienia menopauzy [1,2]. Kobiety w okresie menopauzy mogą

doświadczają szerokiego spektrum dolegliwości wynikających z obniżenia poziomu hormonów płciowych. Do najczęstszych należą objawy naczynioruchowe, inaczej nazywane wazomotorycznymi (ang. *Vasomotor Symptoms*, VMS), takie jak uderzenia gorąca, napadowa potliwość czy kołatanie serca. Objawy te mogą utrzymywać się przez wiele lat, znacząco pogarszając komfort życia, utrudniając codzienne funkcjonowanie oraz zmniejszając wydajność w pracy. W przebiegu menopauzy dochodzi również do zmian zanikowych w obrębie układu moczowo-płciowego, powodując suchość pochwy, dyspareunia, nietrzymanie moczu czy nawracające infekcje dróg moczowych. Zmniejsza się gęstość mineralna kości, co zwiększa ryzyko osteoporozy, a skóra staje się cieńsza i mniej elastyczna [3-6]. Menopauzie mogą towarzyszyć również zaburzenia psychiczne – obniżenie nastroju, drażliwość, uczucie zmęczenia, bezsenność, spadek koncentracji i obniżenie libido. Dodatkowo, w tym okresie wzrasta ryzyko chorób sercowo-naczyniowych oraz zaburzeń metabolicznych i poznawczych, co wskazuje na długofalowy wpływ zmian hormonalnych na zdrowie kobiety [7-12]. W kontekście tych wielowymiarowych następstw menopauzy szczególnego znaczenia nabiera poszukiwanie skutecznych i bezpiecznych metod leczenia VMS. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnych danych dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa oraz znaczenia klinicznego elinzanetantu w terapii VMS związanych z menopauzą.

Leczenie VMS

Obecnie dostępne są różne opcje leczenia, które łagodzą objawy menopauzy. W Polsce umiarkowane i ciężkie objawy wypadowe, napady paniki oraz związane z nimi zaburzenia snu uważa się obecnie za główne wskazanie do hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)/menopauzalnej terapii hormonalnej (MTH). Mianem HTZ określa się: terapię estrogenową – leczenie polegające na stosowaniu estrogenów, jest wykorzystywana ona przede wszystkim u kobiet po histerektomii lub terapię estrogenowo-progestagenową – leczenie hormonalne łączące estrogeny i gestageny, stosowane głównie w celu leczenia objawów menopauzy i jednocześnie ochrony przed rozrostem błony śluzowej macicy, co zmniejsza ryzyko rozwoju raka endometrium. Terapia ta zmniejsza częstość objawów naczynioruchowych o około 75%, w podobnym stopniu niezależnie od drogi podania. (Tab.1).

Tabela 1. Porównanie HTZ. Opis w tekście [opracowanie własne]

	Progestageny	Estrogeny
Rola	Zapobieganie rozrostowi i nowotworowi endometrium	Łagodzenie objawów niedoboru estrogenów
Drogi podania	<ul style="list-style-type: none"> • doustna • przezskórna (plastry) • wkładka wewnątrzmaciczna 	<ul style="list-style-type: none"> • doustna • przezskórna (w postaci plastrów, w formie żelu lub spreju) • dopochwowa (jako krem, tabletki, pierścień)
Przykłady	<ul style="list-style-type: none"> • octan medroksyprogesteronu • octan noretysteronu • naturalny progesteron 	<ul style="list-style-type: none"> • syntetyczne estrogeny skoniugowane • 17β-estradiol • estriol

Jednak wiele kobiet ma przeciwwskazania, problemy z tolerancją prowadzące do przerwania leczenia lub z powodu własnych przekonań woli nie przyjmować powyższych terapii [1,13]. Odmianą możliwością leczenia jest stosowany w wielu krajach selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, paroksetyna, podczas gdy inne selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny są stosowane poza wskazaniami [14,15]. W walce z uciążliwymi objawami okresu menopauzy zalecane są również metody leczenia niefarmakologicznego takie jak zmniejszenie masy ciała, terapia poznawczo-behawioralna czy hipnoza kliniczna [1]. Przełomem w rozwoju niehormonalnych terapii VMS było wprowadzenie do praktyki klinicznej antagonistów receptorów neurokininowych. W maju 2023 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* FDA), Komisja Europejska oraz szwajcarska firma SwissMedic zatwierdziły fezolinetant – pierwszy niehormonalny, selektywny antagonist receptoru neurokininy 3 (NK3) – do leczenia umiarkowanych i ciężkich VMS związanych z menopauzą. Rejestracja fezolinetantu potwierdziła skuteczność blokowania szlaku NK3 w redukcji VMS oraz stanowiła istotny krok w kierunku opracowania nowych, bezpiecznych alternatyw wobec terapii hormonalnej [16-18]. Na podstawie tych doświadczeń opracowano kolejną generację leków o szerszym zakresie działania – elinzanetant, będący podwójnym antagonistą receptorów NK1 i NK3. Pozytywne wyniki badań klinicznych, wykazujące zwiększoną skuteczność w łagodzeniu objawów oraz korzystny profil bezpieczeństwa, doprowadziły do jego zatwierdzenia przez FDA w październiku 2025 roku. Wprowadzenie elinzanetantu stanowi naturalną kontynuację postępu zapoczątkowanego przez fezolinetant i otwiera nowy etap w niehormonalnym leczeniu VMS u kobiet w okresie menopauzy [19].

Mechanizm działania

Neurony KNDy stanowią wyspecjalizowaną populację komórek nerwowych zlokalizowanych w jądrze łukowatym podwzgórza. Ich nazwa pochodzi od trzech neuropeptydów, które wydzielają: kisspeptynę, neurokininę B (NKB) i dynorfinę [20]. Odgrywają one istotną rolę w regulacji temperatury ciała. Charakteryzują się obecnością złożonych układów receptorowo-ligandowych, w tym receptorów neurokininowych NK1 i NK3 oraz ich endogennych ligandów – substancji P (SP) i neurokininy B (NKB) [21]. W warunkach fizjologicznych aktywność neuronów KNDy pozostaje pod ścisłą kontrolą stężenia estrogenów, które hamują ekspresję genów kodujących NKB i SP. W okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym, w następstwie spadku stężenia estrogenów, dochodzi do przerostu oraz nadmiernej aktywności neuronów KNDy. Zjawisku temu towarzyszy wzrost ekspresji genów kodujących neuropeptydy NKB i SP, co prowadzi do nadmiernej stymulacji receptorów NK3 i NK1. Wyniki badań wskazują, że nadaktywność szlaku KNDy–NK3 stanowi istotny mechanizm patofizjologiczny odpowiedzialny za destabilizację ośrodka termoregulacji w podwzgórzu, prowadzącą do występowania uderzeń gorąca i nocnych potów. Dodatkowo wykazano, że układ substancji P i receptorów NK1 może odgrywać rolę w regulacji rozszerzenia naczyń obwodowych oraz w zaburzeniach snu [22–24]. Elinzanetant reprezentuje nową klasę niehormonalnych leków modulujących aktywność neuronów KNDy. Jest to doustny, selektywny, podwójny antagonist receptorów NK1 i NK3, który poprzez jednoczesną blokadę obu szlaków neurokininowych normalizuje aktywność neuronów KNDy, stabilizując ośrodek termoregulacji podwzgórzowej. Dane z badań klinicznych wykazały, że takie dwutorowe działanie przekłada się na skuteczną redukcję VMS oraz poprawę jakości snu u kobiet w okresie menopauzy [25,26].

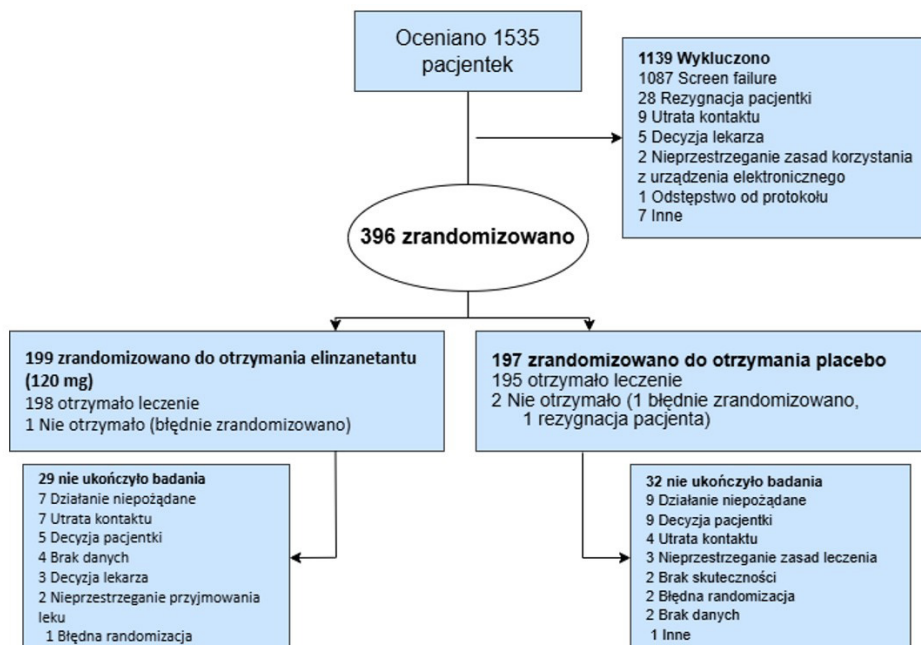
Badanie fazy III OASIS 1 i 2

OASIS 1 i 2 były kluczowymi, wieloośrodkowymi, międzynarodowymi, podwójnie zaślepionymi, randomizowanymi, kontrolowanymi placebo, badaniami interwencyjnymi fazy III trwającymi 26 tygodni. Miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa elinzanetantu - antagonisty receptorów NK 1 i NK 3 – u kobiet z umiarkowanymi lub ciężkimi VMS związanymi z menopauzą. Badania były prowadzone równoległe, ale obejmowały różne ośrodki badawcze, głównie zlokalizowane w USA i Europie [27,28]. W badaniach OASIS 1 i 2 wzięły udział kobiety po menopauzie naturalnej lub chirurgicznej (obustronnej owariektomii z histerektomią lub bez), w wieku od 40 do 65

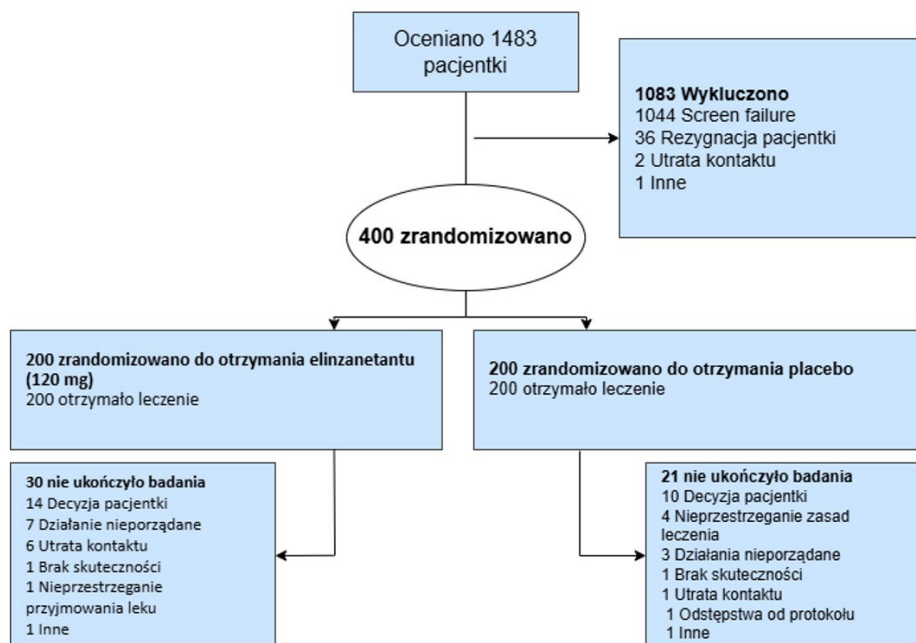
lat, u których wystąpiło 50 lub więcej umiarkowanych do ciężkich VMS w ciągu 7 dni w trakcie kwalifikacji włączenia do dalszych badań. Kryteria wykluczenia obejmowały dwukrotnie podwyższone parametry wątroby (aminotransferazę alaninową lub aminotransferazę asparaginianową), zaburzenia rozrostu endometrium, hiperplazję lub polipy endometrium oraz obecną lub przebytą w ciągu ostatnich 5 lat chorobę nowotworową (z wyjątkiem guzów podstawnokomórkowych i płaskonabłonkowych skóry).

Do badania OASIS 1 zakwalifikowano łącznie 1535 pacjentek, z których 1139 zostało wykluczonych. Najczęstszą przyczyną wykluczenia była dyskwalifikacja podczas badania przesiewowego (*screen failure*) – dotyczyło to 1087 kobiet. Pozostałe przyczyny obejmowały: rezygnację pacjentki (n = 28), utratę kontaktu (n = 9), decyzję lekarza (n = 5), nieprzestrzeganie zasad korzystania z urządzenia elektronicznego (n = 2), odstępstwa od protokołu (n = 1) oraz inne powody (n = 7). Do randomizacji zakwalifikowano 396 uczestniczek, które losowo przydzielono do dwóch grup: 199 kobiet otrzymywało elinzanetant w dawce 120 mg, a 197 kobiet otrzymywało leczenie placebo. W grupie elinzanetantu leczenie otrzymało 198 pacjentek (1 osoba została błędnie zrandomizowana). W grupie placebo leczenie otrzymało 195 uczestniczek, natomiast 2 kobiety nie otrzymały leczenia (1 została błędnie zrandomizowana, 1 zrezygnowała). W trakcie badania 29 pacjentek z grupy elinzanetantu nie ukończyły terapii, głównie z powodu: działań niepożądanych (n = 7), utraty kontaktu (n = 7), decyzji pacjentki (n = 5), braku danych (n = 4), decyzji lekarza (n = 3), nieprzestrzegania zasad przyjmowania leku (n = 2), błędnej randomizacji (n = 1). W grupie placebo badania nie ukończyły 32 uczestniczki, z przyczyn takich jak: działania niepożądane (n = 9), decyzja pacjentki (n = 9), utrata kontaktu (n = 4), brak skuteczności (n = 2), błędna randomizacja (n = 2), brak danych (n = 2), nieprzestrzeganie zasad leczenia (n = 3) oraz inne przyczyny (n = 1) (Ryc. 1).

W badaniu OASIS 2 oceniano 1483 pacjentki, spośród których 1083 wykluczono. Najczęstszą przyczyną był *screen failure* (n = 1044), natomiast pozostałe przypadki dotyczyły rezygnacji pacjentki (n = 36), utraty kontaktu (n = 2) i innych powodów (n = 1). Do randomizacji zakwalifikowano 400 uczestniczek, z których 200 kobiet otrzymało leczenie elinzanetantem w dawce 120 mg, a 200 kobiet otrzymało leczenie placebo. Nieukończenie badania odnotowano u 30 uczestniczek z grupy elinzanetantu z różnych przyczyn, które obejmowały: rezygnację pacjentki (n = 14), wystąpienie działań niepożądanych (n = 7), utratę kontaktu z pacjentką (n = 6), braku skuteczności (n = 1), nieprzestrzegania zasad leczenia (n = 1) i innej przyczyny (n = 1). W grupie placebo badania nie ukończyło 21 uczestniczek, z przyczyn takich jak: decyzja pacjentki (n = 10), nieprzestrzeganie zasad leczenia (n = 4), działania niepożądane (n = 3), utrata kontaktu (n = 1), brak skuteczności (n = 1), odstępstwa od protokołu (n = 1) oraz inne przyczyny (n = 1) (Ryc.2).



Rycina 1. Badanie OASIS 1. Opis w tekście. [27]



Rycina 2. Badanie OASIS 2. Opis w tekście. [27]

W obu badaniach kwalifikujące się uczestniczki zostały losowo przydzielone w stosunku 1:1 do grup otrzymujących elinzanetant w dawce 120 mg lub placebo o identycznym składzie raz dziennie doustnie przez 12 tygodni. Po 12 tygodniach wszystkie uczestniczki otrzymywały elinzanetant w dawce 120 mg przez kolejne 14 tygodni, a następnie były poddane 4-tygodniowej obserwacji po leczeniu.

Oceny skuteczności dokonywano na podstawie wyników zgłaszanych przez uczestniczki (ang. *Patient-Reported Outcomes*, PRO), rejestrowanych za pomocą przenośnych urządzeń elektronicznych. W obu badaniach zastosowano identyczne pierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe. Pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały średnią zmianę częstości oraz nasilenia umiarkowanych i ciężkich VMS od wartości początkowej do 4. i 12. tygodnia leczenia, mierzoną elektronicznym dziennikiem uderzeń gorąca. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę częstości VMS w 1. tygodniu, zmianę wyniku w kwestionariuszu zaburzeń snu PROMIS SD SF 8b, oraz zmianę całkowitego wyniku w kwestionariuszu MENQOL (ang. *Menopause-Specific Quality of Life*) po 12 tygodniach [29]. Dodatkowo analizowano odsetek uczestniczek, które osiągnęły $\geq 50\%$ redukcję częstości VMS w 4. i 12. tygodniu. Dziennik elektroniczny umożliwiał dwukrotny dzienny zapis liczby i nasilenia uderzeń gorąca. Uczestniczki klasyfikowały objawy jako łagodne (uczucie gorąca bez potów), umiarkowane (z potami, ale bez przerywania aktywności) lub ciężkie (z potami i koniecznością przerwania czynności) [30]. Kwestionariusz PROMIS SD SF 8b oceniał stopień zaburzeń snu w ciągu ostatnich 7 dni w oparciu o 8 pozycji w 5-stopniowej skali Likerta (zakres wyników T: 28,9–76,5; wyższe wartości oznaczały gorszy sen). Wynik T=50 reprezentował średni poziom zaburzeń snu w populacji ogólnej, natomiast wartości ≥ 55 , ≥ 60 i ≥ 70 odpowiadały odpowiednio łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniom snu [31–33]. Z kolei kwestionariusz MENQOL, składający się z 29 pytań, oceniał nasilenie objawów menopauzalnych w czterech domenach: naczynioruchowej, psychospołecznej, fizycznej i seksualnej. Wyższe wyniki wskazywały na większą uciążliwość objawów. Bezpieczeństwo oceniano w trakcie badań poprzez dokumentowanie zdarzeń nieporządanych, badania laboratoryjne, ultrasonografię przezpochwową i biopsje endometrium [34].

Wyniki obu badań były spójne i wykazały, że elinzanetant w dawce 120 mg raz dziennie istotnie redukuje częstość i nasilenie uderzeń gorąca w porównaniu z placebo, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa i dodatkowych korzyściach w zakresie snu oraz jakości życia. Po czterech tygodniach terapii obserwowano znaczącą poprawę – w badaniu OASIS 1 średnia różnica w redukcji liczby umiarkowanych

i ciężkich uderzeń gorąca w porównaniu z placebo wyniosła $-3,3$ (95% CI: $-4,5$ do $-2,1$), a w OASIS 2 $-3,0$ (95% CI: $-4,4$ do $-1,7$); obie różnice były istotne statystycznie ($p < 0,001$). Po 12 tygodniach efekty utrzymywały się na podobnym poziomie (OASIS 1: $-3,2$; OASIS 2: $-3,2$; $p < 0,001$). Równocześnie odnotowano wyraźne obniżenie nasilenia objawów – już w czwartym tygodniu średnie różnice w stosunku do placebo wynosiły od $-0,2$ do $-0,3$ punktu, a po 12 tygodniach sięgały $-0,4$ ($p < 0,001$). Co istotne, pierwsze znaczące efekty terapeutyczne były widoczne już po tygodniu stosowania leku. Odsetek uczestniczek, które uzyskały co najmniej 50% redukcję częstości uderzeń gorąca, był wyraźnie wyższy w grupie elinzanetantu niż w grupie placebo – po 4 tygodniach odpowiednio 62–63% vs 29–32%, a po 12 tygodniach 71–75% vs 42–48%. Po 26 tygodniach leczenia ponad 80% pacjentek przyjmujących elinzanetant utrzymywało redukcję objawów na poziomie $\geq 50\%$, co potwierdza trwałość efektu. Leczenie elinzanetantem przyniosło również korzyści w zakresie jakości snu. W 12. tygodniu zaobserwowano istotne statystycznie poprawy w wynikach kwestionariusza PROMIS SD SF 8b, oceniającego zaburzenia snu – średnie różnice w stosunku do placebo wynosiły $-5,6$ (95% CI: $-7,2$ do $-4,0$) w OASIS 1 oraz $-4,3$ (95% CI: $-5,8$ do $-2,9$) w OASIS 2 ($p < 0,001$). W kwestionariuszu MENQOL również wykazano poprawę – średnia różnica względem placebo wyniosła $-0,4$ w OASIS 1 i $-0,3$ w OASIS 2, z największą poprawą w domenie objawów naczynioruchowych.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały ból głowy i uczucie zmęczenia, jednak miały one łagodny lub umiarkowany charakter. Nie odnotowano przypadków klinicznie istotnego uszkodzenia wątroby, przerostu endometrium ani wystąpienia nowotworów, a badania laboratoryjne, ultrasonograficzne i histopatologiczne nie wykazały zmian istotnych klinicznie.

Podsumowując, wyniki badań OASIS 1 i OASIS 2 potwierdzają, że elinzanetant jest skuteczną i dobrze tolerowaną niehormonalną opcją terapeutyczną w leczeniu umiarkowanych i ciężkich VMS związanych z menopauzą. Leczenie prowadzi do szybkiej, znaczącej i utrzymującej się redukcji częstości oraz nasilenia VMS, poprawy jakości snu i jakości życia, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Wyniki te stanowią istotny krok w rozwoju alternatywnych, niehormonalnych terapii dla kobiet, które nie mogą lub nie chcą stosować klasycznej hormonalnej terapii zastępczej [27].

Podsumowanie

Elinzanetant stanowi przełom w farmakologicznym leczeniu VMS związanych z menopauzą, oferując nowatorskie, niehormonalne podejście terapeutyczne. Jako selektywny antagonist receptorów NK1 i NK3, elinzanetant oddziałuje bezpośrednio na oś podwzgórzowo-przysadkową, modulując aktywność neuronów KNDy, które odgrywają kluczową rolę w patofizjologii uderzeń gorąca. Dzięki temu mechanizmowi lek skutecznie redukuje częstość i nasilenie VMS, przy jednoczesnym zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa [35,36]. W odróżnieniu od HTZ, elinzanetant nie wpływa bezpośrednio na gospodarkę estrogenową, co minimalizuje ryzyko działań niepożądanych związanych z ekspozycją na estrogeny, takich jak zwiększone ryzyko chorób nowotworowych czy zakrzepowo-zatorowych [37]. Wyniki badań klinicznych potwierdzają wysoką skuteczność i dobrą tolerancję elinzanetantu, wskazując na jego potencjał jako nowego standardu w leczeniu objawów menopauzy u kobiet, które nie mogą lub nie chcą stosować terapii hormonalnej. Podsumowując, elinzanetant jest innowacyjnym i obiecującym rozwiązaniem terapeutycznym, które wypełnia istotną lukę w leczeniu VMS. Jego wprowadzenie do praktyki klinicznej może znacząco poprawić jakość życia kobiet w okresie menopauzalnym. Dalsze badania długoterminowe pozwolą w pełni ocenić jego bezpieczeństwo i potencjalne korzyści w szerszym kontekście zdrowia kobiet.

Referencje

- [1] Zaburzenia okresu okołomenopauzalnego i pomenopauzalnego. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.IV.F.6>. Dostęp: 24.10.2025r.
- [2] Bręborowicz GH, ed. Położnictwo i ginekologia. 3rd ed. Warszawa: PZWL; 2020. ISBN to 978-83-200-6061-4
- [3] Baker FC, de Zambotti M, Colrain IM, Bei B. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:73-95. Published 2018 Feb 9. doi:10.2147/NSS.S125807
- [4] Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):489-501. doi:10.1016/j.ogc.2011.05.006
- [5] Nappi RE, Kroll R, Siddiqui E, et al. Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden. *Menopause*. 2021;28(8):875-882. Published 2021 May 24. doi:10.1097/GME.0000000000001793

- [6] DePree B, Shiozawa A, King D, et al. Association of menopausal vasomotor symptom severity with sleep and work impairments: a US survey. *Menopause*. 2023;30(9):887-897. doi:10.1097/GME.0000000000002237
- [7] Joffe H, Crawford SL, Freeman MP, et al. Independent Contributions of Nocturnal Hot Flashes and Sleep Disturbance to Depression in Estrogen-Deprived Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(10):3847-3855. doi:10.1210/jc.2016-2348
- [8] Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3):e017416. doi:10.1161/JAHA.120.017416
- [9] Kim C, Schreiner PJ, Yin Z, et al. Migraines, vasomotor symptoms, and cardiovascular disease in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Menopause*. 2024;31(3):202-208. doi:10.1097/GME.0000000000002311
- [10] Maki PM, Thurston RC. Menopause and Brain Health: Hormonal Changes Are Only Part of the Story. *Front Neurol*. 2020;11:562275. Published 2020 Sep 23. doi:10.3389/fneur.2020.562275
- [11] Thurston RC, Wu M, Chang YF, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms and White Matter Hyperintensities in Midlife Women. *Neurology*. 2023;100(2):e133-e141. doi:10.1212/WNL.000000000000201401
- [12] Thurston RC, Chang Y, Kline CE, et al. Trajectories of Sleep Over Midlife and Incident Cardiovascular Disease Events in the Study of Women's Health Across the Nation. *Circulation*. 2024;149(7):545-555. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066491
- [13] Pinkerton JV. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. *N Engl J Med*. 2020;382(5):446-455. doi:10.1056/NEJMcp1714787
- [14] Orleans RJ, Li L, Kim MJ, et al. FDA approval of paroxetine for menopausal hot flashes. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1777-1779. doi:10.1056/NEJMp1402080
- [15] Biglia N, Bounous VE, De Seta F, Lello S, Nappi RE, Paoletti AM. Non-hormonal strategies for managing menopausal symptoms in cancer survivors: an update. *Ecancermedicalscience*. 2019;13:909. Published 2019 Mar 11. doi:10.3332/ecancer.2019.909
- [16] Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA). FDA zatwierdza nowy lek w leczeniu uderzeń gorąca o nasileniu umiarkowanym do silnego, spowodowanych menopauzą. 12 maja 2023 r. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-drug-treat-moderate-severe-hot-flashes-caused-menopause>. Dostęp: 25.10.2025r.
- [17] Europejska Agencja Leków. Veoza. Dostęp: 25.10.2025r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veoza>
- [18] Szwajcarski lekarz. Veoza™, Filmtabletten (fezolinetantum). Dostęp: 25.10.2025r. r. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/authorisations/new-medicines/veozatm-filmtabletten-fezolinetantum.html>

- [19] Zatwierdzenia nowych leków na rok 2025. <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2025>. Dostęp: 25.10.2025r.
- [20] Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol.* 2013;34(3):211-227. doi:10.1016/j.yfrne.2013.07.003
- [21] Navarro VM, Bosch MA, León S, et al. The integrated hypothalamic tachykinin-kisspeptin system as a central coordinator for reproduction. *Endocrinology.* 2015;156(2):627-637. doi:10.1210/en.2014-1651
- [22] Lederman S, Ottery FD, Cano A, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet.* 2023;401(10382):1091-1102. doi:10.1016/S0140-6736(23)00085-5
- [23] Johnson KA, Martin N, Nappi RE, et al. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(8):1981-1997. doi:10.1210/clinem/dgad058
- [24] Ratti E, Carpenter DJ, Zamuner S, et al. Efficacy of vestipitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, in primary insomnia. *Sleep.* 2013;36(12):1823-1830. Published 2013 Dec 1. doi:10.5665/sleep.3208
- [25] Simon JA, Anderson RA, Ballantyne E, et al. Efficacy and safety of elinzanetant, a selective neurokinin-1,3 receptor antagonist for vasomotor symptoms: a dose-finding clinical trial (SWITCH-1). *Menopause.* 2023;30(3):239-246. doi:10.1097/GME.0000000000002138
- [26] Trower M, Anderson RA, Ballantyne E, Joffe H, Kerr M, Pawsey S. Effects of NT-814, a dual neurokinin 1 and 3 receptor antagonist, on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a placebo-controlled, randomized trial. *Menopause.* 2020;27(5):498-505. doi:10.1097/GME.0000000000001500
- [27] Pinkerton JV, Simon J, Panay N, et al. Design of OASIS 1 and 2: phase 3 clinical trials assessing the efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause.* 2024;31(6):522-529. doi:10.1097/GME.0000000000002350
- [28] Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA). Wytyczne dla przemysłu: Produkty lecznicze zawierające estrogen i estrogen/progestagen w leczeniu objawów naczynioruchowych oraz objawów zaniku sromu i pochwy – zalecenia dotyczące oceny klinicznej. Dostęp: 26.10.2025r. <https://www.fda.gov/media/71359/download>
- [29] Schultz NM, Morga A, Siddiqui E, Rhoten SE. Psychometric Evaluation of the MENQOL Instrument in Women Experiencing Vasomotor Symptoms Associated with Menopause. *Adv Ther.* 2024;41(6):2233-2252. doi:10.1007/s12325-024-02787-z

- [30] Iliodromiti S, Wang W, Lumsden MA, et al. Variation in menopausal vasomotor symptoms outcomes in clinical trials: a systematic review. *BJOG*. 2020;127(3):320-333. doi:10.1111/1471-0528.15990
- [31] Yu L, Buysse DJ, Germain A, et al. Development of short forms from the PROMIS™ sleep disturbance and Sleep-Related Impairment item banks. *Behav Sleep Med*. 2011;10(1):6-24. doi:10.1080/15402002.2012.636266
- [32] Grupa Robocza Centrum Statystycznego PROMIS. Perspektywa Systemu Informacji o Pomiarach Wyników Zgłaszanych przez Pacjentów (PROMIS) na temat: skal uniwersalnie istotnych i skal przypisywanych chorobie. 2014. Dostęp: 26.10.2025r. https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/Universally-Relevant_vs_Disease-Attributed_2014-2-12_final508.pdf
- [33] HealthMeasures. Wprowadzenie do PROMIS. Dostęp: 26.10.2024r. <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis/intro-to-promis>
- [34] Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA). Wytyczne dla przemysłu: uszkodzenie wątroby wywołane lekami: ocena kliniczna przed wprowadzeniem do obrotu. Dostęp: 26.10.2025r. <https://www.fda.gov/media/116737/download>
- [35] Padilla SL, Johnson CW, Barker FD, Patterson MA, Palmiter RD. Obwód neuronalny leżący u podstaw powstawania uderzeń gorąca. *Cell Rep* 2018;24:271–277. doi: 10.1016/j.celrep.2018.06.037
- [36] Trower M, Anderson RA, Ballantyne E, Joffe H, Kerr M, Pawsey S. Wpływ NT-814, podwójnego antagonisty receptora neurokininy 1 i 3, na objawy naczynioruchowe u kobiet po menopauzie: badanie randomizowane kontrolowane placebo. *Menopause* 2020;27:498–505. doi: 10.1097/GME.0000000000001500
- [37] Constantine GD, Graham S, Clerinx C i in. Zachowania i postawy wpływające na decyzje dotyczące leczenia objawów menopauzy w pięciu krajach europejskich. *Post Reprod Health* 2016;22:112–122. doi: 10.1177/2053369116632439

GEPOTYDACYNA - INNOWACYJNE ROZWIĄZANIE W LECZENIE NIEPOWIKŁANYCH ZAKAŻEŃ UKŁADU MOCZOWEGO

Julia Konieczny, Kinga Krzywonos, Martyna Kulwicka

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

Abstrakt: Zakażenia układu moczowego (ZUM) należą do najczęstszych infekcji bakteryjnych występujących u ludzi, szczególnie u kobiet, u których częstość zachorowań wynika m.in. z uwarunkowań anatomicznych i hormonalnych. Rosnąca oporność drobnoustrojów na standardowo stosowane antybiotyki, takie jak fluorochinolony czy beta-laktamy, stanowi poważne wyzwanie terapeutyczne i zdrowotne. W odpowiedzi na nie, opracowano gepotydacynę. Lek ten działa poprzez unikalny mechanizm hamowania enzymów gyrazy DNA i topoizomerazy IV, co prowadzi do zaburzenia replikacji DNA bakterii. Gepotydacyna została zatwierdzona przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków w marcu 2025 roku do leczenia niepowikłanych zakażeń układu moczowego u kobiet i dzieci powyżej 12 roku życia. Jej skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone w badaniach klinicznych EAGLE-2 oraz EAGLE-3, w których wykazała porównywalną efektywność do dotychczasowych terapii przy jednocześnie korzystnym profilu bezpieczeństwa. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie gepotydacyny jako nowej opcji terapeutycznej w leczeniu ZUM w erze narastającej oporności bakterii.

Słowa kluczowe: gepotydacyna, oporność na antybiotyki, zakażenie układu moczowego

Abstract: Urinary tract infections (UTIs) are among the most common bacterial infections in humans, particularly in women, in whom the increased incidence is associated with anatomical and hormonal factors. The growing resistance of microorganisms to commonly used antibiotics, such as fluoroquinolones and β -lactams, poses a major therapeutic and public health challenge. In response to this need, gepotidacin has been developed. This agent acts through a unique mechanism involving the inhibition of DNA gyrase and topoisomerase IV, leading to disruption of bacterial DNA replication. Gepotidacin was approved by the U.S. Food and Drug Administration in March 2025 for the treatment of uncomplicated urinary tract infections in women and in pediatric patients aged 12 years and older. Its efficacy and safety were confirmed in the EAGLE-2 and EAGLE-3 clinical trials, in which it demonstrated effectiveness comparable to existing therapies while maintaining a favorable safety profile. The aim of this paper is to present gepotidacin as a new therapeutic option in the treatment of urinary tract infections (UTIs) in the era of increasing bacterial resistance.

Keywords: gepotidacin, antibiotic resistance, urinary tract infection

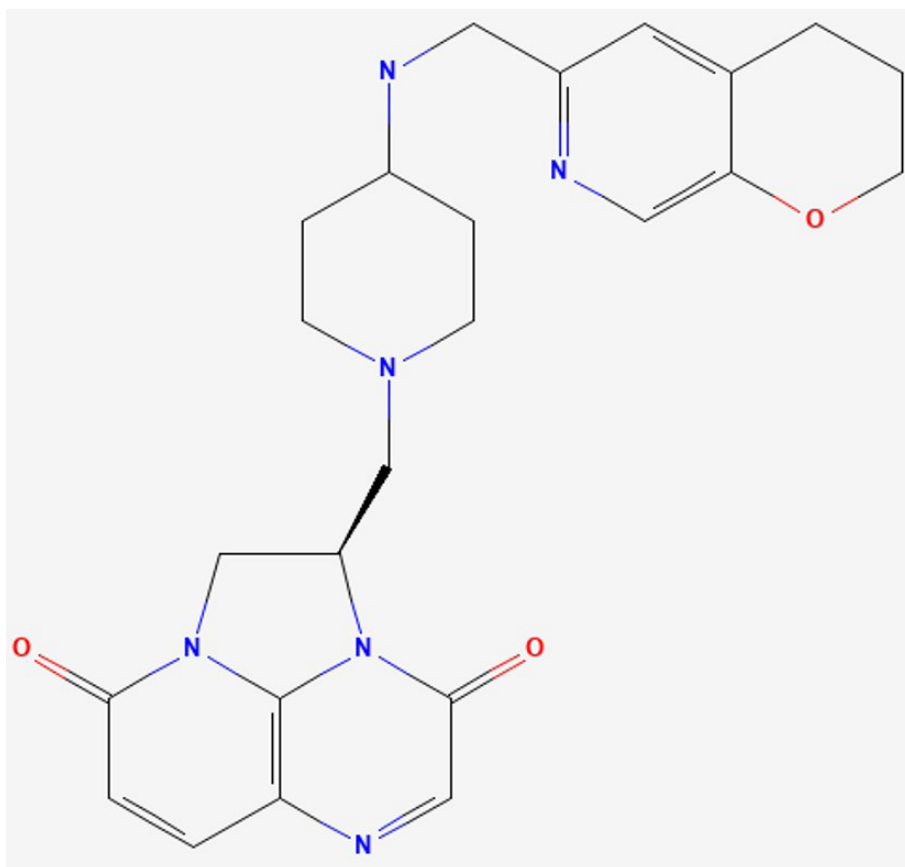
Wstęp

Zakażenia układu moczowego (ZUM) są najczęściej diagnozowanymi infekcjami bakteryjnymi, które dotyczą około 150 milionów ludzi rocznie [1]. Znacznie częściej występują u kobiet (m.in. z powodu krótszej cewki moczowej niż u mężczyzn i bliskiej odległości jej ujścia od odbytu i pochwy oraz ze względów hormonalnych, szczególnie w okresie menopauzy i ciąży) [2-5]. Szacuje się, że częstość występowania ZUM w ciągu życia u kobiet może sięgać 40–50%, z czego u kolejnych 40% mogą występować nawroty tych zakażeń [1]. Jest to jedna z najczęstszych przyczyn wystawiania recept na antybiotyki na świecie i powszechny problem środowiska medycznego, szczególnie w obliczu aktualnie występującej oporności wielu szczepów bakterii na do tej pory skuteczne leki, z powodu ich nieracjonalnego stosowania w innych sytuacjach zdrowotnych, gdzie nie były wymagane [6, 7]. Globalny wzrost oporności na antybiotyki, zwłaszcza wśród szczepów *Escherichia coli*, które są najczęstszym czynnikiem wywołującym ZUM, znacząco utrudnia optymalny dobór leczenia oraz zwiększa zapotrzebowanie na nowe strategie terapeutyczne i powstawanie innowacyjnych farmaceutyków, będących odpowiedzią na wyzwania współczesnego świata medycyny [8, 9]. W obliczu narastających trudności opracowano gepotyda cynę – innowacyjny lek przeciwbakteryjny, który jako pierwszy reprezentuje nową klasę doustnych antybiotyków, przeznaczonych do leczenia niepowikłanych zakażeń układu moczowego. Został on zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Leków i Żywności (ang. *Food and Drug Administration* FDA) w marcu 2025 r. do stosowania u kobiet oraz pacjentek pediatrycznych od 12. roku życia, ważących co najmniej

40 kg, stanowiąc istotne uzupełnienie dostępnych opcji terapeutycznych w sytuacji ograniczonej skuteczności tradycyjnych schematów leczenia. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie mechanizmu działania oraz badań klinicznych udowadniających skuteczność i bezpieczeństwo gepotydacyny [10, 11].

Mechanizm działania gepotydacyny

Gepotydacyna (rycina 1.) to pierwszy opracowany antybiotyk z grupy triazaacenaftylenów i pierwszy przedstawiciel swojej klasy, hamujący replikację bakteryjnego DNA poprzez odmienny, unikalny mechanizm działania. Wykazuje on aktywność wobec większości szczepów *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus* oraz *Neisseria gonorrhoeae*, w tym również wobec szczepów opornych na obecnie stosowane antybiotyki, co jest szczególnie istotne [12]. Molekularna podstawa działania gepotydacyny opiera się na wybiórczym hamowaniu topoizomerazy IV oraz podjednostki B gyrazy DNA [13]. Gyraza i topoizomeraza IV to heterotetrameryczne enzymy typu A_2B_2 , które regulują topologię chromosomu bakteryjnego i są niezbędne w procesie replikacji, a tym samym w namnażaniu się bakterii. Oba enzymy katalizują przeprowadzenie nieuszkodzonego odcinka DNA (T-segmentu) przez dwuniciową przerwę w innym fragmencie DNA (G-segment), generowaną przez reszty tyrozynowe podjednostek A. Mechanizm obejmuje rozpoznanie i związanie DNA, wybór miejsca cięcia przez specyficzne wygięcie G-segmentu, tworzenie kowalencyjnego kompleksu rozszczepienia, transport T-segmentu przez otwarte wrota DNA po związaniu ATP przez podjednostkę B oraz religację helisy, hydrolizę ATP i uwolnienie T-segmentu [14-16]. W przeciwieństwie do fluorochinolonów, które stabilizują kowalencyjne kompleksy DNA z podjednostką A enzymów i prowadzą do dwuniciowych pęknięć DNA, gepotydacyna działa poprzez bezpośrednie blokowanie aktywności katalitycznej podjednostki B, bez indukowania bezpośrednich pęknięć DNA, dzięki czemu bakterie odporne na fluorochinolony są wciąż wrażliwe na nowy lek [17]. Istnieje nadzieja, że nowatorski antybiotyk utrzyma swoją skuteczność w dłuższej perspektywie, ponieważ do rozwinięcia oporności konieczne byłyby mutacje w obu enzymach, na które wpływa [13].



Rycina 1. Struktura chemiczna gepotydacyny [18]

Badania kliniczne EAGLE-2 i EAGLE-3

Badania EAGLE-2 i EAGLE-3 były globalnymi, wielośrodkowymi, podwójnie ślepyimi badaniami III fazy, w których porównywano skuteczność leczenia zakażeń układu moczowego nitrofurantoiną (standardowym antybiotykiem stosowanym u kobiet w przypadku ZUM) względem gepotydacyny. Pierwsze z nich prowadzono w okresie od 17 października 2019 r. do 30 listopada 2022 r., natomiast drugie od 23 kwietnia 2020 r. do 1 grudnia 2022 r. Po przeprowadzeniu analizy pośredniej oba badania zostały przedwcześnie zakończone z powodu wykazania skuteczności terapii.

Do udziału kwalifikowano osoby płci żeńskiej niebędące w ciąży, o masie ciała powyżej 40 kg, w wieku ≥ 12 lat, u których występowały co najmniej dwa z następujących objawów: bolesne oddawanie moczu (dyzuria), zwiększona częstość mikcji, naglące parcie na mocz lub ból w podbrzuszu (początek objawów w ciągu 96 godzin

przed włączeniem do badania). Dodatkowo wymagano stwierdzenia obecności azotyńców w moczu, ropomoczu lub obu tych cech jednocześnie (>15 leukocytów w polu widzenia przy dużym powiększeniu lub dodatnia esteraza leukocytowa, półilościowo określona jako 3+ lub „duża” w badaniu paskowym moczu) [19, 20].

Z badania wykluczono osoby, u których stwierdzono obecność objawów znanych lub podejrzewanych jako wynik innego procesu chorobowego, mogącego zaburzać ocenę skuteczności klinicznej interwencji lub uniemożliwiać całkowite ustąpienie objawów niepowikłanego zakażenia układu moczowego. Do kryteriów wyłączenia należały również anatomiczne lub fizjologiczne nieprawidłowości predysponujące do ZUM bądź stanowiące potencjalne źródło przetrwałej kolonizacji bakteryjnej, cechy zakażenia układu moczowego o charakterze powikłanym, a także objawy sugerujące zajęcie górnych dróg moczowych. Z udziału wyłączono ponadto pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą, jak również osoby ze znanym klirens kreatyniny <60 mL/min lub z podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy. U pacjentów, u których po randomizacji stwierdzono klirens kreatyniny <60 mL/min, decyzję o kontynuacji leczenia lub o przejściu na terapię alternatywną podejmowano indywidualnie, w zależności od stopnia upośledzenia czynności nerek. Dodatkowo wykluczono osoby z chorobami współistniejącymi lub przyjmujące jednocześnie leki, które mogły stanowić potencjalne zagrożenie dla bezpieczeństwa uczestników.

Pacjenci w każdym badaniu były przydzielane w sposób zrandomizowany w stosunku 1:1 do dwóch grup: jedna otrzymywała doustnie 1500 mg gepotydacyny, druga natomiast 100 mg nitrofurantoiny. Obydwie grupy przyjmowały określone farmaceutyki dwa razy dziennie przez 5 dni. Randomizację stratyfikowano według kategorii wiekowych (<18 lat, 18–50 lat oraz >50 lat) oraz obecności wywiadu w kierunku nawrotowych niepowikłanych zakażeń układu moczowego. Nawrót definiowano jako wystąpienie co najmniej jednego epizodu zgłaszanego przez pacjenta w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, co najmniej dwóch epizodów w ciągu 6 miesięcy lub co najmniej trzech epizodów w ciągu 12 miesięcy poprzedzających włączenie do projektu. Przyjęto, że odsetek sukcesu terapeutycznego dla gepotydacyny i nitrofurantoiny wynosi 76%, na podstawie danych z jednoosobowego badania fazy II, oceniającego efektywność gepotydacyny u pacjentek z niepowikłanym zakażeniem układu moczowego oraz wyników metaanalizy dotyczącej skuteczności nitrofurantoiny.

Populację z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention-To-Treat* ITT) stanowili wszyscy zrandomizowani pacjenci, natomiast populację bezpieczeństwa – wszyscy uczestnicy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Populację mikrobiologiczną ITT tworzyli uczestnicy z obecnością jednego lub dwóch

kwalifikujących uropatogenów w mianie $\geq 10^5$ CFU/mL w badaniu wyjściowym moczu. Do pierwotnej populacji analitycznej włączano wyłącznie pacjentów z tej populacji, u których izolaty były wrażliwe na nitrofurantoinę (ang. *Nitrofurantoin-susceptible* NTF-S).

Ze względu na przedwczesne zakończenie badań, analiza skuteczności obejmowała pacjentów, którzy do momentu analizy pośredniej mieli możliwość przyścia na wizytę oceniającą wyleczenie (ang. Test-of-cure) lub u których wcześniej stwierdzono brak sukcesu terapeutycznego. Populację tę określono jako mikrobiologiczną ITT NTF-S, w której oceniano odpowiedź terapeutyczną oraz jej składowe kliniczne i mikrobiologiczne podczas wizyty.

Spośród 1680 uczestników poddanych ocenie kwalifikacyjnej w badaniu EAGLE-2 oraz 1731 pacjentów w badaniu EAGLE-3, odpowiednio 1531 i 1605 osób zostało losowo przydzielonych do ramion leczenia i włączonych do populacji ITT. Co najmniej jeden wyjściowy kwalifikujący się uropatogen ($\geq 10^5$ CFU/mL) stwierdzono u 766 pacjentów (50%) w badaniu EAGLE-2 oraz u 655 (41%) w badaniu EAGLE-3. Do pełnej mikrobiologicznej populacji ITT NTF-S włączono 634 osób (41% populacji ITT) w badaniu EAGLE-2 oraz 567 (35% populacji ITT) w badaniu EAGLE-3. Populacja mikrobiologiczna ITT NTF-S uwzględniona w analizie pośredniej obejmowała 607 pacjentów (40% populacji ITT) w EAGLE-2 oraz 541 pacjentów (34% populacji ITT) w EAGLE-3.

Najczęściej identyfikowanym kwalifikującym się uropatogenem była pałeczka okrężnicy (łac. *Escherichia coli*), która występowała u 573 badanych (90%) z 634 w badaniu EAGLE-2 oraz u 513 (90%) z 567 w badaniu EAGLE-3 w populacji mikrobiologicznej ITT NTF-S, a także odpowiednio u 550 osób (91%) z 607 w EAGLE-2 oraz u 490 (91%) z 541 w EAGLE-3 w zbiorze analizy pośredniej. Kolejnymi pod względem częstości występowania uropatogenami w populacjach mikrobiologicznych ITT NTF-S obu badań były *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus saprophyticus* oraz *Enterococcus faecalis*, przy czym każda z tych bakterii występowała u nie więcej niż 3% badanych.

Charakterystyka demograficzna i kliniczna uczestników była porównywalna pomiędzy badaniami oraz pomiędzy ramionami terapeutycznymi. W pełnej mikrobiologicznej populacji ITT NTF-S średni wiek wynosił 52,4 roku (SD: 17,6) w badaniu EAGLE-2 oraz 50,4 roku (SD: 18,4) w badaniu EAGLE-3. Wywiad w kierunku nawrotowych niepowikłanych zakażeń układu moczowego stwierdzono odpowiednio u 253 z 634 pacjentów (40%) w EAGLE-2 oraz u 233 z 567 pacjentów (41%) w EAGLE-3. Podobną równowagę cech demograficznych i klinicznych

zaobserwowano również w populacji mikrobiologicznej ITT NTF-S, uwzględnionej w analizie pośredniej.

Podczas wizyty oceniającej skuteczność zaplanowanego leczenia, gepotydacyna wykazała nie gorszą skuteczność, w porównaniu z nitrofurantoiną, w zakresie odpowiedzi terapeutycznej w obu eksperymentach, a w badaniu EAGLE-3 również istotną statystycznie przewagę. W badaniu EAGLE-2 sukces terapeutyczny osiągnięto u 50,6% pacjentów (162/320) leczonych sprawdzanym farmaceutykiem oraz u 47,0% osób (135/287) otrzymujących nitrofurantoinę (skorygowana różnica 4,3%; 95% CI: 3,6-12,1; przedział ufności skorygowany o α na poziomie 96,2%: -4,1-12,6). W badaniu EAGLE-3 odsetek sukcesu terapeutycznego wynosił 58,5% (162/277) w grupie gepotydacyny oraz 43,6% (115/264) w przypadku nitrofurantoiny (skorygowana różnica 14,6%; 95% CI: 6,4-22,8; przedział ufności skorygowany o α na poziomie 96,4%: 5,9-23,4). Odsetek pacjentów, u których nie osiągnięto sukcesu terapeutycznego z powodu brakujących danych, obliczony po zakończeniu pierwotnej analizy, wynosił w badaniu EAGLE-2 odpowiednio 10,0% (32/320) w grupie gepotydacyny oraz 6,6% (19/287) w przypadku drugiego antybiotyku, natomiast w badaniu EAGLE-3 – 10,8% (30/277) i 8,7% (23/264).

W obu badaniach zaobserwowano pewną niezgodność pomiędzy odpowiedzią kliniczną a mikrobiologiczną, polegającą na niepowodzeniu jednego z tych komponentów pomimo efektu drugiego, co skutkowało brakiem osiągnięcia ogólnego kompleksowego sukcesu leczniczego. W badaniu EAGLE-2 najczęstszą przyczyną nieosiągnięcia zamierzonego celu w obu grupach była nieskuteczność kliniczna przy jednoczesnym odpowiednim wyniku mikrobiologicznym. W badaniu EAGLE-3 najczęstszą przyczyną braku pozytywnego efektu w obu grupach była jednoczesna nieskuteczność kliniczna i mikrobiologiczna (51 [18,4%] z 277 pacjentów w grupie gepotydacyny, w porównaniu do 61 [23,1%] z 264 pacjentów w grupie nitrofurantoiny; tabela 1.) [21].

Tabela 1. Podsumowanie wyników badań EAGLE-2 oraz EAGLE-3 [21]

	EAGLE-2		EAGLE-3	
	Gepotydacyna (n=320)	Nitrofurantoina (n=287)	Gepotydacyna (n=277)	Nitrofurantoina (n=264)
Wyniki pierwotne				
Sukces terapeutyczny	162 (50,6%)	135 (47,0%)	162 (58,5%)	115 (43,6%)
Niepowodzenie leczenia	158 (49,4%)	152 (53,0%)	115 (41,5%)	149 (56,4%)
Sukces kliniczny, niepowodzenie mikrobiologiczne	48 (15,0%)	52 (18,1%)	26 (9,4%)	52 (19,7%)

Niepowodzenie kliniczne, sukces mikrobiologiczny	70 (21,9%)	59 (20,6%)	38 (13,7%)	36 (13,6%)
Niepowodzenie kliniczne i mikrobiologiczne	40 (12,5%)	41 (14,3%)	51 (18,4%)	61 (23,1%)
Zastosowanie innego antybiotyku	5 (1,6%)	12 (4,2%)	18 (6,5%)	14 (5,3%)

Odsetek sukcesu klinicznego podczas wizyty test-of-cure w badaniu EAGLE-2 wyniósł 65,6% (210/320) w przypadku gepotydacyny oraz 65,2% (187/287) w grupie nitrofurantoiny (skorygowana różnica 1,2%; 95% CI: -6,3-8,7). W badaniu EAGLE-3 sukces kliniczny osiągnięto u 67,9% pacjentów (188/277) leczonych gepotydacyną oraz u 63,3% pacjentów (167/264) otrzymujących nitrofurantoinę (skorygowana różnica 4,4%; 95% CI: -3,5-12,3). Najczęstszą przyczyną niepowodzenia klinicznego podczas wizyty test-of-cure była poprawa stanu klinicznego bez całkowitego ustąpienia objawów. Dotyczyło to w badaniu EAGLE-2 odpowiednio 81 pacjentów (25,3%) w pierwszej grupie oraz 74 osoby (25,8%) w grupie drugiej, natomiast w badaniu EAGLE-3 – 49 (17,7%) oraz 67 pacjentów (25,4%) [21].

W populacji bezpieczeństwa, odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE), wynosił w grupie gepotydacyny 35% (266/766) w badaniu EAGLE-2 oraz 35% (285/804) w badaniu EAGLE-3. W przypadku nitrofurantoiny, co najmniej jedno TEAE odnotowano u 165 z 760 uczestników (22%) w pierwszym badaniu oraz u 200 z 798 pacjentów (25%) w drugim. Większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem miała nasilenie łagodne do umiarkowanego w obu ramieniach terapeutycznych. Zdarzenia stopnia 3 występowały rzadko, natomiast nie odnotowano zdarzeń stopnia 4 ani 5, tj. potencjalnie zagrażających życiu lub zakończonych zgonem. W grupie przyjmującej gepotydacynę najczęściej obserwowanym TEAE była biegunka, która wystąpiła u 111 pacjentów (14%) w badaniu EAGLE-2 oraz u 147 pacjentów (18%) w badaniu EAGLE-3, a następnie nudności, zgłaszane odpowiednio u 81 osób (11%) oraz u 65 (8%). W grupie nitrofurantoiny najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności (29 badanych [4%] w EAGLE-2 oraz 35 [4%] w EAGLE-3) oraz biegunka (27 uczestników [4%] w EAGLE-2 oraz 24 [3%] w EAGLE-3) [21, 22].

Dyskusja

Zatwierdzona przez amerykańską FDA gepotydacyna stanowi przełom w leczeniu niepowikłanych zakażeń dróg moczowych u osób płci żeńskiej, których to schorzenie najczęściej dotykało z powodu różnych uwarunkowań, a jego leczenie stało się wyzwaniem w obliczu narastającej oporności na antybiotyki [23-25]. Zgodnie z najnowszym raportem Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization* WHO) opublikowanym w październiku 2025 roku, w 2023 roku jedna na sześć laboratoryjnie potwierdzonych infekcji bakteryjnych, wywołujących powszechne zakażenia u ludzi, była oporna na leczenie antybiotykami. W okresie 2018–2023 oporność na antybiotyki wzrosła w ponad 40% monitorowanych kombinacji patogen–lek, przy średnim rocznym wzroście wynoszącym 5–15% [26]. W badaniach *in vitro* wykazano, że częstość rozwoju oporności na gepotydacynę, wynikająca ze spontanicznych mutacji wśród badanych gram-ujemnych i gram-dodatnich uropatogenów, przy stężeniu leku równym dziesięciokrotności minimalnego stężenia hamującego (ang. *Minimum Inhibitory Concentration* MIC), była bardzo niska i mieściła się w zakresie od 10^{-9} do 10^{-10} . Oznacza to, że zdarzenia prowadzące do powstania szczepów opornych występowały sporadycznie i dotyczyły jedynie pojedynczych komórek bakteryjnych na miliardy populacji, co wskazuje na niski potencjał selekcji oporności na gepotydacynę wśród patogenów wywołujących zakażenia układu moczowego i jest zjawiskiem niezwykle korzystnym [27]. W randomizowanych badaniach klinicznych fazy III EAGLE-2 i EAGLE-3, których wyniki miały decydujący wpływ na uzyskanie pozytywnej rekomendacji FDA, wykazano, że gepotydacyna spełniała kryteria nie gorszej skuteczności w porównaniu z nitrofurantoiną, a w wybranych analizach punktów końcowych osiągała również przewagę terapeutyczną, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. Uzyskane rezultaty potwierdzają skuteczność gepotydacyny w leczeniu niepowikłanych zakażeń układu moczowego i wskazują na jej potencjał jako wartościowej alternatywy wobec standardowej terapii szczególnie w sytuacjach narastającej oporności patogenów na dotychczas stosowane antybiotyki. Istotne znaczenie ma również odmienny mechanizm działania leku, który zmniejsza ryzyko krzyżowej oporności z fluorochinolonami i innymi inhibitorami topoizomeras bakteryjnych [28-30]. Należy jednak podkreślić, że dostępne dane kliniczne dotyczą głównie populacji kobiet z niepowikłanym zakażeniem układu moczowego, dlatego konieczne są dalsze badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo gepotydacyny w innych grupach pacjentów, w tym u mężczyzn, osób z zakażeniami powikłanymi oraz u pacjentów z chorobami współistniejącymi [31-32]. Wprowadzenie nowych antybiotyków o odmiennym mechanizmie działania, takich

jak gepotydacyna, stanowi istotny krok w kierunku ograniczenia problemu narastającej oporności drobnoustrojów i może odegrać ważną rolę w przyszłych strategiach leczenia zakażeń układu moczowego [33].

Referencje

- [1] Bavanandan S, Keita N. Urinary Tract Infection Prevention and Treatment. *Semin Nephrol.* 2023;43(5):151468. doi:10.1016/j.semnephrol.2023.151468
- [2] Kaur R, Kaur R. Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *Postgrad Med J.* 2021;97(1154):803-812. doi:10.1136/postgradmedj-2020-139090
- [3] Jung C, Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Climacteric.* 2019;22(3):242-249. doi:10.1080/13697137.2018.1551871
- [4] Ansaldi Y, Martinez de Tejada Weber B. Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(10):1249-1253. doi:10.1016/j.cmi.2022.08.015
- [5] Zare M, Vehreschild MJGT, Wagenlehner F. Management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *BJU Int.* 2022;129(6):668-678. doi:10.1111/bju.15630
- [6] Schmiemann G, Kranz J, Mandraka F, Schubert S, Wagenlehner F, Gágyor I. The Diagnosis, Treatment, and Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Dtsch Arztebl Int.* 2024;121(11):373-382. doi:10.3238/arztebl.m2024.0068
- [7] Zhou Y, Zhou Z, Zheng L, et al. Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli*: Mechanisms of Infection and Treatment Options. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10537. Published 2023 Jun 23. doi:10.3390/ijms241310537
- [8] Frimodt-Møller N, Bjerrum L. Treating urinary tract infections in the era of antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2023;21(12):1301-1308. doi:10.1080/14787210.2023.2279104
- [9] Bader MS, Loeb M, Leto D, Brooks AA. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med.* 2020;132(3):234-250. doi:10.1080/00325481.2019.1680052
- [10] Urology Times; FDA approves gepotidacin for uncomplicated UTI; <https://www.urologytimes.com/view/fda-approves-gepotidacin-for-uncomplicated-uti>; Dostęp: 20.11.2025r
- [11] Pharmacy Times; Gepotidacin Receives FDA Approval for uUTIs in Adult, Pediatric Female Patients; <https://www.pharmacytimes.com/view/gepotidacin-receives-fda-approval-for-uutis-in-adult-and-pediatric-female-patients>; Dostęp: 20.11.2025r.

- [12] Tiffany C, Dumont EF, Hossain M, Srinivasan M, Swift B. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of gepotidacin administered as single or repeat ascending doses, in healthy adults and elderly subjects. *Clin Transl Sci.* 2022;15(9):2251-2264. doi:10.1111/cts.13359
- [13] Watkins RR, Thapaliya D, Lemonovich TL, Bonomo RA. Gepotidacin: a novel, oral, 'first-in-class' triazaacenaphthylene antibiotic for the treatment of uncomplicated urinary tract infections and urogenital gonorrhoea. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(5):1137-1142. doi:10.1093/jac/dkad060
- [14] Collins JA, Osheroff N. Gyrase and Topoisomerase IV: Recycling Old Targets for New Antibacterials to Combat Fluoroquinolone Resistance. *ACS Infect Dis.* 2024;10(4):1097-1115. doi:10.1021/acsinfecdis.4c00128
- [15] Durcik M, Tomašič T, Zidar N, et al. ATP-competitive DNA gyrase and topoisomerase IV inhibitors as antibacterial agents. *Expert Opin Ther Pat.* 2019;29(3):171-180. doi:10.1080/13543776.2019.1575362
- [16] Bush NG, Diez-Santos I, Abbott LR, Maxwell A. Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules.* 2020;25(23):5662. Published 2020 Dec 1. doi:10.3390/molecules25235662
- [17] Grossman S, Fishwick CWG, McPhillie MJ. Developments in Non-Intercalating Bacterial Topoisomerase Inhibitors: Allosteric and ATPase Inhibitors of DNA Gyrase and Topoisomerase IV. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(2):261. Published 2023 Feb 8. doi:10.3390/ph16020261
- [18] Drug Bank; Gepotidacin hydrochloride; <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT002141>; Dostęp: 15.12.2026 r.
- [19] Scangarella-Oman NE, Butler DL, Breton J, Brown D, Kasapidis C, Sheets AJ. Efficacy and in vitro activity of gepotidacin against bacterial uropathogens, including subsets with molecularly characterized resistance mechanisms and genotypes/epidemiological clones, in females with uncomplicated urinary tract infections: results from two global, pivotal, phase 3 trials (EAGLE-2 and EAGLE-3). *Antimicrob Agents Chemother.* 2025;69(10):e0163924. doi:10.1128/aac.01639-24
- [20] Scangarella-Oman NE, Butler DL, Breton J, et al. Efficacy and in vitro activity of gepotidacin against bacterial uropathogens, including drug-resistant phenotypes, in females with uncomplicated urinary tract infections: results from two global, pivotal, phase 3 trials (EAGLE-2 and EAGLE-3). *Antimicrob Agents Chemother.* 2025;69(10):e0164024. doi:10.1128/aac.01640-24
- [21] Wagenlehner F, Perry CR, Hooton TM, et al. Oral gepotidacin versus nitrofurantoin in patients with uncomplicated urinary tract infection (EAGLE-2 and EAGLE-3): two randomised, controlled, double-blind, double-dummy, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet.* 2024;403(10428):741-755. doi:10.1016/S0140-6736(23)02196-7
- [22] Kumari, C., Tariq, T. & Memon, M. New Era for Urinary Tract Infection Treatment: Gepotidacin Receives FDA Approval. *Int Urogynecol J (2025).* <https://doi.org/10.1007/s00192-025-06388-4>

- [23] Drug Topics; FDA Approves Gepotidacin for Uncomplicated UTI; <https://www.drugtopics.com/view/fda-approves-gepotidacin-for-uncomplicated-uti>; Dostęp: 30.01.2025 r.
- [24] Lim JS, Chai YY, Ser WX, et al. Novel drug candidates against antibiotic-resistant microorganisms: A review. *Iran J Basic Med Sci.* 2024;27(2):134-150. doi:10.22038/IJBMS.2023.71672.15593
- [25] Ruggieri F, Compagne N, Antraygues K, Eveque M, Flipo M, Willand N. Antibiotics with novel mode of action as new weapons to fight antimicrobial resistance. *Eur J Med Chem.* 2023;256:115413. doi:10.1016/j.ejmech.2023.115413
- [26] World Health Organization; WHO warns of widespread resistance to common antibiotics worldwide; <https://www.who.int/news/item/13-10-2025-who-warns-of-widespread-resistance-to-common-antibiotics-worldwide>; Dostęp: 30.12.2025 r.
- [27] Keam, S.J. Gepotidacin: First Approval. *Drugs* 85, 1479–1485 (2025). <https://doi.org/10.1007/s40265-025-02214-9>
- [28] Pharmacy Times; Gepotidacin Receives FDA Approval for uUTIs in Adult, Pediatric Female Patients; <https://www.pharmacytimes.com/view/gepotidacin-receives-fda-approval-for-uutis-in-adult-and-pediatric-female-patients>; Dostęp: 30.12.2025 r.
- [29] Chai TC, Wolfe AJ, Brubaker L. The Urinary Microbiome: Improving Diagnostics and Management of Urinary Tract Infections in Adult Females. *Infect Dis Clin North Am.* 2024;38(2):241-253. doi:10.1016/j.idc.2024.03.003
- [30] Durham SH. Gepotidacin: a novel antibiotic for the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Ann Pharmacother.* 2026;60(2):145-152. doi:10.1177/10600280251343682
- [31] Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629-655. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- [32] Ross JDC, Wilson K, Workowski KA, et al. Oral gepotidacin for the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhoea (EAGLE-1): a phase 3 randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2025;405(10489):1608-1620. doi:10.1016/S0140-6736(25)00628-2.
- [33] Butler MS, Gigante V, Sati H, et al. Analysis of the clinical pipeline of antibiotics for drug-resistant bacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(5):e192-e206. doi:10.1016/S1473-3099(22)00695-0

WPŁYW STOSOWANIA STATYN NA PRZEBIEG KLINICZNY COVID-19 – PRZEGLĄD LITERATURY

Jacek Jankowski¹, Dominika Adamczyk², Jakub Kufel³, Zbigniew Nawrat¹

1. Katedra i Zakład Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze, Polska

2. Wielospecjalistyczny Szpital Powiatowy S.A. im. dr B. Hagera
ul. Pyskowska 47-51, 42-612 Tarnowskie Góry

3. Katedra i Zakład Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk Medycznych
w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, 40-752 Katowice, Polska

Abstrakt: Statyny, powszechnie stosowane leki obniżające stężenie cholesterolu, wykazują liczne efekty plejotropowe, w tym działanie przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe oraz stabilizujące funkcję śródbłonka. Właściwości te wzbudziły zainteresowanie statynami jako potencjalnym elementem terapii wspomagającej w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), zwłaszcza u pacjentów z grup zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (coronavirus disease 2019), takich jak osoby w podeszłym wieku, z chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz innymi schorzeniami przewlekłymi. Celem niniejszego przeglądu była analiza dostępnych danych dotyczących wpływu stosowania statyn na przebieg kliniczny COVID-19. Przeanalizowano publikacje z lat 2020–2025 dostępne w bazach MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), oraz Cochrane Library. Wyniki badań obserwacyjnych, głównie retrospektywnych, wskazują na możliwą redukcję śmiertelności oraz częstości hospitalizacji u pacjentów przyjmujących statyny, jednak dane pochodzące z badań randomizowanych pozostają niejednoznaczne i nie potwierdzają istotnych różnic w zakresie przeżywalności, częstości przyjęć na oddziały intensywnej terapii ani długości hospitalizacji. W świetle aktualnie dostępnych dowodów nie można jednoznacznie rekomendować statyn jako interwencji terapeutycznej w leczeniu COVID-19, choć ich potencjalna rola w modyfikowaniu przebiegu choroby uzasadnia potrzebę dalszych, dobrze zaprojektowanych badań klinicznych

Słowa kluczowe: statyny, COVID-19, przebieg kliniczny, śmiertelność, efekty plejotropowe

Abstract: Statins, widely used cholesterol-lowering drugs, exhibit numerous pleiotropic effects, including anti-inflammatory, antithrombotic, and endothelial-stabilizing properties. These characteristics have generated interest in statins as a potential adjunctive therapy in the course of infection with SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), particularly in patients at increased risk of severe COVID-19 (coronavirus disease 2019), such as elderly individuals and patients with cardiovascular diseases and other chronic conditions. The aim of this review was to analyze the available evidence regarding the impact of statin use on the clinical course of COVID-19. Publications from 2020–2025 available in the MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) and Cochrane Library databases were analyzed. Results from observational studies, mainly retrospective in nature, suggest a possible reduction in mortality and hospitalization rates among patients taking statins. However, data derived from randomized studies remain inconclusive and do not confirm significant differences in survival, admission to intensive care units, or length of hospital stay. Based on the currently available evidence, statins cannot be unequivocally recommended as a therapeutic intervention for the treatment of COVID-19. Nevertheless, their potential role in modifying the course of the disease justifies the need for further well-designed clinical trials.

Keywords: statins, COVID-19, clinical course, mortality, pleiotropic effects

Wstęp

Podstawowe działanie biologiczne statyn związanych jest z ich efektem hipolipidemizującym, jednak – szczególnie w kontekście COVID-19 (coronavirus disease 2019) – potencjalnie korzystne znaczenie mogą mieć także tzw. efekty plejotropowe. Do ich puli zalicza się między innymi zmniejszenie oporów w mikrokrążeniu (głównie poprzez syntezę tlenu azotu), działanie antyoksydacyjne oraz przeciwzapalne.

Warto też podkreślić, że kontekst kliniczny COVID-19 uległ istotnej zmianie w porównaniu z początkowym okresem pandemii. Powszechność szczepień ochronnych oraz dostępność terapii przeciwwirusowych wpłynęły na zmniejszenie częstości ciężkich przebiegów choroby i śmiertelności, co może mieć znaczenie dla interpretacji wyników badań dotyczących potencjalnego wpływu leków towarzyszących, w tym statyn, na przebieg zakażenia SARS-CoV-2. W tym kontekście szczególnego znaczenia nabiera analiza dodatkowych mechanizmów działania statyn, które mogą wpływać na odpowiedź organizmu w przebiegu zakażenia.

Mechanizm działania statyn i ich efekty plejotropowe

Statyny to grupa leków będących inhibitorami reduktazy HMG-CoA (3-hydroxy-3-metylglutaryl-coenzym A), z których pierwsze substancje zostały odkryte w drugiej połowie XX wieku przez Akirę Endo [1]. Reduktaza HMG-CoA odgrywa

kluczową rolę w syntezie cholesterolu w wątrobie, katalizując przekształcenie HMG-CoA do mewalonianu, będącego jednym z pierwszych i najważniejszych etapów biosyntezy cholesterolu [2]. Hamowanie aktywności tego enzymu prowadzi do obniżenia syntezy cholesterolu endogennego, co skutkuje m.in. zwiększoną ekspresją receptorów LDL (low-density lipoprotein) na powierzchni hepatocytów, nasilonym wychwytem lipoprotein o niskiej gęstości oraz obniżeniem ich stężenia w osoczu.

Choć opisany mechanizm stanowi podstawę klinicznego zastosowania statyn w leczeniu hipercholesterolemii, leki te wykazują również liczne efekty plejotropowe, niezależne od wpływu na gospodarkę lipidową. Obejmują one działanie przeciwzapalne, poprawę funkcji śródbłonna, właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwutleniające, a także stabilizację blaszek miażdżycowych. Efekty te wynikają głównie z zahamowania syntezy izoprenoidów – pochodnych mewalonianu – niezbędnych do aktywacji małych białek GTP (guanosine triphosphate)-zależnych, takich jak Rho, Rac czy Ras, uczestniczących w regulacji procesów zapalnych, napięcia naczyń oraz cyklu komórkowego [3].

Statyny a grupy ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19

Istotnym aspektem rozważań nad potencjalnym wpływem statyn na przebieg COVID-19 jest profil kliniczny pacjentów stosujących te leki. Statyny są najczęściej przyjmowane przez osoby w podeszłym wieku, obciążone chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz często zmagające się z zaburzeniami masy ciała [4]. Charakterystyka tej populacji sugeruje znaczne pokrywanie się z grupą pacjentów szczególnie narażonych na ciężki przebieg zakażenia SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

Pandemia COVID-19, mimo ustąpienia najbardziej nasilonego okresu zachowań, pozostaje istotnym problemem klinicznym [5]. Choć śmiertelność bezpośrednio związana z chorobą uległa zmniejszeniu, zakażenie SARS-CoV-2 nadal istotnie zwiększa ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji [6]. Do grup ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 należą osoby powyżej 65. roku życia, pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz obciążeni wywiadem chorób sercowo-naczyniowych [7]. Zbieżność tych czynników z populacją osób leczonych statynami uzasadnia analizę potencjalnego wpływu terapii statynami na przebieg kliniczny i wyniki leczenia COVID-19.

Niniejsza praca ma charakter narracyjnego przeglądu literatury opartego na ukierunkowanym wyszukiwaniu publikacji dotyczących wpływu statyn na przebieg COVID-19.

Metodologia przeglądu literatury

Przeszukano bazy danych PubMed, MEDLINE oraz Cochrane w celu identyfikacji artykułów opublikowanych w latach 2019–2025. Wyszukiwanie przeprowadzono z wykorzystaniem następujących słów kluczowych: COVID-19, anti-cholesteremic agents oraz Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors. Do analizy włączono przede wszystkim badania kliniczne, metaanalizy oraz przeglądy systematyczne odnoszące się do wpływu terapii statynami na przebieg kliniczny zakażenia SARS-CoV-2.

Wyniki

Analizowanie stosowania statyn w kontekście COVID-19 jest szczególnie trudne z uwagi na charakter populacji pacjentów je przyjmujących. Jest to grupa często obciążona otyłością oraz schorzeniami sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi, które już na etapie wyjściowym predysponują do cięższego przebiegu choroby. Sprawia to, że izolowanie populacji pacjentów jednocześnie stosujących statyny i charakteryzujących się korzystnym bazowym rokowaniem przebiegu zakażenia jest istotnie utrudnione. W tym kontekście największe znaczenie mają badania retrospektywne oraz metaanalizy, które umożliwiają wychwycenie subtelnych efektów stosowania statyn, charakteryzujących się mniejszym wpływem jednostkowym.

Badania retrospektywne oceniające wpływ stosowania statyn na przebieg COVID-19

Amerykańskie retrospektywne badanie kohortowe Huy V. Ho i wsp. objęło 26 445 pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19. Pacjentów sklasyfikowano według stosowania statyn przed hospitalizacją na trzy grupy: osoby niestosujące statyn, pacjentów przyjmujących statyny o wysokiej intensywności (atorwastatyna 40–80 mg/dobę lub rosuwastatyna 20–40 mg/dobę) oraz pacjentów stosujących statyny o niskiej lub umiarkowanej intensywności terapii (pozostałe schematy statynowe). Analiza statystyczna wykazała istotnie dłuższy czas hospitalizacji zarówno u pacjentów przyjmujących statyny o niskiej lub umiarkowanej intensywności (o 3,88 dnia; $p < 0,001$), jak i o wysokiej intensywności (o 4,77 dnia; $p < 0,001$) w porównaniu z grupą nieprzyjmującą statyn. Jednocześnie stwierdzono redukcję śmiertelności szpitalnej o 24% w grupie pacjentów stosujących statyny o wysokiej intensywności (OR 0,76; $p = 0,02$; 95% CI 0,60–0,97), bez istotności statystycznej w grupie stosującej statyny o niskiej lub umiarkowanej intensywności [8].

Podobne obserwacje przedstawili Rasmus Bergqvist i wsp. w szwedzkim badaniu retrospektywnym obejmującym całą populację Sztokholmu (ponad 963 tys. osób w wieku ≥ 45 lat). Na podstawie rejestru leków wyodrębniono grupę pacjentów stosujących statyny, która charakteryzowała się wyższą medianą wieku (71 lat vs 58 lat w grupie niestosującej statyn) oraz większą częstością chorób współistniejących. W okresie obserwacji odnotowano 765 zgonów z powodu COVID-19 (0,5%) w grupie stosującej statyny oraz 1780 zgonów (0,2%) w grupie kontrolnej. Po korekcie wieloczynnikowym modelem regresji Coxa wykazano redukcję ryzyka zgonu z powodu COVID-19 o około 12% (aHR 0,88; 95% CI 0,79–0,97; $p = 0,01$) [9].

Duże populacyjne badanie hiszpańskie Visos-Varela I. i wsp., obejmujące ponad 82 tys. osób, wykazało związek stosowania atorwastatyny z niższym ryzykiem hospitalizacji (aOR 0,83; 95% CI 0,74–0,92) oraz zmniejszoną śmiertelnością (aOR 0,70; 95% CI 0,53–0,93). W przypadku simwastatyny redukcja śmiertelności była jeszcze większa (aOR 0,59; 95% CI 0,40–0,87) [10].

Badania prospektywne randomizowane

Do tej pory opublikowano nieliczne randomizowane badania prospektywne oceniające wpływ statyn na przebieg COVID-19. Największym z nich jest badanie „Simvastatin in Critically Ill Patients with Covid-19”, przeprowadzone w ramach platformy REMAP-CAP, obejmujące 2739 pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby. Badanie zakładało randomizowane podawanie simwastatyny w dawce 80 mg na dobę [11].

Wyniki wykazały szybszy powrót do zdrowia w grupie leczonej statyną – w 21-dniowym okresie obserwacji mediana dni bez konieczności zastosowania zaawansowanych metod podtrzymujących funkcje życiowe wyniosła 11 dni w grupie simwastatyny i 7 dni w grupie kontrolnej, z 95,9% prawdopodobieństwem wyższości terapii. Przeżycie 90-dniowe było również wyższe w grupie badanej (skorygowany HR 1,15; 95% CI 0,95–1,32), choć różnica nie osiągnęła jednoznacznej istotności statystycznej. W grupie stosującej statyny częściej obserwowano powikłania (3,1% vs 2,0%), w tym wzrost aktywności enzymów wątrobowych (0,7%) oraz stężenia kinazy kreatynowej (0,7%).

Metaanalizy badań nad statynami w COVID-19

W przestrzeni naukowej opublikowano również liczne metaanalizy oceniające skuteczność statyn w przebiegu COVID-19. Metaanaliza Débory Pinheiro Xavier i wsp., obejmująca 4 randomizowane badania kliniczne, nie wykazała istotnych statystycznie różnic w śmiertelności, długości hospitalizacji ani częstości przyjęć na oddział intensywnej terapii [12]. Podobne wnioski przedstawili Guoying Kao i wsp., analizując 7 badań RCT obejmujących łącznie 2370 pacjentów, a także Amir Mohammad Khalaji i wsp. w metaanalizie 10 randomizowanych badań klinicznych [13].

Odmienne wyniki uzyskano w metaanalizach badań obserwacyjnych. Analiza Amira Vahedian-Azimi i wsp. wykazała istotną redukcję częstości intubacji dotchawiczej (OR 0,73; 95% CI 0,54–0,99; $p = 0,04$) oraz zmniejszenie śmiertelności o 46% (OR 0,54; 95% CI 0,50–0,58; $p < 0,001$) [15]. Z kolei Zein AFMZ i wsp., analizując 8 badań z zastosowaniem propensity score matching, wykazali 28-procentową redukcję śmiertelności w grupie pacjentów stosujących statyny (RR 0,72; 95% CI 0,55–0,95; $p = 0,018$), przy istotnej heterogeniczności analiz ($I^2 = 84,3\%$) [16]. Tak wysoka heterogeniczność wskazuje na znaczną zmienność pomiędzy analizowanymi badaniami, wynikającą m.in. z różnic w charakterystyce populacji, schematach leczenia oraz definicjach punktów końcowych. W konsekwencji możliwość bezpośredniego uogólniania uzyskanych wyników jest ograniczona, a interpretacja efektów powinna być ostrożna.

W jednym z najnowszych badań autorstwa Feingold KR i wsp, do którego retrospektywnie zrekrutowano 3882 pacjentów wcześniej nieleczonych statynami, odnotowano redukcję 30-dniowej śmiertelności całkowitej w grupie otrzymującej statyny w porównaniu z kontrolą. W analizie wykazano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu (20,9% vs 23,8%; OR = 0,82; 95% CI: 0,70–0,96; $p = 0,01$), przy braku istotnych różnic w zakresie działań niepożądanych dotyczących enzymów wątrobowych. Badanie oparto na systematycznym przeglądzie randomizowanych badań kontrolowanych z jasno określonym pierwszorzędowym punktem końcowym (zgon z dowolnej przyczyny w 30. dniu) oraz analizą wrażliwości obejmującą próby z współlečeniami, co wzmacnia wiarygodność uzyskanych wyników [17]. Dostępne dane sugerują, że statyny mogą wpływać na przebieg COVID-19, jednak charakter i znaczenie tego wpływu pozostają niejednoznaczne. Najważniejsze badania kliniczne i metaanalizy dotyczące tego zagadnienia zestawiono w tabeli 1.

WPŁYW STOSOWANIA STATYN NA PRZEBIEG KLINICZNY COVID-19 – PRZEGLĄD LITERATURY

Tabela 1. Najważniejsze badania oceniające wpływ statyn na przebieg COVID-19

Autor	Typ badania	Liczebność próby	Populacja	Główne wyniki	Główne ograniczenia
Ho HV i wsp. [8]	Retrospektywne badanie kohortowe	26445	Pacjenci hospitalizowani z powodu COVID-19	Dłuższa hospitalizacja w obu grupach statyn; redukcja śmiertelności szpitalnej o 24% w grupie statyn wysokiej intensywności (OR 0,76)	Charakter obserwacyjny; możliwy wpływ chorób współistniejących
Bergqvist R. i wsp. [9]	Retrospektywne badanie populacyjne	> 963 000	Mieszkańcy regionu Sztokholmu \geq 45 lat; użytkownicy statyn vs niestosujący	Redukcja ryzyka zgonu z powodu COVID-19 o ok. 12% (aHR 0,88)	Różnice w charakterystyce populacji
Visos-Varela I. i wsp. [10]	Retrospektywne badanie populacyjne	>82000	Populacja ogólna; analiza wpływu poszczególnych statyn	Atorwastatyna: niższe ryzyko hospitalizacji (aOR 0,83) i zgonu (aOR 0,70); simwastatyna: redukcja śmiertelności (aOR 0,59)	Możliwy bias wskazań
REMAP-CAP – Simvastatin in Critically Ill Patients with Covid-19 [11]	Randomizowane badanie kliniczne	2739	Pacjenci z ciężkim COVID-19 wymagający intensywnej terapii	Większa liczba dni bez wsparcia narządowego (11 vs 7); wyższe przeżycie 90-dniowe bez jednoznacznej istotności statystycznej	Większa częstość działań niepożądanych
Xavier DP i wsp. [12]	Metaanaliza RCT	4 badania (N=1231)	Pacjenci z COVID-19	Brak istotnego wpływu statyn na śmiertelność, długość hospitalizacji i przyjęcia na OIT	Mała liczba badań
Kao G. i wsp. [13]	Metaanaliza RCT	7 badań (N=2370)	Pacjenci z COVID-19	Brak istotnych różnic w głównych punktach końcowych	Heterogeniczność badań
Amirmohammad Khalaji i wsp. [14]	Metaanaliza RCT	10 RCT (N=2167)	Pacjenci z COVID-19 otrzymujący leki hipolipemizujące (statyny, fenofibrat, inhibitory PCSK9, kwasy omega-3)	Brak istotnego wpływu statyn na śmiertelność (OR 0,96; 95% CI 0,58-1,59) ani długość hospitalizacji (SMD -0,10; 95% CI -0,78-0,59). Inhibitory PCSK9 wiązały się z niższą śmiertelnością.	Metaanaliza objęła różne klasy leków; wysoka heterogeniczność dla długości hospitalizacji ($I^2 = 92,4\%$); ograniczona liczba badań dla poszczególnych interwencji.

Autor	Typ badania	Liczebność próby	Populacja	Główne wyniki	Główne ograniczenia
Vahedian-Azimi A. i wsp. [15]	Metaanaliza badań obserwacyjnych	47 badań	Pacjenci z COVID-19	Redukcja intubacji (OR 0,73) i śmiertelności o 46% (OR 0,54)	Metaanaliza objęła głównie badania obserwacyjne
Zein AFMZ i wsp. [16]	Metaanaliza badań obserwacyjnych z propensity score matching	8 badań	Pacjenci hospitalizowani z COVID-19	Redukcja śmiertelności o 28% (RR 0,72)	Wysoka heterogeniczność ($I^2 = 84,3\%$)

Pleiotropowe właściwości statyn, obejmujące działanie przeciwzapalne, immunomodulujące oraz ochronne względem śródbłonna, stanowią racjonalne biologiczne uzasadnienie dla rozważań nad ich rolą w zakażeniu SARS-CoV-2. Jednocześnie wyniki badań klinicznych są niespójne: analizy retrospektywne często wskazują na korzystne zależności, takie jak obniżenie śmiertelności lub łagodniejszy przebieg choroby, natomiast badania randomizowane nie potwierdzają jednoznacznie tych obserwacji.

Rozbieżności te mogą wynikać z kilku czynników metodologicznych i klinicznych. W badaniach obserwacyjnych analizowana jest zazwyczaj populacja pacjentów przewlekle stosujących statyny przed zakażeniem, co oznacza długotrwałą ekspozycję na lek oraz możliwy wpływ jego działania pleiotropowego jeszcze przed wystąpieniem infekcji. W badaniach randomizowanych statyny są natomiast najczęściej włączane dopiero w trakcie hospitalizacji z powodu COVID-19, często u pacjentów z już rozwiniętym ciężkim przebiegiem choroby. Różnice te dotyczą również charakterystyki populacji badanych, dawki i rodzaju statyn oraz momentu rozpoczęcia terapii, co może wpływać na obserwowane efekty kliniczne.

Dodatkowo należy uwzględnić ograniczenia metodologiczne badań obserwacyjnych. W szczególności możliwe jest występowanie confounding by indication, polegającego na tym, że pacjenci otrzymujący statyny różnią się wyjściowo profilem ryzyka od osób ich niestosujących. Istotne znaczenie może mieć również healthy user bias, związany z faktem, że osoby regularnie przyjmujące leki przewlekle często wykazują większą dbałość o zdrowie i częściej korzystają z opieki medycznej. Dodatkowym źródłem zniekształceń może być immortal time bias, wynikający z błędnej klasyfikacji okresu obserwacji przed rozpoczęciem terapii jako czasu ekspozycji na lek. Czynniki te mogą częściowo tłumaczyć obserwowane rozbieżności pomiędzy wynikami badań obserwacyjnych i randomizowanych.

W związku z powyższym aktualny stan wiedzy nie pozwala na sformułowanie jednoznacznych rekomendacji klinicznych, a uzyskane wyniki należy traktować jako przesłankę do dalszych, dobrze zaprojektowanych badań prospektywnych, które umożliwią precyzyjną ocenę roli statyn w przebiegu COVID-19.

Podsumowanie

Statyny, znane przede wszystkim z działania hipolipemizującego, wykazują również istotne efekty pleiotropowe, takie jak działanie przeciwzapalne, immunomodulujące czy stabilizujące śródbłonek naczyń. Właściwości te, w połączeniu z faktem, że leki z tej grupy są powszechnie stosowane w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku oraz obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego – czyli w populacji szczególnie narażonej na ciężki przebieg COVID-19 – uzasadniają analizę potencjalnego wpływu statyn na przebieg zakażenia SARS-CoV-2. Dostępne dane naukowe obejmujące lata 2020–2023 są niejednoznaczne. Część badań retrospektywnych wykazała korzystny wpływ stosowania statyn – głównie w postaci zmniejszonej śmiertelności i rzadszej hospitalizacji. Przykładowo, badania z USA, Szwecji i Hiszpanii sugerują, że wcześniejsze stosowanie statyn może wiązać się z redukcją ryzyka zgonu z powodu COVID-19 nawet o kilkanaście do kilkudziesięciu procent. Z kolei największe jak dotąd randomizowane badanie kliniczne (REMAP-CAP) wskazało, że simwastatyna może przyspieszać powrót do zdrowia, choć nie wykazano jednoznacznego wpływu na śmiertelność. Metaanalizy retrospektywnych badań obserwacyjnych potwierdzają możliwe korzyści – w tym mniejsze ryzyko intubacji i zgonu – natomiast metaanalizy badań randomizowanych nie wykazały istotnych różnic w przeżywalności czy przebiegu klinicznym. Różnice te mogą wynikać z heterogeniczności populacji badanych, dawki stosowanych leków, rodzaju statyny oraz różnic metodologicznych między analizami. Reasumując, chociaż wyniki badań retrospektywnych sugerują potencjalne korzyści ze stosowania statyn w kontekście COVID-19, to obecnie brak jednoznacznych dowodów z badań randomizowanych pozwalających na rekomendowanie ich stosowania w tym wskazaniu.

Referencje

- [1] Sadowska A, Osiński P, Roztocka A, et al. Statins-From Fungi to Pharmacy. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):466. Published 2023 Dec 29. doi:10.3390/ijms25010466
- [2] Sadeghi M, Dehnavi S, Shahbaz SK, et al. Statins and adhesion molecules: a review of a novel pleiotropic property of statins. *Immunol Res.* 2025;73(1):97. Published 2025 Jun 17. doi:10.1007/s12026-025-09653-2

- [3] Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):229-243. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
- [4] Thompson-Paul AM, Gillespie C, Wall HK, Loustalot F, Sperling L, Hong Y. Recommended and observed statin use among U.S. adults - National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2018. *J Clin Lipidol.* 2023;17(2):225-235. doi:10.1016/j.jacl.2022.12.005
- [5] Chung YS, Lam CY, Tan PH, Tsang HF, Wong SC. Comprehensive Review of COVID-19: Epidemiology, Pathogenesis, Advancement in Diagnostic and Detection Techniques, and Post-Pandemic Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8155. Published 2024 Jul 26. doi:10.3390/ijms25158155
- [6] Hashan MR, Smoll N, Chapman G, et al. Epidemiology of COVID-19 outbreaks in aged care facilities during postvaccine period: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2024;14(3):e073555. Published 2024 Mar 14. doi:10.1136/bmjopen-2023-073555
- [7] Abodunrin OR, Olagunju MT, Huang X, Wang J, Hu Z, Shen C. Regional risk factors associated with adverse outcomes of COVID-19 infection among the older adult: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health.* 2025;18(2):102632. doi:10.1016/j.jiph.2024.102632
- [8] Ho HV, Patel H, Ahmed M, et al. A Retrospective Cohort Study Assessing the Impact of Statin Therapy on Hospital Length of Stay and Inpatient Mortality in COVID-19 Patients. *HCA Healthc J Med.* 2023;4(5):369-375. Published 2023 Oct 30. doi:10.36518/2689-0216.1546
- [9] Bergqvist R, Ahlqvist VH, Lundberg M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and COVID-19 mortality in Stockholm, Sweden: A registry-based cohort study. *PLoS Med.* 2021;18(10):e1003820. Published 2021 Oct 14. doi:10.1371/journal.pmed.1003820
- [10] Visos-Varela I, Zapata-Cachafeiro M, Pintos-Rodríguez S, et al. Outpatient atorvastatin use and severe COVID-19 outcomes: A population-based study. *J Med Virol.* 2023;95(7):e28971. doi:10.1002/jmv.28971
- [11] REMAP-CAP Investigators, Hills TE, Lorenzi E, et al. Simvastatin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2023;389(25):2341-2354. doi:10.1056/NEJMoa2309995
- [12] Xavier DP, Chagas GCL, Gomes LGF, Ferri-Guerra J, Oquet REH. Effects of statin therapy in hospitalized adult COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Einstein (Sao Paulo).* 2023;21:eRW0351. Published 2023 Jun 19. doi:10.31744/einstein_journal/2023RW0351
- [13] Kao G, Chen Y, Xiao J, Fan J. A meta-analysis of randomized controlled trials of statin-based therapy in patients with COVID-19. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2023;61(11):482-491. doi:10.5414/CP204446

- [14] Khalaji A, Behnoush AH, Alilou S, Rezaee M, Peiman S, Sahebkar A. Adjunctive therapy with lipid-lowering agents in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2023;22(1):61. Published 2023 May 8. doi:10.1186/s12944-023-01828-w
- [15] Vahedian-Azimi A, Mohammadi SM, Banach M, et al. Improved COVID-19 Outcomes following Statin Therapy: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2021;2021:1901772. Published 2021 Sep 23. doi:10.1155/2021/1901772
- [16] Zein AFMZ, Sulistiyana CS, Khasanah U, Wibowo A, Lim MA, Pranata R. Statin and mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of pooled adjusted effect estimates from propensity-matched cohorts. *Postgrad Med J.* 2022;98(1161):503-508. doi:10.1136/postgradmedj-2021-140409
- [17] Feingold KR. Lipid and Lipoprotein Levels in Patients with Covid-19 Infections. [Updated 2026 Jan 15]. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564657/>

Z przyjemnością oddajemy w Państwa ręce dwudziesty ósmy tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Niniejsze wydanie koncentruje się na dynamicznym rozwoju nowoczesnych strategii terapeutycznych oraz rosnącej roli technologii cyfrowych i przełomowych cząsteczek w medycynie XXI wieku. Ukazuje ono, jak współczesna nauka coraz skuteczniej łączy osiągnięcia biologii molekularnej, farmakologii i sztucznej inteligencji, prowadząc do powstawania innowacyjnych metod diagnostycznych i terapeutycznych.

Dwudziesty ósmy tom kierujemy do lekarzy, naukowców, studentów oraz wszystkich zainteresowanych kierunkami rozwoju współczesnej medycyny. Mamy nadzieję, że przedstawione zagadnienia nie tylko poszerzą wiedzę Czytelników, lecz także staną się inspiracją do dalszych badań i wdrażania innowacyjnych rozwiązań w praktyce klinicznej.

Ze wstępu

ISBN: 978-83-68410-77-8