

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXIX

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

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

Tom 29

**Redakcja
Jakub Kufel
Piotr Lewandowski**

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXIX

REDAKCJA

JAKUB KUFEL

PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Redakcja

Jakub Kufel, Piotr Lewandowski

Opieka naukowa

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

Recenzenci

Dr hab. n. Med. Zbigniew Nawrat

Lek. Adrian Gutowski

Lek. Patrycja Piłat

Lek. Piotr Lewandowski

Mgr farm. Karol Krystek

Mgr farm. Kamila Kuśpiel-Krystek

Korekta redaktorska, skład i projekt okładki

Karol Łukomiak

© Copyright by authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-68410-87-7

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

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ, CZERWIEC 2026

SPIS TREŚCI

Przedmowa	7
Kosmos jako innowacyjne warunki do testowania leków	9
Dorota Porzucek, Bartosz Stypkowski, Amelia Stręk	
Pochodne witaminy C w medycynie – znaczenie, właściwości i zastosowania	38
Mateusz Michalkiewicz, Mateusz Olek, Mateusz Ordowski, Dawid Michalski, Adam Puruł, Aleksandr Bepalov	
Nowe terapie biologiczne w dermatologii: inhibitory IL-17, IL-23 oraz nowe kierunki leczenia	57
Dominika Jabłonka, Oliwia Froń, Tomasz Noras	
Od łożu do piany – roflumilast jako nowa era terapii łojotokowego zapalenia skóry	72
Daria Gliwa, Oskar Zieliński	
Zosurabalpin – nowa era w celowanej antybiotykoterapii przeciwko bakterii <i>Acinetobacter baumannii</i>	104
Natalia Kula, Anna Konicka, Maciej Kuś	
Tabelecleucel – gotowa do użycia allogeniczna immunoterapia komórkowa w potransplantacyjnej chorobie limfoproliferacyjnej związanej z wirusem Epsteina-Barr	122
Sebastian Kościjański, Zuzanna Złotnicka, Jakub Kmieć, Paweł Krupa, Karolina Zięba	
Rola mutacji KRAS w patogenezie raka trzustki oraz rozwój terapii celowanych	142
Karolina Zięba, Paweł Krupa, Jakub Kmieć, Krzysztof Adach	

Innowacyjne kierunki w leczeniu uszkodzeń stożka rotatorów..... 159
Dominika Jabłonna, Oliwia Froń, Tomasz Noras

Innowacje w regeneracji kości wyrostka zębodołowego w stomatologii..... 171

Liwia Olejniczak, Alicja Dubiel,
Natalia Ostrowska, Paulina Piech

Możliwości zimnej plazmy atmosferycznej w leczeniu owrzodzeń stopy cukrzycowej..... 190

Zuzanna Złotnicka, Sebastian Kościjański,
Karolina Zięba, Paweł Krupa

Mechanizmy i skuteczność terapii światłem czerwonym o niskiej intensywności w przewlekłej neuropatii cukrzycowej stóp: analiza dostępnych dowodów..... 206

Małgorzata Grzyb, Maja Iwańczyk, Nikodem Gębka,
Wiktoria Walotek, Adam Jaroszuk, Paweł Hercog

Terapia światłem czerwonym o niskim natężeniu (RLRL) w kontroli progresji krótkowzroczności – mechanizmy biologiczne, skuteczność kliniczna i znaczenie terapeutyczne..... 220

Nikodem Gębka, Małgorzata Grzyb, Maja Iwańczyk,
Adam Jaroszuk, Paweł Hercog, Wiktoria Walotek

Rola statyn w prewencji chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów w podeszłym wieku - personalizacja leczenia i nowe kierunki terapii..... 234

Emilia Michalik, Armin Pietruczuk

Współczesne podejście do diagnostyki amyloidozy serca - Od klasycznych algorytmów po wsparcie sztucznej inteligencji..... 270

Daria Kłaczka-Sobków, Piotr Sobków,
Aleksandra Kotapka, Zuzanna Kolanko

Endoskopia w kardiologii - przegląd literatury..... 291

Kamila Siemek, Martyna Sitek, Natalia Skuza

Niefarmakologiczne metody leczenia lęku i depresji w chorobie Parkinsona..... 320

Maja Iwańczyk, Małgorzata Grzyb, Nikodem Gębka,
Wiktoria Walotek, Adam Jaroszuk, Paweł Hercog

Szanowni Czytelnicy,

Z przyjemnością oddajemy w Państwa ręce dwudziesty dziewiąty tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Niniejsze wydanie poświęcone jest nowoczesnym metodom diagnostyki i terapii, które zmieniają współczesne oblicze medycyny. Przedstawione rozdziały ukazują, jak postęp biologii molekularnej, inżynierii biomedycznej, immunologii, medycyny regeneracyjnej oraz technologii cyfrowych przyczynia się do opracowywania coraz skuteczniejszych i bardziej spersonalizowanych metod leczenia.

Tom otwierają rozważania dotyczące przyszłości badań biomedycznych i rozwoju nowych terapii. Szczególną uwagę poświęcono wykorzystaniu warunków kosmicznych jako unikalnego środowiska do testowania leków oraz znaczeniu pochodnych witaminy C w nowoczesnej medycynie. Rozdziały te pokazują, jak poszukiwanie nowych rozwiązań terapeutycznych wykracza dziś poza tradycyjne granice laboratoriów i klinik.

Kolejne części publikacji koncentrują się na postępach farmakoterapii i medycyny spersonalizowanej. Omówiono nowe terapie biologiczne w dermatologii, w tym inhibitory IL-17 i IL-23, a także innowacyjne zastosowanie roflumilastu w leczeniu łojotokowego zapalenia skóry. Przedstawiono również przełomowe osiągnięcia w zwalczaniu zakażeń bakteryjnych dzięki rozwojowi nowych antybiotyków, takich jak zosurabalpin, oraz możliwości nowoczesnej immunoterapii komórkowej reprezentowanej przez tablecleucel.

Znaczącą część tomu poświęcono onkologii i medycynie regeneracyjnej. Czytelnik znajdzie analizę roli mutacji KRAS w patogenezie raka trzustki oraz rozwoju terapii celowanych, a także przegląd innowacyjnych metod leczenia uszkodzeń stożka rotatorów i nowoczesnych strategii regeneracji kości wyrostka zębodołowego. Rozdziały te podkreślają rosnące znaczenie terapii ukierunkowanych molekularnie oraz zaawansowanych technik wspomagających procesy naprawcze organizmu.

W dalszej części publikacji przedstawiono nowe zastosowania technologii fizycznych w medycynie. Omówiono możliwości wykorzystania zimnej plazmy atmosferycznej w leczeniu owrzodzeń stopy cukrzycowej oraz terapii światłem czerwonym o niskiej intensywności zarówno w przewlekłej neuropatii cukrzycowej stóp, jak i w kontroli progresji krótkowzroczności. Prace te ukazują rosnącą rolę nieinwazyjnych metod terapeutycznych, których skuteczność znajduje coraz silniejsze potwierdzenie w badaniach klinicznych.

Nie zabrakło również zagadnień związanych z chorobami układu sercowo-naczyniowego i nowoczesną diagnostyką. Autorzy przedstawiają aktualne spojrzenie na rolę statyn w prewencji chorób sercowo-naczyniowych u osób starszych oraz omawiają współczesne podejście do diagnostyki amyloidozy serca, uwzględniające wykorzystanie narzędzi sztucznej inteligencji. Uzupełnieniem tej tematyki jest rozdział poświęcony zastosowaniu technik endoskopowych w kardiochirurgii.

Tom zamyka rozdział dotyczący nefarmakologicznych metod leczenia lęku i depresji u pacjentów z chorobą Parkinsona, podkreślający znaczenie holistycznego podejścia do terapii oraz poprawy jakości życia chorych.

Dwudziesty dziewiąty tom kierujemy do lekarzy, naukowców, studentów kierunków medycznych oraz wszystkich osób zainteresowanych najnowszymi osiągnięciami współczesnej medycyny. Mamy nadzieję, że przedstawione zagadnienia pozwolą lepiej zrozumieć kierunki rozwoju innowacyjnych terapii oraz staną się inspiracją do dalszych badań i wdrażania nowych 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***

KOSMOS JAKO INNOWACYJNE WARUNKI DO TESTOWANIA LEKÓW

Dorota Porzucek, Bartosz Stypkowski, Amelia Stręk

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

Abstrakt: Medycyna kosmiczna oraz rozwijająca się w jej obrębie farmakologia kosmiczna stanowią interdyscyplinarne dziedziny badające wpływ środowiska pozaziemskiego na organizm człowieka oraz skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii w warunkach mikrogravitacji. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego wpływu mikrogravitacji na farmakokinetykę, stabilność oraz działanie leków, a także omówienie potencjalnych zastosowań badań kosmicznych w farmakologii ziemskiej. Praca przez nas napisana ma charakter przeglądowy, opieraliśmy się o publikacje dostępne na [m.in.](#) PubMed, Google Scholar czy Web of Science w przedziale czasowym od 2016 do najnowszych badań jakie można znaleźć. Mikrogravitacja prowadzi do licznych zmian fizjologicznych, w tym redystrybucji płynów ustrojowych, modyfikacji perfuzji narządowej oraz zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego, wątroby i nerek. Zmiany te wpływają na wszystkie etapy farmakokinetyki leków (ADME), prowadząc do istotnej zmienności w ich wchłanianiu, dystrybucji, metabolizmie i eliminacji. Szczególne znaczenie mają zmiany aktywności enzymów cytochromu P450 oraz transporterów błonowych, które mogą skutkować zarówno przyspieszoną eliminacją, jak i kumulacją leków. Środowisko mikrogravitacji wpływa również na stabilność produktów leczniczych. Promieniowanie kosmiczne, zmienne warunki fizyczne oraz brak konwekcji mogą przyspieszać procesy degradacyjne, prowadząc do utraty aktywności farmakologicznej lub powstawania toksycznych produktów rozkładu. Stanowi to istotne wyzwanie w kontekście długotrwałych misji kosmicznych. Jednocześnie mikrogravitacja stanowi unikalne narzędzie badawcze umożliwiające rozwój bardziej zaawansowanych modeli in vitro, takich jak hodowle 3D i organoidy, które lepiej odzwierciedlają warunki in vivo. Modele te znajdują zastosowanie w badaniach nad nowotworami, medycyną regeneracyjną oraz terapiami spersonalizowanymi, umożliwiając bardziej precyzyjną ocenę skuteczności i toksyczności leków. Pomimo licznych ograniczeń, takich jak wysokie koszty, trudności logistyczne oraz ograniczona

liczba badań klinicznych, badania w mikrograwitacji mają istotny potencjał translacyjny. Uzyskane wyniki przyczyniają się do lepszego zrozumienia mechanizmów działania leków oraz mogą wspierać rozwój innowacyjnych terapii, poprawiając skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii zarówno w przestrzeni kosmicznej, jak i w warunkach ziemskich.

Słowa kluczowe: mikrograwitacja; farmakokinetyka; farmakologia kosmiczna; stabilność leków; modele 3D

Abstract: Space medicine and the emerging field of space pharmacology are interdisciplinary domains focused on investigating the effects of the extraterrestrial environment on the human body, as well as the efficacy and safety of pharmacotherapy under microgravity conditions. The aim of this paper is to present the current state of knowledge regarding the impact of microgravity on pharmacokinetics, drug stability, and pharmacological effects, as well as to discuss the potential applications of space research in terrestrial pharmacology. The paper we wrote is a review article, based on publications available on, among others, PubMed, Google Scholar, and Web of Science within the time frame from 2016 to the most recent studies available. Microgravity induces numerous physiological changes, including fluid redistribution, alterations in organ perfusion, and disturbances in the function of the gastrointestinal tract, liver, and kidneys. These changes affect all stages of drug pharmacokinetics (ADME), leading to significant variability in drug absorption, distribution, metabolism, and excretion. Of particular importance are alterations in the activity of cytochrome P450 enzymes and membrane transporters, which may result in either accelerated drug elimination or drug accumulation. The microgravity environment also affects the stability of pharmaceutical products. Cosmic radiation, variable physical conditions, and the absence of convection may accelerate degradation processes, leading to reduced pharmacological activity or the formation of toxic degradation products. This represents a major challenge in the context of long-duration space missions. At the same time, microgravity provides a unique research platform for the development of advanced in vitro models, such as three-dimensional (3D) cell cultures and organoids, which more accurately reflect in vivo conditions. These models are particularly useful in oncology, regenerative medicine, and personalized therapy, enabling more precise evaluation of drug efficacy and toxicity. Despite significant limitations, including high costs, logistical challenges, and the limited number of clinical studies, research conducted in microgravity has substantial translational potential. The findings contribute to a better understanding of drug mechanisms and may support the development of innovative therapies, improving the safety and effectiveness of pharmacotherapy both in space and on Earth.

Keywords: microgravity; pharmacokinetics; space pharmacology; drug stability; 3D models

1. Wstęp

1.1 Definicja medycyny i farmakologii kosmicznej

Medycyna kosmiczna stanowi wyspecjalizowaną dziedzinę nauk biomedycznych, której przedmiotem badań jest wpływ środowiska pozaziemskiego na organizm człowieka oraz opracowywanie metod zapobiegania i leczenia zaburzeń wynikających z ekspozycji na czynniki takie jak mikrogravitacja, promieniowanie kosmiczne czy izolacja. W jej obrębie rozwija się farmakologia kosmiczna, koncentrująca się na analizie działania substancji leczniczych w warunkach odmiennych od ziemskich, ze szczególnym uwzględnieniem zmian farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.

W warunkach mikrogravitacji dochodzi do redystrybucji płynów ustrojowych, zmian w perfuzji narządowej oraz modyfikacji funkcji metabolicznych wątroby i nerek, co może prowadzić do istotnych różnic w absorpcji, dystrybucji, metabolizmie i eliminacji leków. Zjawiska te wpływają bezpośrednio na skuteczność terapeutyczną oraz bezpieczeństwo farmakoterapii, wymagając dostosowania schematów dawkowania i projektowania nowych formułacji leków przeznaczonych do stosowania w przestrzeni kosmicznej [1].

Rozwój farmakologii kosmicznej pozostaje ściśle związany z postępem technologii biomedycznych oraz rosnącym znaczeniem długoterminowych misji kosmicznych. W tym kontekście badania nad lekami w środowisku mikrogravitacji mają charakter nie tylko poznawczy, lecz również aplikacyjny, stanowiąc podstawę dla zapewnienia bezpieczeństwa zdrowotnego człowieka poza Ziemią [2].

1.2 Znaczenie badań w mikrogravitacji

Mikrogravitacja stanowi unikalne środowisko eksperymentalne, które w istotny sposób modyfikuje funkcjonowanie komórek i tkanek. Brak obciążenia mechanicznego wpływa na organizację cytoszkieletu, procesy adhezji komórkowej oraz przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych. Zmiany te prowadzą do przeprogramowania ekspresji genów oraz modulacji szlaków metabolicznych, co ma bezpośrednie znaczenie dla odpowiedzi organizmu na działanie leków [3].

W warunkach mikrogravitacji obserwuje się również istotne zmiany w zachowaniu komórek nowotworowych, w tym w zakresie proliferacji, apoptozy oraz zdolności do tworzenia struktur trójwymiarowych. Takie środowisko sprzyja powstawaniu bardziej fizjologicznych modeli komórkowych, które lepiej odzwierciedlają warunki panujące *in vivo* niż tradycyjne hodowle dwuwymiarowe. Umożliwia to

bardziej precyzyjne badanie skuteczności leków przeciwnowotworowych oraz identyfikację nowych celów terapeutycznych [4].

Istotnym aspektem badań w mikrograwitacji jest także możliwość modelowania procesów chorobowych w sposób przyspieszony. Szczególnie dobrze udokumentowane są zmiany w układzie kostno-mięśniowym, obejmujące utratę masy kostnej oraz zanik mięśni, które przypominają patofizjologię osteoporozy i sarkopenii obserwowanych w populacji starzejącej się. Dzięki temu środowisko mikrograwitacji może być wykorzystywane jako model do testowania leków ukierunkowanych na te schorzenia, umożliwiając szybszą ocenę ich skuteczności [5].

Znaczenie badań w mikrograwitacji obejmuje również rozwój technologii farmaceutycznych. Warunki obniżonej grawitacji sprzyjają procesom krystalizacji białek, prowadząc do powstawania bardziej uporządkowanych struktur krystalicznych. Ułatwia to analizę strukturalną makrocząsteczek biologicznych oraz projektowanie leków o wysokiej swoistości wobec określonych celów molekularnych. Zjawisko to ma szczególne znaczenie w rozwoju nowoczesnych terapii biologicznych oraz leków ukierunkowanych molekularnie [6].

Mikrograwitacja wpływa również na właściwości fizykochemiczne produktów leczniczych oraz ich stabilność. Zmiany w procesach dyfuzji, sedymentacji i konwekcji mogą prowadzić do odmiennych właściwości formułacyjnych, co ma znaczenie zarówno dla projektowania leków stosowanych w kosmosie, jak i dla optymalizacji technologii produkcji na Ziemi. W konsekwencji badania prowadzone w warunkach mikrograwitacji przyczyniają się do lepszego zrozumienia zależności pomiędzy strukturą, właściwościami a działaniem leków [7].

Współczesne badania wskazują, że środowisko mikrograwitacji stanowi nie tylko narzędzie do oceny bezpieczeństwa farmakoterapii w przestrzeni kosmicznej, lecz także platformę umożliwiającą rozwój nowych strategii terapeutycznych. Uzyskane wyniki znajdują zastosowanie w medycynie translacyjnej, szczególnie w obszarach takich jak onkologia, medycyna regeneracyjna oraz choroby przewlekłe związane ze starzeniem się organizmu. Tym samym badania nad lekami w warunkach mikrograwitacji odgrywają istotną rolę w rozwoju nowoczesnej farmakologii i mogą przyczyniać się do powstawania innowacyjnych terapii o szerokim zastosowaniu klinicznym [8].

2. Farmakokinetyka leków w mikrograwitacji

2.1 Wchłanianie leków w warunkach mikrograwitacji

Warunki mikrograwitacji prowadzą do wieloaspektowych zmian w funkcjonowaniu przewodu pokarmowego, które bezpośrednio wpływają na proces wchłaniania leków. Jednym z podstawowych mechanizmów jest zaburzenie motoryki przewodu pokarmowego, obejmujące zarówno opróżnianie żołądka, jak i pasaż jelitowy. W badaniach przeprowadzonych w warunkach symulowanej oraz rzeczywistej mikrograwitacji wykazano, że brak działania siły ciężkości wpływa na zmniejszenie gradientów hydrostatycznych oraz zmianę rozkładu treści pokarmowej, co może skutkować opóźnieniem opróżniania żołądka i wydłużeniem czasu kontaktu leku z błoną śluzową przewodu pokarmowego. Zmiany te mają szczególne znaczenie dla leków o wąskim oknie terapeutycznym oraz tych, których wchłanianie zależy od czasu pasażu jelitowego. Wydłużony czas opróżniania żołądka może prowadzić do opóźnienia osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}), natomiast zmiany w pH żołądka i jelit mogą wpływać na stopień jonizacji substancji czynnej i jej rozpuszczalność. W konsekwencji dochodzi do zwiększonej zmienności farmakokinetycznej między osobami przebywającymi w warunkach mikrograwitacji [9]. Istotnym czynnikiem modulującym absorpcję jest także zmiana przepływu krwi w obrębie trzewi. Redystrybucja płynów ustrojowych, charakterystyczna dla mikrograwitacji, prowadzi do względnego zmniejszenia perfuzji narządów jamy brzusznej. Ograniczenie przepływu krwi przez błonę śluzową jelita może skutkować zmniejszeniem gradientu stężeń między światłem jelita a krążeniem ogólnym, co obniża efektywność transportu leku do krwiobiegu [10]. W kontekście mechanizmów molekularnych należy podkreślić wpływ mikrograwitacji na ekspresję transporterów błonowych, takich jak glikoproteina P (P-gp) oraz transportery z rodziny SLC. Badania wskazują, że warunki nieważkości mogą modulować aktywność tych białek, co wpływa zarówno na wchłanianie, jak i na efekt pierwszego przejścia. Zmiany w ekspresji enzymów metabolicznych w enterocytach, w tym cytochromu P450, mogą dodatkowo modyfikować biodostępność leków. Dodatkowo należy uwzględnić zmiany strukturalne błony śluzowej przewodu pokarmowego. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że mikrograwitacja może wpływać na integralność bariery jelitowej, w tym na połączenia ścisłe między enterocytami. Zaburzenia te mogą prowadzić do zwiększonej przepuszczalności jelitowej, co potencjalnie wpływa na absorpcję leków hydrofilnych oraz makrocząsteczek [11]. Nie bez znaczenia pozostaje również wpływ mikrobioty jelitowej. Warunki lotu kosmicznego, w tym promieniowanie kosmiczne, stres oraz

zmieniona dieta, prowadzą do dysbiozy jelitowej, co może wpływać na metabolizm leków oraz ich dostępność biologiczną. Mikroorganizmy jelitowe odgrywają istotną rolę w biotransformacji wielu substancji czynnych, dlatego zmiany ich składu mogą prowadzić do nieprzewidywalnych efektów farmakokinetycznych [12]. Kolejnym czynnikiem jest wpływ mikrogravitacji na wydzielanie soków trawiennych, w tym kwasu solnego, enzymów trzustkowych oraz żółci. Zmiany w ich wydzielaniu mogą wpływać na rozpuszczalność i stabilność leków, szczególnie tych o charakterze lipofilnym [9].

2.2 Dystrybucja leków w warunkach mikrogravitacji

Jednym z najbardziej charakterystycznych efektów mikrogravitacji jest redystrybucja płynów ustrojowych w kierunku centralnym, określana często jako „fluid shift”. Zjawisko to prowadzi do zwiększenia objętości płynów w obrębie klatki piersiowej i głowy oraz zmniejszenia objętości w kończynach dolnych [11]. Zmiany te mają bezpośredni wpływ na objętość dystrybucji leków. W przypadku leków hydrofilnych zwiększenie objętości przestrzeni centralnej może prowadzić do rozcieńczenia stężenia w osoczu, natomiast dla leków lipofilnych istotne znaczenie ma zmniejszenie masy mięśniowej i zmiany w tkance tłuszczowej [10]. Redystrybucja płynów wpływa także na właściwości reologiczne krwi oraz stężenie białek osocza. Zmniejszenie objętości osocza w późniejszych etapach adaptacji do mikrogravitacji może prowadzić do względnego wzrostu stężenia białek, co z kolei wpływa na stopień wiązania leków. Zwiększenie frakcji wolnej leku może skutkować nasileniem działania farmakologicznego oraz zwiększeniem ryzyka działań niepożądanych. Istotnym aspektem jest także zmiana perfuzji narządowej. W warunkach mikrogravitacji obserwuje się modyfikacje przepływu krwi przez narządy, w tym wątrobę, nerki i mózg. Zmiany te mogą wpływać na tempo dystrybucji leku oraz jego dostępność w miejscu działania. Szczególnie istotne są zmiany w perfuzji mózgu, które mogą wpływać na działanie leków ośrodkowych [13]. Dodatkowo należy uwzględnić zmiany w barierach biologicznych, takich jak bariera krew–mózg. Istnieją dowody sugerujące, że mikrogravitacja może wpływać na jej przepuszczalność, co może prowadzić do zwiększonej penetracji leków do ośrodkowego układu nerwowego. Ważnym czynnikiem jest także wpływ mikrogravitacji na skład ciała. Utrata masy mięśniowej i zmiany w zawartości wody całkowitej organizmu mogą wpływać na dystrybucję leków, szczególnie tych, które kumulują się w tkankach obwodowych [11].

2.3 Metabolizm leków w warunkach mikrogravitacji

Metabolizm leków, będący kluczowym etapem farmakokinetyki, zachodzi głównie w wątrobie i obejmuje reakcje fazy I oraz fazy II. Najważniejszą rolę w procesach biotransformacji odgrywa układ enzymatyczny cytochromu P450 (CYP450), który odpowiada za metabolizm większości leków stosowanych klinicznie [11]. Warunki mikrogravitacji prowadzą do istotnych zmian fizjologicznych, które wpływają na funkcjonowanie wątroby i aktywność enzymów metabolizujących leki, co może skutkować zmiennością odpowiedzi farmakologicznej. Badania prowadzone w warunkach rzeczywistego lotu kosmicznego wykazały, że mikrogravitacja wpływa na zawartość i ekspresję izoform cytochromu P450 w wątrobie. W eksperymencie przeprowadzonym na myszach po 30 dniach lotu kosmicznego stwierdzono istotne zmiany w poziomach enzymów takich jak CYP1A2, CYP2C29 oraz CYP2E1. Zaobserwowano zarówno wzrost, jak i spadek zawartości poszczególnych izoform, co wskazuje na selektywny charakter regulacji enzymatycznej w mikrogravitacji. Co istotne, część zmian miała charakter odwracalny – po powrocie na Ziemię poziomy niektórych enzymów wracały do wartości wyjściowych, natomiast inne (np. CYP2E1) pozostawały podwyższone [14]. Zmiany te sugerują, że mikrogravitacja może prowadzić do indukcji wybranych enzymów metabolizujących leki, co może przyspieszać ich biotransformację. Badania z wykorzystaniem modeli symulowanej mikrogravitacji (np. model tail-suspension u szczurów) wykazały istotne zmiany w poziomach enzymów CYP450. Stwierdzono obniżenie poziomu enzymów takich jak CYP2C11 i CYP2E1 w wątrobie, przy jednoczesnym braku istotnych zmian w CYP3A2 [15]. Wskazuje to na selektywną supresję niektórych szlaków metabolicznych przy zachowaniu aktywności innych. Jednocześnie inne badania wykazały, że mikrogravitacja może prowadzić do zwiększenia ekspresji enzymów CYP oraz nasilenia metabolizmu określonych substancji, co potwierdzono na modelu metabolizmu loureiryny B – zaobserwowano zwiększoną eliminację związku oraz zmienioną produkcję metabolitów [16]. Oznacza to, że wpływ mikrogravitacji na enzymy wątrobowe nie jest jednolity i zależy od konkretnej izoformy oraz czasu ekspozycji. Oprócz zmian w ekspresji białek enzymatycznych, mikrogravitacja wpływa również na ich aktywność funkcjonalną. W badaniach przeprowadzonych podczas misji kosmicznych wykazano, że całkowita aktywność enzymów cytochromu P450 może ulegać znacznemu obniżeniu – nawet o około 50% w niektórych modelach zwierzęcych. Jednocześnie nie obserwowano istotnych zmian w aktywności enzymów fazy II, takich jak transferaza glutationowa, co sugeruje, że mikrogravitacja silniej wpływa na reakcje oksydacyjne (faza I) niż sprzęgające (faza II). Zmniejszenie aktywności

enzymatycznej może prowadzić do spowolnienia metabolizmu leków i wydłużenia ich okresu półtrwania. W warunkach mikrogravitacji obserwuje się również zmiany strukturalne w wątrobie, które mogą wpływać na metabolizm leków. Analizy histologiczne wykazały, że hepatocyty u zwierząt eksponowanych na mikrogravitację mogą być powiększone, mimo braku zwiększenia całkowitej masy wątroby [11]. Zmiany te mogą odzwierciedlać adaptację komórkową do nowych warunków środowiskowych, w tym stresu oksydacyjnego i zaburzeń metabolicznych. Dodatkowo wykazano, że mikrogravitacja wpływa na metabolizm białek i aminokwasów w wątrobie, prowadząc do zmniejszenia syntezy glutationu oraz zwiększenia stresu oksydacyjnego [17]. Zmiany te mogą pośrednio wpływać na aktywność enzymów metabolizujących leki. Choć wątroba jest głównym miejscem metabolizmu leków, istotną rolę odgrywają również enzymy jelitowe. Badania proteomiczne wykazały, że w warunkach symulowanej mikrogravitacji dochodzi do zmian w ekspresji licznych enzymów metabolizujących leki w błonie śluzowej jelita, w tym CYP1A2, CYP2D1, CYP3A2 oraz enzymów fazy II [18]. Zmiany te obejmują zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie ekspresji poszczególnych białek enzymatycznych, co może wpływać na efekt pierwszego przejścia (first-pass metabolism). W konsekwencji biodostępność leków podawanych doustnie może ulegać istotnym zmianom. Zebrane dane wskazują, że mikrogravitacja prowadzi do złożonych i często niejednoznacznych zmian w metabolizmie leków. Najważniejsze obserwowane efekty obejmują indukcję lub supresję wybranych izoform CYP450, zmiany aktywności enzymatycznej (zarówno wzrost, jak i spadek), zaburzenia równowagi między reakcjami fazy I i fazy II oraz zmiany w metabolizmie jelitowym i efekcie pierwszego przejścia. Zmiany te mogą prowadzić zarówno do przyspieszonej eliminacji leków, jak i do ich kumulacji, w zależności od dominującego mechanizmu [16].

2.4 Eliminacja leków w warunkach mikrogravitacji

Funkcja nerek w warunkach mikrogravitacji ulega istotnym zmianom, które mają bezpośredni wpływ na eliminację leków. W początkowej fazie ekspozycji obserwuje się zwiększoną diurezę i natriurezę, wynikającą z przesunięcia płynów do kompartmentu centralnego oraz aktywacji mechanizmów regulujących objętość płynów ustrojowych [11]. Zmiany te prowadzą do zmniejszenia objętości osocza w dalszym przebiegu adaptacji, co może wpływać na perfuzję nerek oraz filtrację kłębuszkową. W zależności od fazy adaptacji organizmu do mikrogravitacji, GFR może ulegać zarówno zwiększeniu, jak i zmniejszeniu [13]. Zmiany w przepływie krwi przez nerki wpływają na klirens nerkowy leków. W przypadku leków eliminowanych głównie

drogą filtracji kłębuszkowej, zmiany GFR mają kluczowe znaczenie dla ich farmakokinytyki. Natomiast dla leków wydzielanych aktywnie w kanalikach nerkowych istotne są zmiany w aktywności transporterów [10]. Mikrograwitacja wpływa również na funkcję kanalików nerkowych, w tym na procesy resorpcji i sekrecji. Zmiany w ekspresji transporterów błonowych mogą prowadzić do modyfikacji wydalania leków oraz ich metabolitów. Istotnym aspektem jest także zwiększone ryzyko powstawania kamieni nerkowych w warunkach mikrograwitacji, co może wpływać na funkcję nerek i eliminację leków. Zjawisko to jest związane z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz zwiększonym wydalaniem wapnia z moczem. Dodatkowo zmiany hormonalne, w tym w układzie renina–angiotensyna–aldosteron oraz w wydzielaniu wazopresyny, wpływają na gospodarkę wodno-elektrolitową i funkcję nerek [11].

3. Stabilność i bezpieczeństwo leków w kosmosie

Stabilność farmaceutyków stanowi jeden z kluczowych elementów zapewnienia bezpieczeństwa farmakoterapii w warunkach lotów kosmicznych. Stabilność definowana jest jako zdolność produktu leczniczego do zachowania właściwości fizykochemicznych, mikrobiologicznych i toksykologicznych w określonych warunkach przechowywania przez zadany okres czasu. W środowisku kosmicznym na leki oddziałuje szereg unikalnych czynników, takich jak mikrograwitacja, promieniowanie jonizujące, zmiany temperatury, wilgotności oraz wibracje, które mogą prowadzić do przyspieszonej degradacji i utraty skuteczności terapeutycznej [12,19]. Degradacja produktów leczniczych w warunkach kosmicznych obejmuje zarówno procesy fizyczne, jak i chemiczne. Degradacja chemiczna polega na zachodzeniu reakcji, takich jak hydroliza, utlenianie czy fotoliza, które prowadzą do zmniejszenia zawartości substancji czynnej (API) oraz powstawania produktów degradacji. W konsekwencji dochodzi do obniżenia skuteczności terapeutycznej oraz potencjalnego zwiększenia toksyczności preparatu [20]. W warunkach kosmicznych degradacja może być nasilona przez współdziałanie wielu czynników środowiskowych. Obecność tlenu, wilgoci oraz zmiennych temperatur sprzyja reakcjom chemicznym, natomiast brak konwekcji i zmienione warunki fizyczne mogą wpływać na kinetykę tych procesów. W przypadku stałych postaci leku obserwuje się zmiany właściwości fizycznych, takich jak twardość, rozpuszczalność czy szybkość uwalniania substancji czynnej, natomiast w preparatach płynnych może dochodzić do rozwarstwienia lub zmiany struktury układu [20]. Istotnym aspektem jest również interakcja substancji czynnej z substancjami pomocniczymi. Choć ekscypienty są farmakologicznie nieaktywne,

mogą uczestniczyć w reakcjach chemicznych prowadzących do degradacji leku, szczególnie w warunkach ekstremalnych, takich jak środowisko kosmiczne [20]. Badania przeprowadzone na próbkach leków przechowywanych na pokładzie Międzynarodowej Stacji Kosmicznej wykazały, że długotrwała ekspozycja (ponad 500 dni) prowadzi do zmian w zawartości API oraz pojawienia się produktów degradacji, które w niektórych przypadkach przekraczały dopuszczalne normy farmakopealne [21]. Dodatkowo należy podkreślić, że degradacja może prowadzić do powstawania związków o potencjalnej aktywności toksycznej. Produkty degradacji mogą wykazywać właściwości farmakologiczne odmienne od substancji macierzystej, co stanowi istotne zagrożenie dla bezpieczeństwa farmakoterapii w warunkach ograniczonego nadzoru medycznego [12]. Promieniowanie kosmiczne jest jednym z najważniejszych czynników wpływających na stabilność leków w przestrzeni kosmicznej. Obejmuje ono zarówno promieniowanie galaktyczne (GCR), jak i promieniowanie słoneczne oraz wtórne promieniowanie generowane w strukturach statków kosmicznych. Promieniowanie jonizujące może inicjować reakcje radiolizy, prowadzące do degradacji cząsteczek leku oraz powstawania reaktywnych form pośrednich [19]. Badania eksperymentalne wykazały, że różne typy promieniowania mają odmienny wpływ na stabilność leków. W szczególności promieniowanie protonowe i gamma może powodować istotną degradację zarówno substancji czynnej, jak i gotowych postaci farmaceutycznych, przy czym preparaty w postaci roztworów wykazują większą podatność na uszkodzenia niż formy stałe [22]. Jednocześnie wyniki badań symulujących rzeczywiste warunki lotu kosmicznego wskazują, że wpływ promieniowania może być mniej jednoznaczny niż sugerują badania laboratoryjne. W eksperymentach wykorzystujących symulowane promieniowanie galaktyczne w dawkach odpowiadających misjom międzyplanetarnym nie stwierdzono istotnego przyspieszenia degradacji niektórych leków w postaci stałej nawet po kilkuletnim przechowywaniu [12]. Różnice te wynikają z odmiennych parametrów promieniowania stosowanego w badaniach laboratoryjnych (wysokie dawki, krótkotrwała ekspozycja) w porównaniu z rzeczywistym środowiskiem kosmicznym (niższe dawki, długotrwała ekspozycja). Niemniej jednak promieniowanie może prowadzić do powstawania unikalnych produktów degradacji oraz zmiany szlaków reakcji chemicznych, co zwiększa nieprzewidywalność procesów degradacyjnych [22,23]. Istotnym problemem pozostaje także możliwość powstawania radiacyjnie indukowanych zanieczyszczeń, które mogą wykazywać działanie toksyczne lub mutagenne. W kontekście długotrwałych misji kosmicznych stanowi to poważne zagrożenie dla zdrowia astronautów [12]. Okres trwałości leków w warunkach kosmicznych stanowi istotne wyzwanie ze względu na brak możliwości bezpośredniego przeniesienia standardów

obowiązujących na Ziemi. Aktualne wytyczne dotyczące stabilności leków, takie jak ICH Q1A(R2), opierają się na warunkach środowiskowych charakterystycznych dla Ziemi i nie uwzględniają specyfiki środowiska kosmicznego [19]. Dane z badań prowadzonych na ISS wskazują, że część leków może tracić stabilność przed upływem deklarowanego okresu ważności. W związku z tym obecnie stosowaną praktyką jest regularna wymiana zapasów leków przed osiągnięciem daty ważności, co jednak nie będzie możliwe w przypadku misji międzyplanetarnych [19,21]. Czynniki takie jak promieniowanie, zmiany temperatury, wilgotności oraz brak stabilnych warunków przechowywania mogą prowadzić do skrócenia okresu trwałości. Jednocześnie obserwuje się znaczną zmienność między różnymi substancjami czynnymi oraz postaciami farmaceutycznymi, co utrudnia przewidywanie stabilności leków w przestrzeni kosmicznej [15]. Dodatkowo należy uwzględnić fakt, że degradacja leku nie zawsze prowadzi wyłącznie do utraty aktywności. W niektórych przypadkach może dochodzić do powstawania produktów o działaniu toksycznym, co oznacza, że rzeczywisty okres bezpiecznego stosowania może być krótszy niż okres zachowania aktywności farmakologicznej [12]. W związku z powyższym istnieje potrzeba opracowania nowych metod oceny stabilności leków uwzględniających warunki kosmiczne, w tym wykorzystania modeli symulacyjnych oraz badań przyspieszonych z uwzględnieniem promieniowania kosmicznego [19]. Zapewnienie stabilności i bezpieczeństwa leków stanowi jedno z kluczowych wyzwań w kontekście planowanych długotrwałych misji kosmicznych, takich jak misje na Marsa. W odróżnieniu od misji orbitalnych, w których możliwe jest regularne uzupełnianie zapasów, misje międzyplanetarne wymagają zapewnienia skuteczności leków przez okres wielu lat [19]. Degradacja leków może prowadzić do utraty skuteczności terapeutycznej, co w warunkach ograniczonego dostępu do opieki medycznej może mieć poważne konsekwencje zdrowotne. W odpowiedzi na zmniejszoną skuteczność leku astronauta może zwiększyć dawkę, co w przypadku obecności toksycznych produktów degradacji może prowadzić do działań niepożądanych [12]. Dodatkowym problemem jest nieprzewidywalność zmian stabilności leków w warunkach kosmicznych. Różnice w wpływie promieniowania, temperatury oraz innych czynników środowiskowych sprawiają, że trudno jest jednoznacznie określić, które leki zachowają stabilność w długim okresie czasu [23]. W związku z tym proponowane są różne strategie minimalizacji ryzyka, takie jak rozwój nowych formułacji odpornych na promieniowanie, zastosowanie zaawansowanych systemów pakowania oraz wykorzystanie technologii produkcji leków w przestrzeni kosmicznej, np. druku 3D [25]. Badania nad stabilnością leków w warunkach kosmicznych mają istotne znaczenie także dla farmacji naziemnej. Analiza wpływu ekstremalnych warunków środowiskowych pozwala na lepsze

zrozumienie mechanizmów degradacji leków oraz identyfikację czynników krytycznych wpływających na ich stabilność [24]. Wyniki badań wskazują na kluczową rolę czynników takich jak temperatura, wilgotność, obecność tlenu oraz promieniowanie w procesach degradacji. Wnioski te mogą być wykorzystane do optymalizacji warunków przechowywania leków na Ziemi, w tym do opracowania bardziej stabilnych formułacji oraz opakowań chroniących przed czynnikami środowiskowymi [20]. Ponadto rozwój technologii stosowanych w medycynie kosmicznej, takich jak opakowania odporne na promieniowanie czy przechowywanie w warunkach kriogenicznych, może znaleźć zastosowanie w przechowywaniu leków wymagających szczególnych warunków stabilności na Ziemi [19]. W konsekwencji badania nad stabilnością leków w kosmosie nie tylko umożliwiają rozwój farmakoterapii w warunkach eksploracji kosmicznej, ale także przyczyniają się do poprawy jakości i bezpieczeństwa produktów leczniczych stosowanych w warunkach naziemnych.

3. Mikrogravitacja jako model testowania leków

4.1 Hodowle komórkowe 3D

Mikrogravitacja stanowi specyficzne środowisko fizyczne, które istotnie modyfikuje zachowanie komórek poprzez zniesienie dominującego wpływu siły grawitacyjnej na procesy sedimentacji, dyfuzji i transportu masy. W warunkach ziemskich komórki hodowane *in vitro* podlegają ciągłemu oddziaływaniu siły ciężkości, co wpływa na ich adhezję do podłoża, organizację cytoszkieletu oraz dystrybucję receptorów błonowych. W środowisku mikrogravitacyjnym dochodzi do istotnych zmian w mechanotransdukcji, które przekładają się na reorganizację cytoszkieletu (szczególnie filamentów aktynowych i mikrotubul), modulację szlaków sygnałowych oraz zmianę ekspresji genów związanych z proliferacją i różnicowaniem komórkowym. W konsekwencji powyższych procesów komórki hodowane w mikrogravitacji wykazują tendencję do spontanicznego tworzenia trójwymiarowych agregatów, określanых jako sferoidy lub struktury tkankopodobne. Struktury te cechują się zwiększoną liczbą kontaktów komórka–komórka oraz komórka–macierz zewnątrzkomórkowa, co prowadzi do bardziej fizjologicznego fenotypu komórkowego. Wykazano, że komórki w hodowlach 3D wykazują zmienioną ekspresję genów kodujących integryny, kadhedryny oraz białka macierzy pozakomórkowej, co wpływa na ich zdolność do migracji, proliferacji oraz odpowiedzi na bodźce farmakologiczne. Istotnym elementem hodowli 3D w mikrogravitacji jest możliwość odtworzenia gradientów tlenu, składników odżywczych oraz metabolitów, które są charakterystyczne

dla środowiska tkankowego *in vivo*. W obrębie sferoidów obserwuje się powstawanie stref proliferacyjnych, hipoksycznych oraz nekrotycznych, co odzwierciedla warunki panujące w rzeczywistych tkankach, zwłaszcza nowotworowych. Takie warunki mają bezpośredni wpływ na aktywność metaboliczną komórek oraz ich wrażliwość na leki. W badaniach farmakologicznych wykazano, że komórki hodowane w mikrograwitacyjnych modelach 3D wykazują odmienną odpowiedź na leki w porównaniu z hodowlami 2D. Zmiany te obejmują m.in. zwiększoną oporność na cytostatyki, co jest związane z ograniczoną penetracją leków do wnętrza sferoidów oraz aktywacją mechanizmów adaptacyjnych, takich jak ekspresja transporterów błonowych (np. ABC transporters) oraz szlaków antyapoptotycznych [26,27]. Organoidy stanowią zaawansowane modele biologiczne, które powstają w wyniku samoorganizacji komórek macierzystych lub progenitorowych w struktury przypominające architekturę narządów. W warunkach mikrograwitacji proces ten ulega nasileniu ze względu na brak dominujących sił mechanicznych, co umożliwia bardziej swobodną organizację przestrzenną komórek oraz ich różnicowanie zgodnie z wewnętrznymi programami genetycznymi. Badania wykazały, że mikrograwitacja wpływa na ekspresję genów regulujących morfogenezę, w tym szlaków Wnt/ β -katenina, Notch oraz Hedgehog, które odgrywają kluczową rolę w rozwoju struktur tkankowych. W rezultacie organoidy hodowane w mikrograwitacji wykazują bardziej złożoną architekturę, większą heterogenność komórkową oraz lepsze odwzorowanie funkcji narządów w porównaniu z modelami uzyskiwanymi w standardowych warunkach. Dodatkowo obserwuje się zwiększoną żywotność komórek oraz zmniejszoną częstość apoptozy, co może wynikać z bardziej fizjologicznego mikrośrodowiska oraz lepszej dystrybucji składników odżywczych. W modelach organoidów nowotworowych wykazano, że mikrograwitacja wpływa na ekspresję genów związanych z proliferacją, angiogenezą oraz metabolizmem komórkowym, co czyni te modele szczególnie przydatnymi w badaniach nad patogenezą chorób oraz odpowiedzią na leczenie. Z punktu widzenia testowania leków organoidy w mikrograwitacji umożliwiają ocenę działania substancji farmakologicznych w warunkach bardziej zbliżonych do fizjologicznych. Pozwala to na lepsze przewidywanie skuteczności terapii oraz identyfikację potencjalnych działań niepożądanych na wczesnym etapie badań przedklinicznych [27, 28]. Jednym z kluczowych ograniczeń tradycyjnych modeli *in vitro* jest ich niewystarczająca zdolność do odwzorowania złożonej struktury i funkcji tkanek ludzkich. Hodowle 3D w mikrograwitacji pozwalają przezwyciężyć te ograniczenia poprzez umożliwienie komórkom tworzenia struktur o wysokim stopniu organizacji przestrzennej. W takich modelach dochodzi do odtworzenia naturalnych interakcji międzykomórkowych oraz relacji z macierzą zewnątrzkomórkową, co wpływa na aktywność biologiczną

komórek. W szczególności obserwuje się bardziej fizjologiczną ekspresję receptorów błonowych, enzymów metabolicznych oraz białek sygnałowych, co przekłada się na bardziej wiarygodne wyniki badań farmakologicznych. Istotnym aspektem jest również odtworzenie gradientów fizykochemicznych, które regulują funkcjonowanie komórek w organizmie. W modelach 3D w mikrograwitacji możliwe jest uzyskanie warunków hipoksji oraz zmiennej stężenia metabolitów, co ma kluczowe znaczenie w badaniach nad chorobami przewlekłymi oraz nowotworami. Z tego względu modele te znajdują zastosowanie w badaniach translacyjnych, umożliwiając bardziej precyzyjne przewidywanie odpowiedzi organizmu na nowe terapie oraz ograniczenie liczby badań na zwierzętach [26].

4.2. Modele nowotworowe

Mikrograwitacja stanowi innowacyjne narzędzie w badaniach nad nowotworami, umożliwiając tworzenie modeli *in vitro* o wysokim stopniu złożoności. W przeciwieństwie do klasycznych hodowli 2D, modele 3D w mikrograwitacji pozwalają na odtworzenie mikrośrodowiska guza, w tym interakcji między komórkami nowotworowymi a komórkami stromalnymi, układem immunologicznym oraz macierzą zewnątrzkomórkową. Komórki nowotworowe hodowane w warunkach mikrograwitacji wykazują zdolność do tworzenia struktur przypominających guzy lite, które charakteryzują się obecnością stref proliferacyjnych oraz obszarów hipoksji i martwicy. Taka organizacja przestrzenna ma istotne znaczenie dla badania biologii nowotworów, ponieważ wpływa na dynamikę wzrostu guza, jego zdolność do inwazji oraz odpowiedź na leczenie. Mikrograwitacja wpływa również na ekspresję genów związanych z procesami onkogenezy, w tym regulujących cykl komórkowy, apoptozę oraz angiogenezę. Wykazano, że zmiany te mogą prowadzić zarówno do zahamowania proliferacji, jak i zwiększenia agresywności komórek nowotworowych, w zależności od typu komórek oraz warunków eksperymentalnych [28]. Modele nowotworowe w mikrograwitacji stanowią zaawansowaną platformę do testowania leków przeciwnowotworowych. Dzięki bardziej realistycznej architekturze guza możliwe jest dokładniejsze określenie skuteczności oraz toksyczności badanych substancji. W badaniach wykazano, że komórki nowotworowe w modelach 3D wykazują zwiększoną oporność na chemioterapię w porównaniu z hodowlami 2D. Zjawisko to jest związane z obecnością barier dyfuzyjnych, zmianami metabolicznymi oraz aktywacją szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za przeżycie komórek. Modele te umożliwiają również identyfikację nowych celów terapeutycznych oraz badanie mechanizmów oporności na leki. W kontekście medycyny spersonalizowanej możliwe jest

wykorzystanie komórek pochodzących od pacjentów do tworzenia indywidualnych modeli nowotworowych i testowania różnych schematów terapeutycznych [26, 28].

4.3. Komórki macierzyste

Komórki macierzyste stanowią istotny element badań nad zastosowaniem mikrograwitacji w medycynie, ze względu na ich zdolność do samoodnowy oraz różnicowania w różne typy komórek. Mikrograwitacja wpływa na proces różnicowania komórek macierzystych poprzez modulację sygnalizacji mechanicznej oraz reorganizację cytoszkieletu. W warunkach tych obserwuje się zmiany w aktywności szlaków sygnałowych, takich jak MAPK, PI3K/Akt oraz Wnt, które regulują procesy proliferacji i różnicowania. Badania wykazały, że mikrograwitacja może zwiększać efektywność różnicowania w kierunku określonych linii komórkowych, w tym kardiomiocytów, osteoblastów oraz neuronów. Zjawisko to ma istotne znaczenie dla zastosowań terapeutycznych, ponieważ umożliwia uzyskanie większej liczby funkcjonalnych komórek o określonym fenotypie [29]. Zastosowanie mikrograwitacji w badaniach nad komórkami macierzystymi otwiera nowe możliwości w zakresie medycyny regeneracyjnej. Warunki te sprzyjają tworzeniu złożonych struktur tkankowych, które mogą być wykorzystane w inżynierii tkankowej oraz terapii komórkowej. Modele 3D w mikrograwitacji umożliwiają również ocenę skuteczności terapii regeneracyjnych w warunkach bardziej zbliżonych do fizjologicznych, co zwiększa ich wartość translacyjną. Ponadto badania te przyczyniają się do lepszego zrozumienia mechanizmów regeneracji tkanek oraz procesów starzenia [26].

5. Wpływ mikrograwitacji na działanie leków

Mikrograwitacja stanowi specyficzne środowisko biologiczne, które prowadzi do wielopoziomowych zmian w funkcjonowaniu organizmów żywych – od poziomu molekularnego po systemowy. Warunki mikrograwitacji wpływają zarówno na odpowiedź komórkową na leki, jak i na ich farmakokinetykę oraz toksyczność. Zmiany te mają istotne znaczenie w kontekście farmakoterapii w przestrzeni kosmicznej oraz wykorzystania mikrograwitacji jako modelu badawczego.

5.1. Zmiany na poziomie komórkowym.

Mikrograwitacja wywołuje istotne zmiany w strukturze i funkcji komórek, które bezpośrednio wpływają na odpowiedź na leki. W badaniach wykazano, że ekspozycja

na mikrograwitację prowadzi do zaburzeń morfologii komórkowej, zmian w ekspresji genów i białek oraz modyfikacji szlaków metabolicznych i sygnalizacyjnych. Na poziomie cytoszkieletu obserwuje się reorganizację filamentów aktynowych, co wpływa na właściwości mechaniczne komórek oraz ich zdolność do migracji i adhezji. Zmiany te korelują z modyfikacją odpowiedzi na chemioterapię, w tym zwiększoną wrażliwością komórek nowotworowych na niektóre leki cytotoksyczne oraz redukcją oporności na cisplatynę. Ponadto wykazano, że mikrograwitacja może zmieniać efekty działania leków poprzez wpływ na procesy związane z proliferacją, apoptozą oraz migracją komórek. W badaniu dotyczącym komórek nowotworowych wykazano, że odpowiedź na leki takie jak hydroksymocznik czy paklitaksel ulega istotnej modyfikacji, co sugeruje, że mikrograwitacja wpływa na mechanizmy determinujące skuteczność terapii [30]. Istotnym mechanizmem jest również zmiana właściwości błon komórkowych. W warunkach mikrograwitacji obserwuje się zwiększoną płynność błon, co wpływa na transport substancji przez błonę komórkową. W badaniu eksperymentalnym wykazano wzrost wychwytu substratów transporterów efflux nawet o 60% oraz zmniejszenie transportu niektórych cząsteczek, takich jak substraty transporterów glukozy [31]. Dodatkowo mikrograwitacja wpływa na funkcjonowanie układu immunologicznego na poziomie komórkowym, zaburzając aktywację limfocytów T, produkcję cytokin oraz różnicowanie makrofagów, co może pośrednio wpływać na skuteczność leków immunomodulujących [32].

5.2. Biodostępność i farmakokinetyka leków.

Mikrograwitacja wywołuje liczne zmiany fizjologiczne, które wpływają na wszystkie etapy farmakokinetyki (ADME – absorption, distribution, metabolism, excretion). W szczególności zmiany w układzie pokarmowym mogą prowadzić do zaburzeń wchłaniania leków. Wykazano, że w warunkach mikrograwitacji dochodzi do spowolnienia opróżniania żołądka oraz zmienności pasażu jelitowego, co wpływa na szybkość i zakres absorpcji doustnych preparatów. Zmiany w biodostępności wynikają również z modyfikacji ekspresji enzymów i transporterów w nabłonku jelitowym. W badaniach na modelach komórkowych (np. Caco-2) wykazano istotne zmiany w ekspresji białek odpowiedzialnych za transport i metabolizm leków, co może wpływać na ich przenikanie przez barierę jelitową. Na poziomie dystrybucji leków kluczowe znaczenie mają zmiany w objętości płynów ustrojowych oraz ich redystrybucja. W mikrograwitacji dochodzi do przesunięcia płynów w kierunku górnej części ciała oraz zmniejszenia objętości osocza, co może prowadzić do zwiększenia stężenia leków we krwi przy tej samej dawce. Istotne są również zmiany

w metabolizmie leków. W badaniach na zwierzętach wykazano zmniejszenie aktywności enzymów cytochromu P450 nawet o około 50%, co może prowadzić do wydłużenia czasu półtrwania leków oraz zwiększenia ich działania farmakologicznego [11]. Dodatkowo mikrograwitacja wpływa na procesy transportu leków przez błony komórkowe. Zmiany w aktywności transporterów, takich jak P-glikoproteina czy BCRP, mogą prowadzić do zaburzeń dystrybucji leków oraz ich kumulacji w komórkach [31]. W konsekwencji wszystkie te czynniki prowadzą do znacznej zmienności parametrów farmakokinetycznych, takich jak C_{max}, T_{max}, AUC czy klirens, co utrudnia przewidywanie działania leków w warunkach mikrograwitacji [13].

5.3. Toksyczność leków w mikrograwitacji

Zmiany farmakokinetyczne i komórkowe w mikrograwitacji mają bezpośredni wpływ na toksyczność leków. Zwiększona biodostępność oraz zmniejszony metabolizm mogą prowadzić do kumulacji substancji czynnych i nasilenia niepożądanych [11]. Na poziomie komórkowym zmiany w ekspresji genów i białek oraz zaburzenia homeostazy komórkowej mogą prowadzić do zwiększonej podatności na uszkodzenia wywołane przez leki. W badaniach nad komórkami nowotworowymi wykazano, że mikrograwitacja może zwiększać uszkodzenia DNA oraz nasilać efekty cytotoksyczne niektórych leków, szczególnie w komórkach opornych na terapię [30]. Zmiany w funkcjonowaniu układu immunologicznego również mogą wpływać na profil toksyczności leków. Zaburzenia w produkcji cytokin oraz aktywacji komórek odpornościowych mogą prowadzić do zmienionej reakcji organizmu na leki, w tym zwiększonego ryzyka infekcji lub reakcji zapalnych [32]. Dodatkowo zmiany w metabolizmie wątrobowym oraz aktywności enzymów detoksykacyjnych mogą prowadzić do akumulacji toksycznych metabolitów, co zwiększa ryzyko uszkodzeń narządowych. Warto również podkreślić, że zmiany w dystrybucji leków, wynikające z redystrybucji płynów ustrojowych, mogą prowadzić do zwiększonego narażenia niektórych tkanek na działanie leków, co może nasilać ich toksyczność miejscową [11].

6 Zastosowanie badań kosmicznych w farmakologii ziemskiej

6.1. Rozwój nowych leków

Jednym z najważniejszych obszarów zastosowania badań kosmicznych jest rozwój nowych leków. Mikrograwitacja umożliwia uzyskanie danych dotyczących

funkcjonowania komórek oraz tkanek w warunkach bardziej zbliżonych do fizjologicznych niż klasyczne modele *in vitro*. Dzięki temu możliwe jest dokładniejsze poznanie mechanizmów działania leków oraz identyfikacja nowych celów terapeutycznych. Tradycyjne modele przedkliniczne, oparte głównie na hodowlach dwuwymiarowych oraz modelach zwierzęcych, charakteryzują się ograniczoną zdolnością do odwzorowania złożoności ludzkich tkanek. W warunkach mikrograwitacji komórki wykazują zdolność do spontanicznego tworzenia trójwymiarowych struktur, takich jak sferoidy i organoidy, które bardziej realistycznie odzwierciedlają architekturę tkanek oraz mikrośrodowisko chorobowe. Modele te pozwalają na odtworzenie kluczowych cech biologicznych, takich jak heterogenność komórkowa, gradienty tlenu oraz składników odżywczych, a także interakcje międzykomórkowe i komórka–macierz zewnątrzkomórkowa. W rezultacie uzyskiwane odpowiedzi na leki są bardziej zbliżone do obserwowanych *in vivo*, co znacząco zwiększa wartość predykcyjną badań przedklinicznych [33]. Ponadto wykazano, że mikrograwitacja prowadzi do istotnych zmian w ekspresji genów oraz aktywności szlaków sygnałowych, w tym związanych z proliferacją, apoptozą oraz metabolizmem komórkowym. Zmiany te umożliwiają identyfikację nowych mechanizmów działania leków oraz potencjalnych celów terapeutycznych, co ma kluczowe znaczenie w procesie odkrywania nowych substancji farmakologicznych [34]. Istotnym aspektem jest również możliwość ograniczenia liczby badań na zwierzętach dzięki zastosowaniu bardziej zaawansowanych modeli *in vitro*. Modele 3D w mikrograwitacji mogą pełnić funkcję pomostu między badaniami komórkowymi a badaniami klinicznymi, zwiększając efektywność całego procesu rozwoju leków [33]. Dodatkowo środowisko mikrograwitacyjne umożliwia prowadzenie badań nad krystalizacją białek i leków, co ma kluczowe znaczenie dla poznania ich struktury oraz interakcji molekularnych. Uzyskiwanie wysokiej jakości kryształów białek w warunkach mikrograwitacji pozwala na dokładniejszą analizę strukturalną, co może prowadzić do opracowania bardziej precyzyjnych leków ukierunkowanych molekularnie.

6.2 Medycyna personalizowana

Rozwój medycyny personalizowanej stanowi jeden z głównych kierunków współczesnej farmakologii. Badania prowadzone w mikrograwitacji dostarczają nowych narzędzi umożliwiających analizę indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie oraz opracowanie terapii dostosowanych do jego specyficznych cech biologicznych. Jednym z kluczowych wyzwań medycyny jest zróżnicowana odpowiedź pacjentów na te same leki. Mikrograwitacja wpływa na funkcjonowanie komórek

poprzez modulację ekspresji genów, aktywności enzymów oraz szlaków sygnałowych, co pozwala na analizę mechanizmów odpowiedzialnych za tę zmienność [34]. W badaniach wykazano, że komórki hodowane w warunkach mikrograwitacji wykazują odmienne profile odpowiedzi na leki w porównaniu z warunkami ziemskimi. Zmiany te obejmują m.in. różnice w wrażliwości na chemioterapię, aktywacji mechanizmów oporności oraz metabolizmie leków [30]. Zastosowanie modeli 3D oraz organoidów w mikrograwitacji umożliwia wykorzystanie komórek pochodzących od pacjentów do tworzenia spersonalizowanych modeli choroby. Modele te pozwalają na testowanie różnych schematów terapeutycznych oraz wybór najbardziej skutecznego leczenia dla konkretnego pacjenta [33]. Dodatkowo mikrograwitacja umożliwia badanie wpływu czynników genetycznych oraz epigenetycznych na odpowiedź na leczenie. Zmiany w ekspresji genów oraz aktywności szlaków sygnałowych mogą prowadzić do identyfikacji biomarkerów predykcyjnych, które pozwolą na lepsze dopasowanie terapii do pacjenta [34]. W kontekście translacyjnym badania te mogą przyczynić się do zmniejszenia liczby niepożądanych działań leków oraz zwiększenia skuteczności terapii poprzez indywidualizację leczenia.

6.3 Onkologia

Onkologia stanowi jeden z najważniejszych obszarów zastosowania badań kosmicznych w farmakologii. Mikrograwitacja umożliwia badanie procesów nowotworowych na poziomie komórkowym i molekularnym w warunkach bardziej zbliżonych do fizjologicznych niż tradycyjne modele *in vitro*. Terapie celowane stanowią nowoczesne podejście w leczeniu nowotworów, polegające na selektywnym oddziaływaniu na określone cząsteczki lub szlaki sygnałowe zaangażowane w proces nowotworzenia. Mikrograwitacja umożliwia badanie tych procesów w warunkach, które sprzyjają tworzeniu trójwymiarowych struktur nowotworowych, lepiej odzwierciedlających mikrośrodowisko guza. W warunkach mikrograwitacji komórki nowotworowe tworzą sferoidy, które wykazują cechy zbliżone do guzów *in vivo*, w tym obecność gradientów tlenu, heterogenność komórkową oraz aktywację specyficznych szlaków sygnałowych. Modele te umożliwiają dokładniejsze badanie działania terapii celowanych oraz ich wpływu na różne populacje komórek nowotworowych. [33] Ponadto mikrograwitacja wpływa na ekspresję genów związanych z proliferacją, migracją oraz apoptozą komórek nowotworowych, co może prowadzić do identyfikacji nowych celów terapeutycznych. Badania wykazały, że warunki mikrograwitacyjne mogą modulować odpowiedź komórek nowotworowych na chemioterapię, co ma istotne znaczenie dla optymalizacji terapii celowanych [34]. Istotnym

aspektem jest również możliwość badania mechanizmów oporności na leczenie. Modele nowotworowe w mikrograwitacji pozwalają na analizę zmian molekularnych odpowiedzialnych za rozwój oporności, co może prowadzić do opracowania nowych strategii terapeutycznych. Dodatkowo zastosowanie badań kosmicznych w onkologii umożliwia rozwój nowych metod diagnostycznych oraz terapeutycznych, w tym wykorzystanie biomarkerów oraz terapii skojarzonych [11].

6.4 Badania nad chorobami przewlekłymi i procesami starzenia

Mikrograwitacja jest uznawana za model przyspieszonego starzenia się organizmu, co pozwala na badanie progresji chorób przewlekłych w skróconym czasie.

6.4.1 Osteoporoza i demineralizacja układu szkieletowego

W warunkach ziemskich tkanka kostna podlega nieustannemu procesowi przebudowy (remodelingu), który jest ściśle regulowany przez obciążenia mechaniczne (mechanotransdukcja). Brak grawitacji prowadzi do gwałtownego rozprężenia tego procesu, co określane jest jako osteoporoza indukowana mikrograwitacją. Osteocyty, stanowiące ponad 90% komórek tkanki kostnej, pełnią funkcję głównych sensorów obciążeń mechanicznych. W warunkach mikrograwitacji dochodzi do zahamowania sygnałów mechanicznych przesyłanych przez sieć kanalikowo-lakunarną. Brak stymulacji mechanicznej indukuje nadekspresję sklerostyny – białka kodowanego przez gen SOST, które jest silnym inhibitorem szlaku sygnalizacyjnego Wnt/ β -katenina. Zahamowanie tego szlaku prowadzi do supresji różnicowania osteoblastów i zmniejszenia syntezy macierzy kostnej [35,36]. Kluczowym mechanizmem utraty masy kostnej w przestrzeni kosmicznej jest nasilona osteoklastogeneza. Badania wykazują, że brak obciążenia grawitacyjnego zmienia stosunek liganda receptora aktywującego jądrowy czynnik kappa-B (RANKL) do osteoprotegeryny (OPG). Wzrost stężenia RANKL przy jednoczesnym spadku OPG prowadzi do nadmiernej aktywacji osteoklastów, co skutkuje głęboką resorpcją kości, szczególnie w obrębie kości nośnych, takich jak miednica i kości udowe [37]. Mechanizmy molekularne zachodzące w mikrograwitacji miały bezpośredni wpływ na rozwój terapii farmakologicznej ziemskiej osteoporozy. Zastosowanie inhibitorów sklerostyny, dzięki badaniom nad utratą kości u astronautów przyspieszyły rozwój romosozumabu – przeciwciała monoklonalnego, które poprzez blokowanie sklerostyny jednocześnie stymuluje kościotworzenie i hamuje resorpcję. Stosowanie Bisfosfoniany i Denosumab poprzez eksperymenty na ISS pozwoliły na optymalizację protokołów terapeutycznych z użyciem leków

antyresorpcyjnych, co znajduje zastosowanie w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej oraz u pacjentów długotrwale unieruchomionych [35].

6.4.2 Dysfunkcja śródbłónka i choroby układu sercowo-naczyniowego

Układ sercowo-naczyniowy w mikrograwitacji podlega adaptacjom wynikającym z braku gradientu hydrostatycznego, co prowadzi do redystrybucji płynów ustrojowych w kierunku głowy. Zjawiska te indukują zmiany strukturalne i funkcjonalne w naczyniach krwionośnych, które są modelem dla ziemskich patologii naczyniowych. Komórki śródbłónka reagują na zmiany sił ścinających wywołanych przez krew. W mikrograwitacji, z powodu zmian hemodynamicznych, dochodzi do zaburzenia homeostazy śródbłónka, indukuje to zmiany w cytoszkieletcie komórek śródbłónka, co prowadzi do reorganizacji włókien stresowych aktyny i zmian w ekspresji genów odpowiedzialnych za funkcję naczynioruchową [38]. Tlenek azotu jest kluczowym mediatorem wazodylatacji i ochrony naczyń. W warunkach mikrograwitacji obserwuje się dysregulację enzymu syntazy tlenu azotu (eNOS). Przewlekły brak grawitacji może prowadzić do zmniejszenia biodostępności NO i jednoczesnego wzrostu produkcji reaktywnych form tlenu (ROS). Ten stan prooksydacyjny sprzyja powstawaniu dysfunkcji śródbłónka, która jest inicjalnym etapem miażdżycy oraz nadciśnienia tętniczego na Ziemi [39]. Remodeling naczyniowy i sztywność tętnic spowodowany długotrwałą ekspozycją na działanie mikrograwitacji. Dochodzi wtedy do pogrubienia kompleksu intima-media (IMT) w tętnicach szyjnych oraz wzrostu sztywności naczyń. Zjawisko to jest analogiczne do przyspieszonego starzenia się układu naczyniowego. Badania translacyjne koncentrują się na identyfikacji biomarkerów krążących (takich jak mikroRNA lub mikrocząstki pochodzenia śródbłonkowego), które mogłyby wcześniej sygnalizować uszkodzenia naczyń u pacjentów z grup ryzyka sercowo-naczyniowego. Badania kosmiczne dostarczają danych na temat adaptacji baroreceptorów oraz układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w warunkach zmienionego obciążenia wstępnego serca. Wyniki te pomagają w projektowaniu leków wazoprotekcyjnych, dzięki testowaniu substancji modulujących szlaki sygnałowe zależne od mechanotransdukcji, jak również optymalizacji terapii hipotensyjnej poprzez dokładniejsze poznanie stosunku zmiany w objętości osocza i napięciu naczyń oraz ich wpływie na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków przeciwnadciśnieniowych [38, 40].

7. Ograniczenia badań w mikrograwitacji

Badania farmakologiczne prowadzone w warunkach mikrograwitacji stanowią istotny element rozwoju medycyny kosmicznej, jednak ich realizacja napotyka liczne ograniczenia metodologiczne, ekonomiczne oraz logistyczne. Ograniczenia te wpływają zarówno na jakość uzyskiwanych danych, jak i na możliwość ich interpretacji oraz zastosowania w praktyce klinicznej. Pomimo rosnącego znaczenia farmakoterapii w misjach kosmicznych, dostępna wiedza w tym zakresie pozostaje fragmentaryczna i opiera się na ograniczonej liczbie badań eksperymentalnych oraz obserwacyjnych. Jednym z najważniejszych ograniczeń badań farmakologicznych w mikrograwitacji jest niewielka liczba badań klinicznych prowadzonych z udziałem ludzi. Analizy literatury wskazują, że dostępne dane dotyczące farmakokinetyki leków w przestrzeni kosmicznej są bardzo ograniczone i obejmują jedynie nieliczne badania in-flight oraz niewielką liczbę eksperymentów prowadzonych w warunkach symulowanej mikrograwitacji. W przeglądach systematycznych wykazano, że zdecydowana większość publikacji ma charakter wtórny (przeglądy lub opracowania teoretyczne), natomiast liczba rzeczywistych badań eksperymentalnych prowadzonych podczas lotów kosmicznych jest bardzo mała. W jednym z opracowań zidentyfikowano jedynie kilka badań farmakokinetycznych przeprowadzonych bezpośrednio w warunkach mikrograwitacji, co podkreśla skalę niedoboru danych klinicznych [11]. Ograniczenia te wynikają przede wszystkim z małej liczby astronautów uczestniczących w misjach kosmicznych. Jak wskazano w analizach farmakokinetyki w warunkach nieważkości, wykrycie nawet umiarkowanych zmian parametrów farmakokinetycznych wymagałoby znacznie większej liczby uczestników, niż jest to możliwe do osiągnięcia w badaniach prowadzonych w przestrzeni kosmicznej [10]. Dodatkowym problemem jest ograniczona możliwość prowadzenia klasycznych badań klinicznych, takich jak randomizowane badania kontrolowane. Warunki misji kosmicznych nie pozwalają na tworzenie grup kontrolnych ani na powtarzalność eksperymentów w standardowym rozumieniu metodologii badań klinicznych. W konsekwencji dostępne dane mają często charakter opisowy lub eksploracyjny. Istotnym ograniczeniem metodologicznym jest również trudność w uzyskiwaniu próbek biologicznych. W warunkach mikrograwitacji wykonywanie wielokrotnych pobrań krwi jest utrudnione, co powoduje, że w wielu badaniach stosuje się alternatywne metody, takie jak oznaczenia stężeń leków w ślinie. Jednakże brak jednoznacznej korelacji między stężeniem leku w ślinie a jego stężeniem w osoczu ogranicza wiarygodność takich pomiarów. Ponadto modele naziemne symulujące mikrograwitację, takie jak długotrwałe unieruchomienie (bed rest), nie odzwierciedlają w pełni rzeczywistych warunków kosmicznych.

W szczególności nie uwzględniają jednoczesnego działania promieniowania kosmicznego oraz innych czynników środowiskowych, co ogranicza ich wartość predykcyjną w badaniach farmakologicznych [11]. W rezultacie obecny stan wiedzy dotyczący farmakokinetyki i farmakodynamiki leków w mikrograwitacji pozostaje niekompletny, co stanowi istotne ograniczenie dla bezpiecznego stosowania farmakoterapii w warunkach lotów kosmicznych. Kolejnym istotnym ograniczeniem badań farmakologicznych w mikrograwitacji są bardzo wysokie koszty ich realizacji. Badania prowadzone w rzeczywistych warunkach kosmicznych wymagają transportu aparatury badawczej, materiałów biologicznych oraz leków na orbitę, co wiąże się z ogromnymi nakładami finansowymi. Koszty te obejmują nie tylko sam proces wyniesienia ładunku w przestrzeń kosmiczną, ale również przygotowanie eksperymentów zgodnie z rygorystycznymi wymaganiami bezpieczeństwa oraz ich integrację z systemami pokładowymi statków kosmicznych. W konsekwencji liczba możliwych do przeprowadzenia eksperymentów jest ograniczona, a badania muszą być selektywnie planowane i realizowane. Ograniczenia finansowe wpływają także na wielkość i złożoność badań. Ze względu na ograniczoną masę i objętość ładunku, liczba próbek biologicznych oraz analizowanych parametrów jest często redukowana do minimum. Powoduje to zmniejszenie mocy statystycznej badań oraz ogranicza możliwość prowadzenia analiz wieloczynnikowych. Dodatkowo wysokie koszty utrudniają prowadzenie badań długoterminowych, które są szczególnie istotne w kontekście oceny przewlekłego wpływu mikrograwitacji na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków. W rezultacie większość dostępnych danych pochodzi z krótkotrwałych eksperymentów, co ogranicza możliwość oceny efektów kumulacyjnych oraz adaptacyjnych organizmu. W literaturze podkreśla się również, że wysokie koszty badań stanowią barierę dla szerokiego dostępu do badań kosmicznych, co ogranicza liczbę ośrodków badawczych mogących prowadzić tego typu projekty. W efekcie rozwój badań farmakologicznych w mikrograwitacji jest skoncentrowany w niewielkiej liczbie instytucji, co może prowadzić do ograniczonej różnorodności podejść badawczych [41]. Badania farmakologiczne w mikrograwitacji wiążą się z istotnymi trudnościami logistycznymi, które obejmują zarówno etap planowania, jak i realizacji eksperymentów. Jednym z głównych ograniczeń jest ograniczona dostępność możliwości przeprowadzenia eksperymentów w rzeczywistej mikrograwitacji. Dostęp do platform takich jak Międzynarodowa Stacja Kosmiczna jest ograniczony, a proces kwalifikacji eksperymentów do realizacji jest długotrwały i selektywny. Dodatkowo eksperymenty muszą być dostosowane do specyficznych warunków środowiska kosmicznego, w tym do mikrograwitacji, ograniczonej przestrzeni oraz wymagań bezpieczeństwa. Aparatura badawcza musi być odpowiednio zaprojektowana, aby funkcjonować

w warunkach nieważkości oraz przetrwać przeciążenia związane ze startem i lądowaniem. Istotnym problemem jest również transport i przechowywanie próbek biologicznych. Proces ich wyniesienia na orbitę oraz powrotu na Ziemię wiąże się z ryzykiem degradacji materiału oraz utraty jego integralności, co może wpływać na wiarygodność wyników badań. Kolejnym ograniczeniem jest trudność w prowadzeniu badań wymagających częstych pomiarów lub interwencji. Ograniczony czas astronautów oraz konieczność realizacji wielu zadań operacyjnych sprawiają, że złożone protokoły badawcze są trudne do wdrożenia. W rezultacie badania farmakologiczne muszą być maksymalnie uproszczone, co może ograniczać ich dokładność i zakres. Ponadto należy uwzględnić ograniczenia związane z komunikacją i kontrolą eksperymentów. W przypadku misji dalekiego zasięgu opóźnienia w transmisji danych mogą utrudniać monitorowanie przebiegu badań oraz wprowadzanie ewentualnych modyfikacji protokołów badawczych. W literaturze wskazuje się także na konieczność stosowania modeli symulowanej mikrogravitacji jako alternatywy dla badań kosmicznych. Choć modele te są bardziej dostępne i łatwiejsze logistycznie, nie odzwierciedlają w pełni złożoności środowiska kosmicznego, co ogranicza ich wartość w badaniach farmakologicznych [41].

8. Wnioski

Analiza dostępnych danych literaturowych wskazuje jednoznacznie, że mikrogravitacja stanowi unikalne i nieporównywalne z warunkami ziemskimi środowisko badawcze, które umożliwia prowadzenie eksperymentów biologicznych i farmakologicznych w warunkach eliminujących wpływ siły grawitacji jako czynnika zakłócającego. W warunkach mikrogravitacji dochodzi do istotnych zmian w funkcjonowaniu komórek, obejmujących modyfikację ekspresji genów, przebudowę cytoszkieletu oraz zmiany w proliferacji i różnicowaniu komórkowym, co pozwala na identyfikację mechanizmów biologicznych niewidocznych w standardowych modelach eksperymentalnych. Jednocześnie środowisko to sprzyja tworzeniu bardziej fizjologicznych modeli trójwymiarowych, co dodatkowo zwiększa jego wartość jako platformy badawczej dla farmakologii eksperymentalnej i translacyjnej. Mikrogravitacja umożliwia również analizę procesów farmakokinetycznych w warunkach zmienionej fizjologii organizmu. Wykazano, że redystrybucja płynów ustrojowych, zmiany w przepływie krwi oraz adaptacje układu sercowo-naczyniowego mogą wpływać na wszystkie etapy losów leku w organizmie, w tym jego wchłanianie, dystrybucję i eliminację. Zjawiska te podkreślają złożoność interakcji pomiędzy środowiskiem a farmakokinetyką i wskazują, że badania w mikrogravitacji mogą dostarczyć nowych

informacji dotyczących zmienności odpowiedzi na leki, które nie są możliwe do uchwycenia w warunkach ziemskich. W konsekwencji mikrograwitacja stanowi narzędzie umożliwiające pogłębioną analizę procesów determinujących skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii [11]. Z punktu widzenia przyszłości farmakologii, badania prowadzone w przestrzeni kosmicznej mają potencjał redefinicji podejścia do odkrywania i rozwoju leków. Środowisko mikrograwitacyjne zostało uznane za unikatowe, umożliwiające prowadzenie eksperymentów i programów odkrywania leków w sposób niemożliwy do realizacji na Ziemi. Wynika to z możliwości jednoczesnego badania wpływu wielu czynników środowiskowych na organizmy żywe oraz z faktu, że mikrograwitacja ujawnia nowe właściwości komórek i tkanek. Dodatkowo obserwowane zmiany w metabolizmie mikroorganizmów oraz produkcji metabolitów wtórnych wskazują, że środowisko kosmiczne może być wykorzystywane do identyfikacji nowych związków bioaktywnych o potencjalnym zastosowaniu terapeutycznym [25]. Istotnym aspektem znaczenia badań kosmicznych dla farmakologii jest również możliwość lepszego zrozumienia mechanizmów chorób oraz odpowiedzi organizmu na leczenie. Zmiany fizjologiczne zachodzące w mikrograwitacji, takie jak przesunięcia płynów ustrojowych, zaburzenia homeostazy oraz adaptacje metaboliczne, stanowią model przyspieszonej lub zmodyfikowanej patologii, który może być wykorzystany do badania chorób przewlekłych oraz procesów starzenia. Tym samym badania te dostarczają nowych danych, które mogą zostać wykorzystane do opracowania bardziej skutecznych strategii terapeutycznych na Ziemi [31]. W kontekście potencjału translacyjnego, wyniki badań prowadzonych w mikrograwitacji wykazują istotne znaczenie dla medycyny ziemskiej. Pomimo ograniczeń wynikających z trudności technicznych i logistycznych, dane uzyskane w warunkach kosmicznych przyczyniają się do rozwoju nowych modeli eksperymentalnych, które mogą być implementowane w badaniach przedklinicznych i klinicznych. Przykładem jest wykorzystanie modeli symulowanej mikrograwitacji na Ziemi, które pozwalają na odtworzenie części efektów obserwowanych w przestrzeni kosmicznej i ich zastosowanie w badaniach farmakologicznych [11]. Ponadto badania te mają bezpośrednie implikacje dla medycyny personalizowanej, ponieważ ujawniają znaczną zmienność odpowiedzi organizmu na leki w zależności od warunków fizjologicznych. Wykazano, że nawet niewielkie zmiany środowiskowe mogą prowadzić do istotnych różnic w farmakokinetyce i farmakodynamice, co podkreśla konieczność indywidualizacji terapii [10]. Wiedza ta może zostać wykorzystana do opracowania bardziej precyzyjnych schematów dawkowania oraz do identyfikacji pacjentów o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych. Podsumowując, mikrograwitacja tworzy unikalne

warunki badawcze, które w wybranych aspektach są trudne lub niemożliwe do pełnego odtworzenia w warunkach ziemskich”.

Rozdział o stabilności leków jest jednym z najważniejszych i najciekawszych. Tekst powinien odróżniać: stabilność postaci stałych, płynnych, biologicznych, antybiotyków, peptydów, leków wrażliwych na wilgoć i leków wymagających chłodzenia. NASA nadal traktuje ryzyko nieskutecznych lub toksycznych leków w długotrwałych misjach jako istotny problem do badania.

Po poprawkach praca może być wartościowym opracowaniem przeglądowym na temat farmakologii kosmicznej i jej znaczenia translacyjnego. Jej zastosowanie przyczynia się do rozwoju nowoczesnej farmakologii poprzez identyfikację nowych mechanizmów działania leków, poprawę modeli eksperymentalnych oraz wspieranie rozwoju medycyny personalizowanej. Jednocześnie wyniki badań kosmicznych wykazują wysoki potencjał translacyjny, umożliwiając przeniesienie uzyskanych danych do praktyki klinicznej i przyczyniając się do poprawy skuteczności i bezpieczeństwa terapii farmakologicznych.

Referencje

- [1] Ige MA, Ren X, Yang Y, et al. mRNA therapeutics: Transforming medicine through innovation in design, delivery, and disease treatment. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2025;36(4):102721. Published 2025 Sep 20. doi:10.1016/j.omtn.2025.102721
- [2] Freije CA, Arechavala-Gomez V. The current and future landscape of RNA-based therapies and diagnostics. *Commun Med (Lond)*. 2025 Nov 10;5(1):463. doi: 10.1038/s43856-025-01166-1. PMID: 41214108; PMCID: PMC12602685.
- [3] Pozniakova N, Generalov E, Shevelev A, Tarasova O. RNA Therapeutics: Delivery Problems and Solutions-A Review. *Pharmaceutics*. 2025 Oct 7;17(10):1305. doi: 10.3390/pharmaceutics17101305. PMID: 41155941; PMCID: PMC12567017.
- [4] Moschioni M, Siraji RA, Dissard R, Segafredo G, Mutungi H, Jain A, Thakur R, Maurya N, James I. mRNA vaccines and therapeutics beyond COVID-19: A review of the global clinical development landscape, low- and middle-income countries involvement and relevance to their contexts. *Hum Vaccin Immunother*. 2026 Dec;22(1):2628424. doi: 10.1080/21645515.2026.2628424. Epub 2026 Mar 4. PMID: 41781347; PMCID: PMC12962614
- [5] Makkar SK. Advances in RNA-based therapeutics: current breakthroughs, clinical translation, and future perspectives. *Front Genet*. 2025 Oct 24;16:1675209. doi: 10.3389/fgene.2025.1675209. PMID: 41211454; PMCID: PMC12592931
- [6] Wang S, Weissman D, Dong Y. RNA chemistry and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2025 Nov;24(11):828-851. doi: 10.1038/s41573-025-01237-x. Epub 2025 Jul 14. PMID: 40659813; PMCID: PMC12514552.

- [7] Skerritt JH. Considerations for mRNA Product Development, Regulation and Deployment Across the Lifecycle. *Vaccines* (Basel). 2025 Apr 28;13(5):473. doi: 10.3390/vaccines13050473. PMID: 40432085; PMCID: PMC12116195
- [8] Zhang W, Jiang A, Jia BK, Jin Y, Chen Y, Li Z, Liao Y, Zhang H, Lin Z, Fang X, Wang L. Progress in RNA-Targeted Therapeutics for Human Diseases. *MedComm* (2020). 2026 Feb 5;7(2):e70607. doi: 10.1002/ mco2.70607. PMID: 41660305; PMCID: PMC12877325
- [9] Amidon GL, DeBrincat GA, Najib N. Effects of gravity on gastric emptying, intestinal transit, and drug absorption. *J Clin Pharmacol*. 1991;31(10):968-973. doi:10.1002/j.1552-4604.1991.tb03658.x
- [10] Saivin S, Pavy-Le Traon A, Soulez-LaRivière C, Güell A, Houin G. Pharmacology in space: pharmacokinetics. *Adv Space Biol Med*. 1997;6:107-121. doi:10.1016/s1569-2574(08)60080-5
- [11] Dello Russo C, Bandiera T, Monici M, et al. Physiological adaptations affecting drug pharmacokinetics in space: what do we really know? A critical review of the literature. *Br J Pharmacol*. 2022;179(11):2538-2557. doi:10.1111/bph.15822
- [12] Pachiyappan JK, Patel M, Roychowdhury P, et al. A review of the physiological effects of microgravity and innovative formulation for space travelers. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2024;51(6):605-620. doi:10.1007/s10928-024-09938-3
- [13] Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic consequences of space flight. *J Clin Pharmacol*. 1994;34(6):684-691. doi:10.1002/j.1552-4604.1994.tb02024.x
- [14] Moskaleva N, Moysa A, Novikova S, Tikhonova O, Zgoda V, Archakov A. Spaceflight Effects on Cytochrome P450 Content in Mouse Liver. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142374. Published 2015 Nov 11. doi:10.1371/journal.pone.0142374
- [15] Lu SK, Bai S, Javeri K, Brunner LJ. Altered cytochrome P450 and P-glycoprotein levels in rats during simulated weightlessness. *Aviat Space Environ Med*. 2002;73(2):112-118.
- [16] Chen B, Guo J, Wang S, Kang L, Deng Y, Li Y. Simulated Microgravity Altered the Metabolism of Loureirin B and the Expression of Major Cytochrome P450 in Liver of Rats. *Front Pharmacol*. 2018;9:1130. Published 2018 Oct 12. doi:10.3389/fphar.2018.01130
- [17] Dickerson BL, Sowinski R, Kreider RB, Wu G. Impacts of microgravity on amino acid metabolism during spaceflight. *Exp Biol Med* (Maywood). 2023;248(5):380-393. doi:10.1177/15353702221139189
- [18] Liu H, Guo J, Li Y, et al. Investigation on Intestinal Proteins and Drug Metabolizing Enzymes in Simulated Microgravity Rats by a Proteomics Method. *Molecules*. 2020;25(19):4391. Published 2020 Sep 24. doi:10.3390/molecules25194391
- [19] Mehta P, Bhayani D. Impact of space environment on stability of medicines: Challenges and prospects. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;136:111-119. doi:10.1016/j.jpba.2016.12.04

- [20] Reichard JF, Phelps SE, Lehnhardt KR, Young M, Easter BD. The effect of long-term spaceflight on drug potency and the risk of medication failure. *NPJ Microgravity*. 2023;9(1):35. Published 2023 May 5. doi:10.1038/s41526-023-00271-6
- [21] Wotring VE. Chemical Potency and Degradation Products of Medications Stored Over 550 Earth Days at the International Space Station. *AAPS J*. 2016;18(1):210-216. doi:10.1208/s12248-015-9834-5
- [22] Bhayani D, Mehta P, Patel M, Naik H, Nathaniel TN, Khan S. Ground-based selected ionizing space radiation effects on stability of APIs and their formulations. *J Pharm Biomed Anal*. 2022;220:115019. doi:10.1016/j.jpba.2022.115019
- [23] Plante I, Daniels V, Young M, Gaza R, Wu H, Reichard JF. The long-term stability of solid-state oral pharmaceuticals exposed to simulated intravehicular space radiation. *NPJ Microgravity*. 2025;11(1):17. Published 2025 May 17. doi:10.1038/s41526-025-00469-w
- [24] Simon Á, Smarandache A, Iancu V, Pascu ML. Stability of Antimicrobial Drug Molecules in Different Gravitational and Radiation Conditions in View of Applications during Outer Space Missions. *Molecules*. 2021;26(8):2221. Published 2021 Apr 12. doi:10.3390/molecules26082221
- [25] Huang B, Li DG, Huang Y, Liu CT. Effects of spaceflight and simulated microgravity on microbial growth and secondary metabolism. *Mil Med Res*. 2018;5(1):18. Published 2018 May 14. doi:10.1186/s40779-018-0162-9
- [26] Ma C, Duan X, Lei X. 3D cell culture model: From ground experiment to microgravity study. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1136583. Published 2023 Mar 24. doi:10.3389/fbioe.2023.1136583
- [27] van den Nieuwenhof DWA, Moroni L, Chou J, Hinkelbein J. Cellular response in three-dimensional spheroids and tissues exposed to real and simulated microgravity: a narrative review. *NPJ Microgravity*. 2024;10(1):102. Published 2024 Nov 6. doi:10.1038/s41526-024-00442-z
- [28] Kim SC, Kim MJ, Park JW, et al. Effects of simulated microgravity on colorectal cancer organoids growth and drug response. *Sci Rep*. 2024;14(1):25526. Published 2024 Oct 26. doi:10.1038/s41598-024-76737-8
- [29] Jha R, Wu Q, Singh M, et al. Simulated Microgravity and 3D Culture Enhance Induction, Viability, Proliferation and Differentiation of Cardiac Progenitors from Human Pluripotent Stem Cells. *Sci Rep*. 2016;6:30956. Published 2016 Aug 5. doi:10.1038/srep30956
- [30] McKinley S, Taylor A, Peebles C, et al. Simulated Microgravity-Induced Changes to Drug Response in Cancer Cells Quantified Using Fluorescence Morphometry. *Life (Basel)*. 2023;13(8):1683. Published 2023 Aug 4. doi:10.3390/life13081683
- [31] Tepper-Shimshon O, Tetro N, Hamed R, et al. Differential Effect of Simulated Microgravity on the Cellular Uptake of Small Molecules. *Pharmaceutics*. 2024;16(9):1211. Published 2024 Sep 14. doi:10.3390/pharmaceutics16091211

- [32] López Garzón NA, Pinzón-Fernández MV, Saavedra T JS, et al. Microgravity and Cellular Biology: Insights into Cellular Responses and Implications for Human Health. *Int J Mol Sci.* 2025;26(7):3058. Published 2025 Mar 27. doi:10.3390/ijms26073058
- [33] Grimm D, Corydon TJ, Sahana J, et al. Recent studies of the effects of microgravity on cancer cells and the development of 3D multicellular cancer spheroids. *Stem Cells Transl Med.* 2025;14(3):szaf008. doi:10.1093/stcltm/szaf008
- [34] Vora PM, Prabhu S. Exploring the influence of microgravity on chemotherapeutic drug response in cancer: Unveiling new perspectives. *J Cell Mol Med.* 2024;28(9):e18347. doi:10.1111/jcmm.18347
- [35] Smith JK. Osteoclasts and Microgravity. *Life (Basel).* 2020;10(9):207. Published 2020 Sep 16. doi:10.3390/life10090207
- [36] Baran R, Wehland M, Schulz H, Heer M, Infanger M, Grimm D. Microgravity-Related Changes in Bone Density and Treatment Options: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8650. Published 2022 Aug 3. doi:10.3390/ijms23158650
- [37] Rucci N, Rufo A, Alamanou M, Teti A. Modeled microgravity stimulates osteoclastogenesis and bone resorption by increasing osteoblast RANKL/OPG ratio. *J Cell Biochem.* 2007;100(2):464-473. doi:10.1002/jcb.21059
- [38] Barravecchia I, Angeloni D. Microgravity inhibits autophagy in human capillary endothelial cells in space flight. *Autophagy Rep.* 2022;1(1):337-340. Published 2022 Jul 29. doi:10.1080/27694127.2022.2102363
- [39] Morbidelli L, Genah S, Cialdai F. Effect of Microgravity on Endothelial Cell Function, Angiogenesis, and Vessel Remodeling During Wound Healing. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:720091. Published 2021 Sep 22. doi:10.3389/fbioe.2021.720091
- [40] Xu D, Guo YB, Zhang M, Sun YQ. The subsequent biological effects of simulated microgravity on endothelial cell growth in HUVECs. *Chin J Traumatol.* 2018;21(4):229-237. doi:10.1016/j.cjtee.2018.04.004
- [41] Ludtka C, Allen JB. The Effects of Simulated and Real Microgravity on Vascular Smooth Muscle Cells. *Gravit Space Res.* 2024;12(1):46-59. doi:10.2478/gsr-2024-0003

POCHODNE WITAMINY C W MEDYCYNIE – ZNACZENIE, WŁAŚCIWOŚCI I ZASTOSOWANIA

Mateusz Michalkiewicz¹, Mateusz Olek^{1,2}, Mateusz Ordowski¹,
Dawid Michalski¹, Adam Purul^{1,2}, Aleksandr Bespalov^{1,2}

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Chemii,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

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

Abstrakt: Witamina C (kwas L-askorbowy) jest niezbędnym składnikiem odżywczym o znaczącej roli w wielu procesach biologicznych, obejmujących m.in. ochronę przed stresem oksydacyjnym, syntezę kolagenu czy wspomaganie funkcji układu odpornościowego. Cechuje ją niestabilność chemiczna oraz łatwość degradacji, co ogranicza efektywność zastosowań medycznych i kosmetycznych. W związku z tym istotne staje się opracowywanie skutecznych i trwałych preparatów witaminy C, w tym jej pochodnych. Pochodne te uznawane są za obiecujące rozwiązanie w przemyśle terapeutycznym, a zwłaszcza kosmetycznym, zwiększając możliwości wykorzystania niezbędnego składnika – kwasu L-askorbowego. Do najważniejszych pochodnych, które przedstawiono należą: sole fosforanu askorbylu (sodowa i magnezowa), glukozyd 2-O-askorbylu, kwas 3-O-etyloaskorbowy, 6-O-palmitynian askorbylu, kumaryniany askorbylu, tetraizopalmitynian askorbylu, askorbinian tetraheksylodecyłu, biokoniu-gat kwas askorbowy-skwalen oraz askorbiniany (magnezu/sodu/wapnia). Wyniki badań sugerują, że tego typu związki mogą wykazywać zwiększoną trwałość, bezpieczeństwo i przenikalność przez bariery biologiczne, w tym penetrację przez hydrofobową warstwę rogową naskórka. Ponadto istnieją doniesienia dotyczące pełnienia funkcji wykraczających poza klasyczne działania kwasu L-askorbowego. W rozdziale przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące wybranych pochodnych witaminy C, ich szczególnych właściwości oraz zastosowań w medycynie, zwłaszcza w obszarze zdrowia skóry. Zwrócono uwagę na ich stabilność, bezpieczeństwo stosowania, aktywność biologiczną i właściwości chemiczne, mechanizmy działania oraz potencjalne kierunki dalszego rozwoju.

Słowa kluczowe: antyoksydanty, kwas askorbowy, palmitynian askorbylu, pochodne witaminy C, skóra

Abstract: Vitamin C (L-ascorbic acid) is an essential nutrient that plays a significant role in numerous biological processes, including protection against oxidative stress, collagen synthesis, and support of the immune system. However, it is characterized by chemical instability and susceptibility to degradation, which limits its effectiveness in medical and cosmetic applications. Therefore, the development of effective and stable vitamin C formulations, including its derivatives, has become an important area of research. These derivatives are considered a promising solution in the therapeutic industry, particularly in cosmetology, as they expand the potential applications of this essential compound – L-ascorbic acid. The most important derivatives discussed include: ascorbyl phosphate salts (sodium and magnesium), 2-O-ascorbyl glucoside, 3-O-ethyl ascorbic acid, ascorbyl 6-O-palmitate, ascorbyl coumarates, tetra-isopalmitoyl ascorbate, tetrahexyldecyl ascorbate, an ascorbic acid–squalene bioconjugate, and ascorbates (magnesium/sodium/calcium). Research suggests that these compounds may exhibit improved stability, safety, and permeability across biological barriers, including enhanced penetration through the hydrophobic stratum corneum of the epidermis. Furthermore, there are reports indicating that they may perform functions beyond the classical activity of L-ascorbic acid. This chapter presents key information on selected vitamin C derivatives, their distinctive properties, and their applications in medicine, particularly in the field of skin health. Special attention is given to their stability, safety of use, biological activity, chemical properties, mechanisms of action, and potential directions for further development.

Keywords: antioxidants, ascorbic acid, ascorbyl palmitate, skin, vitamin C derivatives

1. Wprowadzenie

Witaminy stanowią grupę niezbędnych składników odgrywających kluczową rolę w utrzymaniu prawidłowego funkcjonowania organizmu. Wśród nich szczególne znaczenie przypisuje się witaminie C (kwasowi L-askorbowemu), która uczestniczy w wielu procesach metabolicznych, jak synteza kolagenu, neutralizacja wolnych rodników i reaktywnych form tlenu czy wspomaganie odpowiedzi immunologicznej [1–3]. Pomimo szeroko udokumentowanych właściwości prozdrowotnych, praktyczne zastosowanie witaminy C w medycynie i kosmetologii jest ograniczone ze względu na jej niską stabilność chemiczną oraz podatność na degradację pod wpływem czynników środowiskowych [4].

W odpowiedzi na te ograniczenia, rozwijane są badania nad pochodnymi witaminy C. Wykazują one większą stabilność, lepszą biodostępność oraz korzystniejsze właściwości aplikacyjne. Związki te zyskują szczególne znaczenie w obszarze dermatologii i kosmetologii, ze względu na skuteczność działania wynikającą z właściwości witaminy C, jak również dobrą zdolność do penetracji skóry [4].

W niniejszym rozdziale omówiono obecny stan wiedzy na temat wybranych pochodnych witaminy C. Analizę oparto na aktualnych publikacjach dostępnych w bazach PubMed i Google Scholar, wyszukiwanych z wykorzystaniem słów kluczowych

powiązanych z tematyką rozdziału. Uwzględniano prace oryginalne oraz przeglądowe, w języku angielskim i polskim. Przedstawiając informacje na temat poszczególnych pochodnych witaminy C, wskazano ich najważniejsze właściwości oraz zastosowania w medycynie, zwłaszcza w obszarze zdrowia skóry. Zwrócono uwagę na właściwości fizykochemiczne, mechanizmy działania, aktywność biologiczną, a także na stabilność, bezpieczeństwo stosowania oraz kierunki dalszych badań i rozwoju. Ponadto jako punkt wyjścia, przedstawiono ogólną charakterystykę i znaczenie witamin ze szczególnym uwzględnieniem witaminy C i jej pochodnych.

2. Witaminy – ogólna charakterystyka i znaczenie

Witaminy to grupa związków organicznych niebędących składnikami energetycznymi. W przypadku większości z nich konieczna jest stała podaż z dietą w małych ilościach. Ogólne zapotrzebowanie na witaminy jest dość dokładnie poznane, ale znacznie zróżnicowane, m.in. ze względu na płeć, wiek, masę ciała czy sposób odżywiania [1, 2].

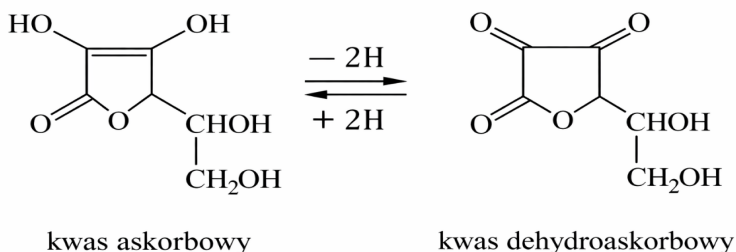
Klasyfikacja witamin opiera się na podziale na rozpuszczalne w tłuszczach (witaminy: A, D, E, K) oraz rozpuszczalne w wodzie (m.in. witaminy z grupy B oraz witamina C). Witaminy rozpuszczalne w wodzie są łatwo wchłaniane w jelitach, nie wymagają obecności dodatkowych nośników transportowych oraz mogą być łatwo wydalane z organizmu wraz z moczem przez nerki. Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach cechują się natomiast mniejszą ogólną przyswajalnością z przewodu pokarmowego. Wymagają obecności tłuszczów pokarmowych, a ich wchłanianie jelitowe jest zależne od obecności żółci. W przypadku ich transportu między narządami niezbędne są również specjalne nośniki. Nadmiar nie jest wydalany przez nerki i może być magazynowany w organizmie nawet do poziomu toksycznego [1, 2].

Witaminy w odróżnieniu od większości składników pokarmowych nie są substratami energetycznymi, lecz przede wszystkim stanowią substraty do syntezy koenzymów. Pełnią w ten sposób wiele funkcji w przemianach metabolicznych oraz mechanizmach antyoksydacyjnych w organizmie [1, 2].

3. Witamina C – ogólna charakterystyka i znaczenie

Jedną z witamin rozpuszczalnych w wodzie jest witamina C. Chemicznie właściwości witaminy C wykazują dwie postaci: zredukowana – kwas L-askorbowy oraz utleniona – kwas L-dehydroaskorbowy [3, 5]. Kwas L-askorbowy posiada silne właściwości redukujące i antyoksydacyjne. Inaktywacja wolnych rodników przez

askorbinian wiąże się z jego utlenieniem do dehydroaskorbinianu. Odtworzenie askorbinianu jest natomiast możliwe kosztem utlenienia innego czynnika redukującego [1, 2, 6]. Struktury chemiczne wzajemnie przekształcalnych form przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Struktury chemiczne i przemiany oksydoredukcyjne kwasu askorbowego i dehydroaskorbowego – opracowanie własne na podstawie [2]

U większości ssaków kwas L-askorbowy jest substancją endogenną powstającą w szlaku przemian kwasu glukuronowego. Jednakże u ludzi oraz niektórych innych gatunków, jak świnka morska (kawia domowa) lub nietoperze, przez brak enzymu – oksydazy L-gulonolaktonowej utracono możliwość endogennej syntezy witaminy C. Skutkuje to koniecznością dostarczania jej w diecie [1, 2, 6]. Wysoką zawartością tej witaminy cechują się zwłaszcza owoce dzikiej róży, rokitnika zwyczajnego oraz przetwory, takie jak kiszona kapusta [5]. W przypadku niedoboru w diecie skutki mogą być zauważalne po 2–3 miesiącach [1]. Manifestują się one pękającymi naczyniami włosowatymi, utrudnionym gojeniem ran, krwawiącymi dziąsłami, zmianami skórnymi oraz ogólnym zmęczeniem [1, 2, 7]. Zalecane dobowe spożycie witaminy C u dorosłych wynosi 90 mg u mężczyzn oraz 75 mg u kobiet. Ponadto ciąża i karmienie piersią zwiększają zapotrzebowanie na tę witaminę. Kolejną grupą, która powinna przyjmować więcej witaminy C, są palacze tytoniu, co powiązane jest ze zmniejszonym przyswajaniem tego związku oraz zwiększonym stresem oksydacyjnym [7].

Podobnie jak inne witaminy, witamina C jest kofaktorem dla różnych enzymów, m.in. oksydazy dopaminowej odpowiadającej za przejście dopaminy w noradrenalinę w procesie syntezy amin katecholowych oraz hydroksylazy prolilowej i lizylowej niezbędnych do potranslacyjnego przejścia prokolagenu w kolagen [1, 2]. Ponadto witamina C może być łączona w preparatach z żelazem. Dzięki swoim

właściwościom redukującym utrzymuje żelazo na drugim stopniu utlenienia, które w tej postaci jest lepiej przyswajalne [5]. Powszechnie witaminę C stosuje się w przebiegu przeziębienia. Badania nie wskazują, że suplementacja witaminy C wpływa na częstość występowania przeziębienia. Jednakże zauważono skrócenie czasu trwania objawów oraz złagodzenie przebiegu choroby u pacjentów przyjmujących tę witaminę [7, 8]. Wskazuje się również rolę witaminy C w utrzymaniu zdrowia i dobrej kondycji skóry. Szczególnie ważna w tym przypadku jest funkcja witaminy C w syntezie kolagenu, a tym samym wsparcie struktury skóry, naczyń krwionośnych oraz gojenia ran. Ponadto, dzięki silnym właściwościom antyoksydacyjnym, działa ochronnie i przeciwstarzeniowo. Wykazuje również działanie depigmentacyjne, zapewniając efekt rozjaśniający [4].

4. Pochodne witaminy C

4.1 Ogólna charakterystyka i znaczenie

Pochodne witaminy C stanowią zróżnicowaną i dynamicznie rozwijającą się grupę związków chemicznych otrzymywanych w wyniku celowych modyfikacji struktury kwasu L-askorbowego. Ich opracowywanie stanowi odpowiedź na istotne ograniczenia naturalnej formy witaminy C, takie jak wysoka podatność na utlenianie, niska stabilność przy ekspozycji na światło, tlen i podwyższoną temperaturę oraz ograniczoną zdolność do przenikania przez bariery biologiczne, w szczególności hydrofobową warstwę rogową naskórka. Czynniki te znacząco utrudniają utrzymanie jej aktywności biologicznej w czasie oraz efektywne wykorzystanie w preparatach farmaceutycznych, kosmetycznych i spożywczych [4, 9].

Modyfikacje chemiczne obejmujące np. wprowadzenie do cząsteczki grup fosforanowych, cukrowych lub lipofilowych reszt kwasów tłuszczowych prowadzą do powstania pochodnych o odmiennych właściwościach fizykochemicznych, takich jak większa stabilność, zmieniona rozpuszczalność (hydrofilowa lub lipofilowa) oraz większa biodostępność. Zróżnicowanie to pozwala na projektowanie związków o ukierunkowanym działaniu i lepszym dopasowaniu do konkretnego zastosowania [10]. Pochodne hydrofilowe charakteryzują się wysoką stabilnością w środowisku wodnym i są szczególnie przydatne w formułacjach o pH zbliżonym do obojętnego, natomiast pochodne lipofilowe wykazują większe powinowactwo do struktur lipidowych, co sprzyja ich efektywnemu przenikaniu przez błony biologiczne i kumulacji w warstwach skóry [9].

Ponadto wiele pochodnych witaminy C pełni również funkcję proleków, które

po wnikięciu do organizmu lub skóry ulegają enzymatycznej konwersji do aktywnej postaci – kwasu L-askorbowego. Mechanizm ten umożliwia stopniowe uwalnianie substancji czynnej, co przekłada się na wydłużone działanie biologiczne oraz zmniejszenie ryzyka degradacji [4]. Dzięki temu pochodne zachowują lub nawet wzmacniają kluczowe właściwości witaminy C, jak zdolność neutralizacji reaktywnych form tlenu, ochrona struktur komórkowych przed stresem oksydacyjnym, stymulacja syntezy kolagenu oraz modulacja procesów melanogenezy i odpowiedzi zapalnej [11].

Aktualne badania wskazują również na potencjał pochodnych wykraczający poza klasyczne działania i zastosowania witaminy C. Niektóre pochodne wykazują aktywność przeciwbakteryjną, wpływają na ekspresję genów związanych z odpowiedzią antyoksydacyjną, a także zdolność modulowania szlaków sygnałowych istotnych w procesach starzenia, regeneracji tkanek czy chorób o podłożu zapalnym i degeneracyjnym [10, 11].

Przedstawione właściwości sprawiają, że pochodne witaminy C znajdują szerokie zastosowanie w medycynie, zwłaszcza w obszarach kosmologii i dermatologii, ale także w technologii żywności i przemyśle spożywczym, materiałoznawstwie oraz badaniach nad nowymi strategiami terapeutycznymi [11].

W kolejnych podrozdziałach szczegółowo przedstawiono wybrane pochodne witaminy C.

4.2 Sól sodowa i magnezowa fosforanu askorbylu

Do najbardziej znanych pochodnych witaminy C należą sole fosforanu askorbylu występujące w postaci soli sodowej (ang. *Sodium Ascorbyl Phosphate*, SAP) oraz soli magnezowej (ang. *Magnesium Ascorbyl Phosphate*, MAP). Związki te mają charakter hydrofilowy i stanowią fosforanowe estry witaminy C [4, 11]. Obecność grupy fosforanowej znacząco ogranicza procesy utleniania w zestawieniu z niezmodyfikowaną formą witaminy C [4]. Budowa jonowa SAP i MAP utrudnia jednak przenikanie przez hydrofobową barierę warstwy rogowej naskórka, co powoduje słabszą przenikalność przez skórę w porównaniu z kwasem L-askorbowym [9, 10]. Oba związki wykazują stabilność w pH zbliżonym do obojętnego, co czyni je bardziej odpowiednimi i bezpiecznymi do stosowania w kosmetykach i preparatach do pielęgnacji skóry [9]. Bez enzymatycznej konwersji do kwasu L-askorbowego oba związki wykazują ograniczoną aktywność antyoksydacyjną. Skórne fosfatazy pozwalają przekształcić SAP i MAP w aktywną formę witaminy C, co pomaga chronić skórę przed stresem oksydacyjnym i uszkodzeniami spowodowanymi promieniowaniem UV [10]. Badania *in vitro* na fibroblastach ludzkiej skóry wykazały, że oba

związki mogą zwiększać produkcję kolagenu, co przyczynia się do poprawy struktury i elastyczności skóry [11]. Zdolność MAP do hamowania procesu melanogenezy pozwala na zastosowanie tej pochodnej w środkach rozjaśniających skórę, leczeniu melasmy i plam soczewicowatych [10]. Dodatkowo SAP wykazuje działanie przeciwbakteryjne [4, 12]. Badania wskazują na jego skuteczność wobec *Cutibacterium acnes* – głównej bakterii zaangażowanej w rozwój trądziku pospolitego. Oprócz tego zapewnia poprawę zarówno stanów zapalnych, jak i niezapalnych w trądziku pospolitym. To potwierdza zastosowanie SAP jako niepodrażniającego składnika aktywnego w kosmetykach, poprawiającego niedoskonałości skóry i chroniącego przed rozwojem trądziku pospolitego [12]. Obecnie trwają badania nad zastosowaniem MAP jako potencjalnej opcji leczenia chorób związanych z utratą macierzy kostnej m.in. osteoporozy. W badaniu na szczurach wykazano, że MAP może promować proliferację osteoblastów oraz wspierać różnicowanie komórek macierzystych w kierunku osteoblastów. Wydaje się, że kluczowe znaczenie może mieć w tym wypadku zdolność MAP do aktywacji szlaku sygnałowego kinazy białkowej zależnej od wapnia i kalmoduliny II (CaMKII) promującego wspomniane wyżej efekty [13].

4.3 Glukozyd 2-O-askorbylu

Glukozyd 2-O-askorbylu stał się jedną z najczęściej badanych pochodnych witaminy C i wzbudził duże zainteresowanie ze względu na swoją doskonałą stabilność termiczną oraz odporność na utlenianie [4]. Jest hydrofilową pochodną witaminy C, dobrze rozpuszczalną w wodzie, mającą postać białego, żółtobiałego lub krystalicznego proszku [14]. Powstaje w wyniku reakcji pomiędzy glukozą a kwasem L-askorbowym. Częsteczka glukozy przyłącza się w pozycję 2. atomu węgla cząsteczki kwasu L-askorbowego. Dzięki przyłączeniu glukozy pochodna ta w porównaniu do niezmodyfikowanej postaci witaminy C cechuje się większą stabilnością, chroniąc cząsteczkę przed degradacją pod wpływem wysokiej temperatury, pH lub niektórych jonów metali [9, 14]. Glukozyd 2-O-askorbylu ulega w przewodzie pokarmowym oraz w skórze hydrolizie do glukozy i kwasu L-askorbowego w wyniku działania alfa-glukozydazy [14, 15]. Pochodna ta obecnie najczęściej wykorzystywana jest w kosmetykach [14]. Po zastosowaniu miejscowym ulega hydrolizie i przenika przez naskórek, stymulując syntezę kolagenu oraz zapobiegając degradacji włókien kolagenowych [15]. Związek ten zachowuje właściwości kwasu L-askorbowego, wykazując większą stabilność w formulacjach kosmetycznych oraz większą zdolność penetracji skóry. Dzięki temu zastosowanie pochodnej zapewnia większą skuteczność działania kwasu L-askorbowego [4]. Glukozyd 2-O-askorbylu stosuje się również

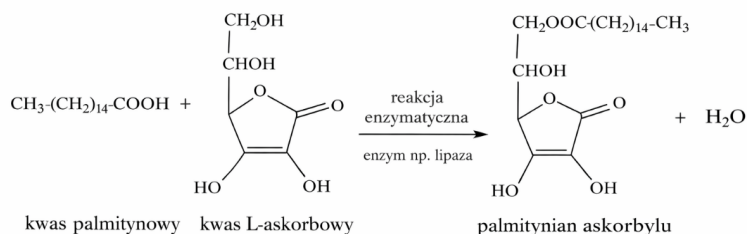
jako środek rozjaśniający skórę, dzięki zdolności hamowania enzymu – tyrozynazy, powodując zmniejszenie produkcji melaniny [16]. Innym działaniem jest ochrona fibroblastów skóry przed stresem oksydacyjnym wywołanym wolnymi rodnikami. W jednym z badań tej pochodnej wykazano, że efekt ochronny występował nawet bez wcześniejszej konwersji do kwasu L-askorbowego [17]. Powyższe informacje potwierdzają znaczenie glukozydu 2-O-askorbylu w przeciwstarzeniowym działaniu na skórę. Pochodna ta może również wpływać pozytywnie na zdrowie jelit. W badaniu przeprowadzonym na myszach wykazano, że długotrwałe przyjmowanie glukozydu 2-O-askorbylu wpływa na zmiany w składzie mikrobioty jelitowej, wspiera tworzenie połączeń ścisłych między komórkami jelit, sprzyja wytwarzaniu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz podnosi poziom ekspresji mRNA receptorów dla krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Wskazuje się pozytywny wpływ tych procesów w kontekście zdrowia organizmu, zwłaszcza prawidłowego funkcjonowania układu pokarmowego [18].

4.4 Kwas 3-O-etyloaskorbowy

Etylowanie kwasu L-askorbowego w pozycji 3. atomu węgla prowadzi do powstania pochodnej o większej stabilności fizykochemicznej w porównaniu z wolną witaminą C [19]. Ponadto obecność grupy etylowej zwiększa lipofilność cząsteczki, co może sprzyjać przenikaniu przez barierę warstwy rogowej naskórka [20, 21]. Kwas 3-O-etyloaskorbowy oddziałuje na szlaki antyoksydacyjne i proces melanogenezy [22]. Wykazano, że indukuje translokację jądrową czynnika transkrypcyjnego Nrf2 (ang. *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*), co prowadzi do wzmożonej ekspresji endogennych enzymów antyoksydacyjnych, takich jak oksygenaza hemo-wa-1 w keratynocytach [22]. Ponadto w modelach *in vitro* naświetlanych promieniom UVA i UVB zaobserwowano, że połączenie kwasu 3-O-etyloaskorbowego z kannabigerolem (CBG) może przyczyniać się do większego efektu ochronnego dotyczącego zmian indukowanych stresem oksydacyjnym oraz częściowym odwracaniem zaburzeń ekspresji białek keratynocytów [23, 24]. Potencjał zastosowań tej pochodnej kwasu L-askorbowego w dermatologii wynika przede wszystkim z wysokiej biodostępności oraz zdolności hamowania aktywności tyrozynazy i blokowania szlaków produkcji melaniny. Wykazano jej istotne znaczenie jako substancji czynnej w dermatologicznych preparatach do miejscowego leczenia hiperpigmentacji [21, 22]. Oprócz właściwości depigmentacyjnych, badania na modelach tkankowych wskazują na skuteczność preparatów zawierających kwas 3-O-etyloaskorbowy w łagodzeniu objawów starzenia skóry [21].

4.5 6-O-palmitynian askorbylu

6-O-palmitynian askorbylu jest syntetyczną, estrową pochodną witaminy C, powstającą w wyniku połączenia kwasu L-askorbowego z kwasem palmitynowym (nasyconym kwasem tłuszczowym). Dzięki swojej budowie łączy właściwości przeciwutleniające charakterystyczne dla witaminy C z lipofilnością typową dla kwasów tłuszczowych [4, 9]. Syntezę tej pochodnej schematycznie przedstawiono na rycinie 2.



Rycina 2. Schemat enzymatycznej reakcji syntezy palmitynianu askorbylu – opracowanie własne na podstawie [25]

Związek ten wykazuje działanie przeciwzapalne oraz przeciwutleniające, co sprawia, że znajduje zastosowanie w różnych obszarach związanych ze zdrowiem człowieka i pielęgnacją skóry [4, 9]. Wskazuje się, że 6-O-palmitynian askorbylu może ograniczać zaczerwienienie skóry wywołane promieniowaniem UV – w niektórych przypadkach nawet o około 50% [4]. Zwraca się także uwagę na zdolność hamowania aktywności hialuronidazy. Ta właściwość 6-O-palmitynianu askorbylu może przyczyniać się do zmniejszenia widoczności zmarszczek oraz spowalniania procesów starzenia skóry [26]. Ponadto działanie przeciwzapalne tej pochodnej może mieć znaczenie w terapii chorób związanych z przewlekłymi stanami zapalnymi [4]. Najnowsze doniesienia sugerują, że 6-O-palmitynian askorbylu może być potencjalnym kandydatem do zastosowania w leczeniu chorób powiązanych z nadmierną aktywnością inflammasomu NLRP3 (ang. *Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing 3*) [27]. Struktura ta stanowi element układu odpornościowego, który po aktywacji inicjuje odpowiedź zapalną poprzez uruchomienie kaspazy-1 oraz wydzielanie prozapalnych cytokin, takich jak IL-1 β i IL-18. Nieprawidłowa aktywacja inflammasomu NLRP3 jest powiązana z rozwojem wielu schorzeń zapalnych i degeneracyjnych, m.in. dna moczanowej, cukrzycy typu 2, choroby Alzheimera, miażdżycy czy stwardnienia rozsianego. Wykazano, że

6-O-palmitynian askorbylu działa jako silny i selektywny inhibitor NLRP3. Dzięki swoim właściwościom antyoksydacyjnym ogranicza powstawanie kompleksu inflammasomu, co może zmniejszać intensywność reakcji zapalnej [27]. W porównaniu z niezmodyfikowaną witaminą C 6-O-palmitynian askorbylu cechuje się większą stabilnością oraz zwiększoną rozpuszczalnością w tłuszczach. Dzięki temu łatwiej przenika przez błony biologiczne i dłużej zachowuje aktywność przeciwutleniającą. Z tego względu wykorzystywany jest nie tylko w kosmetologii i dermatologii, lecz również w przemyśle spożywczym jako przeciwutleniacz E304. Pochodną tę można znaleźć w produktach spożywczych, zwłaszcza w żywności przeznaczonych dla dzieci oraz w produktach mających w składzie oleje roślinne zawierające duże ilości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności uznał tę substancję za bezpieczną dla człowieka, określając maksymalne dopuszczalne dzienne spożycie na poziomie 1,25 mg na 1 kg masy ciała [28].

4.6 Kumaryniany askorbylu

Kumaryniany askorbylu (3-p-kumarynian askorbylu, 2-p-kumarynian askorbylu) łączą w sobie właściwości kwasu L-askorbowego i kwasu p-kumarowego. Stymulują równolegle dwa szlaki biologiczne – wspomagają syntezę kolagenu i hamują syntezę melaniny [4, 29]. Wskazuje się, że pochodne te odgrywają istotną rolę w kontekście syntezy i utrzymania macierzy zewnątrzkomórkowej oraz metabolizmu kolagenu. Zwiększają syntezę kolagenu w ludzkich fibroblastach skóry, zwiększają uwalnianie peptydu C prokolagenu typu I, a także biorą udział w hamowaniu odpowiedzialnej za degradację kolagenu metaloproteinazy macierzy 1 (2-p-kumarynian askorbylu) [29]. Pochodne te posiadają również zdolność modulacji szlaków melanogenezy poprzez blokadę aktywności tyrozynazy i hamowanie autooksydacji L-3,4-dihydroksyfenyloalaniny. W przypadku kumarynianów askorbylu wykazano efektywniejsze niż dla kwasu L-askorbowego zmniejszenie zawartości melaniny w ludzkich melanocytach skóry [29]. Związki te można uznać za obiecujące składniki preparatów o działaniu przeciwstarzeniowym i depigmentacyjnym, jednak ich praktyczne zastosowanie wymaga dalszych badań i oceny [29, 30].

4.7 Tetraizopalmitynian askorbylu

Tetraizopalmitynian askorbylu to pochodna kwasu L-askorbowego powstała na drodze estryfikacji witaminy C czterema rozgałęzionymi łańcuchami kwasu izopalmitynowego [14]. Konsekwencją tej modyfikacji strukturalnej jest zmiana profilu

rozpuszczalności na lipofilowy [14, 31]. W badaniach na modelu skóry po aplikacji miejscowej tetraizopalmitynian askorbylu ulega enzymatycznej konwersji do wolnego kwasu L-askorbowego, co oznacza jego potencjalne działanie jako proleku [31]. Dostępne dane wskazują, że związek ten może ograniczać skutki fotouszkodzeń oraz wpływać na procesy związane z fotostarzeniem skóry [32]. Jednocześnie wykazuje właściwości depigmentacyjne [31]. Ze względu na wymienione mechanizmy może stanowić istotny składnik preparatów miejscowych o potencjale depigmentacyjnym i przeciwfotostarzeniowym [32, 33]. Podkreśla się także rolę tetraizopalmitynianu askorbylu w leczeniu fotouszkodzeń skóry. Stosowany jest w kompleksie z witaminą C (10% kwas L-askorbowy i 7% tetraizopalmitynian askorbylu) jako środek podawany miejscowo lub w przebiegu procedur, np. w terapii laserowej (ablacyjnej i nieablacyjnej), peelingu kwasowym lub dermabrazji [4].

4.8 Askorbinian tetraheksylodecylu

Askorbinian tetraheksylodecylu jest wysoce stabilnym, lipofilnym prekursorem witaminy C o zwiększonej efektywności przenikania przez naskórek do skóry właściwej, gdzie przekształcany jest enzymatycznie do postaci aktywnej, pełniąc rolę proleku/prowitaminy. Powstaje w wyniku estryfikacji askorbinianu rozgałęzionym kwasem 2-heksyldekanowym [34]. Uważa się, że lipofilowa struktura tej prowitaminy pozwala na znakomitą penetrację do komórek skóry, dzięki dobrej przenikalności przez warstwę rogową naskórka bogatą w lipidy [35]. Kluczowym ograniczeniem tego estru jest niska stabilność w obecności utleniaczy. W celu zahamowania degradacji pochodną stosuje się w połączeniu z fotostabilnymi antyoksydantami, takimi jak octan zingeronu (otrzymywany z imbiru) [34, 36]. Stosowany z przeciwutleniaczami oraz innymi związkami może istotnie polepszać ogólny wygląd skóry u pacjentów z umiarkowanymi zmarszczkami oraz hiperpigmentacją [34, 37].

4.9 Biokoniugat kwas askorbowy-skwalen

Pochodną witaminy C jest również lipofilny biokoniugat kwasu L-askorbowego ze skwalenem. Hydrofobowy skwalen szybko i głęboko przenika przez skórę, wspierając jej ochronę przed peroksydacją lipidów wywołaną różnymi czynnikami stresu oksydacyjnego [38]. Dodatkowo warto zaznaczyć, że ten triterpenowy węglowodór znajduje także zastosowanie w emolientach [39, 40]. Wykazano wpływ tego połączenia na poprawę szybkości i głębokości penetracji witaminy C przez skórę, wspierając jej ochronę przed peroksydacją lipidów. Przedstawiono także dodatkowe właściwości

tak otrzymanego koniugatu. Wykazano, że po okresie 10 dni stosowania pochodna przyczyniła się do znacznego zwiększenia grubości naskórka oraz miała stymulujący wpływ na produkcję kolagenu typu III. Dodatkowo zaobserwowano natężone wytwarzanie glikozaminoglikanów. Efekty te były bardziej nasilone w zestawieniu z wolnym kwasem L-askorbowym oraz inną pochodną witaminy C – palmitynianem askorbylu [41]. Dalsze badania mogą wskazać potencjalne szersze zastosowanie biokoniugatu kwas askorbowy–skwalen w obszarach dermatologii, kosmetologii oraz pielęgnacji i zdrowia skóry [4, 41].

4.10 Askorbinian magnezu/sodu/wapnia

Sole kwasu L-askorbowego – askorbiniany magnezu, sodu i wapnia odznaczają się wysoką skutecznością antyoksydacyjną.

Spośród powyżej wymienionych związków szczególnie wyróżniające się właściwości przeciwutleniające posiada sól powstała w wyniku połączenia kwasu L-askorbowego z jonami magnezu [42]. Co ciekawe, dodatek wspomnianej pochodnej do biodegradowalnej kompozytowej folii, składającej się m.in. z gumy roślinnej, skutkuje poprawą jej właściwości mechanicznych i zmniejszeniem rozpuszczalności w wodzie. Potwierdza to szerokie zastosowania pochodnych witaminy C, nie tylko w obszarach medycyny, lecz np. jako ekologiczny materiał opakowaniowy do żywności [43].

W przypadku askorbinianu sodu zaobserwowano, że oprócz wspomagania procesów redukcji reaktywnych form tlenu w fibroblastach, jest on efektywnie przenoszony do wnętrza komórki przez sodowo-zależne transportery witaminy C, gdzie może stymulować elastogenezę [44]. Dzięki swoim właściwościom pochodna ta wykazuje potencjał wspomagający w regeneracji skóry po oparzeniach [45]. Badania sugerują ponadto potencjalną zdolność selektywnego cytotoksycznego działania na komórki raka wątrobowokomórkowego przy jednoczesnym działaniu ochronnym na zdrowe komórki wątroby oraz perspektywiczne wykorzystanie wysokich dawek askorbinianu sodu w terapii białaczki szpikowej [46, 47]. Należy także zaznaczyć, że w przypadku wlewów dożylnych witamina C jest stosowana niemal wyłącznie w postaci askorbinianu sodu [48].

Askorbinian wapnia posiada neutralne pH, dzięki czemu może być stosowany w większych dawkach, np. w formie Ester-C® (EC), czyli postaci witaminy C będącej połączeniem wymienionej soli i metabolitów tej witaminy. EC w porównaniu z wolnym kwasem L-askorbowym istotnie podwyższa poziom witaminy C w leukocytach i może wspierać funkcje układu odpornościowego człowieka [49]. Kwas L-askorbowy

w tabletkach stosowany jest zwykle w formie aktywnych biologicznie i dobrze przyswajalnych soli – najczęściej, obok sodowej, także wapniowej [48]. Sól wapniowa witaminy C znajduje ponadto zastosowanie w przemyśle spożywczym, spowalniając procesy degradacji owoców oraz zapewniając zachowanie ich jędrności [50].

5. Podsumowanie

W tabeli 1 zestawiono najważniejsze informacje na temat przedstawionych pochodnych witaminy C, obejmujące modyfikacje chemiczne prowadzące do ich powstania, ich właściwości oraz zastosowania.

Tabela 1. Podsumowanie kluczowych informacji dotyczących przedstawionych pochodnych witaminy C

Lp.	Pochodna witaminy C	Modyfikacja chemiczna (kwasu L-askorbowego)	Najważniejsze właściwości i zastosowania	Referencje
1.	sól sodowa (SAP) i magnezowa (MAP) fosforanu askorbylu	grupa fosforanowa	działanie antyoksydacyjne, zwiększanie syntezy kolagenu (SAP i MAP), działanie depigmentacyjne (MAP), działanie przeciwbakteryjne (SAP), wspieranie syntezy macierzy kostnej (MAP)	[4, 9–13]
2.	glukozyd 2-O-askorbylu	glukoza	zwiększanie syntezy kolagenu, zapobieganie degradacji kolagenu, działanie antyoksydacyjne, działanie depigmentacyjne, ochrona fibroblastów skóry przed stresem oksydacyjnym, pozytywny wpływ na zdrowie jelit	[4, 9, 14–18]
3.	kwas 3-O-etyloaskorbowy	grupa etylowa	działanie depigmentacyjne, działanie antyoksydacyjne, działanie przeciwstarzeniowe	[19–24]
4.	6-O-palmitynian askorbylu	kwas palmitynowy	działanie antyoksydacyjne, działanie przeciwzapalne, poprawa przenikalności przez naskórek, ograniczanie zaczerwienienia skóry wywołanego promieniowaniem UV, inhibitor hialuronidazy, inhibitor NLRP3, stosowany w kompleksie witaminy C w zabiegach, zastosowanie w przemyśle spożywczym jako przeciwutleniacz (E304)	[4, 9, 25–28]
5.	kumaryniany askorbylu	kwas p-kumarowy	zwiększanie syntezy kolagenu, zapobieganie degradacji kolagenu, hamowanie syntezy melaniny i działanie depigmentacyjne	[4, 29, 30]
6.	tetraizopalmitynian askorbylu	kwas izopalmitynowy	zmniejszenie fotouszkodzeń skóry i efektów fotostarzenia	[4, 14, 31–33]

Lp.	Pochodna witaminy C	Modyfikacja chemiczna (kwasu L-askorbowego)	Najważniejsze właściwości i zastosowania	Referencje
7.	askorbinian tetraheksylodecylu	kwas 2-heksyldekanowy	efektywna przenikalność przez naskórek, zastosowanie w hiperpigmentacji	[34–37]
8.	biokoniugat kwas askorbowy–skwalen	skwalen	ochrona skóry przed peroksydacją lipidów, składnik emolientów, poprawa szybkości i głębokości penetracji witaminy C przez skórę, wzmocnienie struktury i zwiększenie grubości naskórka	[4, 38–41]
9.	askorbinian magnezu/sodu/wapnia	sól magnezowa/sodowa/wapniowa	przeciwutleniacze, zapewnianie funkcji witaminy C, wlewy dożylnie witaminy C (askorbinian sodu), witamina C w postaci tabletek (askorbinian sodu, askorbinian wapnia), selektywne działanie na komórki nowotworowe (askorbinian sodu), opakowania ochronne produktów spożywczych (askorbinian magnezu), ograniczanie degradacji owoców (askorbinian wapnia)	[42–50]

Pochodne witaminy C stanowią istotną grupę związków o zróżnicowanych właściwościach fizykochemicznych i biologicznych, powstających na drodze modyfikacji kwasu L-askorbowego. Głównym celem ich projektowania jest poprawa stabilności, biodostępności oraz możliwości aplikacyjnych w porównaniu z formą wyjściową.

W zależności od rodzaju modyfikacji, obejmujących m.in. estryfikację, fosforylację czy tworzenie soli, możliwe jest uzyskanie związków o odmiennych właściwościach, jak zwiększona lipofilowość, poprawiona odporność na utlenianie czy zmodyfikowany profil przenikania przez bariery biologiczne, co istotne jest zwłaszcza z punktu widzenia penetracji przez warstwę skóry.

Przedstawione pochodne znajdują szerokie zastosowanie przede wszystkim w dermatologii i kosmetologii, gdzie wykorzystywane są w preparatach o działaniu antyoksydacyjnym, rozjaśniającym, wzmacniającym czy wspomagającym syntezę kolagenu. Część z nich może również pełnić funkcję proleków, jak również zapewniać kontrolowane uwalnianie substancji czynnej, większą stabilność chemiczną preparatów lub poprawę ich skuteczności biologicznej. Ze względu na zróżnicowanie poszczególnych pochodnych, w tym ich właściwości fizykochemicznych oraz aktywności i efektywności biologicznej, konieczne są dalsze badania nad mechanizmami ich działania, możliwościami aplikacyjnymi i potencjałem terapeutycznym.

6. Podziękowania

Autorzy wyrażają wdzięczność dr n. med. Magdalenie Szumskiej oraz dr inż. Agnieszce Siewniak za merytoryczne wsparcie oraz cenne uwagi w przygotowaniu niniejszego rozdziału monografii.

Praca powstała w ramach projektu PBL (Project Based Learning) realizowanego na Politechnice Śląskiej jako część programu Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza, rok 2025.

Badania w ramach projektu obejmowały współpracę Politechniki Śląskiej ze Śląskim Uniwersytetem Medycznym w Katowicach.

Referencje

- [1] Bańkowski E. Biochemia: podręcznik dla studentów uczelni medycznych. Wyd. 4. Edra Urban & Partner; 2020.
- [2] Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Biochemia Harpera ilustrowana. Wyd. 7. PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2018.
- [3] Ghalibaf MHE, Kianian F, Beigoli S, et al. The effects of vitamin C on respiratory, allergic and immunological diseases: an experimental and clinical-based review. *Inflammopharmacology*. 2023;31(2):653–672. doi:10.1007/s10787-023-01169-1.
- [4] Goik U. Vitamin C and its derivatives in maintaining good skin condition. *Postepy Biochem*. 2024;70(3):307–314. doi:10.18388/pb.2021_554.
- [5] Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, et al. Vitamin C – sources, physiological role, kinetics, deficiency, use, toxicity, and determination. *Nutrients*. 2021;13(2):615. doi:10.3390/nu13020615.
- [6] Kaźmierczak-Barańska J, Boguszewska K, Adamus-Grabicka A, Karwowski BT. Two faces of vitamin C – antioxidative and pro-oxidative agent. *Nutrients*. 2020;12(5):1501. doi:10.3390/nu12051501.
- [7] Rychlik E, Stoś K, Woźniak A, Mojska H. Normy żywienia dla populacji Polski. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy; 2024.
- [8] Hemilä H, Chalker E. Vitamin C reduces the severity of common colds: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2023;23:2468. doi:10.1186/s12889-023-17229-8.
- [9] Costa Carita A. et al. Vitamin C: One compound, several uses. *Advances for delivery, efficiency and stability. Nanomedicine*. 2020;24:102117. doi:10.1016/j.nano.2019.102117.
- [10] Sasidharan O, Gholap A, Rastogi R. A review of topical vitamin C derivatives and their efficacy. *Pharmaceutical Science and Technology*. 2023;7(2):20–26. doi:10.11648/j.pst.20230702.11.

- [11] Esfandiyari M, Ahmadi Ashtiani HR. Topical vitamin C and its derivatives in cosmetic science: stability, efficacy, and formulation strategies. *Journal of Skin and Stem Cell*. 2025;12(4):e163798. doi:10.5812/jssc-163798.
- [12] Klock J, Ikeno H, Ohmori K, Nishikawa T, Vollhardt J, Schehlmann V. Sodium ascorbyl phosphate shows in vitro and in vivo efficacy in the prevention and treatment of acne vulgaris. *International Journal of Cosmetic Science*. 2005;27(3):171–176. doi:10.1111/j.1467-2494.2005.00263.x.
- [13] Xie Y, et al. Magnesium ascorbyl phosphate promotes bone formation via CaMKII signaling. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2023;38(7):1015–1031. doi:10.1002/jbmr.4820.
- [14] Lamie C, Elmowafy E, Attia DA, Mortada ND. Progress in the design of ascorbic acid derivative-mediated drug delivery. *RSC Advances*. 2025;15(44):37482–37510. doi:10.1039/D5RA03825A.
- [15] Wang M, et al. Natural novel vitamin C derivative, 2-O-β-D-glucopyranosyl-L-ascorbic acid: resources, biosynthesis, and applications. *Chinese Herbal Medicines*. 2026;18(1):77–88. doi:10.1016/j.chmed.2025.11.002.
- [16] Mota S, et al. Comparative studies on the photoreactivity, efficacy, and safety of depigmenting agents. *Pharmaceutics*. 2024;17(1):55. doi:10.3390/ph17010055.
- [17] Taniguchi M, Arai N, Kohno K, Ushio S, Fukuda S. Anti-oxidative and anti-aging activities of 2-O-α-glucopyranosyl-L-ascorbic acid on human dermal fibroblasts. *European Journal of Pharmacology*. 2012;674(1–3):126–131. doi:10.1016/j.ejphar.2011.11.013.
- [18] Dong W, et al. Long-term consumption of 2-O-β-D-glucopyranosyl-L-ascorbic acid from fruits of *Lycium barbarum* modulates gut microbiota in C57BL/6 mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2020;68(33):8863–8874. doi:10.1021/acs.jafc.0c04007.
- [19] Saeoweiang P, Charoenrat W. One-step surface-treatment reagent (35% 3-O-ethyl-L-ascorbic acid plus 50% citric acid solution) restores the shear bond strength of metal brackets bonded to bleached human enamel: an in vitro study. *Polymers (Basel)*. 2023;15(9):1990. doi:10.3390/dj11050110.
- [20] Iliopoulos F, Sil BC, Moore DJ, Lucas RA, Lane ME. 3-O-ethyl-L-ascorbic acid: characterisation and investigation of single solvent systems for delivery to the skin. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;1:100025. doi:10.1016/j.ijpx.2019.100025.
- [21] Zerbinati N, et al. The anti-ageing and whitening potential of a cosmetic serum containing 3-O-ethyl-L-ascorbic acid. *Life (Basel)*. 2021;11(5):406. doi:10.3390/life11050406.
- [22] Jayaraj R, et al. The anti-melanogenic effects of 3-O-ethyl ascorbic acid via Nrf2-mediated α-MSH inhibition in UVA-irradiated keratinocytes and autophagy induction in melanocytes. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021;173:171–183. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.030.

- [23] Gęgotek A, Jarocka-Karpowicz I, Atalay Ekiner S, Skrzydlewska E. The anti-inflammatory action of cannabigerol accompanied by the antioxidant effect of 3-O-ethyl ascorbic acid in UVA-irradiated human keratinocytes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2023;387(2):170–179. doi:10.1124/jpet.123.001731.
- [24] Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidant and membrane-protective effects of the 3-O-ethyl ascorbic acid-cannabigerol system on UVB-irradiated human keratinocytes. *Free Radical Biology and Medicine*. 2025;228:251–266. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2025.01.008.
- [25] Zhang XJ, et al. Efficient enzymatic synthesis of L-ascorbyl palmitate using *Candida antarctica* lipase B-embedded metal-organic framework. *Biotechnology Progress*. 2022;38(1):e3218. doi:10.1002/btpr.3218.
- [26] Skibska B, Gorąca A, Markowicz-Piasecka M. The role of vitamin C in skin care and health. *Farmacja Polska*. 2023;79:571–576. doi:10.32383/farmapol/177269.
- [27] Zhang L, et al. Ascorbyl palmitate ameliorates inflammatory diseases by inhibition of NLRP3 inflammasome. *International Immunopharmacology*. 2024;131:111915. doi:10.1016/j.intimp.2024.111915.
- [28] EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS): Scientific opinion on the re-evaluation of ascorbyl palmitate (E304(i)) and ascorbyl stearate (E304(ii)) as food additives. *EFSA Journal*. 2015;13(11):4289.
- [29] Kwak JY, Park S, Seok JK, Liu KH, Boo YC. Ascorbyl coumarates as multifunctional cosmeceutical agents that inhibit melanogenesis and enhance collagen synthesis. *Archives of Dermatological Research*. 2015;307(7):635–643. doi:10.1007/s00403-015-1583-x.
- [30] Boo J, Ascorbic Acid (Vitamin C) as a Cosmeceutical to Increase Dermal Collagen for Skin Antiaging Purposes: Emerging Combination Therapies. *Antioxidants*. 2022;11(9):1663. doi:10.3390/antiox11091663.
- [31] Ochiai Y, et al. A new lipophilic pro-vitamin C, tetra-isopalmitoyl ascorbic acid (VC-IP), prevents UV-induced skin pigmentation through its anti-oxidative properties. *Journal of Dermatological Science*. 2006;44(1):37–44. doi:10.1016/j.jdermsci.2006.07.001.
- [32] Yokota M, Yahagi S. Evaluation of the anti-wrinkle effect of a lipophilic pro-vitamin C derivative, tetra-isopalmitoyl ascorbic acid. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022;21(8):3503–3514. doi:10.1111/jocd.14604.
- [33] Peng K, et al. The combination of pterocarpus marsupium bark extract, pinus strobus bark extract, and ascorbyl tetraisopalmitate inhibits melanogenesis via nicotinamide nucleotide transhydrogenase activation. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2025;24(12):e70606. doi:10.1111/jocd.70606.

- [34] Swindell WR, Randhawa M, Quijas G, Bojanowski K, Chaudhuri RK. Tetrahexyldecyl ascorbate (THDC) degrades rapidly under oxidative stress but can be stabilized by acetyl zingerone to enhance collagen production and antioxidant effects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(16):8756. doi:10.3390/ijms22168756.
- [35] Konisky H, Bowe WP, Yang P, Kobets K. A clinical evaluation of the efficacy and tolerability of a novel topical antioxidant formulation featuring vitamin C, astaxanthin, and fermented turmeric. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2023;22(11):3088–3094. doi:10.1111/jocd.15967.
- [36] Min M, Pérez Damonte SH, Sivamani RK. Open-label topical application of tetrahexyldecyl ascorbate and acetyl zingerone containing serum improves the appearance of photoaging and uneven pigmentation. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2024;23(8):2628–2635. doi:10.1111/jocd.16315.
- [37] Kelm RC, Zahr AS, Kononov T, Ibrahim O. Effective lightening of facial melasma during the summer with a dual regimen: A prospective, open-label, evaluator-blinded study. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2020;19(12):3251–3257. doi:10.1111/jocd.13787.
- [38] Barp L, Miklavčič Višnjevec A, Moret S. Analytical determination of squalene in extra virgin olive oil and olive processing by-products, and its valorization as an ingredient in functional food – a critical review. *Molecules*. 2024;29(21):5201. doi:10.3390/molecules29215201.
- [39] Martínez-Beamonte R, Sanclemente T, Surra JC, Osada J. Could squalene be an added value to use olive by-products? *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2020;100(3):915–925. doi:10.1002/jsfa.10116.
- [40] Dasari D, Singhanian RR, Bhatia SK, Dong CD, Patel AK. Squalene: a high-value compound for COVID-19 vaccine adjuvants and beyond pathways, production strategies, and market potential. *IUBMB Life*. 2025;77(6):e70032. doi:10.1002/iub.70032.
- [41] Gref R, et al. Vitamin C-squalene bioconjugate promotes epidermal thickening and collagen production in human skin. *Scientific Reports*. 2020;10(1):16883. doi:10.1038/s41598-020-72704-1.
- [42] Vtorushina AN, Nikonova ED. Investigation of antioxidant properties of metal ascorbates and their mixtures by voltammetry. *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*. 2015;81:012091. doi:10.1088/1757-899X/81/1/012091.
- [43] Tan KB, Zheng M, Lin J, Zhu Y, Zhan G, Chen J. Fabrication of abelmoschus manihot gum/pullulan/magnesium L-ascorbate green composite packaging film and its excellent performance in preserving fresh-cut carrots. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024;278(2):134546. doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.134546.
- [44] Hinek A, Kim HJ, Wang Y, Wang A, Mitts TF. Sodium L-ascorbate enhances elastic fibers deposition by fibroblasts from normal and pathologic human skin. *Journal of Dermatological Science*. 2014;75(3):173–182. doi:10.1016/j.jdermsci.2014.05.011.

- [45] Pielesz A, Ślusarczyk C, Biniaś D, Bobiński R. Sodium ascorbate (SA) and l-ascorbic acid (AA) as modifiers of burn affected skin – a comparative analysis. *Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2019;209:55–61. doi:10.1016/j.saa.2018.10.021.
- [46] El-Far YM, et al. Selective cytotoxic activity and protective effects of sodium ascorbate against hepatocellular carcinoma through its effect on oxidative stress and apoptosis in vivo and in vitro. *Redox Report*. 2020;25(1):17–25. doi:10.1080/13510002.2020.1739870.
- [47] Mastrangelo D, et al. Cytotoxic effects of high concentrations of sodium ascorbate on human myeloid cell lines. *Annals of Hematology*. 2015;94(11):1807–1816. doi:10.1007/s00277-015-2464-2.
- [48] Zawada K. Znaczenie witaminy C dla organizmu człowieka. *Herbalism*. 2016;2(1):22–34. doi:10.12775/HERB.2016.002.
- [49] Mitmesser SH, Ye Q, Evans M, Combs M. Determination of plasma and leukocyte vitamin C concentrations in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with Ester-C®. *SpringerPlus*. 2016;5(1):1161. doi:10.1186/s40064-016-2605-7.
- [50] Sun K, et al. Enhancement of biocontrol efficacy of *Pichia kudriavzevii* induced by Ca Ascorbate against *Botrytis cinerea* in cherry tomato fruit and the possible mechanisms of action. *Microbiology Spectrum*. 2021;9(3):e0150721. doi:10.1128/spectrum.01507-21.

NOWE TERAPIE BIOLOGICZNE W DERMATOLOGII: INHIBITORY IL-17, IL-23 ORAZ NOWE KIERUNKI LECZENIA

Dominika Jabłotka¹, Oliwia Froń¹, Tomasz Noras²

1. Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

2. Klinika Ortopedii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Abstrakt: Łuszczyca jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry o podłożu immunologicznym, w której kluczową rolę odgrywają interleukina 23 i limfocyty Th17, prowadząca do nadmiernej produkcji interleukiny 17 i utrzymywania stanu zapalnego. W ostatnich latach rozwój terapii biologicznych ukierunkowanych na te szlaki doprowadził do istotnej zmiany standardów leczenia, szczególnie u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby. Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie aktualnych możliwości terapeutycznych z wykorzystaniem inhibitorów IL-17 i IL-23 oraz omówienie ich znaczenia w nowoczesnej dermatologii. W pracy dokonano przeglądu najnowszej literatury naukowej z lat 2023–2026, obejmującej randomizowane badania kliniczne, metaanalizy oraz badania obserwacyjne dostępne w bazach PubMed i Scopus. Przeprowadzona analiza wskazuje, że inhibitory IL-17 i IL-23 charakteryzują się bardzo wysoką skutecznością kliniczną, umożliwiając osiągnięcie odpowiedzi PASI90 i PASI100 u znacznej części pacjentów. Wykazano istotne różnice pomiędzy obiema grupami leków - inhibitory IL-17 cechują się szybszym początkiem działania, natomiast inhibitory IL-23 wykazują większą trwałość efektu terapeutycznego oraz bardzo dobry profil bezpieczeństwa w długoterminowej obserwacji. Dane z praktyki klinicznej potwierdzają wysoką skuteczność obu klas leków oraz wskazują na wysokie wskaźniki utrzymania terapii, szczególnie w przypadku inhibitorów IL-23. Pomimo istotnych korzyści terapeutycznych, stosowanie leków biologicznych wiąże się z pewnymi ograniczeniami, takimi jak ryzyko działań niepożądanych, w tym infekcji. W niniejszym rozdziale przedstawiono również nowe kierunki rozwoju leczenia łuszczycy, wykraczające poza klasyczne hamowanie IL-17 i IL-23, w tym inhibitory TYK2, podwójną blokadę cytokin oraz bardziej spersonalizowane podejście do terapii.

Wnioski wskazują, że terapie biologiczne stanowią obecnie podstawę leczenia umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy, a dalszy rozwój tych metod może przyczynić się do poprawy skuteczności, bezpieczeństwa oraz indywidualizacji terapii.

Słowa kluczowe: inhibitory IL-17, inhibitory IL-23, leczenie celowane, łuszczyca, terapie biologiczne

Abstract: Psoriasis is a chronic, inflammatory skin disease of immune origin, in which the interleukin-23/Th17 axis plays a key role, leading to excessive production of interleukin-17 and the persistence of inflammation. In recent years, the development of biologic therapies targeting these pathways has led to a significant shift in treatment standards, particularly in patients with moderate-to-severe disease. The aim of this chapter is to present current therapeutic options involving IL-17 and IL-23 inhibitors and to discuss their role in modern dermatology. A review of the most recent scientific literature from 2023 to 2026 was conducted, including randomized clinical trials, meta-analyses, and observational studies available in the PubMed and Scopus databases. The analysis indicates that IL-17 and IL-23 inhibitors are characterized by very high clinical efficacy, enabling the achievement of PASI90 and PASI100 responses in a substantial proportion of patients. Significant differences between these two classes of drugs have been identified-IL-17 inhibitors are associated with a faster onset of action, whereas IL-23 inhibitors demonstrate greater durability of therapeutic effect and a very favorable long-term safety profile. Real-world data confirm the high effectiveness of both classes and indicate high treatment persistence rates, particularly for IL-23 inhibitors. Despite these therapeutic benefits, the use of biologic agents is associated with certain limitations, including the risk of adverse events such as infections. This chapter also outlines emerging directions in psoriasis treatment beyond classical IL-17 and IL-23 inhibition, including TYK2 inhibitors, dual cytokine blockade, and more personalized therapeutic approaches. In conclusion, biologic therapies currently represent the cornerstone of treatment for moderate-to-severe psoriasis, and further development of these strategies may contribute to improved efficacy, safety, and treatment individualization.

Keywords: biological therapies, IL-17 inhibitors, IL-23 inhibitors, psoriasis, targeted therapy

1. Wprowadzenie

Łuszczyca jest przewlekłą, zapalną chorobą o podłożu immunologicznym, która charakteryzuje się zaburzeniami regulacji zarówno wrodzonej, jak i nabytej odporności immunologicznej. Prowadzi to do utrzymywania się stanu zapalnego skóry oraz istotnego pogorszenia jakości życia chorych. Choć choroba ta pozostaje nieuleczalna, postępy w leczeniu ogólnoustrojowym umożliwiają długotrwałą kontrolę objawów klinicznych i aktywności choroby. W ostatnich latach podejście terapeutyczne do łuszczycy uległo wyraźnej zmianie - od stosowania konwencjonalnych

leków ogólnoustrojowych do terapii celowanych, obejmujących leki biologiczne oraz inhibitory małącząsteczkowe oddziałujące na określone szlaki immunologiczne [1]. Kluczowe znaczenie dla tego postępu miało lepsze poznanie osi cytokinowych zaangażowanych w patogenezę łuszczycy, zwłaszcza szlaku IL-23/Th17. Ukierunkowanie terapii na ten mechanizm doprowadziło do opracowania wysoce skutecznych leków biologicznych, w tym inhibitorów IL-17 (interleukina 17) i IL-23 (interleukina 23), które wykazują większą skuteczność kliniczną niż wcześniejsze metody leczenia, takie jak inhibitory TNF- α (czynnika martwicy nowotworów alfa) oraz klasyczne leki ogólnoustrojowe [2]. Metaanalizy wskazują, że terapie ukierunkowane na IL-17 i IL-23 należą obecnie do najskuteczniejszych metod leczenia łuszczycy, szczególnie w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi w ocenie ciężkości łuszczycy (PASI- Psoriasis Area and Severity Index) - 90, przewyższając zarówno terapie nieukierunkowane, jak i część leków celowanych o małej cząsteczce [1]. Pomimo istotnego postępu nadal pozostaje wiele nierozstrzygniętych kwestii. Bezpośrednie porównania między poszczególnymi klasami leków są wciąż ograniczone, co utrudnia precyzyjne określenie ich miejsca w praktyce klinicznej. Ponadto, chociaż skuteczność krótkoterminowa została dobrze udokumentowana, dalszych badań wymagają zagadnienia związane z bezpieczeństwem długoterminowym, trwałością odpowiedzi oraz optymalną sekwencją leczenia [3]. Równocześnie pojawiają się nowe możliwości terapeutyczne, takie jak inhibitory TYK2 (kinaza tyrozynowa 2) i inne leki małącząsteczkowe stosowane doustnie, które mogą stanowić wartościowe uzupełnienie dostępnych opcji, ale nadal wymagają oceny w badaniach porównawczych z uznanymi terapiami biologicznymi [2]. W tym kontekście rozwój nowoczesnych terapii ukierunkowanych na IL-17 i IL-23, a także nowych strategii leczenia, należy uznać za jeden z najważniejszych postępów współczesnej dermatologii. Podejścia te nie tylko poprawiają skuteczność leczenia, lecz także wspierają bardziej spersonalizowane i oparte na mechanizmach podejście do terapii łuszczycy.

2. Patofizjologia łuszczycy i cele terapeutyczne

Kluczowym elementem patofizjologii łuszczycy jest aktywacja komórek dendrytycznych, a następnie polaryzacja limfocytów T w kierunku fenotypu Th17, co skutkuje zwiększoną produkcją cytokin prozapalnych, w szczególności IL-17 i IL-23. Cytokiny te nasilają proliferację keratynocytów, zaburzają ich różnicowanie oraz podtrzymują kaskady zapalne w skórze. Na poziomie molekularnym łuszczycę charakteryzuje się istotnymi zmianami transkryptomicznymi i histopatologicznymi, które mogą utrzymywać się nawet po ustąpieniu objawów klinicznych. Badania

długoterminowe wskazują, że hamowanie IL-17A za pomocą sekukinumabu prowadzi nie tylko do remisji klinicznej, lecz także do stopniowej normalizacji ekspresji genów i cech histologicznych. Pomimo tego może utrzymywać się tzw. „blizna molekularna”, odzwierciedlająca niepełne wyciszenie szlaków zapalnych mimo poprawy klinicznej [4]. Wskazuje to, że łuszczyca nie ogranicza się wyłącznie do zmian widocznych klinicznie, lecz wiąże się również z głębokimi i utrzymującymi się zaburzeniami molekularnymi. Kolejnym istotnym elementem patofizjologii łuszczycy jest dysfunkcja bariery naskórkowej. Zmiany strukturalne i biochemiczne w warstwie rogowej, w szczególności w składzie ceramidów, prowadzą do zwiększonej transepidermalnej utraty wody oraz podtrzymywania stanu zapalnego. Wykazano, że terapię ukierunkowaną na IL-23 mogą przywracać zarówno funkcję barierową, jak i prawidłowy skład lipidowy skóry, co podkreśla ścisły związek między regulacją immunologiczną a integralnością naskórka [5]. Oś IL-23/IL-17 stanowi obecnie główny cel terapeutyczny w leczeniu łuszczycy. Blokowanie IL-17 prowadzi do szybkiego zahamowania ekspresji genów zapalnych i wczesnej poprawy klinicznej, natomiast hamowanie IL-23 wiąże się z bardziej stopniową, ale trwalszą modulacją odpowiedzi immunologicznej. Analizy potwierdzają, że inhibitory IL-17 wywołują szybsze i bardziej nasilone zmiany molekularne we wczesnej fazie leczenia, podczas gdy blokada IL-23 sprzyja długotrwałej kontroli choroby [6]. Postępy w zrozumieniu patogenezы łuszczycy umożliwiły również rozwój nowych strategii terapeutycznych. Inhibitory małowcząsteczkowe ukierunkowane na szlaki IL-17 wykazują potencjał porównywalny z lekami biologicznymi, oferując jednocześnie możliwość podawania doustnego [7]. Ponadto wykazano, że utrzymująca się odpowiedź kliniczna na leczenie biologiczne koreluje z normalizacją biomarkerów zapalnych, co podkreśla znaczenie wczesnego i skutecznego zahamowania aktywności immunologicznej [8]. Współczesne strategie terapeutyczne w łuszczycy wynikają bezpośrednio z postępów w zrozumieniu jej immunopatogenezy. Celem leczenia jest nie tylko uzyskanie remisji klinicznej, lecz także osiągnięcie głębokiej kontroli procesów zapalnych, przywrócenie funkcji bariery skórnej oraz ograniczenie długotrwałej aktywności choroby.

3. Nowoczesne terapie celowane w łuszczycy

Leczenie łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uległo istotnej ewolucji - od niespecyficznych terapii ogólnoustrojowych w kierunku leczenia celowanego, opartego na mechanizmach patogenetycznych. Zmiana ta odzwierciedla postęp w rozumieniu łuszczycy jako choroby immunologicznej, w której kluczową rolę odgrywa oś IL-23/Th17. Choć choroba pozostaje nieuleczalna, nowoczesne

strategie terapeutyczne umożliwiają długotrwałą kontrolę objawów oraz istotną poprawę jakości życia pacjentów. Leki biologiczne ukierunkowane na kluczowe cytokiny - w tym TNF- α , IL-17 i IL-23, stanowią obecnie najskuteczniejsze opcje terapeutyczne. Wśród nich inhibitory IL-17 i IL-23 wykazują najwyższą skuteczność w porównaniu zarówno z konwencjonalnymi terapiami ogólnoustrojowymi, jak i lekami małodziałkowymi, choć różnice między poszczególnymi preparatami pozostają przedmiotem dalszych badań [1]. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono główne klasy terapii celowanych, ich mechanizmy działania oraz znaczenie kliniczne we współczesnym leczeniu łuszczycy.

3.1 Inhibitory IL-17

Inhibitory IL-17 zajmują kluczową pozycję w leczeniu łuszczycy ze względu na szybki początek działania oraz wysoką skuteczność kliniczną. Cytokiny z rodziny IL-17, w szczególności IL-17A, stanowią końcowy efektor kaskady zapalnej, bezpośrednio stymulując proliferację keratynocytów, produkcję chemokin oraz nasilenie odpowiedzi zapalnej. Ich blokowanie prowadzi do szybkiego zahamowania stanu zapalnego i wyraźnej poprawy klinicznej. Secukinumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko IL-17A, był jednym z pierwszych leków tej klasy o potwierdzonej wysokiej skuteczności w umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej. Metaanalizy badań III fazy wykazały jego przewagę nad placebo i etanerceptem przy korzystnym profilu bezpieczeństwa [9], a dane długoterminowe potwierdzają utrzymanie skuteczności do 5 lat [10]. Leczenie prowadzi również do normalizacji ekspresji genów zapalnych i markerów aktywacji keratynocytów, choć u części pacjentów utrzymują się resztkowe zmiany transkryptomyczne [4,8]. Blokada IL-17 wykazuje wysoką skuteczność także w trudnych postaciach choroby. Secukinumab może być skuteczniejszy niż guselkumab u pacjentów opornych na ustekinumab, co sugeruje częściową niezależność zapalenia od IL-23 [11]. Ixekizumab potwierdził skuteczność w leczeniu zmian w lokalizacjach trudnych, takich jak skóra głowy, twarz, dłonie, stopy czy paznokcie [12]. Rozwój tej klasy leków obejmuje również strategię podwójnej blokady. Bimekizumab, hamujący IL-17A i IL-17F, wykazał bardzo wysoką skuteczność, osiągając wysokie odsetki odpowiedzi PASI 90 i PASI 100 oraz przewagę nad adalimumabem i secukinumabem w badaniach porównawczych, przy utrzymaniu efektu do 2-3 lat [13-15]. Profil bezpieczeństwa inhibitorów IL-17 jest korzystny. Nie wykazano zwiększonego ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych dla secukinumabu i ixekizumabu [16]. Najczęstsze działania niepożądane obejmują łagodne infekcje, np. infekcje górnych dróg oddechowych

oraz kandydozę śluzówkowo-skórną, która występuje częściej przy blokadzie IL-17, zwłaszcza w przypadku bimekizumabu, jednak rzadko prowadzi do odstawienia leczenia [13,15]. Podsumowując, inhibitory IL-17 należą do jednych z najskuteczniejszych terapii w leczeniu łuszczycy, łącząc szybki początek działania z wysokim odsetkiem głębokiej odpowiedzi klinicznej, skutecznością w trudnych fenotypach oraz istotnym wpływem na procesy molekularne.

3.2 Inhibitory IL-23

Inhibitory IL-23 stanowią jeden z kluczowych filarów terapii celowanej w łuszczycy, głównie ze względu na wysoką skuteczność długoterminową, dogodne schematy dawkowania oraz trwałe utrzymanie odpowiedzi klinicznej. Poprzez selektywne blokowanie podjednostki p19 IL-23 przerywają centralny szlak sygnałowy odpowiedzialny za aktywację komórek Th17, ograniczając produkcję cytokin prozapalnych i proliferację keratynocytów. W odróżnieniu od inhibitorów IL-17, blokada IL-23 wiąże się zazwyczaj z wolniejszym początkiem działania, ale większą trwałością kontroli choroby. Guselkumab jest jednym z najlepiej scharakteryzowanych przedstawicieli tej klasy. Oprócz poprawy klinicznej wykazano jego wpływ na przywrócenie homeostazy skóry, w tym normalizację profilu ceramidów i funkcji bariery naskórkowej, co koreluje z redukcją nasilenia choroby [5]. Długoterminowe dane potwierdzają utrzymującą się skuteczność do 100 tygodni zarówno jako terapii pierwszej linii, jak i po zmianie leczenia [17]. W badaniu GUIDE wykazano ponadto możliwość wydłużenia odstępów między dawkami u pacjentów z pełną odpowiedzią bez utraty skuteczności [18]. Risankizumab również wykazuje wysoką skuteczność, przewyższając apremilast i metotreksat pod względem odsetka odpowiedzi PASI 90 i sPGA (static Physician's Global Assessment- skala wizualnej oceny zmian przez lekarza)- 0/1, przy jednoczesnym utrzymaniu efektu terapeutycznego w czasie [19,20]. Dane długoterminowe wskazują na utrzymanie wysokich wskaźników odpowiedzi nawet do 256 tygodni, wraz z trwałą poprawą jakości życia i korzystnym profilem bezpieczeństwa [21,22]. Analizy porównawcze wskazują na komplementarne profile działania inhibitorów IL-23 i IL-17. Blokada IL-17 prowadzi do szybszej normalizacji molekularnej we wczesnej fazie leczenia, natomiast inhibitory IL-23 zapewniają bardziej stabilną i długotrwałą kontrolę choroby [6]. Różnice te mają istotne znaczenie kliniczne i wpływają na dobór terapii w zależności od charakterystyki pacjenta. Najnowsze badania potwierdzają również skuteczność inhibitorów IL-23 w różnych populacjach i fenotypach klinicznych. W badaniu VISIBLE guselkumab wykazał wysoką skuteczność również u pacjentów o ciemniejszym fototypie

skóry [23], a w łuszczycy skóry głowy również obserwowano znaczną i utrzymującą się poprawę kliniczną [24]. Inhibitory IL-23 należą do bardzo ważnych osiągnięć w leczeniu ogólnoustrojowym łuszczycy, łącząc wysoką skuteczność z trwałą kontrolą choroby, korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz możliwością optymalizacji terapii poprzez wydłużanie odstępów między dawkami.

3.3 Inhibitory TYK2 i inne terapie celowane

W ostatnich latach rośnie zainteresowanie doustnymi terapiami celowanymi, które mogą stanowić uzupełnienie, a w niektórych przypadkach alternatywę dla leków biologicznych w leczeniu łuszczycy. Szczególne znaczenie mają inhibitory kinazy tyrozynowej 2 (TYK2), które selektywnie modulują wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe cytokin zaangażowanych w patogenezę choroby, w tym IL-23, IL-12 oraz interferonów typu I. Deukrawacytynib, selektywny allosteryczny inhibitor TYK2, wykazał wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa w badaniach III fazy. W porównaniu z placebo i apremilastem istotnie zwiększał odsetek odpowiedzi klinicznych, w tym PASI 75 oraz sPGA 0/1 w 16. tygodniu leczenia [25]. Skuteczność utrzymywała się w badaniach przedłużających, przy jednoczesnym braku nowych sygnałów bezpieczeństwa oraz stabilnej poprawie jakości życia [26,27]. Profil bezpieczeństwa obejmuje niską częstość poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zakażeń, zdarzeń sercowo-naczyniowych i nowotworów. Równolegle rozwijane są inne doustne terapie celowane. Iktrokinra, peptyd skierowany przeciwko receptorowi IL-23, wykazał w badaniach III fazy wyższą skuteczność niż placebo i deukrawacytynib, osiągając wyższe odsetki odpowiedzi PASI 90 oraz korzystne wyniki w globalnej ocenie klinicznej, przy profilu bezpieczeństwa zbliżonym do placebo [28]. Badane są również małowcząsteczkowe inhibitory szlaku IL-17 jako doustne alternatywy dla przeciwciał monoklonalnych; w badaniu fazy 1 lek DC-806 wykazał dobrą tolerancję i wstępną skuteczność [7]. Inhibitory małowcząsteczkowe, w tym inhibitory TYK2, stanowią obiecującą i wygodną opcję terapeutyczną, szczególnie dla pacjentów preferujących leczenie doustne lub niekwalifikujących się do terapii biologicznej. Należy jednak podkreślić, że najwyższą skuteczność kliniczną nadal wykazują inhibitory IL-17 i IL-23, co podkreśla potrzebę dalszych badań bezpośrednio porównujących nowe terapie doustne z lekami biologicznymi pod względem skuteczności, bezpieczeństwa i długoterminowej kontroli choroby [2].

4. Skuteczność kliniczna i porównanie terapii

Aktualne dane wskazują, że terapie biologiczne ukierunkowane na IL-17 i IL-23 osiągają najwyższą skuteczność kliniczną w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, szczególnie w odniesieniu do odpowiedzi PASI 90 i PASI 100. W analizach porównawczych przewyższają one zarówno konwencjonalne leki ogólnoustrojowe, jak i większość terapii doustnych [1-3]. Wśród najskuteczniejszych leków konsekwentnie wymienia się bimekizumab, ixekizumab i risankizumab, guselkumab i secukinumab również wykazują wysoką skuteczność i korzystne wyniki długoterminowe [1]. Blokada IL-17 wiąże się z szybkim początkiem odpowiedzi klinicznej i molekularnej, natomiast inhibitory IL-23 zapewniają bardziej trwałą kontrolę choroby. W badaniach transkryptomicznych wykazano szybszą normalizację molekularną przy blokadzie IL-17 w porównaniu z guselkumabem we wczesnej fazie leczenia [6]. Jednocześnie guselkumab i risankizumab charakteryzują się wysoką trwałością odpowiedzi, również w długoterminowej obserwacji oraz w strategiach deeskalacji terapii [17,18,21,22]. W obrębie inhibitorów IL-17 szczególnie wysoką skuteczność wykazuje bimekizumab, który osiąga wysokie odsetki odpowiedzi PASI 90 i PASI 100 oraz przewyższa adalimumab i secukinumab w badaniach porównawczych [13,14]. Secukinumab i ixekizumab również wykazują trwałą skuteczność, w tym w trudnych lokalizacjach choroby [4,8-10,12].

a fully humanized monoclonal antibody against IL-17A, was approved for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in the USA and European Union in 2015.

Objectives: Secukinumab, a fully humanized monoclonal antibody against IL-17A, was approved for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in the USA and European Union in 2015. The aim of this study was to systematically evaluate the efficacy and safety of secukinumab for the treatment of moderate and severe plaque psoriasis and provide an evidence-based reference for clinical practice.

Methods: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, and Clinical Trials databases were searched. Pivotal phase III clinical trials were analysed. RevMan was used for the statistical analysis of the data.

Results: Seven pivotal phase III clinical trials were analysed. All trials evaluated secukinumab in moderate-to-severe plaque psoriasis and had two common primary end points: the proportion of respondents to the Psoriasis Area and Severity Index (PASI

Wśród inhibitorów IL-23 risankizumab wykazuje przewagę nad apremilastem i metotreksatem, osiągając wysokie odsetki odpowiedzi i utrzymując efekt terapeutyczny w czasie [19-22]. Guselkumab prezentuje podobnie wysoką skuteczność, w tym w zakresie

przywracania funkcji bariery naskórkowej oraz kontroli choroby w różnych fenotypach klinicznych [5,17,23,24]. Terapie doustne, w tym inhibitory TYK2, mają istotne znaczenie kliniczne, jednak ich skuteczność pozostaje niższa w porównaniu z najbardziej efektywnymi lekami biologicznymi. Deukrawacytynib przewyższa placebo i apremilast, lecz w metaanalizach plasuje się poniżej inhibitorów IL-17 i IL-23 pod względem uzyskiwania głębokiej odpowiedzi klinicznej [1,25-27,29]. Nowe cząsteczki doustne mogą częściowo zmniejszyć tę różnicę, co sugerują wyniki badań nad ikotrokiną [28]. Dane z praktyki klinicznej potwierdzają wysoką trwałość leczenia biologicznego, szczególnie w przypadku inhibitorów IL-23, dla których obserwuje się najwyższe wskaźniki utrzymania terapii [30]. Jednocześnie planowe odstawienie leczenia anty-IL wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem nawrotu choroby bez redukcji częstości zdarzeń niepożądanych, co przemawia za strategią ciągłego leczenia podtrzymującego [31]. Najważniejsze różnice kliniczne między inhibitorami IL-17 i IL-23 przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Porównanie wybranych cech klinicznych inhibitorów IL-17 i IL-23 w leczeniu łuszczycy [opracowanie własne]

5. Bezpieczeństwo i długoterminowe stosowanie

Terapie biologiczne ukierunkowane na IL-17 i IL-23 wykazują korzystny profil bezpieczeństwa, charakteryzujący się niskim odsetkiem poważnych zdarzeń niepożądanych (serious adverse events- SAE) oraz dobrą tolerancją długoterminową. Nie obserwowano spójnego wzrostu częstości SAE w porównaniu z placebo, choć pewność dowodów dotyczących rzadkich zdarzeń pozostaje ograniczona [1,3]. Dane z badań przedłużających wskazują na utrzymanie stabilnego profilu bezpieczeństwa przez kilka lat. Bimekizumab, sekukinumab i risankizumab zachowują korzystny profil bezpieczeństwa do 2-5 lat [10,13,22]. Podobnie deukrawacytynib wykazuje

stabilne bezpieczeństwo stosowania do 3–4 lat, przy niskiej częstości ciężkich zakażeń, zdarzeń sercowo-naczyniowych i nowotworów [26,27]. Najczęstsze działania niepożądane obejmują łagodne infekcje, głównie górnych dróg oddechowych i zapalenie nosogardła. W przypadku inhibitorów IL-17 charakterystyczne są śluzówkowo-skórne infekcje *Candida*, które zazwyczaj mają łagodny przebieg i rzadko kiedy prowadzą do przerwania terapii [13,32]. Aktualne dane nie wskazują również na zwiększone ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych dla inhibitorów IL-17 [16]. Z perspektywy leczenia długoterminowego kluczowe znaczenie ma kontynuacja terapii. Odstawienie leczenia anty-IL wiąże się z wyraźnie wyższym ryzykiem nawrotu choroby bez redukcji częstości zdarzeń niepożądanych, co przemawia za strategią leczenia podtrzymującego [31]. Jednocześnie u wybranych pacjentów możliwe jest wydłużenie odstępów między dawkami lub czasowa deeskalacja leczenia, szczególnie w przypadku inhibitorów IL-23 [17,18]. Dane z praktyki klinicznej potwierdzają wysoką trwałość terapii oraz korzystny profil bezpieczeństwa, przy czym najwyższe wskaźniki utrzymania leczenia obserwuje się dla inhibitorów IL-23, zwłaszcza guselkumabu i risankizumabu [30].

Tabela 1. Porównanie głównych terapii celowanych w łuszczycy

Klasa	Leki	Cel	Początek działania	Skuteczność	Najważniejsze cechy
Inhibitory IL-17	secukinumab, ixekizumab, bimekizumab	IL-17A; IL-17A i IL-17F	Szybki	Bardzo wysoka	Szybka poprawa; skuteczne w trudnych lokalizacjach; możliwa kandydoza
Inhibitory IL-23	guselkumab, risankizumab	Podjednostka p19 IL-23	Wolniejszy	Bardzo wysoka	Najlepsza trwałość efektu; możliwość wydłużania odstępów
Inhibitory TYK2	deukrawacetynyb	TYK2	Umiarkowany	Umiarkowana do wysokiej	Terapia doustna; niższa skuteczność niż biologiczne
Nowe terapie doustne	Ikotrokinra, DC-806	IL-23R, IL-17	W trakcie ocen	Obiecująca	Potencjalna alternatywa doustna, wymaga dalszych badań

6. Dyskusja

Przedstawione dane potwierdzają, że inhibitory IL-17 i IL-23 należą obecnie do najskuteczniejszych metod leczenia umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy, osiągając wysokie odsetki odpowiedzi klinicznej i wyraźnie przewyższając wiele starszych terapii

ogólnoustrojowych oraz część leków doustnych [1–3]. Wskazuje to na utrwaloną pozycję terapii ukierunkowanych na oś IL-23/Th17 jako podstawy nowoczesnego leczenia łuszczycy. Dostępne badania pokazują jednak, że obie klasy leków różnią się profilem działania. Inhibitory IL-17 wiążą się z szybszym początkiem odpowiedzi klinicznej i molekularnej [4,6], natomiast inhibitory IL-23 zapewniają bardziej trwałą kontrolę choroby i wysoką skuteczność w obserwacji długoterminowej [17,18,21,22]. Różnice te mają istotne znaczenie praktyczne, ponieważ sugerują, że wybór terapii powinien uwzględniać nie tylko samą skuteczność, ale również oczekiwane tempo poprawy i plan leczenia długoterminowego. Jednocześnie rozwój nowych terapii doustnych, w tym inhibitorów TYK2, wskazuje na dalsze poszerzanie możliwości terapeutycznych, choć ich miejsce względem najlepiej działających leków biologicznych wymaga jeszcze dokładniejszego określenia [2,25–28]. Nadal ograniczona pozostaje także liczba bezpośrednich badań porównawczych, dlatego dalsze prace powinny koncentrować się na optymalnym doborze i sekwencjonowaniu terapii u różnych grup pacjentów [2,3].

7. Podsumowanie

Postęp w zrozumieniu immunopatogenezy łuszczycy doprowadził do istotnej zmiany strategii terapeutycznych, przesuując ciężar leczenia z terapii niespecyficznych na leczenie celowane. Szczególną rolę odgrywają inhibitory IL-17 i IL-23, które umożliwiają uzyskanie dobrych odpowiedzi klinicznej oraz skuteczną kontrolę choroby w długim okresie. Różnice w mechanizmie działania tych leków przekładają się na ich profil kliniczny, co ma istotne znaczenie przy wyborze terapii w zależności od potrzeb pacjenta. Jednocześnie rozwój nowych terapii celowanych, w tym inhibitorów TYK2, wskazuje na dalszą ewolucję leczenia łuszczycy, choć ich rola względem terapii biologicznych wymaga dalszych badań. Nowoczesne leczenie łuszczycy coraz wyraźniej zmierza w kierunku podejścia spersonalizowanego, uwzględniającego zarówno charakterystykę choroby, jak i indywidualne potrzeby pacjenta.

Referencje

- [1] Sbidian E, Chaimani A, Guelimi R, Tai CC, Beytout Q, Choudhary C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025 Aug;2025(8). doi:10.1002/14651858.CD011535.pub7
- [2] Azimi SI, Jafarzadeh A, Goodarzi A. Systematic review of comparative studies on emerging psoriasis treatments: comparing biologics with biologics, small molecule

- inhibitors with small molecule inhibitors, and biologics with small molecule inhibitors. *Inflammopharmacology*. 2025 May;33(5):2377–407. doi:10.1007/s10787-025-01758-2
- [3] Sbidian E, Chaimani A, Guelimi R, Garcia-Doval I, Hua C, Hughes C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jul;2023(7). doi:10.1002/14651858.CD011535.pub6
 - [4] Tomalin LE, Kolbinger F, Suprun M, Wharton KA, Hartmann N, Peters T, et al. Deep resolution of clinical, cellular and transcriptomic inflammatory markers of psoriasis over 52 weeks of interleukin-17A inhibition by secukinumab. *Clin Exp Dermatol*. 2024 Jul;49(8):801–9. doi:10.1093/ced/llae006
 - [5] Rousel J, Mergen C, Bergmans ME, Bruijninx LJ, de Kam ML, Klarenbeek NB, et al. Guselkumab treatment normalizes the stratum corneum ceramide profile and alleviates barrier dysfunction in psoriasis: results of a randomized controlled trial. *J Lipid Res*. 2024 Aug;65(8):100591–100591. doi:10.1016/j.jlr.2024.100591
 - [6] Garcet S, Tsoi LC, Hur H, Blauvelt A, Papp KA, Konicek B, et al. Comparative Molecular Analysis of IL-17A and IL-23 Pathway Inhibition in Moderate-to-Severe Psoriasis: 4-Week Results from IXORA-R. *J Invest Dermatol*. 2026 Mar;146(3):669–677.e6. doi:10.1016/j.jid.2025.06.1598
 - [7] Warren RB, Hunter HJA, Papp KA, Gordon KB, Tang MT, Enejosa JV, et al. Clinical proof of concept for small molecule mediated inhibition of IL-17 in psoriasis. *PLOS One*. 2026 Jan;21(1):e0341049–e0341049. doi:10.1371/journal.pone.0341049
 - [8] Blauvelt A, Pariser DM, Tying S, Bagel J, Alexis AF, Soung J, et al. Psoriasis improvements and inflammatory biomarker normalization with secukinumab: the randomized ObePso-S study. *J Dermatol Sci*. 2023 Jan;109(1):12–21. doi:10.1016/j.jdermsci.2023.01.003
 - [9] Zhou Y, Zhang K, Ma X, Xie Z. Efficacy and Safety of Secukinumab for the Treatment of Psoriasis: A Meta-Analysis of Pivotal Phase III Trials. *Dermatology*. 2024;240(2):271–81. doi:10.1159/000534703
 - [10] Langley RG, Sofen H, Dei-Cas I, Reich K, Sigurgeirsson B, Warren RB, et al. Secukinumab long-term efficacy and safety in psoriasis through to year 5 of treatment: results of a randomized extension of the phase III ERASURE and FIXTURE trials. *Br J Dermatol*. 2023 Feb;188(2):198–207. doi:10.1093/bjd/ljac040
 - [11] Krueger J, Langley RG, Nigen S, Kasperek T, Di Comite G, Ortmann C, et al. Secukinumab versus guselkumab in the complete resolution of ustekinumab-resistant psoriatic plaques: The ARROW study. *Exp Dermatol*. 2023 Oct;32(10):1834–47. doi:10.1111/exd.14828
 - [12] Gottlieb AB, Armstrong A, Blauvelt A, Griffiths CEM, Pinter A, Gooderham M, et al. Benefits Over Five Years of Ixekizumab Treatment in Patients With Psoriasis Involving Challenging Body Areas. *J Drugs Dermatol*. 2024 Aug;23(8):619–25. doi:10.36849/JDD.8160

- [13] Thaçi D, Vender R, de Rie MA, Conrad C, Pariser DM, Strober B, et al. Safety and efficacy of bimekizumab through 2 years in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: longer-term results from the BE SURE randomized controlled trial and the open-label extension from the BE BRIGHT trial. *Br J Dermatol*. 2023 Jan;188(1):22–31. doi:10.1093/bjd/ljac021
- [14] Strober B, Paul C, Blauvelt A, Thaçi D, Puig L, Lebwohl M, et al. Bimekizumab efficacy and safety in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Two-year interim results from the open-label extension of the randomized BE RADIANT phase 3b trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Sep;89(3):486–95. doi:10.1016/j.jaad.2023.04.063
- [15] Warren RB, Lebwohl M, Thaçi D, Gooderham M, Pinter A, Paul C, et al. Bimekizumab efficacy and safety through 3 years in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: long-term results from the BE RADIANT phase IIIb trial open-label extension period. *Br J Dermatol*. 2025 Jun;193(1):44–55. doi:10.1093/bjd/ljaf032
- [16] Zhang Y, Yang Z, Gong J, Shi D. Effects of secukinumab and ixekizumab on major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med*. 2024 Mar;11. doi:10.3389/fmed.2024.1353893
- [17] Thaçi D, Pinter A, Sebastian M, Termeer C, Sticherling M, Gerdes S, et al. Guselkumab demonstrates long-term efficacy and maintenance of treatment response postwithdrawal in systemic treatment-naïve patients and nonresponders to fumaric acid esters: results from parts II and III of a randomized active-comparator-controlled phase IIIb trial (POLARIS). *Br J Dermatol*. 2024 Jun;191(1):36–48. doi:10.1093/bjd/ljad523
- [18] Eyerich K, Asadullah K, Pinter A, Weisenseel P, Reich K, Paul C, et al. Noninferiority of 16-Week vs 8-Week Guselkumab Dosing in Super Responders for Maintaining Control of Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2024 Sep;160(9):953–953. doi:10.1001/jamadermatol.2024.2463
- [19] Stein Gold LF, Bagel J, Tying SK, Hong HC ho, Pavlovsky L, Vender R, et al. Comparison of risankizumab and apremilast for the treatment of adults with moderate plaque psoriasis eligible for systemic therapy: results from a randomized, open-label, assessor-blinded phase IV study (IMMpulse). *Br J Dermatol*. 2023 Oct;189(5):540–52. doi:10.1093/bjd/ljad252
- [20] Cestari TF, Souza C da S, Azulay-Abulafia L, Romiti R, Carvalho AVE, Silva de Castro CC, et al. Efficacy and safety of risankizumab versus methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from IMMbrace, a randomized, double-blind, phase 3 study with an open-label extension period in Brazil. *An Bras Dermatol*. 2025 Mar;100(2):260–71. doi:10.1016/j.abd.2024.08.002
- [21] Strober B, Bachelez H, Crowley J, Elewski BE, Gooderham M, Menter A, et al. Efficacy of long-term risankizumab treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: Subgroup analyses by baseline characteristics and psoriatic disease manifestations through 256 weeks (LIMMitless trial). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024 May;38(5):864–72. doi:10.1111/jdv.19748

- [22] Papp KA, Blauvelt A, Puig L, Ohtsuki M, Beissert S, Gooderham M, et al. Long-term safety and efficacy of risankizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Interim analysis of the LIMMitless open-label extension trial up to 5 years of follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Dec;89(6):1149–58. doi:10.1016/j.jaad.2023.07.1024
- [23] Alexis A, McMichael A, Soung J, Choi O, Alkousakis T, Alonso-Llamazares J, et al. Guselkumab for Moderate to Severe Psoriasis Across All Skin Tones. *JAMA Dermatol*. 2025 Sep;161(9):901–901. doi:10.1001/jamadermatol.2025.1836
- [24] McMichael A, Shahriari M, Stein Gold L, Alkousakis T, Choi O, Bhutani T, et al. Guselkumab for Moderate to Severe Scalp Psoriasis Across All Skin Tones. *JAMA Dermatol*. 2025 Sep;161(9):912–912. doi:10.1001/jamadermatol.2025.1849
- [25] Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, Gordon KB, Foley P, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Jan;88(1):40–51. doi:10.1016/j.jaad.2022.08.061
- [26] Armstrong AW, Lebwohl M, Warren RB, Sofen H, Morita A, Paul C, et al. Deucravacitinib in plaque psoriasis: Four-year safety and efficacy results from the Phase 3 POETIK PSO -1, PSO -2 and long-term extension trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025 Jul;39(7):1336–51. doi:10.1111/jdv.20553
- [27] Strober B, Blauvelt A, Warren RB, Papp KA, Armstrong AW, Gordon KB, et al. Deucravacitinib in moderate-to-severe plaque psoriasis: Pooled safety and tolerability over 52 weeks from two phase 3 trials (POETIK PSO -1 and PSO -2). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024 Aug;38(8):1543–54. doi:10.1111/jdv.19925
- [28] Gold LS, Armstrong AW, Bissonnette R, Magnolo N, Vender RB, Sebastian M, et al. Once-daily oral icotrokinra versus placebo and once-daily oral deucravacitinib in participants with moderate-to-severe plaque psoriasis (ICONIC-ADVANCE 1 & 2): two phase 3, randomised, placebo-controlled and active-comparator-controlled trials. *The Lancet*. 2025 Sep;406(10510):1363–74. doi:10.1016/S0140-6736(25)01576-4
- [29] Lebwohl M, Warren RB, Sofen H, Imafuku S, Paul C, Szepietowski JC, et al. Deucravacitinib in plaque psoriasis: 2-year safety and efficacy results from the phase III POETIK trials. *Br J Dermatol*. 2024 Apr;190(5):668–79. doi:10.1093/bjd/ljae014
- [30] Thomas SE, Barenbrug L, Hannink G, Seyger MMB, de Jong EMGJ, van den Reek JMPA. Drug Survival of IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2024 May;84(5):565–78. doi:10.1007/s40265-024-02028-1
- [31] de Sena RR, de C Mesquita K, Barroso LF, Canabrava PBE, Zanghelini F, Gomes CM. Comparison of the Effects and Safety of Planned Limited-Time Withdrawal Versus Continuous Maintenance of Interleukin Inhibitors in Patients with Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther*. 2026 Mar. doi:10.1007/s13555-026-01709-x

- [32] Gordon KB, Langley RG, Warren RB, Okubo Y, Rosmarin D, Lebwohl M, et al. Bimekizumab safety in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled data from up to 3 years of treatment in randomized phase III trials. *Br J Dermatol*. 2024 Mar;190(4):477–85. doi:10.1093/bjd/ljad429

OD ŁOJU DO PIANY – ROFLUMILAST JAKO NOWA ERA TERAPII ŁOJOTOKOWEGO ZAPALENIA SKÓRY

Daria Gliwa¹, Oskar Zieliński²

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

2. Koło Naukowe Matematyków Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych, Uniwersytet Śląski w Katowicach

Abstrakt: Roflumilast w pianie 0,3%, zatwierdzony przez Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) w grudniu 2023 roku, stanowi pierwszy miejscowy inhibitor fosfodiesterazy 4 (*phosphodiesterase 4*, PDE4) zarejestrowany w leczeniu łojotokowego zapalenia skóry (ŁZS; łac. *dermatitis seborrhoica*, ang. *seborrheic dermatitis*) od ponad dwóch dekad. ŁZS jest przewlekłą, nawrotową dermatozą zapalną o wieloczynnikowej patogenezie, w której kluczową rolę odgrywają kolonizacja przez *Malassezia* spp., dysregulacja odpowiedzi immunologicznej z dominacją szlaków Th17/Th22 oraz dysfunkcja bariery naskórkowej. Dotychczasowe leczenie miejscowe, oparte na lekach przeciwgrzybiczych, glikokortykosteroidach oraz inhibitorach kalcyneuryny, cechuje się ograniczeniami skuteczności długoterminowej, ryzykiem działań niepożądanych steroidów miejscowych oraz brakiem bezpośredniej modulacji osi PDE4/cAMP kluczowej dla kaskady zapalnej ŁZS. Celem niniejszej pracy jest kompleksowa analiza roflumilastu jako nowej opcji terapeutycznej w ŁZS, z uwzględnieniem profilu farmakologicznego, dowodów ze wszystkich trzech kluczowych badań klinicznych (faza 2a, rejestracyjne badanie fazy 3 STRATUM oraz otwarte badanie kontynuacyjne do 52 tygodni), a także miejsca leku w aktualnym algorytmie terapeutycznym. Roflumilast wykazuje najwyższą siłę działania wśród dermatologicznych inhibitorów PDE4, a jego skuteczność w redukcji rumienia, złuszczenia i świądu utrzymuje się długoterminowo przy korzystnym profilu bezpieczeństwa, bez ryzyka typowych dla glikokortykosteroidów działań niepożądanych. W pracy omówiono także pozycjonowanie roflumilastu na tle pozostałych klas terapeutycznych, perspektywy zastosowania innych inhibitorów PDE4 – apremilastu i difamilastu – oraz uwarunkowania dostępności leku w Europie. Wnioski z analizy wskazują, że roflumilast w pianie

0,3% może istotnie poprawić jakość życia pacjentów z ŁZS, zwłaszcza w zmianach zlokalizowanych na owłosionej skórze głowy i twarzy, a dalsze badania porównawcze oraz sfinalizowanie procedur rejestracyjnych w Unii Europejskiej są niezbędne do pełnego ugruntowania jego pozycji w praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: inhibitory PDE4, innowacyjne leczenie, łojotokowe zapalenie skóry, roflumilast

Abstract: Roflumilast foam 0.3%, approved by the Food and Drug Administration (FDA) in December 2023, is the first topical phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor registered for the treatment of seborrheic dermatitis (SD) in over two decades. Seborrheic dermatitis is a chronic, relapsing inflammatory dermatosis with multifactorial pathogenesis, in which key roles are played by *Malassezia* spp. colonisation, immune dysregulation with dominance of Th17/Th22 pathways, and epidermal barrier dysfunction. Existing topical therapies, based on antifungal agents, corticosteroids, and calcineurin inhibitors, are limited by inadequate long-term efficacy, the risk of side effects associated with topical steroids, and the lack of direct modulation of the PDE4/cAMP axis central to the inflammatory cascade of SD. This work aims to provide a comprehensive analysis of roflumilast as a novel therapeutic option in SD, addressing the pharmacological profile, evidence from all three pivotal clinical trials (phase 2a, the pivotal phase 3 STRATUM trial, and an open-label extension up to 52 weeks), as well as the positioning of the drug within the current therapeutic algorithm. Roflumilast demonstrates the highest potency among dermatological PDE4 inhibitors, and its efficacy in reducing erythema, scaling, and pruritus is maintained long-term with a favourable safety profile, without the risks of adverse events typical of topical glucocorticoids. The work also discusses the positioning of roflumilast against other therapeutic classes, the prospects of applying other PDE4 inhibitors – apremilast and difamilast – and the factors determining the availability of the drug in Europe. The conclusions from the analysis indicate that roflumilast foam 0.3% may significantly improve the quality of life of patients with SD, particularly in lesions localised on the scalp and face, and further comparative studies and finalisation of registration procedures in the European Union are essential for fully establishing its position in clinical practice.

Keywords: PDE4 inhibitors, innovative treatment, seborrheic dermatitis, roflumilast

1. Wprowadzenie

Łojotokowe zapalenie skóry (ŁZS; łac. *dermatitis seborrhoica*, ang. *seborrheic dermatitis*) jest przewlekłą, nawrotową dermatozą zapalną, która klinicznie manifestuje się ogniskami rumieniowymi i blaszkami pokrytymi żółtawymi, tłustymi łuskami. Zmiany lokalizują się w obszarach bogatych w gruczoły łojowe. W patogenezie choroby kluczową rolę odgrywa współdziałanie nadmiernej produkcji sebum, kolonizacji przez grzyby z rodzaju *Malassezia* oraz dysregulacji odpowiedzi immunologicznej gospodarza [1-2]. Przebieg choroby cechuje się okresami zaostrzeń i remisji,

przy czym trzy szczyty zapadalności przypadają na okres niemowlęcy, okres dojrzewania oraz 4.-6. dekadę życia, co odzwierciedla zmieniającą się aktywność gruczołów łojowych w poszczególnych etapach życia [2].

1.1 Epidemiologia

Dane epidemiologiczne wskazują, że ŁZS jest jedną z najczęstszych dermatoz zapalnych na świecie. Metaanaliza Polaskey i wsp. (2024), obejmująca 121 badań i ponad 1,26 miliona osób, oszacowała globalną chorobowość ŁZS na 4,38% (95% CI: 3,58-5,17%), przy czym u dorosłych wskaźnik ten wyniósł 5,64%, a u dzieci – 3,70% [3]. Biorąc pod uwagę łupież (*pityriasis capitis*) jako łagodną postać ŁZS ograniczoną do skóry głowy, szacowana chorobowość sięga nawet 50% populacji ogólnej [2]. Analizy regionalne wykazały istotną zmienność geograficzną – najwyższą chorobowość odnotowano w Republice Południowej Afryki (8,82%), a najniższą w Indiach (2,62%) [3].

Dane z badania Globalnego Obciążenia Chorobami (ang. *Global Burden of Disease*, GBD) z 2021 roku potwierdziły, że nowe zachorowania na ŁZS objęły ponad 135 milionów osób na świecie. Stanowiło to wzrost o 53% w porównaniu z rokiem 1990, mimo że współczynnik zapadalności standaryzowany względem wieku (ang. *age-standardized incidence rate*, ASIR) pozostawał w tym okresie względnie stabilny. Stwierdzono również wyraźną odwrotną korelację pomiędzy zapadalnością a poziomem rozwoju społeczno-ekonomicznego – regiony o niskim wskaźniku rozwoju społeczno-demograficznego (ang. *Socio-Demographic Index*, SDI) ponosiły nieproporcjonalnie większe obciążenie chorobą [4].

ŁZS występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, co wiąże się z wpływem androgenów na aktywność gruczołów łojowych [1-2]. Jednocześnie wielośrodkowe badanie ankietowe Grimalt i wsp. (2025) przeprowadzone w 20 krajach na próbie ponad 50 000 osób, nie wykazało istotnej różnicy w częstości występowania ŁZS skóry głowy między płciami na poziomie globalnym, przy ogólnym wskaźniku 3,3% ($p = 0,13$) [5]. Do uznanych czynników ryzyka należą ponadto stany immunosupresji – choć niektóre wcześniejsze szacunki wskazywały na częstość występowania ŁZS rzędu 1-3% w populacji immunokompetentnej, u pacjentów z niedoborami odporności odsetek ten sięga nawet 83% - a także choroby neurologiczne (np. choroba Parkinsona), zespół metaboliczny oraz niedobór witaminy D [1-2] (Tabela 1).

OD ŁOJU DO PIANY – ROFLUMILAST JAKO NOWA ERA TERAPII ŁOJOTOKOWEGO ZAPALENIA SKÓRY

Tabela 1. Podsumowanie kluczowych danych dotyczących epidemiologicznych i dotyczących jakości życia w ŁZS – opracowanie własne na podstawie [3-8]

Badanie	Typ badania	Próba (n)	Chorobowość /zapadalność	Kluczowe obserwacje
GLOBALNA EPIDEMIOLOGIA I TRENDY				
Polaskey i wsp. (2024) [3]	Przegląd systematyczny i metaanaliza (121 badań)	1 260 163	4,38% (globalnie); 5,64% (dorośli); 3,70% (dzieci)	Najwyższa: Republika Południowej Afryki (8,82%), najniższa: Indie (2,62%). Wysoka heterogeniczność ($I^2 = 99,94\%$)
Hao i wsp. (2025) [4]	Analiza danych GBD 1990-2021	135 710 441 (nowe przypadki, 2021)	ASIR 1 704/100 000	Wzrost liczby nowych zachorowań o 53% względem roku 1990; ASIR stabilny. Odwrotna korelacja z wskaźnikiem SDI
SPECYFIKA POPULACYJNA I REGIONALNA				
Grimalt i wsp. (2025) [5]	Badanie ankietowe (20 krajów)	50 552	3,3% (ŁZS skóry głowy); brak różnic płciowych ($p = 0,13$)	Najwyższa: Azja Wschodnia (3,8%), najniższa Ameryka Północna (1,2%)
Elgash i wsp. (2019) [6]	Przegląd narracyjny	-	3-12% (populacja ogólna); 1-3% (immunokompetentni); do 83% (z immunosupresją)	Hipopigmentacja i postać płatkowata u pacjentów z ciemniejszą karnacją; potrzeba adaptacji leczenia
WPŁYW NA JAKOŚĆ ŻYCIA I ASPEKTY PSYCHOSPOŁECZNE				
Szepietowski i wsp. (2009) [7]	Badanie populacyjne (Polska)	3 000	-	Średnie DLQI: $6,92 \pm 5,34$ pkt. Kobiety, osoby młodsze i lepiej wykształcone – wyższe upośledzenie QoL
Zeidler i wsp. (2024) [8]	Wieloośrodkowe przekrojowe (ESDaP II, 17 krajów)	3 399	-	Najwyższe korelacje świądu ze stygmatyzacją ($r = 0,317$), lękiem ($r = 0,356$) i depresją ($r = 0,400$)

DLQI – wskaźnik jakości życia w dermatologii (ang. *Dermatology Life Quality Index*); QoL – jakość **życia** (ang. *Quality of Life*)

1.2 Obraz kliniczny

Typowy obraz kliniczny ŁZS u dorosłych obejmuje cienkie blaszki i plamy rumieniowe pokryte żółtawymi, tłustymi łuskami, lokalizujące się symetrycznie w okolicach łojotokowych: na owłosionej skórze głowy, w obrębie brwi, gładziny (glabelli), fałdów nosowo-wargowych, małżowin usznych i przewodów słuchowych zewnętrznych, a także w okolicy przedmostkowej i fałdach skóry (pachwinowych, pachowych, podpiersiowych) [1-2] (Rycina 1).



Rycina 1. Łojotokowe zapalenie skóry – rumień i złuszczenie w okolicy gładziny i brwi. Image sourced from DermNet [9]. Licencja CC-BY-NC-ND 4.0.

Łupież, manifestujący się rozszanym, otrębiastym złuszczeniem bez istotnego komponentu zapalnego, stanowi najłagodniejszą postać ŁZS [2]. Świąd towarzyszy ŁZS u ponad 70% pacjentów i stanowi jeden z głównych czynników obniżających jakość życia [2, 8].

Obraz kliniczny ŁZS może się istotnie różnić w zależności od fenotypu skóry. U pacjentów z ciemniejszą karnacją zmiany mogą przybierać postać plam hipopigmentacyjnych w typowych lokalizacjach, z mniej zaznaczonym rumieniem, a niekiedy z łukowatymi lub płatkowatymi blaszkami w okolicy linii owłosienia – określanymi jako postać płatkowata ŁZS (ang. *petaloid seborrheic dermatitis*) [6]. U niemowląt ŁZS najczęściej objawia się jako tzw. ciemieniucha (ang. *cradle cap*) – w postaci żółtawych łusek na skórze głowy, które z reguły ustępują samoistnie w ciągu kilku miesięcy [2].

1.3 Wpływ na jakość życia

Choć ŁZS nie zagraża bezpośrednio życiu, jego przewlekły charakter oraz lokalizacja zmian na odsłoniętych częściach ciała – przede wszystkim na twarzy i owłosionej skórze głowy – prowadzą do znacznego obniżenia QoL. W dużym polskim badaniu populacyjnym, obejmującym 3000 pacjentów, Szepietowski i wsp. (2009) wykazali, że średni wynik w kwestionariuszu DLQI wyniósł $6,92 \pm 5,34$ pkt, co odpowiada umiarkowanemu upośledzeniu jakości życia. Dla porównania, w badaniach tych samych autorów prowadzonych w polskiej populacji średni wskaźnik DLQI u pacjentów z łuszczycą wyniósł 11,7 pkt, a u chorych na atopowe zapalenie skóry – 11,9 pkt. Choć wartości te są wyższe, obciążenie chorobą w ŁZS pozostaje klinicznie istotne, szczególnie u pacjentów z postacią zapalną (średni DLQI: 7,73 pkt), i jest porównywalne z innymi przewlekłymi dermatozami, takimi jak grzybica paznokci (DLQI: 7,2 pkt) [7].

Kobiety, osoby młodsze oraz pacjenci z wyższym wykształceniem byli istotnie bardziej dotknięci chorobą, co autorzy tłumaczyli większą aktywnością społeczną i potrzebą ekspozycji w tych grupach [7].

Wieloośrodkowe europejskie badanie ESDaP II (Zeidler i wsp. 2024) z udziałem 3399 pacjentów z dermatozami świadowymi wykazało, że w grupie chorych na ŁZS występują najwyższe korelacje pomiędzy nasileniem świądu a poczuciem stygmatyzacji ($r = 0,317$), lękiem ($r = 0,356$) i depresją ($r = 0,400$) – wyższe niż w wielu innych dermatozach zapalnych objętych badaniem (Tabela 1) [8]. Wyniki te dowodzą, że ŁZS – mimo pozornie łagodnego przebiegu klinicznego – generuje istotne obciążenie psychospołeczne, obejmujące obniżenie samooceny, dyskomfort w relacjach międzyludzkich i zaburzenia nastroju. Dodatkowo osoby z wyższym fototypem skóry mogą doświadczać hipopigmentacji towarzyszącej ŁZS, co stanowi kolejne źródło stresu psychospołecznego i jest zagadnieniem niedostatecznie reprezentowanym w dotychczasowych badaniach [1, 6].

Powyższe dane ukazują, że ŁZS – pomimo powszechnego postrzegania go jako choroby łagodnej – wiąże się z istotnym obciążeniem klinicznym i psychologicznym. Ograniczenia dotychczasowych metod leczenia miejscowego, omówione szczegółowo w rozdziale 3, stały się przesłanką do badań nad zastosowaniem w ŁZS roflumilastu w pianie 0,3% - pierwszego miejscowego inhibitora fosfodiesterazy 4 (ang. *phosphodiesterase 4*, PDE4) zarejestrowanego w tym wskazaniu [1-2] – który stanowi przedmiot niniejszego opracowania. Ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz miejsca roflumilastu w algorytmie leczenia ŁZS wymaga uprzedniego zrozumienia złożonego patomechanizmu choroby, w tym roli szlaku PDE4 jako kluczowego regulatora kaskady zapalnej [2].

2. Patomechanizm ŁZS

Patogeneza ŁZS jest wieloczynnikowa i obejmuje cztery ściśle powiązane elementy: kolonizację przez *Malassezia* spp. i związany z nią metabolizm lipidów łojowych, dysregulację odpowiedzi immunologicznej z dominacją szlaków Th17/Th22, dysbiozę mikrobiomu skóry oraz dysfunkcję bariery naskórkowej. Podwyższona aktywność fosfodiesterazy 4 (PDE4) w skórze objętej zapaleniem stanowi wspólny, nadrzędny mechanizm łączący zaburzenia immunologiczne, dysfunkcję bariery oraz, pośrednio, dysbiozę mikrobiomu, i uzasadnia wybór PDE4 jako celu terapeutycznego [10].

2.1 Rola *Malassezia* spp.

Drożdżaki z rodzaju *Malassezia* stanowią ponad 90% grzybów komensalnych skóry ludzkiej [11]. Jako organizmy pozbawione genów kodujących syntazę kwasów tłuszczowych [11-12], metabolizują triglicerydy wchodzące w skład łoju (sebum) za pośrednictwem lipaz (w tym LIP1 wyizolowanej z *M. globosa*) [13] i zużywają nasycone kwasy tłuszczowe. Prowadzi to do gromadzenia się na skórze nienasyconych kwasów tłuszczowych o działaniu drażniącym, w szczególności kwasu oleinowego [14]. Kwas oleinowy przenika przez warstwę rogową i indukuje złuszczenie u osób z predyspozycją do ŁZS, nie wywołując jednak takiej reakcji u osób zdrowych, co wskazuje na indywidualną wrażliwość jako kluczowy czynnik patogenetyczny [12]. Choć *M. restricta* i *M. globosa* są najczęściej izolowane ze zmian skórnych w przebiegu ŁZS, zależność między liczebnością drożdżaków a nasileniem objawów nie jest jednoznacznie potwierdzona we wszystkich badaniach [14].

Jednocześnie *Malassezia* aktywuje odporność wrodzoną poprzez receptory rozpoznające wzorce molekularne: keratynocyty rozpoznają komórki *Malassezia* za pośrednictwem receptora TLR2 (ang. *Toll-like receptor 2*), uruchamiając szlak MyD88/NF-κB (ang. *myeloid differentiation primary response 88/nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) i wydzielanie IL-8, IL-6 oraz TNF-α (ang. *tumor necrosis factor alpha*) [10]. Komórki prezentujące antygen (ang. *antigen-presenting cells*, APC) wykrywają składniki ściany komórkowej poprzez receptor Dectin-2, aktywując szlak Syk-CARD9 – kluczowy dla indukcji odpowiedzi Th17 *in vivo* [15]. Ponadto izolaty kliniczne różnych gatunków *Malassezia* silnie aktywują inflamasom NLRP3 (ang. *NOD-like receptor family pyrin domain containing 3*) w APC w szlaku zależnym od kinazy Syk, prowadząc do sekrecji IL-1β [13, 16]. Wzajemne zależności między metabolizmem lipidów, aktywacją immunologiczną, dysbiozą mikrobiomu

i dysfunkcją bariery naskórkowej tworzą kaskadę patogenetyczną przedstawioną na Rycinie 2.

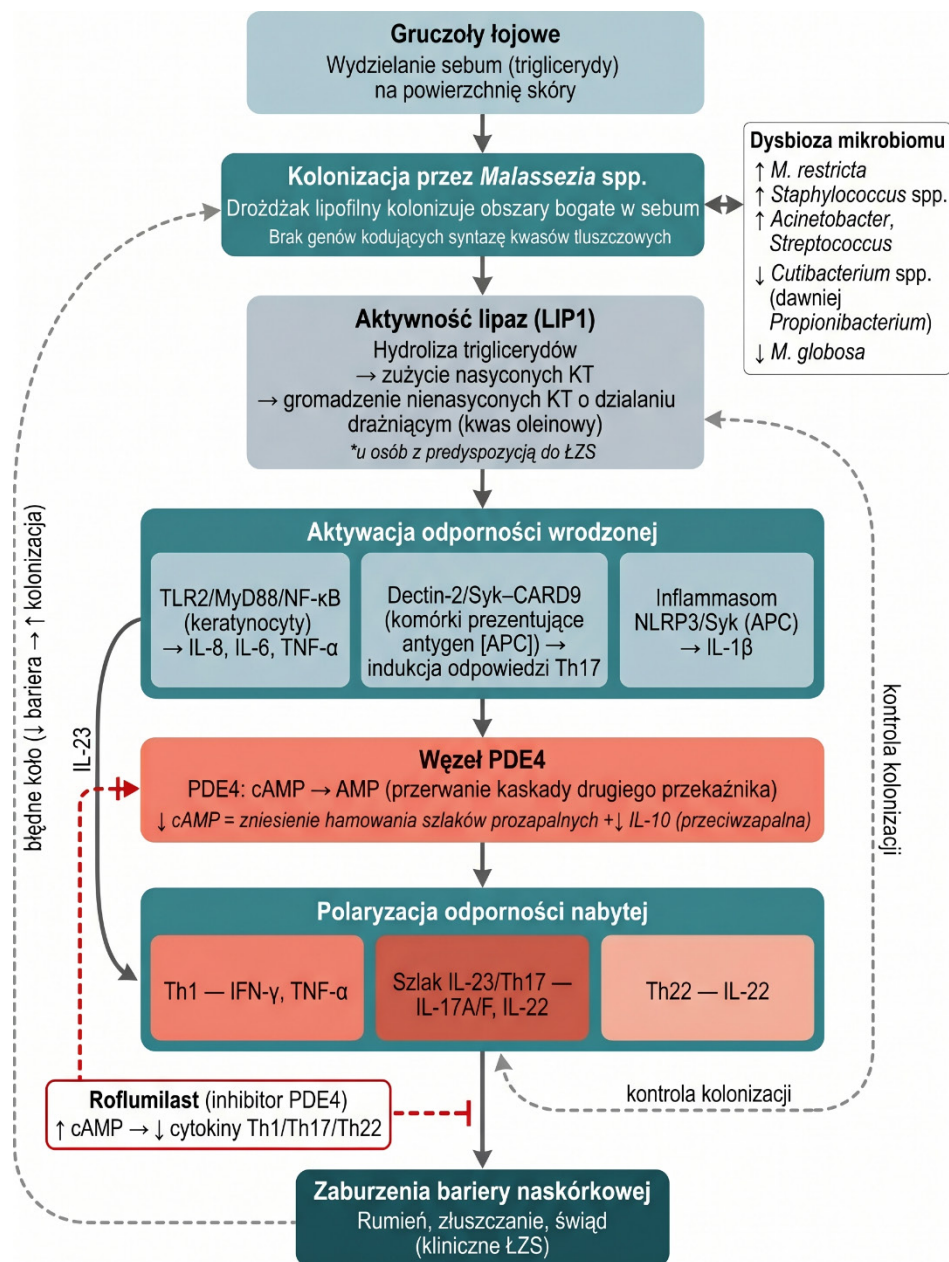
2.2 Profil immunologiczny ŁZS

Dane transkryptomyczne uzyskane z zastosowaniem seryjnego usuwania warstwy rogowej naskórka (ang. *tape stripping*) ujawniły w ŁZS dominację szlaków Th17/Th22 z aktywacją szlaku Th1 i minimalnym udziałem szlaku Th2 [10, 17]. W biopsjach skóry obserwuje się podwyższone stężenia IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α i IFN- γ [14], natomiast analizy transkryptomiczne wykazują dodatkowo zwiększoną ekspresję genów dla IL-17, IL-22 i IL-23 [10, 18]. Kluczową rolę w patogenezie ŁZS odgrywa oś IL-23-IL-17. *M. globosa* stymuluje keratynocyty do wydzielania IL-23, indukując różnicowanie limfocytów Th17 o potencjale patogenym [18]. Udział IL-17 w patogenezie ŁZS potwierdzono również na modelu mysim – badania z wykorzystaniem myszy pozbawionych genu Mpl3 (ang. *myelin protein zero-like 3*) jako pierwsze wykazały zwiększoną ekspresję IL-17 przez limfocyty T $\gamma\delta$ u myszy o fenotypie przypominającym ŁZS [19]. Oś IL-23-IL-17 pełni podwójną funkcję: kontroluje kolonizację przez *Malassezia* i jednocześnie stymuluje stan zapalny w skórze z upośledzoną barierą [11].

Profil ekspresji genów w ŁZS wykazuje większe podobieństwo do łuszczycy niż do atopowego zapalenia skóry (AZS) (612 wspólnych genów ulegających zróżnicowanej ekspresji [ang. *differentially expressed genes*, DEG] dla ŁZS i łuszczycy w porównaniu z 555 dla ŁZS i AZS), w tym genów związanych ze szlakami Th17/Th22 i Th1, przy minimalnym udziale szlaku Th2 – co odróżnia ŁZS od AZS i ma bezpośrednie znaczenie terapeutyczne [17].

2.3 Dysbioza mikrobiomu skóry

Profil dysbiotyczny w ŁZS wykracza poza nadprezentację *Malassezia*. U pacjentów dominują *Staphylococcus* spp. i *M. restricta*, natomiast u osób zdrowych – *Cutibacterium* spp. (dawniej *Propionibacterium*) i *M. globosa* [14]. Tanaka i wsp. potwierdzili zwiększoną liczebność bakterii z rodzajów *Acinetobacter*, *Staphylococcus* i *Streptococcus* na skórze zmienionej chorobowo [20]. Zaburzona równowaga między populacjami grzybiczymi i bakteryjnymi odgrywa kluczową rolę w patofizjologii ŁZS, a modulacja immunologiczna – w tym inhibicja PDE4 – mogłaby pośrednio wpływać na przywracanie zrównoważonego mikrośrodowiska [10]. Zagadnienie to stanowi punkt wyjścia dla terapii omówionych w rozdziale 8.



Rycina 2. Patomechanizm ŁZS – kaskada patogenezы z zaznaczeniem punktu uchwytu roflumilastu – opracowanie własne w programie PowerPoint na podstawie [10-20]

2.4 PDE4 jako cel terapeutyczny

PDE4 katalizuje hydrolizę cyklicznego adenozynomonofosforanu (ang. *cyclic adenosine monophosphate*, cAMP) do adenozynomonofosforanu (AMP), przerywając kaskadę sygnałową drugiego przekaźnika; obniżony poziom cAMP znosi hamowanie szlaków prozapalnych, prowadząc do aktywacji szlaków Th1 (IFN- γ , TNF- α), Th2 (IL-4, IL-13) i szlaku IL-23/Th17 (z udziałem IL-17A/F i IL-22), przy jednoczesnym hamowaniu wydzielania przeciwzapalnej IL-10. Umieszczenie PDE4 na wczesnym etapie kaskady sygnałowej, przed jej rozgałęzieniem na poszczególne szlaki, uzasadnia inhibicję PDE4 – w tym z zastosowaniem roflumilastu – jako strategię o szerokim spektrum przeciwzapalnym, modulującą jednocześnie szlaki Th1, Th17 i Th22 kluczowe w patogenezie ŁZS. Inhibicja PDE4 może dodatkowo sprzyjać przywracaniu równowagi immunologicznej w skórze, potencjalnie ograniczając mikrośrodowisko sprzyjające kolonizacji przez *Malassezia* – choć efekt ten wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach [10]. Rolę PDE4 jako nadrzędnego regulatora zapalenia oraz punkty uchwytu roflumilastu przedstawiono na Rycinie 2.

3. Standardowe leczenie farmakologiczne ŁZS i jego ograniczenia

Przedstawiony w rozdziale 2 patomechanizm ŁZS uzasadnia wielokierunkowe podejście terapeutyczne. Dotychczasowe postępowanie opiera się na trzech klasach leków miejscowych – preparatach przeciwgrzybiczych, glikokortykosteroidach oraz inhibitorach kalcyneuryny.

3.1 Miejscowe leki przeciwgrzybicze

Ketokonazol, cyklopiroks i mikonazol są lekami pierwszego wyboru w ŁZS (poziom A w klasyfikacji medycyny opartej na faktach [ang. *evidence-based medicine*, EBM]), z silnymi dowodami skuteczności opartymi na przeglądach systematycznych Cochrane [21, 22] i potwierdzonymi w przeglądzie Gupty i Versteega [23]. Ketokonazol blokuje syntezę ergosterolu poprzez inhibicję 14 α -demetylazy lanosterolu i wykazuje pośrednie działanie przeciwzapalne, hamując uwalnianie leukotrienów; cyklopiroks łączy inhibicję enzymów metalozależnych z aktywnością przeciwbakteryjną [24]. Przegląd Cochrane obejmujący 51 badań (9052 uczestników) potwierdził skuteczność ketokonazolu i cyklopiroksu, porównywalną ze skutecznością glikokortykosteroidów miejscowych, przy mniejszej częstości działań niepożądanych (ang. *adverse events*, AE).

Ograniczenia tej klasy są jednak istotne: aż 45 z 51 badań trwało nie dłużej niż 5 tygodni, nawroty po odstawieniu są powszechne, a leki te oddziałują głównie na komponent mikrobiologiczny, a nie zapalny [21, 25]. Dodatkowym problemem jest narastająca oporność szczepów *Malassezia* na azole, udokumentowana u *M. restricta* i *M. furfur* [26-27].

3.2 Glikokortykosteroidy miejscowe

Glikokortykosteroidy miejscowe (mGKS) zapewniają szybką redukcję rumienia, złuszczenia i świądu. Przegląd Cochrane obejmujący 36 badań (2706 uczestników) wykazał istotną przewagę mGKS nad placebo (ryzyko względne [ang. *relative risk*, RR] 3,76; 95% przedział ufności [ang. *confidence interval*, CI] 1,22-11,56) przy porównywalnej skuteczności z lekami przeciwgrzybiczymi w leczeniu krótkoterminowym [22].

Przewlekłe stosowanie wiąże się jednak z ryzykiem atrofii skóry, teleangiektazji, hipertrichozy, zapalenia mieszków włosowych i okołoustnego zapalenia skóry, co ogranicza terapię do 2-4 tygodni [24-25]. Nawroty po odstawieniu mGKS występują wcześniej i częściej niż po odstawieniu leków przeciwgrzybiczych, a ryzyko tachyfilaksji – choć niejednoznacznie udokumentowane – stanowi dodatkowe ograniczenie [24, 28].

3.3 Miejscowe inhibitory kalcyneuryny

Takrolimus (0,1% maść) i pimekrolimus (1% krem) hamują kalcyneurynę w limfocytach T, zmniejszając produkcję cytokin prozapalnych [24]. Kluczową zaletą miejscowych inhibitorów kalcyneuryny jest brak ryzyka atrofii skóry, co czyni je przydatnymi w okolicach wrażliwych; oba leki wykazują skuteczność porównywalną z mGKS i lekami przeciwgrzybiczymi, choć są stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi (ang. *off-label*) [25].

Do ograniczeń należy pieczenie w miejscu zastosowania (10-37% dla pimekrolimusu, 14-18% dla takrolimusu) oraz gorsza adherencja w porównaniu z mGKS [23, 25]. Wcześniejsze obawy dotyczące ryzyka nowotworowego nie znalazły potwierdzenia w badaniach klinicznych [25].

Zbiornicze porównanie mechanizmów działania, bezpieczeństwa i głównych ograniczeń omówionych wyżej klas leków przedstawia Tabela 2.

Tabela 2. Porównanie głównych klas leków miejscowych stosowanych w ŁZS – opracowanie własne na podstawie [21-26, 28]

Cecha	Leki przeciwgrzybicze	Glikokortykosteroidy miejscowe	Miejscowe inhibitory kalcyneuryny
Mechanizm działania	Hamowanie syntezy ergosterolu (azole) lub enzymów metalozależnych (cyklopiroks); pośrednie działanie przeciwzapalne (hamowanie leukotrienów)	Działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne	Hamowanie kalcyneuryny (takrolimus, pimekrolimus) – zmniejszenie produkcji cytokin prozapalnych
Okolice wrażliwe	Brak ograniczeń	Znaczne ograniczenia (wysokie ryzyko atrofii skóry)	Brak ryzyka atrofii – leki z wyboru w tych lokalizacjach
Bezpieczeństwo długoterminowe	Wysoki profil bezpieczeństwa w terapii podtrzymującej	Ograniczone – ryzyko atrofii, teleangiektazji, hipertrichozy, zapalenia mieszków włosowych, okołoustnego zapalenia skóry, tachyfilaksji	Dobre; najczęstszym objawem niepożądanym jest przemijające pieczenie skóry
Główne ograniczenia	Ograniczona skuteczność w silnych stanach zapalnych; możliwa oporność <i>Malassezia</i>	Niemożliwość stosowania długoterminowego; szybsze nawroty po odstawieniu w porównaniu do leków przeciwgrzybiczych	Stosowanie pozarejestrowane (<i>off-label</i>); pieczenie po aplikacji; gorsza adherencja pacjentów
Siła dowodów (EBM)	A [21, 23]	A [22]	A [22, 25]

3.4 Podsumowanie i niezaspokojona potrzeba terapeutyczna

Żadna z wymienionych klas nie zapewnia jednocześnie długoterminowej skuteczności przeciwzapalnej i bezpieczeństwa w okolicach wrażliwych. Co więcej, żadna nie moduluje bezpośrednio osi PDE4/cAMP – kluczowej w regulacji kaskady zapalnej ŁZS, omówionej w podrozdziale 2.4. Ograniczenia te uzasadniają poszukiwanie terapii o odmiennym mechanizmie działania, wolnej od działań niepożądanych glikokortykosteroidów i adekwatnej do nawrotowego charakteru ŁZS [25, 28]. Lekiem o odmiennym profilu farmakologicznym, który może wypełnić tę lukę terapeutyczną, jest roflumilast – pierwszy miejscowy inhibitor PDE4 zarejestrowany w ŁZS – którego charakterystykę przedstawiono w rozdziale 4.

4. Roflumilast – profil farmakologiczny

4.1 Mechanizm działania

Zidentyfikowana w rozdziale 3 niezaspokojona potrzeba terapeutyczna – brak długoterminowo bezpiecznej opcji miejscowej modulującej bezpośrednio oś PDE4/cAMP – stanowi uzasadnienie dla wprowadzenia roflumilastu, pierwszego miejscowego inhibitora PDE4 zarejestrowanego w leczeniu ŁZS.

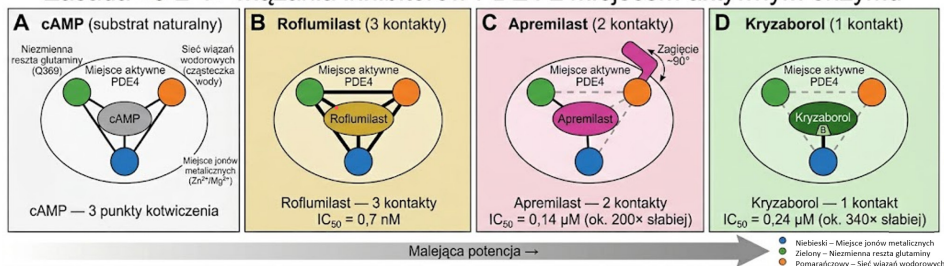
Roflumilast jest wysoce selektywnym i silnym inhibitorem PDE4. Wiążąc się z miejscem aktywnym enzymu, zapobiega hydrolizie cAMP – mechanizmowi opisanemu szczegółowo w podrozdziale 2.4. Wynikający z inhibicji PDE4 wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP przekłada się na hamowanie cytokin prozapalnych szlaków typu I (IFN- γ , TNF- α), typu II (IL-4, IL-5, IL-13) i typu III (IL-17A/F, IL-22, IL-23), przy jednoczesnym nasileniu ekspresji przeciwzapalnej IL-10 [10, 29-31].

4.2 Siła działania wśród inhibitorów PDE4

Analizy strukturalne Wang i wsp. (2025), opublikowane w *Journal of Investigative Dermatology*, wyjaśniły molekularne podstawy zróżnicowanej siły działania trzech dermatologicznych inhibitorów PDE4 zatwierdzonych przez Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA). Roflumilast najdokładniej odwzorowuje sposób wiązania cAMP z PDE4, zachowując kontakt ze wszystkimi trzema kluczowymi punktami kotwiczenia w miejscu aktywnym enzymu: miejscem jonów metalicznych (Zn^{2+}/Mg^{2+}), niezmienną resztą glutaminy oraz siecią wiązań wodorowych obejmującą strukturalną cząsteczkę wody. Apremilast odtwarza dwa z trzech punktów – miejsce jonów metalicznych i glutaminę – lecz nie utrzymuje kontaktu z siecią wiązań wodorowych; ponadto przyjmuje nietypową konformację z zagięciem łańcucha pod kątem ok. 90°, co oddala pierścień izoindolowy od centrum katalitycznego. Kryzaborol, za pośrednictwem atomu boru, wiąże się wyłącznie z miejscem jonów metalicznych, funkcjonując jako mimetyk fosforanu cyklicznego [29].

Issa i wsp. (2025) ujęli te różnice w formie zasady „3-2-1” (ang. *3-2-1 contact point rule*), odzwierciedlającej malejącą liczbę punktów kotwiczenia kolejnych inhibitorów (Rycina 3) [30]. Różnice strukturalne przekładają się na ponad trzystukrotną rozbieżność siły działania *in vitro*: wartości półmaksymalnego stężenia hamującego (ang. *half-maximal inhibitory concentration*, IC_{50}) wynoszą 0,7 nM dla roflumilastu, 0,14 μ M dla apremilastu (ok. 200-krotnie słabsza inhibicja) i 0,24 μ M dla kryzaborolu (ok. 340-krotnie słabsza inhibicja) (Tabela 3) [29-30].

Zasada «3-2-1» wiązania inhibitorów PDE4 z miejscem aktywnym enzymu



Rycina 3. Zasada „3-2-1” wiązania inhibitorów PDE4 z miejscem aktywnym enzymu – opracowanie własne w programie PowerPoint na podstawie [29-30]

Tabela 3. Porównanie dermatologicznych inhibitorów PDE4 – siła działania, mechanizm wiązania i wskazania rejestracyjne – opracowanie własne na podstawie [29-31]

Cecha	Roflumilast	Apremilast	Kryzaborol
Rodzina chemiczna	Benzamidy		Benzoksaborole
Punkty kotwiczenia w miejscu aktywnym PDE4 (zasada „3-2-1”)	3 (jony metaliczne, glutamina, sieć wiązań wodorowych)	2 (jony metaliczne, glutamina)	1 (jony metaliczne – mimetyk fosforanu)
IC_{50}	0,7 nM	0,14 μM	0,24 μM
Krotność różnicy siły działania względem roflumilastu	-	Ok. 200x	Ok. 340x
Droga podania (dermatologia)	Miejscowa (krem, pianka)	Doustna	Miejscowa (maść)
Wskazania dermatologiczne	Łuszczyca, AZS, ŁZS	Łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów	AZS

Wysoka siła działania roflumilastu wobec PDE4, potwierdzona w badaniach strukturalnych, stała się podstawą do opracowania postaci miejscowych umożliwiających wykorzystanie tej cząsteczki w chorobach zapalnych skóry.

4.3 Od postaci doustnej do postaci piankowej

Roflumilast został pierwotnie zarejestrowany przez FDA w 2011 r. jako lek doustny (Daxas®/Daliresp®) w prewencji zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (ang. *chronic obstructive pulmonary disease*, COPD; POChP) [31-32]. Opracowanie postaci miejscowych umożliwiło wykorzystanie wysokiej siły działania cząsteczki przy ograniczeniu ekspozycji ogólnoustrojowej – biodostępność po aplikacji kremu 0,3% wynosi zaledwie 1,5%, a stężenie roflumilastu w skórze – wykazane dla postaci kremowych – jest 62-126-krotnie wyższe niż w osoczu, co wskazuje na miejscową inhibicję PDE4 jako dominujący mechanizm działania [32]. Postacie miejscowe roflumilastu uzyskały kolejne rejestracje FDA: krem 0,3% w leczeniu łuszczycy (2022 r.), pianka 0,3% w leczeniu ŁZS (grudzień 2023 r.) oraz krem 0,15% w AZS (2024 r.). Wskazania te obejmują dorosłych i pacjentów pediatrycznych: od 9. roku życia w przypadku pianki oraz od 6. roku życia dla kremu [33-35].

4.4 Postać piankowa jako odpowiedź na problem adherencji

Adherencja stanowi kluczowy czynnik determinujący skuteczność terapii ŁZS w warunkach rzeczywistych. Tradycyjne szampony lecznicze zawierają surfaktanty naruszające strukturę włosa, a większość dostępnych pianek i żeli – wysokie stężenia wysuszających alkoholi krótkołańcuchowych [33-34]. Polaskey i wsp. (2024) podkreślili, że dobór postaci powinien uwzględniać nie tylko farmakokinetykę, lecz również preferencje pacjenta i różnorodność typów włosów – co nabiera szczególnego znaczenia w ŁZS ze zmianami na owłosionej skórze głowy [33].

Piana wodna roflumilastu utrzymuje fizjologiczne pH skóry (ok. 5,3), wchłania się szybko i nie zawiera składników potencjalnie szkodliwych dla włosów: surfaktantów siarczanowych, wysuszających alkoholi ani substancji zapachowych [33-34]. Chovatiya i wsp. (2024) wykazali w przeglądzie eksperckim, że postać ta jest odpowiednia dla zróżnicowanych typów skóry i włosów – ośmiu z dziewięciu ekspertów wyraziło pełne przekonanie co do przepisywania pianki pacjentom o różnorodnych fenotypach, w tym osobom po zabiegach chemicznego prostowania lub koloryzacji włosów [34]. Schemat dawkowania raz dziennie, niezależny od częstości mycia włosów, dodatkowo upraszcza terapię i sprzyja adherencji w porównaniu z lekami wymagającymi wielokrotnego stosowania [33].

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo roflumilastu w pianie 0,3%, oparte na danych z badań fazy 2a, fazy 3 (STRATUM) oraz otwartego badania kontynuacyjnego (ang. *open-label extension*, OLE) do 52 tygodni, stanowią przedmiot kolejnego rozdziału.

5. Badania kliniczne

Przedstawiony w rozdziale 4 profil farmakologiczny roflumilastu – wysoka siła działania wobec PDE4, szerokie spektrum działania przeciwzapalnego i korzystne właściwości postaci piankowej – stanowił podstawę do przeprowadzenia programu badań klinicznych obejmującego badanie fazy 2a, kluczowe badanie rejestracyjne fazy 3 (STRATUM) oraz otwarte badanie kontynuacyjne (OLE) do 52 tygodni.

5.1 Narzędzia oceny skuteczności w badaniach roflumilastu

W badaniach klinicznych roflumilastu w pianie 0,3% skuteczność oceniano za pomocą ustandaryzowanych narzędzi. Globalną ocenę nasilenia ŁZS przeprowadzano przy użyciu skali IGA (ang. *Investigator Global Assessment*) – pięciopunktowej skali od 0 (skóra czysta) do 4 (postać ciężka), w której sukces terapeutyczny (IGA Success) definiowano jako osiągnięcie wyniku 0 lub 1 przy jednoczesnej poprawie o co najmniej 2 punkty od wartości wyjściowej. Nasilenie rumienia i złuszczenia oceniano na odrębnych skalach czteropunktowych (0-3), natomiast świąd mierzono przy użyciu skali WI-NRS (ang. *Worst Itch-Numeric Rating Scale*) – jedenastopunktowej skali numerycznej od 0 (brak świądu) do 10 (najgorszy wyobrażalny świąd) oceniającej nasilenie najgorszego świądu w ciągu ostatnich 24 godzin. Sukces terapeutyczny w zakresie świądu (WI-NRS Success) oznaczał poprawę o co najmniej 4 punkty od wartości wyjściowej [36-37].

Należy podkreślić, że w żadnym z dotychczasowych kontrolowanych badań klinicznych roflumilastu w pianie w ŁZS nie opublikowano szczegółowych danych dotyczących wskaźnika DLQI – choć w badaniu STRATUM wymieniono go wśród eksploracyjnych punktów końcowych, wyniki nie zostały zaprezentowane w głównej publikacji. Stanowi to istotną lukę, ponieważ – jak wykazano w podrozdziale 1.3 – obciążenie psychospołeczne ŁZS jest znaczne, a pełna prezentacja danych DLQI w przyszłych publikacjach pozwoliłaby lepiej uchwycić wpływ terapii na jakość życia pacjentów. W badaniu STRATUM zastosowano ponadto kwestionariusz Scalpdex, specyficzny dla dermatoz owłosionej skóry głowy [37].

5.2 Badanie fazy 2a – Trial 203

Pierwszym badaniem oceniającym roflumilast w pianie 0,3% w ŁZS było wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane podłożem (ang. *vehicle*) – preparatem o identycznym składzie, lecz bez substancji czynnej – badanie

fazy 2a, przeprowadzone w 24 ośrodkach w USA i Kanadzie. Do badania włączono 226 dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z ŁZS o nasileniu co najmniej umiarkowanym ($\text{IGA} \geq 3$), obejmującym owłosioną skórę głowy, twarz i/lub tułów, przy łącznej powierzchni zmian nieprzekraczającej 20% całkowitej powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA). Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy roflumilastu ($n = 154$) lub podłoża ($n = 72$), z aplikacją raz dziennie przez 8 tygodni [36].

Roflumilast wykazał istotną statystycznie przewagę nad podłożem w pierwszorzędowym punkcie końcowym: IGA Success w 8. tygodniu osiągnęło 73,8% pacjentów w grupie roflumilastu wobec 40,9% w grupie podłoża (różnica bezwzględna 32,8%; 95% CI: 18,5–45,7; $p < 0,001$). Co istotne, różnica między grupami była znamienna już w 2. tygodniu – najwcześniejszym punkcie czasowym oceny (33,8% wobec 14,7%; $p = 0,003$) – i utrzymywała się w 4. tygodniu (56,6% wobec 28,4%; $p < 0,001$). Całkowitą remisję zmian (IGA 0) w 8. tygodniu uzyskało 35,5% pacjentów leczonych roflumilastem wobec 15,2% w grupie podłoża [36].

Roflumilast zapewnił jednocześnie istotną redukcję rumienia, złuszczenia i świądu. Średnie procentowe zmniejszenie nasilenia świądu w skali WI-NRS w 8. tygodniu wyniosło 59,3% w grupie roflumilastu wobec 36,6% w grupie podłoża ($p < 0,001$), a WI-NRS Success osiągnęło 64,6% wobec 34,0% pacjentów [36]. Profil zdarzeń niepożądanych był porównywalny z obserwowanym w grupie podłoża – częstość zdarzeń niepożądanych ujawniających się w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE) wyniosła 24,0% wobec 18,1%, przy czym zdarzenia związane z leczeniem odnotowano jedynie u 1,9% pacjentów w grupie roflumilastu wobec 4,2% w grupie podłoża. Nie zgłoszono poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*, SAE) [36]. Wyniki te dostarczyły silnego uzasadnienia dla przeprowadzenia kluczowego badania rejestracyjnego fazy 3.

5.3 Badanie fazy 3 – STRATUM

Kluczowym badaniem rejestracyjnym było wieloośrodkowe (50 ośrodków, USA i Kanada) randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane podłożem badanie fazy 3 STRATUM, obejmujące 457 pacjentów w wieku ≥ 9 lat – po raz pierwszy w programie klinicznym roflumilastu w ŁZS włączono pacjentów pediatrycznych [37]. Randomizacja przebiegała w stosunku 2:1 (roflumilast, $n = 304$; podłoże, $n = 153$) z 8-tygodniowym okresem leczenia.

W pierwszorzędowym punkcie końcowym IGA Success w 8. tygodniu osiągnęło 79,5% pacjentów leczonych roflumilastem wobec 58,0% w grupie podłoża ($p < 0,001$). Różnica na korzyść roflumilastu była znamienna statystycznie już w 2.

tygodniu (43,0% wobec 25,7%; $p<0,001$) oraz w 4. tygodniu (73,1% wobec 47,1%; $p<0,001$). Całkowitą remisję zmian (IGA 0) uzyskała ponad połowa pacjentów w grupie roflumilastu – 50,6% wobec 27,7% w grupie podłoża ($p<0,001$). Eliminację rumienia (wynik 0) stwierdzono u 57,8% pacjentów w grupie roflumilastu oraz 32,0% w grupie podłoża, a eliminację złuszczenia u 58,1% wobec 36,5% pacjentów ($p<0,001$ dla obu porównań) [37].

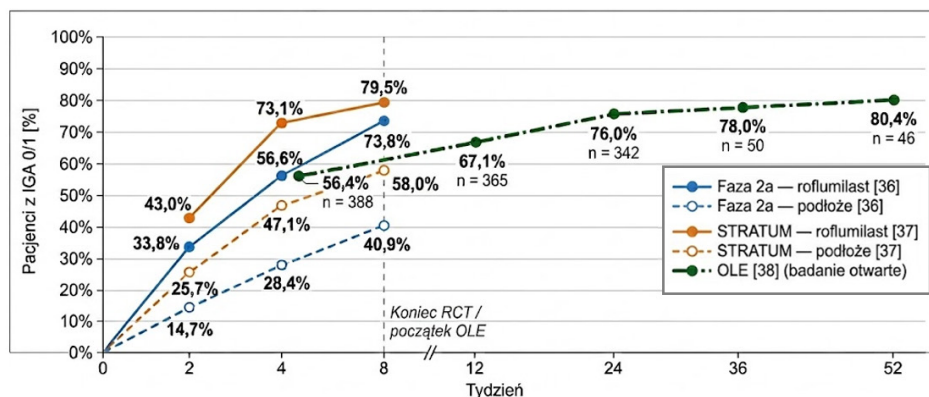
Poprawa w zakresie świądu następowała szybko – istotną redukcję wyniku w skali WI-NRS obserwowano już w ciągu 48 godzin od pierwszej aplikacji. WI-NRS Success w 8. tygodniu osiągnęło 62,8% pacjentów w grupie roflumilastu wobec 40,6% w grupie podłoża ($p<0,001$). Skuteczność była spójna w podgrupie dzieci i młodzieży (9-17 lat): IGA Success w 8. tygodniu osiągnęło 76,5% wobec 46,7% pacjentów [37].

Roflumilast wykazał korzystny profil bezpieczeństwa – częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wyniosła 2,6% wobec 3,3%, a ból w miejscu aplikacji zgłoszono u 0,3% pacjentów w grupie roflumilastu wobec 2,0% w grupie podłoża. Łącznie z badaniem fazy 2a, dane z randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trials*, RCT) obejmowały 683 pacjentów i stanowiły podstawę rejestracji FDA roflumilastu w pianie 0,3% w leczeniu ŁZS w grudniu 2023 roku [37].

5.4 Badanie OLE do 52 tygodni

Ograniczeniem obu badań RCT był 8-tygodniowy okres leczenia, nieadekwatny do przewlekłego charakteru ŁZS. Lukę tę częściowo wypełniło otwarte badanie kontynuacyjne fazy 2 (NCT04445987), prowadzone w 39 ośrodkach w USA. Do badania włączono 400 pacjentów w wieku ≥ 12 lat – zarówno uczestników wcześniejszych RCT, jak i pacjentów wcześniej nieleczonych roflumilastem. Lek stosowano raz dziennie na wszystkie zajęte obszary, w tym owłosioną skórę głowy, twarz, tułów i fałdy skórne, początkowo przez 24 tygodnie, a następnie – po zmianie protokołu – do 52 tygodni (338 pacjentów było leczonych przez 24 tygodnie, 62 – przez 52 tygodnie) [38].

Wyniki potwierdziły trwałą skuteczność roflumilastu w pianie 0,3%. Odsetek pacjentów osiągających IGA 0/1 wynosił 56,4% (219/388) w 4. tygodniu, 76,0% (260/342) w 24. tygodniu i 80,4% (37 z 46 ocenianych) w 52. tygodniu, wykazując stabilną lub rosnącą odpowiedź kliniczną w czasie (Rycina 4).



Rycina 4. Odsetek pacjentów osiągających IGA 0/1 w badaniach klinicznych roflumilastu w pianie 0,3% w ŁZS – opracowanie własne w programie PowerPoint i Excel na podstawie [36, 37, 38]

Całkowitą remisję (IGA 0) w 52. tygodniu osiągnęło 52,2% (24/46) ocenianych pacjentów. U 34,5% chorych, u których uzyskano IGA 0 i przerwano leczenie, mediana okresu wolnego od terapii do nawrotu wyniosła 22,7 tygodnia. Skuteczność była spójna niezależnie od rasy i wieku - IGA 0/1 w 24. tygodniu osiągnęło 74,2% pacjentów rasy białej, 77,8% rasy czarnej oraz 91,7% pacjentów z pozostałych grup rasowych [38].

Zmniejszenie nasilenia świądu utrzymywało się przez cały okres obserwacji: redukcję o co najmniej 4 punkty w WI-NRS stwierdzono u 71,3% (189/265) pacjentów z wyjściowym WI-NRS $\geq$ 4 w 24. tygodniu i u 58,1% (18/31) w 52. tygodniu. Profil bezpieczeństwa pozostawał korzystny – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 5,5% pacjentów, poważne zdarzenia niepożądane u 1,8% (żadne nie było związane z leczeniem), a przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych u 1,3%. Nie zaobserwowano nowych sygnałów bezpieczeństwa [38].

Zestawienie kluczowych wyników skuteczności wszystkich trzech badań przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4. Zestawienie kluczowych wyników skuteczności badań klinicznych roflumilastu w pianie 0,3% w ŁZS – opracowanie własne na podstawie [36-38]

Parametr	Faza 2a – Trial 203 [36]	Faza 3 – STRATUM [37]	OLE do 52 tygodni [38]
Projekt badania	RCT, podwójnie zaslepiene, kontrolowane podłożem	RCT, podwójnie zaslepiene, kontrolowane podłożem	Otwarte, jednoramienne
Liczba pacjentów (roflumilast: podłoże)	226 (154:72)	457 (304:153)	400 (wszyscy pacjenci otrzymali roflumilast)

Parametr	Faza 2a – Trial 203 [36]	Faza 3 – STRATUM [37]	OLE do 52 tygodni [38]
Wiek	≥18 lat	≥9 lat	≥12 lat
Czas leczenia	8 tygodni		24 lub 52 tygodnie
IGA Success, tydzień 2	33,8% vs 14,7%*	43,0% vs 25,7%**	-
IGA Success, tydzień 8	73,8% vs 40,9%**	79,5% vs 58,0%**	-
IGA 0 (czysta skóra), tydzień 8	35,5% vs 15,2%	50,6% vs 27,7%**	-
Rumień = 0, tydzień 8	43,3% vs 19,7%	57,8% vs 32,0%**	-
Złuszczenie = 0, tydzień 8	49,6% vs 24,2%	58,1% vs 36,5%**	-
WI-NRS Success, tydzień 8	64,6% vs 34,0%**	62,8% vs 40,6%**	-
IGA 0/1, tydzień 24***	-	-	76,0%
IGA 0/1, tydzień 52***	-	-	80,4%
Poprawa w WI-NRS o ≥4 pkt, tydzień 24	-	-	71,3%

* $p = 0,003$; ** $p < 0,001$; Wartości procentowe w komórkach przedstawiają wyniki w grupie roflumilastu wobec grupy podłoża *** W badaniu OLE raportowano odsetek pacjentów z IGA 0 lub 1 bez dodatkowego kryterium poprawy o ≥ 2 punkty od wartości wyjściowej, co odróżnia ten wskaźnik od IGA Success stosowanego w badaniach kontrolowanych.

Szczegółowa charakterystyka profilu bezpieczeństwa i tolerancji roflumilastu, obejmująca dane ze wszystkich trzech badań, stanowi przedmiot rozdziału 6.

6. Bezpieczeństwo i tolerancja roflumilastu w pianie 0,3%

Skuteczność roflumilastu przedstawiona w rozdziale 5 wymaga uzupełnienia o profil bezpieczeństwa i tolerancji – elementy równie istotne w przewlekłym, nawrotowym przebiegu ŁZS, wymagającym długoterminowego leczenia miejscowego.

6.1 Wskazania rejestracyjne i schemat dawkowania

Wskazania rejestracyjne roflumilastu w pianie 0,3% (Zoryve®) oraz schemat dawkowania omówiono w podrozdziałach 4.3 i 4.4.; poniżej skoncentrowano się na aspektach bezpieczeństwa istotnych dla praktyki klinicznej. W maju 2025 r. FDA

rozszerzyła pierwotne wskazania o łuszczycę owłosionej skóry głowy i ciała u osób w wieku ≥ 12 lat. Lek jest przeznaczony wyłącznie do użytku zewnętrznego; stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (Child-Pugh B lub C). Brak ograniczeń lokalizacyjnych – aplikacja dozwolona na twarz, owłosioną skórę głowy, tułów i fałdy skórne – stanowi istotną przewagę nad mGKS w długoterminowym leczeniu ŁZS [35].

6.2 Jakościowy profil bezpieczeństwa

Szczegółowe dane ilościowe dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych i ich poważnych postaci w badaniach fazy 2a, STRATUM oraz OLE przedstawiono w rozdziale 5. Poniżej podsumowano jakościowy profil bezpieczeństwa w szerszym kontekście klasy inhibitorów PDE4.

Zintegrowana analiza obu badań RCT (łączna populacja opisana w podrozdziale 5.3.) pozwoliła na identyfikację najczęstszych TEAE raportowanych u $\geq 1\%$ osób w grupie roflumilastu: zapalenie jamy nosowo-gardłowej (1,5%), nudności (1,3%) i bóle głowy (1,1%); biegunkę i bezsenność odnotowano u pojedynczych chorych ($<1\%$) (Tabela 5) [35].

Tabela 5. Zestawienie unikalnych danych bezpieczeństwa i tolerancji miejscowej roflumilastu w pianie 0,3% w ŁZS – opracowanie własne na podstawie [35–37, 40]

Zdarzenie/Parametr	Badanie	Roflumilast 0,3% (n/N%)	Podłoże (n/N%)
Najczęstsze TEAE u ≥1% pacjentów			
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	Faza 2a + STRATUM [35]	7/458 (1,5%)	1/225 (0,4%)
Nudności		6/458 (1,3%)	0/225 (0%)
Bóle głowy		5/458 (1,1%)	
Biegunka		<1%	Nie raportowano
Bezsennaść			
TEAE w miejscu aplikacji			
Ból w miejscu aplikacji	Faza 2a [36] STRATUM [37]	2/154 (1,4%) 1/304 (0,3%)	1/72 (1,3%) 3/153 (2,0%)
Świąd w miejscu aplikacji	STRATUM [37]	3/304 (1,0%)	0/153 (0%)
Tolerancja miejscowa – 8. tydzień			
Brak podrażnienia (ocena badacza)	STRATUM [37, 40]	100%	100%
Brak/łagodne odczucia (samoocena pacjenta)	STRATUM [40]	97,8%	94,8%

Szczegółowe dane TEAE, zdarzeń związanych z leczeniem, SAE i przerwań leczenia dla badań fazy 2a, STRATUM i OLE przedstawiono w Tabeli 4 (rozdział 5). Zdarzenia raportowane u $<1\%$ uczestników

podawane są zgodnie z konwencją Prescribing Information jedynie dla grupy aktywnej

Monografia VA Pharmacy Benefits Management (2024) wskazuje, że w badaniach piany 0,3% zdarzenia niepożądane typowe dla klasy inhibitorów PDE4 – psychiatryczne i gastroenterologiczne – występowały z częstością istotnie niższą niż w grupie podłoża [39]. Obserwacja ta odzwierciedla prawdopodobnie minimalną ekspozycję ogólnoustrojową po aplikacji miejscowej (podrozdział 4.3.) oraz niewielką liczebność zdarzeń w obu grupach. Systematyczna ocena nastroju kwestionariuszem depresji PHQ-8 (ang. *Patient Health Questionnaire-8*) oraz myśli i zachowań samobójczych w skali Columbia (ang. *Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS*) nie wykazała klinicznie znaczących różnic względem podłoża [36-37]. Profil AE w populacji pediatrycznej pozostawał spójny z obserwowanym u dorosłych [35, 37].

6.3 Tolerancja miejscowa

Tolerancja miejscowa stanowi kluczowy czynnik determinujący adherencję w terapii dermatoz przewlekłych. W badaniu STRATUM $\geq 98,9\%$ pacjentów w grupie roflumilastu nie wykazywało podrażnienia w ocenie badacza, a $\geq 92,4\%$ zgłaszało w samoocenie brak odczuć lub łagodne odczucia bez istotnego dyskomfortu w miejscu aplikacji w każdym z ocenianych punktów czasowych [37, 40]. Zdarzenia niepożądane w miejscu aplikacji – zestawione w Tabeli 5 – występowały sporadycznie w obu badaniach RCT, z częstością niższą lub porównywalną z grupą podłoża [36-37].

Niska częstość miejscowych reakcji niepożądanych wyróżnia roflumilast na tle pozostałych miejscowych inhibitorów PDE4. Dla porównania, w danych rejestracyjnych kryzaborolu ból w miejscu aplikacji zgłaszano z częstością 13,8-31,7%, co sugeruje, że wysoka częstość tej reakcji nie jest ogólną cechą klasy inhibitorów PDE4, lecz wynika z doboru substancji pomocniczych w postaci [36]. Charakterystyka podłoża piany roflumilastu, omówiona szczegółowo w podrozdziale 4.4, sprzyja korzystnej tolerancji – co wraz z jakościowym profilem bezpieczeństwa klasy PDE4 odróżnia ten lek od mGKS.

6.4 Przewaga niesteroidowego mechanizmu działania

Zasadniczą przewagą roflumilastu nad mGKS jest brak ryzyka efektów klasy kortykosteroidowej – atrofi, teleangiektazji, tachyfilaksji i innych omówionych w podrozdziale 3.2. [23, 25, 28] – których nie obserwowano w żadnym z badań klinicznych piany 0,3% [36-37]. Długoterminowe dane z otwartego badania

kontynuacyjnego, obejmujące do 52 tygodni ciągłego stosowania, nie ujawniły nowych sygnałów bezpieczeństwa [38]. Odrębną kwestią pozostaje zjawisko efektu z odbicia (ang. *rebound effect*) po odstawieniu leku. Roflumilast – ze względu na niesteroidowy mechanizm działania – teoretycznie nie powinien wywoływać tego zjawiska, jednak dotychczasowe próby kliniczne piany 0,3% w ŁZS nie oceniały efektu z odbicia systematycznie, co stanowi istotną lukę wymagającą weryfikacji, szczególnie w kontekście terapii podtrzymującej.

6.5 Luki dowodowe i populacje specjalne

Bezpieczeństwo piany 0,3% w populacji pediatrycznej ≥ 9 . roku życia potwierdzono, podczas gdy u młodszych dzieci oraz kobiet w ciąży dane pozostają niewystarczające, by określić ryzyko [35]. Najistotniejszą luką dowodową pozostaje jednak całkowity brak badań z aktywnymi komparatorami – wszystkie dotychczasowe RCT porównywały roflumilast wyłącznie z podłożem [39], co bezpośrednio wpływa na pozycjonowanie leku w algorytmie leczenia ŁZS, omówionym w rozdziale 7.

7. Miejsce roflumilastu w pianie 0,3% w algorytmie leczenia ŁZS

Przedstawiony w rozdziałach 5 i 6 kliniczny obraz roflumilastu – wysoka skuteczność, szybki początek działania, korzystny profil bezpieczeństwa potwierdzony do 52 tygodni oraz brak ograniczeń lokalizacyjnych – wyznacza mu miejsce w algorytmie leczenia ŁZS jako pierwszemu przedstawicielowi nowej klasy terapeutycznej w tym wskazaniu, wprowadzonemu po ponad dwóch dekadach stagnacji [25, 41].

7.1 Roflumilast w tradycyjnym algorytmie ŁZS

Tradycyjny algorytm terapeutyczny ŁZS – zrekonstruowany na podstawie wytycznych eksperckich w przeglądzie amerykańskiego Veterans Affairs Pharmacy Benefits Management Services (VA PBM, 2024) – opiera się na trzystopniowej strategii: miejscowe leki przeciwgrzybicze jako terapia pierwszego rzutu, mGKS w krótkoterminowym leczeniu postaci zapalnych oraz miejscowe inhibitory kalcyneuryny jako opcja oszczędzająca steroidy w lokalizacjach wrażliwych [25, 39].

Roflumilast w pianie 0,3% wprowadza czwartą klasę terapeutyczną o odmiennym mechanizmie działania – inhibicji PDE4 w pozycji nadrzędnej wobec kaskady zapalnej – łącząc szerokie spektrum przeciwzapalne z brakiem ograniczeń lokalizacyjnych i korzystnym profilem bezpieczeństwa długoterminowego [25, 39, 41].

W monografii VA roflumilastowi przypisano rolę opcji drugiego rzutu w ŁZS okolic twarzy u osób wymagających częstego stosowania mGKS oraz alternatywy dodawanej do miejscowego leku przeciwgrzybiczego przy niedostatecznej odpowiedzi na skojarzenia przeciwgrzybiczo-steroidowe lub przeciwgrzybiczo-takrolimusowe [39].

Zbiornicze porównanie czterech klas terapeutycznych w aspektach nieuwzględnionych w Tabeli 2 (rozdział 3) – obejmujące szybkość nawrotów po odstawieniu, akceptację kosmetyczną postaci, częstość aplikacji, status rejestracyjny oraz granicę wiekową w ŁZS – przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Uzupełniające porównanie opcji leczenia miejscowego ŁZS w aspektach nieuwzględnionych w Tabeli 2 (rozdział 3) – opracowanie własne na podstawie [24-25, 28, 33-35, 37-39]

Cecha	mGKS	Inhibitory kalcyneuryny	Leki przeciwgrzybicze	Roflumilast w pianie 0,3%
Szybkość nawrotów po odstawieniu	Wczesna i częsta	Brak danych	Nie dotyczy (brak działania immunomodulującego)	Teoretycznie opóźniona; brak danych bezpośrednich
Akceptacja kosmetyczna postaci (szczególnie skóra owłosiona)	Niska (maści, tłuste podłoża)	Umiarkowana (krem)	Zmienna (szampony z surfaktantami/alkoholami)	Wysoka (piana wodna, pH 5,3; brak tłustego filmu)
Częstość aplikacji	1-2x dziennie	2x dziennie	Szampony 2-3x w tygodniu; kremy 1-2x dziennie	1x dziennie
Status rejestracyjny w ŁZS	Rejestracja (wybrane preparaty)	<i>Off-label</i>	Rejestracja	
Granica wiekowa w ŁZS	Zmienna (zależna od preparatu)	Nieokreślona dla ŁZS*	Zmienna (zależna od preparatu)	≥9 lat

*W rejestracji AZS: pimekrolimus i takrolimus od 2. roku życia

7.2 Scenariusze praktycznego zastosowania

Pozycjonowanie roflumilastu w algorytmie znajduje odzwierciedlenie w opisach przypadków klinicznych pacjentów z długotrwałym, opornym ŁZS, u których monoterapia roflumilastem w postaci kremowej 0,3% prowadziła do pełnej remisji w ciągu 2 miesięcy od włączenia leku, po uprzednim niepowodzeniu leczenia steroidami i izolami. Należy zaznaczyć, że krem 0,3% w ŁZS stosowany jest poza wskazaniami rejestracyjnymi, natomiast piana 0,3% - dostępna od grudnia 2023 r. – była wówczas dopiero zarejestrowana; mechanizm działania cząsteczki pozostaje tożsamy w obu postaciach [42].

W praktyce klinicznej roflumilast w pianie 0,3% znajduje zastosowanie przede wszystkim w trzech scenariuszach: (1) u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na standardowe terapie pierwszego rzutu (leki przeciwgrzybicze w monoterapii lub w skojarzeniu z mGKS); (2) w przewlekłym leczeniu obszarów wrażliwych (twarz, fałdy skórne, powieki, okolica narządów płciowych), w których długotrwałe stosowanie mGKS jest przeciwwskazane; (3) w sytuacjach niedostatecznej adherencji do dotychczasowych postaci – szczególnie w lokalizacjach na owłosionej skórze głowy – uniemożliwiającej skuteczną kontrolę objawów [25, 33-35, 39, 42].

7.3 Kierunki dalszych badań

Pełne określenie miejsca roflumilastu w algorytmie terapeutycznym ŁZS wymaga jednak dowodów, których obecnie brakuje – w szczególności badań porównawczych z aktywnymi komparatorami, obserwacji z rzeczywistej praktyki klinicznej oraz systematycznej oceny terapii podtrzymującej. Luki te wraz z pozostałymi kierunkami dalszych badań stanowią przedmiot rozdziału 8.

8. Perspektywy i kierunki przyszłych badań

Program badawczy nad roflumilastem w pianie 0,3% w ŁZS obejmuje cztery uzupełniające się obszary: uzupełnienie luk dowodowych z dotychczasowych badań klinicznych, rozszerzenie metodologii ocen o rzeczywistą praktykę i perspektywę pacjenta, eksplorację mechanizmu działania oraz strategii skojarzonej, a także uzyskanie rozstrzygnięć regulacyjnych warunkujących dostępność leku dla pacjentów w Polsce.

8.1 Luki dowodowe w programie klinicznym piany 0,3%

Do najistotniejszych luk dowodowych wskazanych w poprzednich rozdziałach należą: brak badań bezpośrednio porównawczych (ang. *head-to-head*) z aktywnymi komparatorami (podrozdziały 6.5, 7.3), niesystematyczna ocena efektu z odbicia po odstawieniu leku (6.4), nieopublikowane dane DLQI z badań fazy 2a i STRATUM (5.1), niedostateczna reprezentacja pacjentów z ciemniejszym fototypem skóry (1.2) oraz ograniczone dane w populacji pediatrycznej poniżej 9. roku życia (4.3, 6.1). Realizacja tych priorytetów wymaga projektów RCT z aktywnym komparatorem – np. ketokonazolem 2% w szamponie lub hydrokortyzonem 1% w kremie – protokołów z zaplanowanym okresem obserwacji po przerwaniu terapii oraz włączenia kohort pediatrycznych i etnicznie zróżnicowanych jako grup pierwotnych, a nie podgrup eksploracyjnych.

8.2 Kierunki metodologiczne: rzeczywista praktyka kliniczna i oceny zgłaszane przez pacjenta

Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence*, RWE) – oparte na rejestrach dermatologicznych i analizach baz roszczeń ubezpieczeniowych – pozwoliłyby ocenić trwałość odpowiedzi, wzorce kontynuacji terapii oraz adherencję mierzoną proporcją dni pokrytych lekiem (ang. *proportion of days covered*, PDC) poza wąskimi kryteriami RCT. Rozszerzenie panelu ocen zgłaszanych przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PRO) poza DLQI stanowi równie istotny kierunek – obiecującymi narzędziami są Scalpdex, wykorzystany już w badaniu OLE [38], oraz kwestionariusze oceny preferencji dotyczących postaci leku i akceptacji kosmetycznej.

8.3 Perspektywy mechanistyczne, terapia skojarzona i inne inhibitory PDE4

Hipoteza sformułowana w podrozdziale 2.4 – dotycząca pośredniego wpływu inhibicji PDE4 na mikrobiom skóry – wymaga weryfikacji w badaniach wykorzystujących sekwencjonowanie 16S rRNA i metagenomikę, z równoległą oceną kinetyki repopulacji *Cutibacterium* spp. i redukcji *Staphylococcus* spp. [10, 20]. Klinicznie istotnym zagadnieniem jest również prospektywna ocena terapii skojarzonej roflumilastu z miejscowym lekiem przeciwgrzybiczym – strategii wymienionej w monografii VA PBM [39], lecz niepotwierdzonej dotychczas w badaniach randomizowanych pod kątem synergizmu, szybkości remisji i trwałości odpowiedzi w porównaniu z monoterapią.

Naturalnym rozszerzeniem programu jest eksploracja pozostałych inhibitorów PDE4 w ŁZS. Doustny apremilast – mimo niższej siły działania wykazanej w podrozdziale 4.2 – może znaleźć zastosowanie w postaciach ciężkich opornych na leczenie miejscowe, jednak obecne dowody ograniczają się do pojedynczych doniesień kazuistycznych. Difamilast, miejscowy inhibitor PDE4 z udokumentowaną skutecznością w AZS, stanowi potencjalnego konkurenta roflumilastu w klasie, którego profil skuteczności w ŁZS pozostaje nieznanym [31]. Syntezę powyższych zagadnień przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Mapa luk dowodowych i proponowanych kierunków badań nad roflumilastem w pianie 0,3% w ŁZS – opracowanie własne na podstawie [10, 20, 36-39]

Obszar	Stan wiedzy	Luka dowodowa	Proponowany typ projektu
Skuteczność porównawcza i optymalizacja terapii			
Porównania head-to-head z leczeniem standardowym	W badaniach fazy 2a [36], fazy 3 [37] i OLE [38] wyłącznie porównania vs podłoże; IGA Success 73,8–80,4%	Brak bezpośrednich porównań klinicznych z ketokonazolem 2% i mGKS	RCT-NI lub RCT równoważności, 8-tygodniowa obserwacja skóry owłosionej i nieowłosionej
Efekt z odbicia po odstawieniu	OLE: mediana okresu wolnego od terapii 22,7 tyg. u pacjentów z IGA 0 [38]	Nie ustalono kinetyki i nasilenia nawrotu po planowanym odstawieniu	Badanie obserwacyjne z zaplanowanym przerwaniem terapii, obserwacja 4–12 tyg.
Terapia skojarzona z lekiem przeciwgrzybiczym	Monografia VA PBM wymienia skojarzenie jako opcję drugiego rzutu [39]; brak prospektywnych RCT	Nieznany synergizm z ketokonazolem w zakresie szybkości remisji i trwałości odpowiedzi	Trójramiennie RCT: roflumilast + ketokonazol vs roflumilast vs ketokonazol
Populacje specjalne i rzeczywista praktyka kliniczna			
Jakość życia – DLQI	W STRATUM wymieniony wśród eksploracyjnych punktów końcowych, niezaprezentowany w publikacji [37]; w OLE zastosowano Scalpex [38]	Brak opublikowanych danych DLQI z programu klinicznego piany	Analiza <i>post hoc</i> danych STRATUM i włączenie DLQI jako pierwszorzędnego PRO w kolejnych badaniach
Rzeczywista praktyka kliniczna	Dane wyłącznie z RCT w kryteriach IGA ≥ 3 i BSA $\leq 20\%$ [36, 37]	Nieznana adherencja, trwałość odpowiedzi i skuteczność w heterogenicznej populacji	Rejestry dermatologiczne i analizy baz roszczeń; adherencja mierzona PDC, obserwacja >52 tyg.
Skuteczność w fototypach IV–VI	OLE: 12,8% pacjentów rasy czarnej; IGA 0/1 w 24. tyg. 77,8% w tej podgrupie [38]	Ograniczone dane prospektywne dla FST V–VI oraz punktów końcowych specyficznych (hipopigmentacja, postać plątkowata)	RCT fazy IV z rekrutacją $\geq 50\%$ FST IV–VI; hipopigmentacja jako odrębny punkt końcowy
Populacja pediatryczna <9. roku życia	Rejestracja FDA od 9. r.ż. [39]; skuteczność potwierdzona w podgrupie 9–17 lat w STRATUM [37]	Brak danych dla dzieci poniżej 9. roku życia	Badanie rejestracyjne pediatryczne, analogicznie do rozwoju programu roflumilastu w innych wskazaniach

Obszar	Stan wiedzy	Luka dowodowa	Proponowany typ projektu
Mechanizm i dostępność			
Wpływ na mikrobiom skóry	Dysbioza w ŁZS z dominacją <i>Staphylococcus</i> spp. i <i>M. restricta</i> [10, 20]; hipoteza pośredniego wpływu inhibicji PDE4	Brak danych bezpośrednich o zmianach mikrobiomu po leczeniu roflumilastem	Badanie mechanistyczne z sekwencjonowaniem 16S rRNA i metagenomiką, ocena kinetyki repopulacji <i>Cutibacterium</i> spp.
Dostępność w Europie i Polsce	Rejestracja FDA od grudnia 2023 [39]; preparat dostępny w obrocie aptecznym wyłącznie w USA	Brak publicznej informacji o złożeniu MAA do EMA; preparat niedostępny w Polsce i UE	Procedura regulacyjna EMA, następnie postępowanie refundacyjne AOTMiT

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency); FST – fototyp skóry według Fitzpatricka (ang. Fitzpatrick skin type); MAA – wniosek o dopuszczenie do obrotu (ang. marketing authorization application); RCT-NI – randomizowane badanie kontrolowane nie mniejszej skuteczności (ang. non-inferiority randomized controlled trial)

8.4 Dostępność roflumilastu w Europie i Polsce

Roflumilast w pianie 0,3% pozostaje zarejestrowany wyłącznie przez FDA; na dzień opracowania monografii nie opublikowano informacji o złożeniu wniosku MAA w procedurze EMA, w związku z czym preparat nie jest dostępny w obrocie aptecznym w Polsce ani nie podlega refundacji ze środków publicznych [39]. Należy podkreślić, że doustny roflumilast, zarejestrowany w Unii Europejskiej w prewencji zaostrzeń POChP, nie jest tożsamy z postacią miejscową omawianą w niniejszej pracy [31-32]. Rejestracja europejska i późniejsze procedury refundacyjne prowadzone przez AOTMiT pozostają zatem kluczowymi warunkami rzeczywistej dostępności roflumilastu dla pacjentów z ŁZS w Polsce.

Weryfikacja tych zagadnień wraz z rozstrzygnięciami regulacyjnymi pozwoli doprecyzować optymalne miejsce roflumilastu oraz innych inhibitorów PDE4 w długoterminowej strategii leczenia ŁZS.

9. Podsumowanie

Roflumilast w pianie 0,3% stanowi pierwszy celowany, niesteroidowy i nieprzeciwgrzybiczy lek miejscowy zarejestrowany w leczeniu ŁZS, wprowadzając do algorytmu terapeutycznego nową klasę opartą na inhibicji PDE4 – nadrzędnego regulatora kaskady zapalnej obejmującej szlaki Th1, Th17 i Th22. Wysoka siła działania cząsteczki, odzwierciedlona w zasadzie „3-2-1” wiązania z miejscem aktywnym

enzymu, przekłada się na skuteczność kliniczną potwierdzoną w badaniach fazy 2a, fazy 3 (STRATUM) oraz w otwartym badaniu kontynuacyjnym do 52 tygodni, w których obserwowano istotną redukcję rumienia, złuszczenia i świądu oraz trwałą odpowiedź w zakresie IGA.

Profil bezpieczeństwa cechuje się niską częstością zdarzeń niepożądanych, brakiem ograniczeń lokalizacyjnych oraz korzystną tolerancją miejscową, co stanowi istotną przewagę nad mGKS oraz pozostałymi miejscowymi inhibitorami PDE4. Piankowa postać leku, zaprojektowana z uwzględnieniem fizjologicznego pH skóry i różnorodności typów włosów, odpowiada na realne potrzeby pacjentów w zakresie adherencji i komfortu stosowania – zwłaszcza przy aplikacji na owłosioną skórę głowy i twarz.

Uzupełnienie dowodów skuteczności porównawczej, pogłębiona ocena jakości życia pacjentów oraz sfinalizowanie procedur rejestracyjnych w Unii Europejskiej pozostają warunkami pełnego ugruntowania pozycji roflumilastu w praktyce dermatologicznej.

Referencje

- [1] Jackson JM, Alexis A, Zirwas M, Taylor S. Unmet needs for patients with seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(3):597-604. doi:10.1016/j.jaad.2022.12.017
- [2] Turchin I, Albrecht L, Hanna S, et al. Current Understanding of Seborrheic Dermatitis: Epidemiology, Burden of Disease, and Pathophysiology. *J Cutan Med Surg.* 2025;29(4_suppl):5S-15S. doi:10.1177/12034754251368840
- [3] Polaskey MT, Chang CH, Daftary K, Fakhraie S, Miller CH, Chovatiya R. The Global Prevalence of Seborrheic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Dermatol.* 2024;160(8):846-855. doi:10.1001/jamadermatol.2024.1987
- [4] Hao Z, Zhao X, Chen J, Li B, Xu W, Zhang L. Global and Regional Burden of Seborrheic Dermatitis: Trends in Incidence and DALYs, 1990-2021. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2025;18:1389-1400. Published 2025 Jun 4. doi:10.2147/CCID.S527551
- [5] Grimalt R, Skayem C, Meneaud V, et al. Large-scale international study on scalp seborrheic dermatitis: Prevalence, demographics, healthcare trends and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2025;39(3):e228-e231. doi:10.1111/jdv.20194
- [6] Elgash M, Dlova N, Ogunleye T, Taylor SC. Seborrheic dermatitis in skin of color: clinical considerations. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(1):24-27
- [7] Szepietowski JC, Reich A, Wesołowska-Szepietowska E, Baran E; National Quality of Life in Dermatology Group. Quality of life in patients suffering from seborrheic dermatitis: influence of age, gender and education level. *Mycoses.* 2009;52(4):357-363. doi:10.1111/j.1439-0507.2008.01624.x

- [8] Zeidler C, Kupfer J, Dalgard FJ, et al. Dermatological patients with itch report more stress, stigmatization experience, anxiety and depression compared to patients without itch: Results from a European multi-centre study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(8):1649-1661. doi:10.1111/jdv.19913
- [9] Gaffoor Bholah N, Oakley A, Gomez J. Seborrhoeic dermatitis. *DermNet.* March 2022. Updated July 2024. Accessed April 13, 2026. <https://dermnetnz.org/topics/seborrhoeic-dermatitis>
- [10] Navarro Triviño FJ, Velasco Amador JP, Rivera Ruiz I. Seborrheic Dermatitis Revisited: Pathophysiology, Diagnosis, and Emerging Therapies—A Narrative Review. *Biomedicines.* 2025; 13(10):2458. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13102458>
- [11] Sparber F, De Gregorio C, Steckholzer S, et al. The Skin Commensal Yeast *Malassezia* Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation. *Cell Host Microbe.* 2019;25(3):389-403.e6. doi:10.1016/j.chom.2019.02.002
- [12] Wikramanayake TC, Borda LJ, Miteva M, Paus R. Seborrheic dermatitis-Looking beyond *Malassezia*. *Exp Dermatol.* 2019;28(9):991-1001. doi:10.1111/exd.14006
- [13] Piacentini F, Camera E, Di Nardo A, Dell’Anna ML. Seborrheic Dermatitis: Exploring the Complex Interplay with *Malassezia*. *Int J Mol Sci.* 2025;26(6):2650. Published 2025 Mar 14. doi:10.3390/ijms26062650
- [14] Adalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S, Guttman-Yassky E, Ungar J. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2020;29:481–489. <https://doi.org/10.1111/exd.14091>
- [15] Tuor M, Stappers MHT, Ruchti F, et al. Card9 and MyD88 differentially regulate Th17 immunity to the commensal yeast *Malassezia* in the murine skin. Preprint. *bioRxiv.* 2024;2024.07.12.603211. Published 2024 Jul 16. doi:10.1101/2024.07.12.603211
- [16] Kistowska M, Fenini G, Jankovic D, et al. *Malassezia* yeasts activate the NLRP3 inflammasome in antigen-presenting cells via Syk-kinase signalling. *Exp Dermatol.* 2014;23(12):884-889. doi:10.1111/exd.12552
- [17] Ungar B, Manson M, Kim M, et al. Tape-strip profiling identifies unique immune and lipid dysregulation in patients with seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2025;92(6):1277-1287. doi:10.1016/j.jaad.2025.01.082
- [18] Jia Q, Hu J, Wang X, Deng Y, Zhang J, Li H. *Malassezia globosa* Induces Differentiation of Pathogenic Th17 Cells by Inducing IL-23 Secretion by Keratinocytes. *Mycopathologia.* 2024;189(5):85. Published 2024 Sep 16. doi:10.1007/s11046-024-00890-x
- [19] Wikramanayake TC, Hirt P, Almastadi M, et al. Increased IL-17-expressing $\gamma\delta$ T cells in seborrhoeic dermatitis-like lesions of the *Mpz13* knockout mice. *Exp Dermatol.* 2018;27(12):1408-1411. doi:10.1111/exd.13798
- [20] Tanaka A, Cho O, Saito C, Saito M, Tsuboi R, Sugita T. Comprehensive pyrosequencing analysis of the bacterial microbiota of the skin of patients with seborrheic dermatitis. *Microbiol Immunol.* 2016;60(8):521-526. doi:10.1111/1348-0421.12398

- [21] Okokon EO, Verbeek JH, Ruotsalainen JH, Ojo OA, Bakhoya VN. Topical antifungals for seborrhoeic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5):CD008138. Published 2015 May 2. doi:10.1002/14651858.CD008138.pub3
- [22] Kastarinen H, Oksanen T, Okokon EO, et al. Topical anti-inflammatory agents for seborrhoeic dermatitis of the face or scalp. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(5):CD009446. Published 2014 May 19. doi:10.1002/14651858.CD009446.pub2
- [23] Gupta AK, Versteeg SG. Topical Treatment of Facial Seborrheic Dermatitis: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(2):193-213. doi:10.1007/s40257-016-0232-2
- [24] Dall'Oglio F, Nasca MR, Gerbino C, Micali G. An Overview of the Diagnosis and Management of Seborrheic Dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:1537-1548. Published 2022 Aug 6. doi:10.2147/CCID.S284671
- [25] Vidal SI, Menta N, Green L. Child and Adult Seborrheic Dermatitis: A Narrative Review of the Current Treatment Landscape. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2025;15(3):599-613. doi:10.1007/s13555-025-01351-z
- [26] Park M, Cho YJ, Lee YW, Jung WH. Genomic Multiplication and Drug Efflux Influence Ketoconazole Resistance in *Malassezia restricta*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:191. Published 2020 Apr 30. doi:10.3389/fcimb.2020.00191
- [27] Leong C, Kit JCW, Lee SM, et al. Azole resistance mechanisms in pathogenic *M. furfur*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(5):e01975-20. doi:10.1128/AAC.01975-20
- [28] Del Rosso JQ. Adult seborrheic dermatitis: a status report on practical topical management. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011;4(5):32-38.
- [29] Wang J, Ho M, Bunick CG. Chemical, Biochemical, and Structural Similarities and Differences of Dermatological cAMP Phosphodiesterase-IV Inhibitors. *J Invest Dermatol*. 2025;145(6):1471-1488.e1. doi:10.1016/j.jid.2024.10.597
- [30] Issa NT, Wang J, Hanly A, et al. Structural Insights: What Makes Some PDE4 Inhibitors More Effective in Inflammatory Dermatoses. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2025;18(7):18-21.
- [31] Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol*. 2018;9:1048. Published 2018 Oct 17. doi:10.3389/fphar.2018.01048
- [32] Thurston AW Jr, Osborne DW, Snyder S, Higham RC, Burnett P, Berk DR. Pharmacokinetics of Roflumilast Cream in Chronic Plaque Psoriasis: Data from Phase I to Phase III Studies. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(2):315-324. doi:10.1007/s40257-022-00741-9
- [33] Polaskey MT, Woolery-Lloyd H, Osborne D, Burnett P, Hanna D, Chovatiya R. When Patient Diversity Informs Formulation: Reimagining Treatment for Seborrheic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14(5):1071-1077. doi:10.1007/s13555-024-01161-9

- [34] Chovatiya R, Polaskey MT, Lain E, et al. Putting the Formulation Back in Foam: Optimizing Seborrheic Dermatitis Treatment Across Diverse Hair Types. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2024;17(5):30-33.
- [35] Zoryve (roflumilast) cream [package insert]. Arcutis Biotherapeutics; 2024. Accessed April 16, 2026. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/215985s007lbl.pdf
- [36] Zirwas MJ, Draelos ZD, DuBois J, et al. Efficacy of Roflumilast Foam, 0.3%, in Patients With Seborrheic Dermatitis: A Double-blind, Vehicle-Controlled Phase 2a Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2023;159(6):613-620. doi:10.1001/jamadermatol.2023.0846
- [37] Blauvelt A, Draelos ZD, Stein Gold L, et al. Roflumilast foam 0.3% for adolescent and adult patients with seborrheic dermatitis: A randomized, double-blinded, vehicle-controlled, phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(5):986-993. doi:10.1016/j.jaad.2023.12.065
- [38] Alexis AF, Bukhalo M, Cook-Bolden FE, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Roflumilast Foam 0.3% in Patients with Seborrheic Dermatitis: A Phase II, Open-Label Trial of up to 52 Weeks. *Am J Clin Dermatol.* 2026;27(1):189-198. doi:10.1007/s40257-025-00984-2
- [39] Zoryve (roflumilast) topical foam, 0.3% [package insert]. Westlake Village, CA: Arcutis Biotherapeutics Inc; 2025. Accessed April 17, 2026. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/217242s005lbl.pdf
- [40] Bunick CG, Bhatia N, Del Rosso J, et al. Investigator- and patient-rated local tolerability in Phase 3 trials of topical roflumilast in patients with psoriasis, seborrheic dermatitis, and atopic dermatitis. Poster presented at: FC23 Dermatology Conference; 2023.
- [41] Miller AC, Watson AE, Inglese MJ. Roflumilast for the Treatment of Seborrheic Dermatitis: A Review. *Skin Therapy Lett.* 2025;30(2):1-4.
- [42] Smythe C, Sohn A, Song EJ, Lewitt GM. Successful treatment of seborrheic dermatitis with topical roflumilast: a case series. *SKIN J Cutan Med.* 2024;8(5):1889-1892. doi:10.25251/skin.8.5.20

ZOSURABALPIN – NOWA ERA W CELOWANEJ ANTYBIOTYKOTERAPII PRZECIWKO BAKTERII ACINETOBACTER BAUMANNII

Natalia Kula, Anna Konicka, Maciej Kuś

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

Abstrakt: Deficyt nowych klas antybiotyków skutecznych wobec szczepów *Acinetobacter baumannii*(CRAB) opornych na karbapenemy stanowi bardzo duże wyzwanie dla współczesnej medycyny oraz zagrożenie zdrowia publicznego, ze względu na ciężki przebieg infekcji i wysoką śmiertelność. Wspomniane patogeny z grupy ESKAPE mają zdolność do wymiany genów, produkcji karbapenemaz ora zaktywacji pomp efflux. Dodatkowo pokryte sąbarierą lipopolisacharydów (LPS), która zapewnia im silną ochronę przed wieloma antybiotykami. Przełomem może okazać się zosurabalpin. Należy on do klasy makrocyclicznych peptydów, a jako innowacyjny antybiotyk omija na poziomie komórkowym tradycyjne szlaki lekooporności. Celuje on bezpośrednio w białkowy transporter LptB₂FGC, zatrzymując przemieszczanie cząsteczek LPS z wnętrza komórki bakteryjnej na jej powierzchnię. W rezultacie toksyczny dla bakterii związek gromadzi się w ich wnętrzu, doprowadzając do śmierci patogenu. Analizy prowadzone nad zosurabalpinem wykazały, że optymalizacja struktury leku do jonu obojętnego niweluje jego działanie toksyczne oraz daje silne, wybiórcze działanie in vitro, jak i świetną skuteczność in vivo w zwalczaniu ciężkich infekcji u zwierząt. Badania przedkliniczne prezentują jego pozytywny profil bezpieczeństwa i dobrą tolerancję u ludzi. Wyniki te dostarczają dużej nadziei, a wprowadzenie zosurabalpinu daje realną szansę na opanowanie śmiertelnych zakażeń wywołanych przez CRAB.

Słowa kluczowe: *Acinetobacter baumannii*, antybiotykooporność, zosurabalpin

Abstract: The deficit of new antibiotic classes effective against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) strains poses a significant challenge to modern medicine and a public health threat, due to the severe course of infections and high mortality rates. The aforementioned pathogens from the ESKAPE group have the ability to exchange genes, produce carbapenemases, and activate efflux pumps. Additionally, they are covered with a lipopolysaccharide (LPS) barrier, which provides them with strong protection against many antibiotics. Zosurabalpin may prove to be a breakthrough. It belongs to the class of macrocyclic peptides and, as an innovative antibiotic, bypasses traditional drug-resistance pathways at the cellular level. It directly targets the LptB₂FGC protein transporter, halting the translocation of LPS molecules from the interior of the bacterial cell to its surface. As a result, a compound toxic to the bacteria accumulates inside them, leading to the death of the pathogen. Analyses conducted on zosurabalpin have shown that optimizing the drug's structure into a zwitterion eliminates its toxic effects and provides potent, selective activity in vitro, as well as excellent in vivo efficacy in combating severe infections in animals. Preclinical studies demonstrate its positive safety profile and good tolerability in humans. These results provide great hope, and the introduction of zosurabalpin offers a real chance to control deadly infections caused by CRAB.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, antibiotic resistance, zosurabalpin

1. Wprowadzenie

Narastająca oporność drobnoustrojów na antybiotyki stanowi jedno z najważniejszych wyzwań współczesnej medycyny i zdrowia publicznego. Wśród licznych patogenów wykazujących wielolekooporność szczególnie miejsce zajmuje *Acinetobacter baumannii* oporny na karbapenemy (ang. *carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii*, CRAB) – bakteria, która od lat pozostaje jednym z najgroźniejszych czynników etiologicznych zakażeń szpitalnych na całym świecie. Zakażenia przez nią wywoływane dotyczą przede wszystkim pacjentów w ciężkim stanie klinicznym, a ich przebieg jest często fatalny w skutkach. Śmiertelność związana z inwazyjnymi postaciami tych zakażeń jest bardzo wysoka, a dostępne opcje terapeutyczne – od lat ograniczone i dalekie od satysfakcjonujących.

Skala problemu znalazła odzwierciedlenie w oficjalnych dokumentach organów zdrowia publicznego. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*) umieściła *A. baumannii* opornego na karbapenemy w kategorii krytycznej na swojej globalnej liście priorytetowych patogenów wymagających pilnego opracowania nowych leków. Podobną klasyfikację przyjęły amerykańskie Centra Kontroli i Prewencji Chorób (ang. *Centers for Disease Control and Prevention, CDC*), uznając CRAB za zagrożenie o najwyższym priorytecie. Tymczasem od ponad pięćdziesięciu

lat żadna nowa klasa antybiotyków nie trafiła do praktyki klinicznej z udokumentowaną aktywnością wobec tego patogenu [2].

W tym kontekście odkrycie zosurabalpinu – pierwszego przedstawiciela zupełnie nowej klasy antybiotyków, działającego przez mechanizm dotychczas niestosowany klinicznie – budzi uzasadnione nadzieje. Niniejszy rozdział przedstawia kompleksowe omówienie tego związku: od biologicznych właściwości *A. baumannii* i ograniczeń aktualnej terapii, przez charakterystykę chemiczną i mechanizm działania zosurabalpinu, aż po dane przedkliniczne dotyczące jego skuteczności i bezpieczeństwa.

2. *Acinetobacter baumannii* – charakterystyka i zagrożenie kliniczne

Acinetobacter baumannii jest Gram-ujemną, tlenową pałeczką wchodzącą w skład kompleksu *A. baumannii-calcoaceticus*. Jako patogen oportunistyczny jest najczęściej izolowanym przedstawicielem swojego rodzaju w przypadkach zakażeń szpitalnych, odpowiadając między innymi za zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną, bakterieamię oraz zakażenia ran pooperacyjnych i oparzeniowych. Szczególnie narażeni na ciężki przebieg zakażenia są chorzy przebywający na oddziałach intensywnej opieki medycznej, pacjenci po rozległych zabiegach operacyjnych, osoby z obniżoną odpornością oraz ofiary urazów wielonarządowych.

Wyjątkowość *A. baumannii* na tle innych patogenów szpitalnych wynika z kilku cech biologicznych, które wzajemnie się uzupełniają i wzmacniają. Pierwszą z nich jest zdolność do długotrwałego przetrwania w środowisku szpitalnym. Bakteria ta może kolonizować powierzchnie nieżywione, sprzęt medyczny i aparaturę przez tygodnie, a nawet miesiące, zachowując żywotność w warunkach wysychania, w szerokim zakresie temperatur i wobec wielu środków dezynfekujących. Ta cecha epidemiologiczna czyni ją trudnym przeciwnikiem w kontekście kontroli zakażeń i sprzyja powstawaniu szpitalnych ognisk epidemicznych.

Drugą kluczową właściwością jest wyjątkowo plastyczny i adaptacyjny genom. *A. baumannii* dysponuje rozbudowanym arsenałem mobilnych elementów genetycznych – plazmidów, transpozonów i sekwencji insercyjnych – umożliwiających sprawny horyzontalny transfer genów oporności między szczepami. Dzięki temu bakteria ta potrafi nabywać mechanizmy oporności na antybiotyki w tempie i zakresie przewyższającym większość innych patogenów klinicznych. Szczególne znaczenie kliniczne mają beta-laktamazy hydrolizujące karbapenemy (karbapenemazy), których produkcja – zwłaszcza karbapenemaz klasy D z grupy OXA – stanowi dominujący mechanizm warunkujący fenotyp CRAB. Oporność na karbapenemy jest zazwyczaj sprzężona z opornością na inne klasy antybiotyków, co prowadzi do

wielolekooporności (ang. *multidrug-resistant*, *MDR*) lub nawet oporności na wszystkie dostępne leki (ang. *pan-drug resistant*, *PDR*) [1].

Trzecią charakterystyczną cechą jest zdolność do tworzenia biofilmów na powierzchniach biotycznych i abiotycznych. Biofilm stanowi zorganizowaną strukturę wielokomórkową otoczoną zewnątrzkomórkową macierzą polimerową, która pełni funkcję mechanicznej i chemicznej bariery znacząco ograniczającej skuteczność antybiotyków oraz mechanizmów obronnych układu immunologicznego gospodarza. Bakterie bytujące w biofilmie mogą wykazywać wielokrotnie wyższą oporność na antybiotyki niż ich formy planktoniczne, co czyni terapię zakażeń z udziałem biofilmu szczególnie trudną [5].

Do tych wszystkich właściwości dochodzi jeszcze trudność diagnostyczna polegająca na odróżnieniu faktycznej infekcji od samej kolonizacji przez *A.baumannii*. U pacjentów z wieloma chorobami towarzyszącymi i złym stanem ogólnym interpretacja wyniku mikrobiologicznego jest niełatwa, co może prowadzić do nieuzasadnionego włączania antybiotykoterapii lub – odwrotnie – do opóźnionego rozpoznania infekcji wymagającej leczenia [3].

3. Aktualne opcje terapeutyczne zakażeń CRAB

Leczenie zakażeń wywołanych przez CRAB od lat stanowi poważne wyzwanie kliniczne. Obowiązujące wytyczne rekomendują stosowanie terapii skojarzonej z udziałem co najmniej dwóch leków, preferując schematy oparte na sulbaktamie – antybiotyku z grupy inhibitorów beta-laktamaz, który jednocześnie wykazuje własną aktywność wobec *A.baumannii*. Leczeniem pierwszego wyboru jest kombinacja sulbaktam-durlobaktam z karbapenemem. W przypadku braku dostępu do tego zestawu stosuje się ampicylinę z sulbaktamem w wysokich dawkach w skojarzeniu z innymi lekami aktywnymi wobec CRAB, takimi jak polimyksyna B, minocyklina, tygecyklina lub cefiderokol [1, 6].

Każdy z wymienionych leków obciążony jest jednak istotnymi ograniczeniami. Polimyksyny – kolistyna i polimyksyna B – od lat uznawane są za ostatnią linię obrony, lecz ich stosowanie wiąże się z poważną nefrotoksycznością i neurotoksycznością. Co więcej, obserwuje się rosnącą częstość szczepów opornych nawet na te środki. Tygecyklina wykazuje jedynie działanie bakteriostatyczne i osiąga niskie stężenia w surowicy krwi, co ogranicza jej przydatność w zakażeniach układowych. Cefiderokol, najnowszy spośród zarejestrowanych leków aktywnych wobec CRAB, jest cefalosporyną sideroforową omijającą zewnętrzną barierę bakterii poprzez ukradkowe wykorzystanie systemów transportu żelaza; mimo że stanowi istotny postęp, nie pokonuje

wszystkich mechanizmów oporności i pojawiają się doniesienia o nabywaniu oporności podczas terapii [2].

Wśród leków pozostających w fazie badań klinicznych wymienia się nowe inhibitory beta-laktamaz (m.in. kseroborboktam, funobaktam) oraz nowsze pochodne polimyksyn o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. Badane są również możliwości zastosowania terapii fagowej jako metody ratunkowej w przypadkach całkowitego wyczerpania opcji antybiotykoterapii. Żaden z tych kandydatów nie wprowadza jednak nowego mechanizmu działania – niemal wszystkie opierają się na istniejących klasach i strategiach terapeutycznych. Właśnie dlatego pojawienie się zosurabalpinu – związku o mechanizmie działania nieznanym dotąd klinicznie – jest tak istotne z perspektywy farmakologii i terapii zakażeń.

Lek	Klasa	Mechanizm	Aktywność wobec MDR-CRAB	Główne ograniczenia	Status kliniczny
Kolistyna / Polimyksyna B	Polimyksyna	Dezorganizacja błony zewnętrznej	Częściowa; rosnąca oporność	Nefro- i neurotoksyczność	Zarejestrowany
Tygecyklina	Glicylocyklina	Hamowanie rybosomu (30S)	Ograniczona (bakteriostatyczna)	Niskie stężenia w surowicy	Zarejestrowany
Cefiderokol	Siderofory cefal.	Hamowanie syntezy ściany komórkowej	Dobra, ryzyko oporności w trakcie leczenia	Nabywanie oporności	Zarejestrowany
Sulbaktam–durlobaktam	Inhibitor beta-laktamaz + beta-laktam	Hamowanie PBP + beta-laktamazy	Dobra	Zależność od beta-laktamaz OXA	Zarejestrowany
Zosurabalpin	MCP – inhibitor transportu LPS	Blokada LptB:FGC → akumulacja LPS	Pełna; niezależna od oporności na karbapenemy	Wąskie spektrum (tylko Acinetobacter)	Faza I (II w toku)

Tabela 1. Porównanie głównych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu zakażeń CRAB. MCP – makrocycliczny peptyd; LPS – lipopolisacharyd; MDR – wielolekooporny [opracowanie własne na podstawie [1,2,6,7,11]]

4. Lipopolisacharyd jako cel terapeutyczny

Zewnętrzna błona komórkowa bakterii Gram-ujemnych jest kluczową barierą ochronną, która w sposób naturalny ogranicza przenikanie wielu substancji o potencjalnym działaniu przeciwbakteryjnym. Jej głównym składnikiem strukturalnym i funkcjonalnym jest lipopolisacharyd (LPS) – amfipatyczny glikolipid stanowiący zasadniczy element zewnętrznej warstwy tej błony. LPS pełni kilka funkcji jednocześnie: zapewnia mechaniczną integralność błony zewnętrznej, stanowi skuteczną barierę dla wielu antybiotyków i detergentów oraz – po uwolnieniu podczas lizy

bakterii – działa jako silny immunostymulator wywołujący odpowiedź zapalną u zakażonego gospodarza.

LPS nie pozostaje statycznie na powierzchni komórki od momentu jej powstania – jest nieustannie syntetyzowany w cytoplazmie, a następnie transportowany ku zewnętrznej powierzchni przez złożony, wielobiałkowy układ transportowy Lpt (ang. *lipopolysaccharidetransport*). Układ ten składa się z siedmiu białek tworzących trzy funkcjonalne segmenty: wewnątrz błonowy kompleks LptB₂FGC odpowiedzialny za wydobycie LPS z błony wewnętrznej, peryplazmatyczne białko mostkowe LptA oraz kompleks LptDE wbudowujący LPS w błonę zewnętrzną. Proces przebiega jednokierunkowo i jest napędzany energią uwalniania z hydrolizy ATP [8, 9].

Zaburzenie transportu LPS ma dla bakterii fatalne konsekwencje. Gdy LPS nie dociera na powierzchnię komórki, jego pośrednie formy biosyntetyczne gromadzą się we wnętrzu komórki w ilościach toksycznych dla samej bakterii. Nagromadzenie tych związków zaburza integralność błony wewnętrznej i prowadzi do nieodwracalnej utraty funkcji komórkowych, a ostatecznie do śmierci bakterii. Układ transportu LPS jest zatem niezbędny dla przeżycia niemal wszystkich bakterii Gram-ujemnych, co czyni go atrakcyjnym celem dla nowych antybiotyków.

Pewnym paradoksem jest fakt, że *A. baumannii* należy do wyjątków wśród bakterii Gram-ujemnych – jest jednym z nielicznych patogenów zdolnych do przeżycia przy całkowitym braku LPS w błonie zewnętrznej. Jednak ta utrata LPS wiąże się z poważnym osłabieniem wzrostu i zjadliwości oraz ze zwiększoną wrażliwością na wiele innych antybiotyków. Co więcej, decydujące okazuje się nie samo pozbowienie LPS z powierzchni, lecz toksyczna akumulacja jego wewnątrzkomórkowych prekursorów – a ta następuje niezależnie od tego, czy LPS może ostatecznie opuścić komórkę, czy nie. Oznacza to, że blokowanie transportu LPS prowadzi do śmierci *A. baumannii* bez względu na status błony zewnętrznej [9, 10].

Mimo że układ Lpt jest ewolucyjnie konserwatywny i obecny we wszystkich bakteriach Gram-ujemnych, wcześniejsze próby jego farmakologicznego blokowania nie przyniosły klinicznych sukcesów. Związki celujące w LptB, LptA czy LptD napotykały na trudne do przewyciężenia problemy: toksyczność dla komórek ssaczych, słabą rozpuszczalność lub niewystarczającą penetrację przez zewnętrzną błonę bakteryjną. Zosurabalin jest pierwszym związkiem, który skutecznie pokonuje te ograniczenia, celując w kompleks LptB₂FGC i jednocześnie wykazując wyraźną selektywność wobec *A. baumannii* [9].

5. Zosurabalpin – odkrycie i budowa chemiczna

Zosurabalpin (RG6006) jest eksperymentalnym antybiotykiem należącym do klasy makrocyklicznych peptydów (ang. *macrocyclic peptides*, MCP). Klasa ta obejmuje wiele znanych związków o właściwościach przeciwbakteryjnych, takich jak polimyksyny, bacytracyna czy daptomycyna – antybiotyki charakteryzujące się wąskim spektrum działania, lecz silną aktywnością wobec wybranych patogenów [18].

Drogą do odkrycia zosurabalpinu była długa i wieloetapowa kampania przesiewowa biblioteki niemal 45 tysięcy związków MCP w kierunku aktywności biologicznej na żywych komórkach bakteryjnych. Spośród przebadanych cząsteczek wyodrębniono grupę wykazującą selektywną aktywność wobec *A. baumannii*. Wstępny kandydat – RO7036668 – był związkiem o stosunkowo słabej aktywności, lecz o szczególnym profilu działania: hamował wzrost *A. baumannii*, nie wykazując aktywności wobec innych bakterii Gram-ujemnych ani Gram-dodatnich. Taka selektywność gatunkowa w połączeniu z brakiem krzyżowej oporności z istniejącymi antybiotykami wyraźnie wskazywała na unikalny mechanizm działania i stanowiła silną przesłankę do dalszej optymalizacji struktury [2].

Kolejnym krokiem było ulepszenie struktury chemicznej metodą „*hit-to-lead*”. W nowym związku – RO7075573 – zastąpiono pewne elementy makrocyklu, wprowadzając modyfikacje zwiększające aktywność i selektywność. Rezultatem było połączenie wykazujące wielokrotnie silniejsze działanie wobec szerokiego panelu szczepów *A. baumannii*, w tym izolatów wielolekoopornych. Poważnym problemem była jednak toksyczność: po dożylnym podaniu RO7075573 szczurom obserwowano dramatyczny spadek parametrów lipidowych surowicy krwi i śmiertelność zwierząt – efekt wynikający z interakcji związku z lipoproteinami osocza.

Rozwiązanie problemu toksyczności wymagało zrozumienia jego przyczyny. Wykazano, że RO7075573 jest cząsteczką zasadową o wysokiej lipofilowości, co predysponuje ją do interakcji z lipidami osocza. Na tej podstawie zaprojektowano drugą generację MCP o właściwościach zwitterionowych. Finalnym efektem wieloetapowej optymalizacji był zosurabalpin – pochodna kwasu benzoesowego o charakterze amfoterycznym, zachowująca silną aktywność przeciw bakteryjną wobec *A. baumannii* przy znacznie poprawionej tolerancji przez tkanki i krew ssaków [2].

6. Mechanizm działania

Mechanizm działania zosurabalpinu jest ściśle powiązany z opisanym wcześniej układem transportu LPS. Lek blokuje kompleks LptB₂FGC zlokalizowany na powierzchni

błony wewnętrznej bakterii, uniemożliwiając wydobycie LPS i jego dalszy transport ku błonie zewnętrznej. Efektem tego działania jest gromadzenie się toksycznych śródkomórkowych form pośrednich LPS i ostatecznie śmierć komórki bakteryjnej [2].

Molekularne podstawy tego mechanizmu zostały szczegółowo wyjaśnione dzięki zastosowaniu kriogenicznej mikroskopii elektronowej (ang. *cryo-electron microscopy, cryo-EM*) – techniki umożliwiającej wizualizację struktury kompleksów białkowych w rozdzielczości atomowej. Badania te ujawniły precyzyjny sposób, w jaki zosurabalpin oddziałuje z kompleksem LptB₂FG i cząsteczką LPS jednocześnie – tworząc trójskładnikowy kompleks lek–transporter–substrat [10].

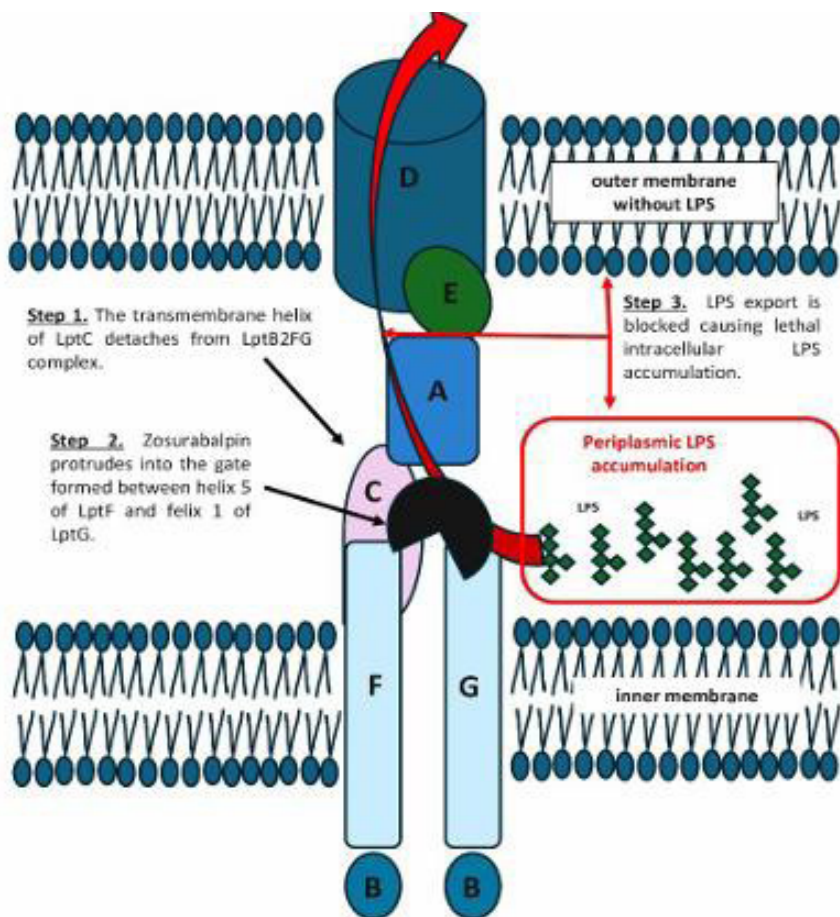
Aby zrozumieć mechanizm działania zosurabalpinu, konieczne jest cofnięcie się do fizjologicznego przebiegu transportu LPS. W warunkach prawidłowych cykl transportu obejmuje przejście kompleksu LptB₂FGC przez kilka stanów konformacyjnych. Kluczowym momentem jest oddzielenie się przezbłonowej helisy białka LptC od głównego trzonu kompleksu LptB₂FG – to właśnie ten ruch strukturalny umożliwia wejście cząsteczki LPS do jamy hydrofobowej wewnątrz kompleksu. W tym przejściowym, pośrednim stanie konformacyjnym kompleks LptB₂FG jest związany z LPS, a helisa LptC pozostaje oddzielona.

Zosurabalpin rozpoznaje i stabilizuje właśnie ten pośredni stan kompleksu. Cząsteczka leku wnika do kanału utworzonego między helisami podjednostek LptF i LptG i tworzy trwałe wiązania z resztami aminokwasowymi obu białek, jednocześnie kontaktując się z cząsteczką LPS. W ten sposób kompleks zostaje zamrożony w stanie pośrednim – nie może kontynuować cyklu katalitycznego, a LPS nie jest dalej transportowany. Ponieważ komórka bakteryjna nieustannie syntetyzuje nowe cząsteczki LPS, a ich transport jest zablokowany, dochodzi do stopniowego i nieuchronnego gromadzenia się toksycznych intermedii w przestrzeni wewnątrzkomórkowej.

Szczegółowa analiza struktury *cryo-EM* wykazała jednocześnie, że zosurabalpin powoduje dysocjację przez błonowej helisy LptC od kompleksu. Obserwacja ta wskazuje, że lek nie tylko pasywnie blokuje transport, lecz aktywnie zakłóca dynamikę białkowego kompleksu, uniemożliwiając odtworzenie jego aktywnej, funkcjonalnej konformacji [11]. Kluczowym pytaniem było to, czy śmierć bakterii wynika z samego zatrzymania transportu LPS i uszczuplenia jego zasobów na powierzchni komórki, czy też z aktywnego toksycznego godziańcia akumulujących się wewnątrz komórkowych intermedii. Odpowiedź dostarczyły eksperymenty z udziałem szczepów *Acinetobacter baylyi*, które naturalnie pozbawione są LPS w błonie zewnętrznej. Mimo braku tego składnika na powierzchni, szczepy te były wrażliwe na analogi zosurabalpinu, co jednoznacznie wskazuje, że mechanizm śmiertelności oparty jest

na wewnątrz komórkowej toksyczności akumulującego się LPS, a nie na nie doborze tego składnika w błonie zewnętrznej[10].

Wąskie spektrum aktywności zosurabalpinu, ograniczona praktycznie do *A. baumannii*, wynika ze strukturalnych różnic w budowie kompleksu LptB₂FGC między tym gatunkiem a innymi bakteriami Gram-ujemnymi. Porównanie struktury kompleksu z *A. baumannii* ze strukturą z *Escherichia coli* ujawniło wyraźne różnice w topografii helicy LptF i miejscach wiązania LPS. Te subtelne, lecz istotne różnice tłumaczą, dlaczego zosurabalpin silnie hamuje transport LPS u *Acinetobacter*, lecz pozostaje nieaktywny wobec innych Gram-ujemnych patogenów, takich jak *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* czy *Pseudomonas aeruginosa* [2, 10].



Rycina 1. Mechanizm działania zosurabalpinu poprzez inhibicję kompleksu transportera LptB₂FGC u *Acinetobacter baumannii*. Krok 1: przezbłonowa helisa LptC odłącza się od kompleksu LptB₂FG. Krok 2: zosurabalpin wnika w kanał utworzony między helisą 5 LptF a helisą 1 LptG. Krok 3: eksport LPS zostaje zablokowany, powodując letalną wewnątrzkomórkową akumulację LPS. LPS – lipopolisacharyd. [na podstawie [1], opracowane na podstawie koncepcji i struktur opisanych w [2, 11, 10]]

7. Aktywność przeciwbakteryjna – badania in vitro

Badania in vitro potwierdziły silną i selektywną aktywność zosurabalpinu wobec *A. baumannii* przy jednoczesnym braku istotnej aktywności wobec innych bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich. Co szczególnie ważne z klinicznego punktu widzenia, zosurabalpin wykazywał podobną aktywność zarówno wobec szczepów wrażliwych, jak i wielolekoopornych – w tym izolatów opornych na wszystkie dostępne antybiotyki. Taka cecha jest bezpośrednią konsekwencją unikalnego mechanizmu działania: zosurabalpin oddziałuje z celem zupełnie nieznanym dotychczasowym antybiotykom, więc nabyte przez bakterie mechanizmy oporności (beta-laktamazy, pompy efflux, zmodyfikowane poryny) po prostu nie mają zastosowania wobec nowego leku [2].

Ocena aktywności wobec obszernego panelu klinicznych izolatów *A. baumannii*, wzbogacona o izolaty trudne do leczenia i wielooporne, wykazała wyraźną przewagę zosurabalpinu nad aktualnym standardem terapeutycznym. Minimalne stężenie hamujące wymagane do zahamowania wzrostu 90% badanych szczepów (MIC_{90}) było wielokrotnie niższe niż wartości analogicznych parametrów dla tygecykliny, kolistynycznym eropenemu – a warto przypomnieć, że te dwa ostatnie leki często osiągają wartości wskazujące na całkowitą oporność niemal wszystkich izolatów CRAB [2].

Niezależne badania przeprowadzone na izolatach zebranych w różnych regionach geograficznych, w tym na 150 izolatach klinicznych z Chin, potwierdziły spójność tych obserwacji – aktywność zosurabalpinu wobec szczepów opornych na karbapenemy była porównywalna z aktywnością wobec szczepów wrażliwych [7]. Zosurabalpin wykazuje działanie bakteriobójcze, a nie jedynie bakteriostatyczne – co stanowi istotną przewagę kliniczną, zwłaszcza u pacjentów z obniżoną odpornością. Kinetyka zabijania jest przy tym stosunkowo wolna, a po osiągnięciu efektu bójczego nie dochodzi do odrostu bakteryjnego, co sugeruje trwałe i nieodwracalne uszkodzenie komórki [12].

Dla potwierdzenia, że zosurabalpin działa przez mechanizm różny od wszystkich znanych klas antybiotyków, zastosowano metodę profilowania fenotypowego z wykorzystaniem uczenia maszynowego. Analiza wzorców zmian morfologicznych w komórkach bakteryjnych wykazała, że makrocykliczne peptydy tworzą odrębny klaster, jednoznacznie odróżnialny od pozostałych klas antybiotyków – co jest silnym potwierdzeniem ich unikalności mechanistycznej [2].

8. Skuteczność in vivo – modele zwierzęce

Obiecujące wyniki badań in vitro znalazły potwierdzenie w modelach zakażeń u zwierząt, co stanowi kluczowy krok w procesie oceny potencjału klinicznego nowego antybiotyku. Zosurabalpin był oceniany w trzech różnych modelach mysich, odzwierciedlających najpoważniejsze postacie zakażeń klinicznych wywołanych przez CRAB: posocznicę, zakażenie uda (model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny) oraz zapalenie płuc [2].

W modelu posocznica u immunokompetentnych myszy, wywołanej dootrzewnowym zakażeniem szczepem MDR, leczenie zosurabalpinem podawanym podskórnie w krótkich odstępach czasu po zakażeniu zapewniało pełną ochronę przeżycia w ciągu tygodnia obserwacji. Dla porównania, w grupie kontrolnej leczonej meropenemem – antybiotykiem, który był dotychczas leczeniem pierwszego wyboru w zakażeniach CRAB przed narastaniem oporności – obserwowano śmiertelność zbliżoną do grupy nieleczonej. Wynik ten ilustruje przepaść między aktywnością zosurabalpinu a brakiem klinicznej użyteczności karbapenemów wobec szczepów CRAB.

Szczególnie wymowne były wyniki w neutropenicznym modelu myszy z zapaleniem płuc wywołanym izolatem opornym na wszystkie dostępne antybiotyki. Neutropenia – będąca modelem immunosupresji u pacjentów onkologicznych i po przeszczepieniach – jest stanem, w którym organizm pozbawiony jest naturalnej obrony komórkowej i całkowicie zależny od działania antybiotyku. W tych wymagających warunkach zosurabalpin wykazał wyraźne i zależne od dawki zmniejszenie miana bakteryjnego w tkance płucnej, potwierdzając skuteczność nawet wobec najtrudniejszych terapeutycznie izolatów.

We wszystkich badanych modelach zosurabalpin przewyższył leki porównawcze, w tym tygecyklinę i kolistynę, które w niektórych warunkach eksperymentalnych nie różniły się skutecznością od grupy bez leczenia. Niezależna walidacja potwierdziła aktywność bójcą in vivo, wykazując utrzymującą się supresję mianabakteryjnego przez kilkadziesiąt godzin od rozpoczęcia terapii [12].

9. Farmakokinetyka i profil bezpieczeństwa

Profil farmakokinetyczny zosurabalpinu oceniony w badaniach na myszach ujawnia charakterystyczny wzorec: wysoki klirens osoczowy, małą objętość dystrybucji, krótki biologiczny okres półtrwania i umiarkowane wiązanie z białkami osocza. Krótki okres półtrwania oznacza konieczność częstego podawania leku, by utrzymać terapeutyczne stężenia w miejscu zakażenia – co znalazło odzwierciedlenie

w schematach dawkowania stosowanych w modelach zwierzęcych, gdzie lek podawano wielokrotnie w ciągu doby.

Profil bezpieczeństwa *in vitro* jest korzystny: zosurabalpin nie wykazywał cytotoksyczności wobec komórek ludzkich przy stężeniach wielokrotnie przekraczających stężenia terapeutyczne, nie oddziaływał z układem cytochromu P450 (co minimalizuje ryzyko interakcji lekowych) i nie dawał sygnałów genotoksyczności w standardowych testach [2].

Szczególną wagę ma porównanie tolerancji zosurabalpinu i jego poprzednika w badaniach na szczurach. Poprzedni kandydat – RO7075573 – wykazywał poważną toksyczność już przy stosunkowo niskich dawkach. Zosurabalpin jako zwitterion był w tym względzie dziesięciokrotnie lepiej tolerowany, a działania niepożądane ograniczały się do przemijających i niegroźnych zmian [2].

Pierwsze badanie kliniczne fazy I u zdrowych ochotników potwierdziło dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji u ludzi. Uczestnicy otrzymywali jednorazowe dożylne dawki leku w szerokim zakresie – od dawek symbolicznych do bardzo wysokich, kilkukrotnie przekraczających przewidywane dawki terapeutyczne. Lek był ogólnie dobrze tolerowany. Dominującym działaniem niepożądanym były łagodne, przemijające reakcje związane z infuzją dożylną. Ekspozycja na lek rosła proporcjonalnie do dawki, a badanie z użyciem radioaktywnie znakowanego zosurabalpinu wykazało, że lek wydalany jest w zbliżonych proporcjach z moczem i kałem, co jest korzystne z punktu widzenia zachowania rezerw nerkowych [13].

10. Oporność na zosurabalpin

Każdy antybiotyk działający na pojedynczy cel molekularny jest potencjalnie narażony na wyłonienie się oporności przez mutacje w tym celu. Zosurabalpin nie jest wyjątkiem, a dokładne poznanie mechanizmów oporności na wczesnym etapie badań ma kluczowe znaczenie dla opracowania optymalnych strategii stosowania leku. Identyfikacji mechanizmów oporności dokonano metodą spontanicznej selekcji mutantów oraz z użyciem morbidostatu – urządzenia umożliwiającego ciągłe hodowanie bakterii w warunkach stopniowo rosnącego stężenia antybiotyku.

Wyodrębniono trzy główne grupy mutacji prowadzących do zmniejszenia wrażliwości na zosurabalpin. Pierwsza i najważniejsza obejmuje mutacje w genach kodujących białka LptFi LptG – bezpośrednie składniki kompleksu będącego celem zosurabalpinu. Mutacje te zmieniają geometrię miejsca wiążącego lek, prowadząc do znacznego wzrostu minimalnego stężenia hamującego. Badania na modelu *mysim*

wykazały, że większość szczepów z mutacjami w *lptF* zachowuje pełną lub częściową zjadliwość, co oznacza, że taka oporność mogłaby rozwijać się klinicznie.

Druga grupa mutacji dotyczy genu *lpxM*, kodującego ostatni enzym szlaku biosyntezy lipidu A – strukturalnego składnika LPS. Choć prowadzą do wzrostu oporności, są obciążone poważną ceną biologiczną: szczepy z mutacjami w *lpxM* całkowicie tracą zjadliwość w modelach mysich. Z ewolucyjnego punktu widzenia oznacza to, że bakteria płaci zbyt wysoką cenę za tę formę oporności, by mogła ona rozprzestrzenić się w środowisku klinicznym.

Trzecia grupa obejmuje mutacje w genach regulatorowych układu *efflux-adeRS*. Pompy *efflux* to białkowe systemy usuwające niekorzystne substancje z wnętrza komórki; wzmożona ich aktywność zmniejsza wewnątrzkomórkowe stężenie leku. Wzrost oporności wynikający z mutacji *wadeRS* jest jednak stosunkowo niewielki, amutantów często okazują się klinicznie wrażliwe na zosurabalin mimo wyższego MIC oznaczonego *in vitro*.

Ważną obserwacją jest fakt, że wzrost oporności na zosurabalin nie wpływa na wrażliwość bakterii na kolistynę ani meropenem – nie ma zatem krzyżowej oporności z istniejącymi lekami. Oznacza to, że zosurabalin może być stosowany w terapii skojarzonej zgodnie z aktualnymi zaleceniami terapeutycznymi, a ewentualne wyłonienie się oporności na jeden ze składników skojarzenia nie eliminuje skuteczności drugiego [2].

11. Dyskusja

Zaprezentowane dane wskazują, że zosurabalin wykazuje szereg cech, które czynią go obiecującym kandydatem na nowy lek w leczeniu zakażeń wywołanych przez CRAB. Najistotniejszą z nich jest unikalny mechanizm działania, niepowiązany z żadnym dotychczas stosowanym klinicznie szlakiem terapeutycznym. Blokowanie kompleksu *LptB₂FGC* i wywoływanie toksycznej śródkomórkowej akumulacji LPS to strategia, wobec której nabyte mechanizmy oporności – karbapenemazy, pompy *efflux*, zmienione poryny – są całkowicie bezskuteczne. Bezpośrednio przekłada się to na zachowaną aktywność wobec szczepów PDR, czyli tych, dla których nie istnieje żadna inna efektywna opcja terapeutyczna [2].

Porównanie zosurabaliny z aktualnym standardem terapeutycznym (tabela 1.) wyraźnie podkreśla jego przewagę. Kolistyna i polimyksyna B, mimo wieloletniego stosowania, obciążone są znaczącą toksycznością narządową i narastającą opornością. Tygocyklina działa jedynie bakteriostatycznie, a jej niskie stężenia surowicze ograniczają skuteczność w ciężkich zakażeniach chłukładowych.

Cefiderokolisulbaktam-durlobaktam stanowią postęp, jednak nadal opierają się na mechanizmach docelowych znanych antybiotyków, a dla cefiderokolu odnotowuje się nabywanie oporności podczas terapii. Zosurabalpin jako jedyny spośród wymienionych reprezentuje w pełni nową klasę i nowy cel molekularny, co czyni go potencjalnie najtrwalszym narzędziem terapeutycznym wśród omawianej grupy.

Wyniki badań *in vivo* są szczególnie wymowne, gdy zestawimy je z danymi z modeli posocznicowych. Kompletna ochrona przeżycia w modelu immunokompetentnym oraz wyraźne zmniejszenie miana bakteryjnego w modelu neutropenicznym z izolatem PDR – podczas gdy meropenem i tygecyklina zawiodły – można uznać za kliniczny dowód koncepcji. Dane te są spójne między niezależnymi grupami badawczymi [2,12], co istotnie zwiększa ich wiarygodność.

Pewne aspekty wymagają jednak uwagi krytycznej. Kinetyka zabijania przez zosurabalpin jest stosunkowo wolna – efekt bójczy wymaga kilku do kilkunastu godzin, co może mieć znaczenie kliniczne u najcięższych chorych pacjentów z posoczną, gdzie szybkie działanie bakteriobójcze jest pożądane. Oprócz tego profil farmakokinetyczny – krótki okres półtrwania i wysoki klirens – sugeruje konieczność częstego podawania, co może utrudnić stosowanie u pacjentów w ciężkim stanie, szczególnie na oddziale intensywnej terapii. Dalsza optymalizacja schematu dawkowania w badaniach klinicznych będzie zatem kluczowa [2, 13].

Aspekt oporności zasługuje na szczegółową analizę. Choć częstość mutacji spontanicznych zosurabalpinu jest porównywalna z innymi antybiotykami, to fakt, że mutacje w *lptF* mogą występować bez istotnej utraty zjadliwości, jest pewnym klinicznym ostrzeżeniem. W tle rysuje się pytanie, jak szybko może się ona pojawić pod wpływem presji selekcyjnej w szpitalu. Właśnie dlatego obecne wytyczne zalecają stosowanie co najmniej dwóch aktywnych leków w terapii CRAB – schemat ten można byłoby zastosować tak że z zosurabalpinem, tym bardziej że brak krzyżowej oporności z kolistyną czy karbapenemami otwiera wiele kombinacji [1, 17].

Ważnym ograniczeniem pracy jest oparcie jej wyłącznie na danych przedklinicznych i wynikach fazy I badań klinicznych. Rzeczywiste przełożenie tych danych na populację ciężko chorych pacjentów – z niewydolnością narządową, politerapeutyką i zaburzoną farmakokinetyką – pozostaje kluczowym pytaniem, na które odpowiedzą dopiero badania kliniczne kolejnych faz. Dodatkową niepewnością jest wąskie spektrum aktywności zosurabalpinu, ograniczające jego zastosowanie wyłącznie do infekcji *Acinetobacter* spp. – co jest jedną z jego cech wybiórczych, jednocześnie jednak eliminuje go jako opcję w empirycznej terapii szerokospektralnej.

12. Podsumowanie

Zosurabalpin stanowi jeden z najważniejszych postępów w badaniach nad nowymi antybiotykami od kilku dekad. Jako pierwszy kliniczny kandydat skutecznie blokujący kompleks LptB₂FGC i tym samym uniemożliwiający transport LPS na powierzchnię komórki bakteryjnej, reprezentuje zupełnie nową strategię terapeutyczną – taką, której istniejące mechanizmy oporności drobnoustrojów nie są w stanie pokonać.

Dane przedkliniczne są spójne i obiecujące. Silna aktywność *in vitro* wobec klinicznie reprezentatywnego panelu izolatów MDR i PDR, potwierdzona skuteczność w modelach trzech różnych postaci zakażeń u zwierząt, korzystny profil fizykochemiczny i farmakokinetyczny oraz dobra tolerancja u ludzi w badaniach fazy I – wszystko to składa się na przekonujący obraz kandydata zdolnego do wypełnienia luki terapeutycznej w zakażeniach CRAB.

Pewne wyzwania pozostają jednak otwarte. Powolna kinetyka zabijania może mieć znaczenie kliniczne u najciężiej chorych pacjentów, gdzie szybkie działanie bójcze jest kluczowe. Możliwość wyłonienia się oporności przez mutacje w *lptF* – choć biologicznie kosztowna – jest realna i wymaga monitorowania. Optymalne pozycjonowanie zosurabalpinu w schematach terapii skojarzonej, potencjalne synergie z innymi lekami oraz właściwe zasady stewardshipu antybiotykowego to kwestie, które zostaną rozstrzygnięte dopiero w toku badań klinicznych kolejnych faz.

Mimo tych zastrzeżeń, pojawienie się zosurabalpinu jest wydarzeniem przełomowym. Przez ponad pół wieku medycyna radziła sobie z CRAB przy użyciu coraz mniej skutecznych narzędzi. Zosurabalpin jako pierwszy oferuje nową odpowiedź na pytanie, jak pokonać ten wyjątkowo trudny patogen – i po raz pierwszy od wielu lat daje uzasadnioną nadzieję na odwrócenie fatalnej tendencji klinicznej.

Referencje

- [1] Terzi I, Panagopoulos P, Rafailidis P. Zosurabalpin: an antibiotic with a new mechanism of action against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Infez Med.* 2025;33(2):175-181. doi:10.53854/liim-3302-3
- [2] Zampaloni C, Mattei P, Bleicher K, et al. A novel antibiotic class targeting the lipopolysaccharide transporter. *Nature.* 2024;625(7995):566-571. doi:10.1038/s41586-023-06873-0
- [3] Richards GA, Perovic O, Brink AJ. The challenges of difficult-to-treat *Acinetobacter* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2024;37(4):e0009324. doi:10.1128/cmr.00093-24

- [4] Karampatakis T, Tsergouli K, Behzadi P. Pan-genome plasticity and virulence factors: a natural treasure trove for *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics* (Basel). 2024;13(3):257. doi:10.3390/antibiotics13030257
- [5] Chong CSC, Lau YY, Michels PAM, et al. Insights into biofilm-mediated mechanisms driving last-resort antibiotic resistance in clinical ESKAPE pathogens. *Crit Rev Microbiol*. 2025;1-26. doi:10.1080/1040841X.2025.2450313
- [6] Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(4):521-547. doi:10.1016/j.cmi.2021.11.025
- [7] Hawser S, Kothari N, Valmont T, et al. Activity of the novel antibiotic zosurabalin (RG6006) against clinical *Acinetobacter* isolates from China. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(Suppl 2):ofad500.1754. doi:10.1093/ofid/ofad500.1754
- [8] Whitfield C, Trent MS. Biosynthesis and export of bacterial lipopolysaccharides. *Annu Rev Biochem*. 2014;83:99-128. doi:10.1146/annurev-biochem-060713-035600
- [9] Romano KP, Hung DT. Targeting LPS biosynthesis and transport in gram-negative bacteria in the era of multi-drug resistance. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2023;1870(3):119407. doi:10.1016/j.bbamcr.2022.119407
- [10] Pahil KS, Gilman MSA, Baidin V, et al. A new antibiotic traps lipopolysaccharide in its intermembrane transporter. *Nature*. 2024;625(7995):572-577. doi:10.1038/s41586-023-06799-7
- [11] Weng Q, Zhang F, Zheng Q. Zosurabalin: a novel tethered macrocyclic peptide antibiotic that kills carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *MedComm*. 2024;5(8):e696. doi:10.1002/mco2.696
- [12] Erbeti I, Ferrari L, Ortombina A, et al. In vitro and in vivo killing kinetics of zosurabalin (RG6006) against *Acinetobacter baumannii*. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(Suppl 2):ofad500.1733. doi:10.1093/ofid/ofad500.1733
- [13] Guenther A, Millar L, Messer A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) in healthy participants following single dose administration of zosurabalin, a novel pathogen-specific antibiotic for the treatment of serious *Acinetobacter* infections. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(Suppl 2):ofad500.1749. doi:10.1093/ofid/ofad500.1749
- [14] Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious Disease Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis*. 2024;ciae403. doi:10.1093/cid/ciae403
- [15] Owens TW, Taylor RJ, Pahil KS, et al. Structural basis of unidirectional export of lipopolysaccharide to the cell surface. *Nature*. 2019;567(7749):550-553. doi:10.1038/s41586-019-1039-0
- [16] Sabnis A, Edwards A. Lipopolysaccharide as an antibiotic target. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2023;1870(7):119507. doi:10.1016/j.bbamcr.2023.119507

- [17] Ortombina A, Erbeti I, Dylus D, et al. Mechanism of in vitro resistance to zosurabalpin (RG6006) in *Acinetobacter baumannii*. W: Abstracts of the 34th ECCMID Congress; 2024; Barcelona, Spain. Poster 2379.
- [18] Wang WJ, Dong XM, Li GB. Macrocyclic peptides: up-and-coming weapons to combat antimicrobial resistance. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):81. doi:10.1038/s41392-024-01781-9
- [19] Arshad N, Azzam W, Zilberberg M, et al. *Acinetobacter baumannii* complex infections: new treatment options in the antibiotic pipeline. *Microorganisms*. 2025;13(2):356. doi:10.3390/microorganisms13020356
- [20] World Health Organization. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024. Geneva: WHO; 2024. Dostępne na: <https://www.who.int/publications/item/9789240093461>
- [21] O'Donnell JN, Putra V, Lodise TP. Treatment of patients with serious infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: how viable are the current options? *Pharmacotherapy*. 2021;41(9):762-780. doi:10.1002/phar.2606
- [22] Butler DA, Biagi M, Tan X, et al. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: resistance by any other name would still be hard to treat. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(12):46. doi:10.1007/s11908-019-0706-5
- [23] Shan W, Kan J, Cai X, et al. Insights into mucoid *Acinetobacter baumannii*: a review of microbiological characteristics, virulence, and pathogenic mechanisms in a threatening nosocomial pathogen. *Microbiol Res*. 2022;261:127057. doi:10.1016/j.micres.2022.127057
- [24] Cruz-López F, Martínez-Meléndez A, Villareal-Treviño L, et al. Contamination of healthcare environment by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Am J Med Sc*. 2022;364(6):685-694. doi:10.1016/j.amjms.2022.05.019
- [25] Pahil KS, Gilman MSA, Baidin V, et al. (companion paper) structural insights into LPS trapping by zosurabalpin. *Nature*. 2024;625(7995):572-577. doi:10.1038/s41586-023-06799-7 [cytowane jako [10] w tekście]
- [26] Okuda S, Freinkman E, Kahne D. Cytoplasmic ATP hydrolysis powers transport of lipopolysaccharide across the periplasm in *E. coli*. *Science*. 2012;338:1214-1217. doi:10.1126/science.1228984
- [27] Wilson A, Ruiz N. The transmembrane α -helix of LptC participates in LPS extraction by the LptB2FGC transporter. *Mol Microbiol*. 2022;118(1-2):61-76. doi:10.1111/mmi.14955
- [28] Li Y, Orlando BJ, Liao M. Structural basis of lipopolysaccharide extraction by the LptB2FGC complex. *Nature*. 2019;567(7749):486-490. doi:10.1038/s41586-019-1025-6
- [29] Marino A, Augello E, Stracquadanio S, et al. Unveiling the secrets of *Acinetobacter baumannii*: resistance, current treatments, and future innovations. *Int J Mol Sci*. 2024;25(13):6814. doi:10.3390/ijms25136814

- [30] Eslami M, Safaripour A, Banihashemian SZ, et al. Innovative antibiotic therapies for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections: clinical efficacy, safety, and comparative studies. *Microorganisms*. 2025;13(2):295. doi:10.3390/microorganisms13020295
- [31] Owens TW, Taylor RJ, Pahil KS, et al. Structural basis of unidirectional export of lipopolysaccharide to the cell surface. *Nature*. 2019;567:550-553. doi:10.1038/s41586-019-1039-0
- [32] Di Lorenzo F, Duda KA, Lanzetta R, et al. A journey from structure to function of bacterial lipopolysaccharides. *Chem Rev*. 2022;122:15767-15821. doi:10.1021/acs.chemrev.0c01321
- [33] Luther A, Bisang C, Obrecht D. Advances in macrocyclic peptide-based antibiotics. *Bioorg Med Chem*. 2018;26(10):2850-2858. doi:10.1016/j.bmc.2017.08.006
- [34] Heimann D, Kohnäuser D, Kohnäuser A, et al. Antibacterials with novel chemical scaffolds in clinical development. *Drugs*. 2025;85(3):293-323. doi:10.1007/s40265-025-02149-8
- [35] Shields RK, Paterson DL, Tamma PD. Navigating available treatment options for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*–*calcoaceticus* complex infections. *Clin Infect Dis*. 2023;76:S179-S193. doi:10.1093/cid/ciad094
- [36] Owens TW, Zlamal JE, Palacios MF, et al. Structural basis for LPS transport by the LptB2FGC transporter. *Nature*. 2019;567:550-553. doi:10.1038/s41586-019-1039-0

TABELECLEUCEL - GOTOWA DO UŻYCIA ALLOGENICZNA IMMUNOTERAPIA KOMÓRKOWA W POTRANSPLANTACYJNEJ CHOROBY LIMFOPROLIFERACYJNEJ ZWIĄZANEJ Z WIRUSEM EPSTEINA-BARR

**Sebastian Kościjański, Zuzanna Złotnicka,
Jakub Kmieć, Paweł Krupa, Karolina Zięba**

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

Abstrakt: Potransplantacyjne zaburzenia limfoproliferacyjne związane z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr (ang. *EBV-positive post-transplant lymphoproliferative disorders*, EBV+ PTLDs) są rzadkimi ale bardzo ciężkimi powikłaniami po allogenicznym przeszczepie narządów mięszowych lub macierzystych komórek krwiotwórczych u biorców, którzy są seropozytywni pod względem wirusa EBV. Choroba ta rozwija się w warunkach obniżonej odporności (immunosupresja farmakologiczna), co powoduje reaktywację i niekontrolowaną proliferację zakażonych limfocytów B. Stosowanie standardowych metod leczenia takich jak zmniejszenie immunosupresji, terapia rytuksymabem oraz chemioterapia nie zawsze przynosi oczekiwany efekt, a prognozy dla niektórych pacjentów pozostają niekorzystne, zwłaszcza w przypadku wystąpienia oporności lub nawrotów. Nowatorskim kierunkiem w leczeniu staje się wykorzystanie terapii komórkowej, celującej w antygeny swoiste dla EBV. Tabelecleucel (EbvalloTM) to terapia allogeniczna, która bazuje na limfocytach T cytotoksycznych specyficznych dla EBV (EBV-CTL), mających zdolność do wykrywania i niszczenia komórek zainfekowanych

wirusem, zależnie od zgodności antygenów HLA. Preparat ten jest wytwarzany z limfocytów T pozyskanych od zdrowych dawców, które następnie są aktywowane i namnażane *ex vivo* w obecności antygenów EBV, umożliwiając późniejsze ich użycie jako gotowej terapii „*off-the-shelf*”. Otrzymane dotychczas dane kliniczne wykazują zadowalającą skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa tej metody terapeutycznej u chorych z nawracającym lub opornym na standardowe leczenie EBV+ PTLD. Wprowadzenie tabelecleucelu to znaczący postęp w stronę bardziej spersonalizowanych i szybko dostępnych opcji terapeutycznych, dając nadzieję na poprawę rokowania w grupie chorych, u których dotychczasowe opcje leczenia były nieskuteczne.

Słowa kluczowe: EBV-CTL, EBV+ PTLD, przeszczep, tabelecleucel

Abstract: Post-transplant lymphoproliferative disorders associated with Epstein-Barr virus infection (EBV+ PTLDs) are rare but very serious complications following allogeneic solid organ or hematopoietic stem cell transplantation in recipients who are seropositive for EBV. This disease develops under conditions of immunosuppression (pharmacological immunosuppression), which leads to the reactivation and uncontrolled proliferation of infected B lymphocytes. Standard treatment methods, such as reduced immunosuppression, rituximab therapy, and chemotherapy, do not always produce the desired results, and the prognosis for some patients remains poor, especially in the presence of resistance or relapse. A novel approach to treatment is the use of cell therapy, targeting EBV-specific antigens. Tabelecleucel (Ebvallo™) is an allogeneic therapy based on EBV-specific cytotoxic T lymphocytes (EBV-CTLs), which have the ability to detect and destroy virus-infected cells based on HLA antigen compatibility. This drug is produced from T lymphocytes obtained from healthy donors, which are then activated and expanded *ex vivo* in the presence of EBV antigens, enabling their subsequent use as an „*off-the-shelf*” therapy. Clinical data obtained to date demonstrate satisfactory efficacy and an acceptable safety profile for this therapeutic method in patients with relapsed or refractory EBV+ PTLD. The introduction of tabelecleucel represents significant progress toward more personalized and rapidly accessible therapeutic options, offering hope for improved prognosis in patients for whom previous treatment options have been ineffective.

Keywords: EBV-CTL, EBV+ PTLD, tabelecleucel, transplantation

1. Wprowadzenie

Wirus Epstein-Barr (EBV) to onkogenny przedstawiciel rodziny ludzkich herpeswirusów, który pierwotnie zakaża limfocyty B oraz komórki nabłonkowe i po zakażeniu najczęściej pozostaje w organizmie w stanie latencji [1]. Szacuje się, że ponad 90% populacji wykazuje seropozytywność w kierunku EBV, a utrzymanie wirusa w stanie utajenia jest możliwe dzięki prawidłowo funkcjonującemu układowi odpornościowemu [2]. W sytuacji jego nieprawidłowego funkcjonowania zakażenie EBV może jednak prowadzić do rozwoju różnych typów EBV-dodatnich (EBV+) proliferacji limfoidalnych. Jednym z powikłań jest EBV+ potransplantacyjna choroba

limfoproliferacyjna (*ang. posttransplant lymphoproliferative disorder, PTLD*)- bardzo rzadki, agresywny i potencjalnie śmiertelny nowotwór układu krwiotwórczego [3]. Ryzyko jej wystąpienia dotyczy pacjentów poddawanych zarówno allogenicznemu przeszczepowi komórek krwiotwórczych (*ang. hematopoietic stem cell transplant, HSCT*), jak i przeszczepom narządów litych (*ang. solid organ transplant, SOT*) [4-6].

Ryzyko rozwoju EBV+ PTLD po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych zależy od wielu czynników związanych zarówno z samą procedurą, jak i funkcjonowaniem układu odpornościowego [5, 7]. Istotną rolę odgrywa m.in. sposób przygotowania pacjenta do transplantacji – szczególnie stosowanie globuliny antytymocytarnej – a także celowe usuwanie limfocytów T z przeszczepu. Znaczenie ma również to, jak intensywna i długotrwała jest immunosupresja oraz czy dawca i biorca różnią się statusem serologicznym względem EBV. Ryzyko zwiększa się zwłaszcza wtedy, gdy biorca wcześniej nie miał kontaktu z wirusem, a dawca jest seropozytywny. Dodatkowo wpływ mają zgodność tkankowa (HLA), stopień pokrewieństwa dawcy oraz rodzaj przeszczepu [5, 8].

Moment pojawienia się choroby nie jest przypadkowy i wykazuje charakterystyczne wzorce. W przypadku allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych EBV+ PTLD najczęściej rozwija się w ciągu pierwszego roku po transplantacji [6, 9, 10]. Natomiast po przeszczepieniu narządów litych ryzyko ma przebieg dwufazowy – pierwszy wzrost zachorowań obserwuje się w pierwszym roku, a kolejny dopiero po kilku latach, zwykle między 5. a 10. rokiem lub jeszcze później [5, 11]. Co istotne, choroba ta może istotnie zagrażać funkcjonowaniu przeszczepionego narządu, a ryzyko jego odrzucenia jest znaczne i w zależności od rodzaju przeszczepu wynosi od około 9% do nawet 67% [6, 9].

Rokowanie w PTLD zależy od kilku kluczowych czynników klinicznych. Niekorzystny przebieg choroby częściej obserwuje się u pacjentów w starszym wieku, w przypadkach zajęcia szpiku kostnego oraz wtedy, gdy nie udaje się uzyskać odpowiedzi na leczenie pierwszej linii. W codziennej praktyce stosuje się również dedykowany indeks prognostyczny dla PTLD, który bierze pod uwagę wiek chorego, jego stan ogólny oceniany według skali ECOG oraz stężenie dehydrogenazy mleczanowej. Narzędzie to umożliwia klasyfikację pacjentów do grup o niskim, pośrednim lub wysokim ryzyku przeżycia [5, 12].

Dotychczasowe leczenie EBV+ PTLD po przeszczepach obejmowało m.in. ograniczenie immunosupresji, operacje, radioterapię, rytuksymab oraz chemioterapię. Metody te mają jednak istotne ograniczenia – mogą prowadzić do poważnych powikłań, takich jak odrzucenie przeszczepu czy wysoka toksyczność leczenia, szczególnie u pacjentów z osłabionym układem odpornościowym. W efekcie rokowanie

w przypadku nawrotowej lub odpornej choroby pozostaje bardzo złe, co wskazuje na pilną potrzebę nowych, skuteczniejszych terapii [5, 13-15]. Jednym z najbardziej obiecujących kierunków jest immunoterapia polegająca na wykorzystaniu limfocytów T swoistych dla wirusa EBV (EBV-CTL), rekomendowana m.in. przez National Comprehensive Cancer Network jako opcja leczenia drugiej linii [16, 17]. Choć metoda ta może przynosić dobre efekty, jej zastosowanie jest ograniczone – przygotowanie komórek trwa długo i nie zawsze jest możliwe, a dostęp do terapii bywa ograniczony. Nowe podejścia, takie jak gotowe banki allogeniczných limfocytów T, mogą jednak częściowo rozwiązać te problemy i zwiększyć dostępność leczenia [17, 18].

Tabelecleucel to nowoczesna, gotowa do użycia immunoterapia komórkowa oparta na limfocytach T swoistych dla EBV, które selektywnie rozpoznają i niszczą komórki zakażone wirusem. Dzięki temu, że preparat jest wytwarzany i przechowywany wcześniej, może być szybko podany pacjentowi, bez czasochłonnego przygotowania, typowego dla innych terapii komórkowych [16, 17, 19]. Badania wykazały, że leczenie to jest dobrze tolerowane i skuteczne, nawet u chorych opornych na rytuksymab, zapewniając wysokie odsetki odpowiedzi i obiecujące przeżycie. Po uzyskaniu dopuszczenia w European Union tabelecleucel stał się pierwszą zatwierdzoną allogeniczną terapią limfocytów T w leczeniu nawrotowego lub opornego EBV+ PTLD, otwierając nowe możliwości terapeutyczne dla tej trudnej choroby [17, 19].

2. EBV+ PTLD

Wirus Epsteina-Barr jest powszechnym gammaherpeswirusem, którego nosicielstwo stwierdza się u ponad 90% populacji dorosłych na świecie. Osoby zakażone często nie mają objawów, a pojawienie się choroby objawowej jest związane z opóźnionym pierwotnym zakażeniem, prowadzącym do mononukleozy zakaźnej u ludzi młodych. Po ustąpieniu symptomów, wirus nie zostaje całkowicie wyeliminowany z organizmu, lecz przechodzi on w stan latencji i pozostaje dożywotnio w limfocytach B pamięci. W niewielkim odsetku przypadków, na skutek zaburzeń w funkcjonowaniu układu odpornościowego wynikających ze stanów immunosupresji po przeszczepieniu narządów litych lub macierzystych komórek krwiotwórczych, dochodzi do późniejszego rozwoju choroby limfoproliferacyjnej [20, 21].

2.1 Patomechanizm

Najczęstszym typem latencji wirusa w przypadku PTLD jest występująca wkrótce po zakażeniu i znana również jako program proliferacji latencja typu III,

gdzie dochodzi do pełnej ekspresji genów latencji EBV. Niektóre białka kodowane przez te geny sprzyjają transformacji nowotworowej limfocytów B. Jedno z nich, LMP1 (*ang. latent membrane protein 1*) jest bardzo kluczowym onkogenem imitującym ścieżkę sygnalizacyjną receptora CD40 i aktywującym pro-przeżyciowe szlaki sygnałowe takie jak NF- κ B, PI3K/AKT oraz MAPK, prowadząc do zwiększenia ekspresji m.in. antyapoptotycznego białka Bcl2 i zahamowania apoptozy. Poza tym wykazano, że LMP1 może się również przyczyniać do zwiększenia ekspresji interleukiny-10, prowadząc do osłabienia odpowiedzi przeciwwirusowej.

U osób o prawidłowej odporności, namnażanie się limfocytów B zainfekowanych wirusem EBV, podlega kontroli silnej odpowiedzi swoistych limfocytów T cytotoksycznych (EBV-CTL), które szybko niszczą zdecydowaną większość zakażonych komórek. Niewielkiej subpopulacji komórek B zainfekowanych wirusem, udaje się przetrwać, redukując ekspresję antygenów wirusowych i unikając wykrycia przez układ immunologiczny. W stanach immunosupresji (farmakologicznej lub wynikającej z choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi) po SOT lub HSCT, gdzie dochodzi do ograniczenia nadzoru immunologicznego w wyniku zmniejszenia liczby oraz upośledzenia funkcji EBV-CTLs, może dochodzić do utraty kontroli nad proliferacją EBV pozytywnych limfocytów B, prowadząc ostatecznie do rozwoju PTLD przyjmującej najczęściej postać chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (*ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL*) [22].

Analiza genomów z utrwalonych w formalinie tkanek objętych PTLD ujawniła, że geny EBNA-1, EBNA-LP oraz EBNA-3C prezentowały większą liczbę wariantów, w porównaniu do innych genów EBV [23]. Z kolei analiza porównawcza materiału genetycznego wirusa wyizolowanego z komórek jednojądrzastych krwi obwodowej, pobranej od osób po SOT wykazała, iż genom EBV u osób chorych na PTLD cechował się istotnie większą liczbą kombinacji w porównaniu z osobami bez tego schorzenia. Obejmowało to m.in. warianty w obrębie epitopów LM-P2A oraz EBNA3C, będące celem ataku komórek CTL. Te mutacje mogą wpływać bowiem na sposób prezentacji antygenów i następczą odpowiedź limfocytów T, osłabiając odpowiedź immunologiczną gospodarza na EBV [24]. Ponadto, pewne badanie prospektywne, wielośrodkowe wykazało, że występowanie mutacji G212S i S366T w obrębie LMP1 koreluje z wyraźnie większym ryzykiem

rozwoju EBV+ PTLD u pacjentów pediatrycznych po SOT. Brak tych zmian wiąże się z kolei ze znikomym ryzykiem zachorowania [25].

Czynniki ryzyka choroby można zgrupować w dwie kategorie: niemodyfikowalne oraz modyfikowalne. Do pierwszej z nich należą następujące cechy biorcy

przeszczepu: skrajny wiek (najmłodsi oraz najstarsi mają największą podatność), seronegatywność biorcy pod względem EBV (brak wcześniejszego kontaktu z wirusem zwiększa ryzyko pierwotnego, niekontrolowanego zakażenia w sytuacji immunosupresji u biorcy), rasa/pochodzenie etniczne (wyższe ryzyko u rasy białej) oraz rodzaj przeszczepionego narządu w przypadku SOT (wyższe ryzyko w przypadku przeszczepienia jelit, płuc i serca). Z kolei wśród modyfikowalnych czynników ryzyka można wyróżnić: ogólną intensywność immunosupresji (im silniejsza tym większe ryzyko) oraz jej rodzaj (potwierdzono szczególnie wysokie narażenie na wystąpienie PTLD przy stosowaniu belataceptu) [22, 26].

PTLD u seronegatywnych pod względem EBV biorców przeszczepów zdarza się rzadziej, niemniej jednak wciąż stanowi blisko 40 % wszystkich przypadków. W odróżnieniu od EBV+ PTLD, EBV- PTLD częściej obserwuje się u osób dorosłych oraz w znacznie późniejszym okresie po przeszczepie, z przewagą bardziej agresywnych form monomorficznych. Podłoże tej postaci choroby pozostaje niejasne, a do kilku możliwych przyczyn zalicza się: inne zakażenia wirusowe, niewykryte po eliminacji wirusa zakażenie EBV, czynniki techniczne, długotrwałą immunosupresję oraz przewlekłą stymulację antygenową po przeszczepie [22].

2.2 Klasyfikacja PTLD

Współczesny system klasyfikacji potransplantacyjnych zaburzeń limfoproliferacyjnych odzwierciedla ich biologiczne i kliniczne zróżnicowanie, od zmian o charakterze reaktywnym, zazwyczaj powiązanych z zakażeniem wirusem EBV, po jawne chłoniaki o cechach nowotworów złośliwych. Niezwykle ważnym źródłem pozostaje zaktualizowana 4. edycja klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), wyróżniająca cztery główne typy PTLD: postaci nieniszczące, polimorficzne, monomorficzne oraz klasyczny chłoniak Hodgkina typu PTLD.

Formy nieniszczące (ang. non-destructive PTLD) zachowują strukturę zajętej tkanki i mają charakter poliklonalny. Obejmują trzy podtypy: mononukleozę zakaźną, hiperplazję plazmocytową, a także hiperplazję pęcherzykową. Zmiany te najczęściej wiążą się z obecnością EBV i nie kwalifikują się do rozpoznania chłoniaka złośliwego, co odróżnia je od bardziej zaawansowanych wariantów choroby.

Z kolei polimorficzne PTLD wykazują już naruszenie struktury tkankowej i zawierają zazwyczaj klonalne grupy limfocytów B, ale ich obraz histologiczny nie pasuje do żadnego ze znanych typów chłoniaków obserwowanych u osób o prawidłowej odporności. Stanowią one formę pośrednią między zmianami reaktywnymi, a wyraźnie złośliwymi.

PTLD monomorficzne są najczęstsze i dotyczą klonalnych proliferacji spełniających kryteria dla chłoniaków nieziarniczych lub plazmocytowych rozwijających się w warunkach braku immunosupresji. Przeważająca większość to nowotwory z komórek B, najczęściej odpowiadające definicji wspomnianego wcześniej chłoniaka rozlanego z dużych komórek B- DLBCL. W tej grupie występują zarówno przypadki EBV-dodatnie (częściej o niegerminalnym immunofenotypie) jak i przypadki seronegatywne pod względem wirusa. Rzadziej odnotowuje się postacie wywodzące się z komórek T lub NK.

Najrzadszą kategorią jest klasyczny chłoniak Hodgkina typu PTLD, który spełnia kryteria dla tego chłoniaka, charakteryzując się obecnością komórek Reed-Sternberga w typowym otoczeniu zapalnym. Przeważająca większość tych przypadków jest seropozytywna pod względem wirusa EBV.

W 2022 roku w 5. edycji klasyfikacji WHO zaproponowano szersze ujęcie tych jednostek jako części zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z niedoborem odporności i jej dysregulacją (*ang. immune deficiency and dysregulation-associated lymphoproliferative disorders, IDD-LPDs*), z włączeniem PTLD do grupy razem z innymi stanami wynikającymi z osłabionej odporności. Niemniej jednak, w praktyce klinicznej, co podkreśla również Międzynarodowa Klasyfikacja Konsensusowa (ICC), PTLD pozostaje odrębną kategorią ze względu na specyfikę podejścia terapeutycznego [22, 27-29].

2.3 Dostępne strategie leczenia

Postępowanie terapeutyczne w PTLD bazuje na stopniowym zwiększaniu intensywności terapii, zaczynając od modyfikacji leczenia immunosupresyjnego, przechodząc przez immunochemioterapię, aż po zastosowanie nowoczesnych terapii komórkowych. Ostateczny wybór podejścia uzależniony jest od rodzaju przeszczepu (HSCT lub SOT), obrazu histopatologicznego, zaawansowania schorzenia, obecności receptora CD20 oraz kondycji przeszczepionego narządu.

Redukcja immunosupresji (*ang. reduction in immuno-supression, RIS*) jest rutynową, początkową fazą leczenia PTLD, która pozwala na częściowe odbudowanie odpowiedzi limfocytów T na komórki zainfekowane EBV [30, 31]. Wdrożenie tego zazwyczaj polega na obniżeniu podawanych pacjentom dawek leków immunosupresyjnych do około 25-50% przyjmowanej wcześniej dawki, przy jednoczesnym ścisłym monitorowaniu chorych ze względu na ryzyko odrzucenia przeszczepu. Efektywność RIS jest ograniczona. Według dostępnych danych z literatury, ogólny wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (*ang. Objective Response Rate, ORR*) wśród

chorych po SOT wyniósł około 45%, podczas gdy pełna remisja wystąpiła u 37% pacjentów, z czego u 17% doszło do nawrotu choroby. Reakcja na leczenie jest zazwyczaj oceniana po 2-4 tygodniach poprzez analizę regresji masy guza, poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz wiremii EBV [30, 32]. W przypadku pacjentów po allo-HSCT, RIS może wiązać się z ryzykiem zaostrzenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), a jej efektywność uznawana jest za niską, co najczęściej wymusza rozpoczęcie leczenia celowanego [31].

Chimeryczne przeciwciała monoklonalne anti-CD20- rytuksymab aktualnie stanowi złoty standard w terapii PTLD z obecnością nowotworowych rozrostów limfocytów B wykazujących ekspresję wspomnianego antygeny [5, 31, 33]. W leczeniu monoterapeutycznym pacjentów po SOT, uzyskiwane odsetki remisji mogą wynosić od 44% do 65% [30]. Z kolei w analizach dotyczących allo-HSCT, w połączeniu z RIS, odpowiedzi sięgały od 60% do 84%, z dwuletnim całkowitym przeżyciem na poziomie około 50%. W sytuacji rozpoznania EBV+ PTLD po allo-HSCT, zaleca się podawanie rytuksymabu w dawce 375 mg/m² co tydzień, maksymalnie przez 4 tygodnie, łącznie z RIS, o ile stan kliniczny pacjenta na to pozwala. Strategia wyprzedzająca w sytuacji samego wzrostu wiremii EBV również ma istotne znaczenie. W analizie prospektywnej, podawanie rytuksymabu w dawce 375 mg/m² raz w tygodniu, aż do uzyskania ujemnego wyniku EBV-DNA (zazwyczaj 1-4 dawki) skutkowało znacznym spadkiem zachorowalności na PTLD (18% w porównaniu do 49%) oraz całkowicie znosiło śmiertelność z powodu tej choroby (0% w porównaniu z 26%). Badania retrospektywne wykazały skuteczność rytuksymabu rzędu niemal 90%. Dodatkowo, zgłaszano możliwość zastosowania niższych dawek (100 mg/m²), przy zachowaniu skuteczności [31, 34, 35]. W kontekście PTLD po SOT, rytuksymab w monoterapii jest rekomendowany dla pacjentów, którzy nie zareagowali na RIS, a u osób u których uzyskano całkowitą remisję po czterech tygodniach, sugeruje się przedłużenie terapii o dodatkowe 4 cykle, z dawkami podawanymi co 3 tygodnie [30, 36].

Dla PTLD CD20+ po SOT, standardem terapeutycznym jest immunochemioterapia R-CHOP (rytuksymab plus cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon). W przypadku PTLD CD20- nie stosuje się rytuksymabu. Odsetki odpowiedzi na leczenie CHOP (z rytuksymabem lub bez niego) wynosiły od 65% do 100%, przy jednocześnie bardzo rzadkim odrzucaniu przeszczepu [30, 37]. U pacjentów po allo-HSCT, CHOP pełni ograniczoną rolę jako leczenie drugiej linii, w sytuacjach oporności na rytuksymab i braku dostępu do terapii komórkowej. Chemioterapia obciążona jest jednak znaczną toksycznością, manifestującą się m.in. długotrwałą neutropenią i mogącą prowadzić do wystąpienia niewydolności

przeszczepu [31, 33]. Czasami rozważane jest również leczenie operacyjne lub radioterapia, w wybranych przypadkach PTLT o zlokalizowanej postaci lub zajmującej ośrodkowy układ nerwowy [30].

Adoptywny transfer limfocytów cytotoksycznych swoistych dla EBV (EBV-CTL) jest jedną z najbardziej obiecujących metod w terapii opornych EBV-PTLDs. Tego rodzaju leczenie pozwala na eliminację komórek B zainfekowanych wirusem, przy stosunkowo niskim ryzyku odrzucenia przeszczepu. W badaniach dotyczących pacjentów po SOT, którzy nie zareagowali na leczenie pierwszego rzutu, po podaniu autologicznych EBV-CTLs osiągnięto wskaźnik odpowiedzi wynoszący około 50%, a po podaniu allogenicznych EBV-CTLs, współczynnik ten wynosił ponad 70%, z trzyletnim przeżyciem całkowitym u 60% pacjentów. Do ograniczeń tej terapii należą problemy technologiczne oraz czas niezbędny do wytworzenia preparatu, chociaż rozwój banków komórek od „stron trzecich” (*ang. third party*) znacząco poprawił jego dostępność [30, 31].

Terapia CAR-T celująca w antygen CD19, która może być skuteczna w przypadku nawracającego lub opornego DLBCL, w kontekście PTLT pozostaje opcją eksperymentalną. Dotychczasowe rezultaty, obserwowane głównie u pacjentów po SOT wskazują na przemijające odpowiedzi i częste nawroty choroby, co może być związane z długotrwałą immunosupresją i osłabieniem funkcji limfocytów T [31, 38-40]. Zgłaszano również nieliczne pomyślne przypadki leczenia PTLT po allo-H-SCT, z wykorzystaniem CAR-T (sekwencyjnie podawano anty-CD19 i anty-CD22 w celu obejścia ryzyka oporności wywołanej utratą antygenu CD19) pochodzących od dawców. Intensywnie badane są również nowe strategie, obejmujące m.in. CAR-T skierowane przeciwko białku LMP1 w terapii EBV+ PTLT. Niemniej jednak, aktualnie brakuje danych z dużych badań klinicznych, które potwierdziłyby skuteczność oraz bezpieczeństwo tej metody [31, 41].

Informacje dotyczące autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (auto- SCT) w przypadkach PTLT opornego na inne terapie pozostają ograniczone. W retrospektywnej analizie dotyczącej 21 pacjentów po SOT, poddanych auto-SCT, śmiertelność niepowiązana z nawrotem wyniosła 14% po 100 dniach oraz 24% po roku, głównie z powodu infekcji. Mimo, że metoda jest w stanie przynieść korzyści terapeutyczne, to może wiązać się też z dość poważnym ryzykiem i wymagać starannej kwalifikacji pacjentów [30, 42]. Podsumowanie dostępnych strategii leczenia przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Zestawienie strategii leczenia PTLD i EBV+PTLD [30, 31]

Metoda leczenia	Wskazanie SOT	Wskazanie alloHST	Toksyczność / ryzyko	Dostępność / ograniczenia
Redukcja immunosupresji (RIS)	Tak	Tak	Ryzyko odrzucenia przeszczepu Ryzyko zaostrzenia GvHD (alloHST)	Powszechnie dostępna Często wymaga eskalacji leczenia
Rytuksymab (lecniczy)	Tak	Tak	Ryzyko infekcji	Szeroko dostępny
Rytuksymab (wypredzający)	Selektywnie	Tak	Podobne jak w leczeniu Ryzyko nadmiernej immunosupresji	Szeroko dostępny
Immuno-chemioterapia (R-CHOP / CHOP)	Tak	II linia	Przedłużona neutropenia Ryzyko infekcji Ryzyko niewydolności przeszczepu	Dostępna Znaczna toksyczność Ograniczona rola w alloHST
Leczenie miejscowe (chirurgia / RTH)	Tak	Selektywnie	Zależne od metody Powikłania zabiegu / RTH	Dostępne w ośrodkach specjalistycznych Przypadki lokalne/PTLD OUN
Adoptywna immunoterapia (EBV-CTL)	Tak	Tak	Niskie ryzyko odrzucenia przeszczepu Ryzyko GvHD przy allogenicznym	Trudności technologiczne Czas wytworzenia produktu Banki third-party poprawiają dostępność Ograniczona dostępność poza ośrodkami referencyjnymi
CAR-T (anty-CD19/CD22)	Eksperymentalna	Eksperymentalna	Dysfunkcja limf. T na tle IS Ryzyko CRS Ryzyko progresji	Brak rejestracji w PTLD Tylko ośrodki badawcze Nowe cele: anty-LMP1 w trakcie badań
Autologiczny przeszczep (auto-SCT)	Tak	Brak danych	Istotna toksyczność Infekcje oportunistyczne Ryzyko odrzucenia przeszczepu	Ograniczone dane Staranna kwalifikacja wymagana Dostępna w ośrodkach transplantacyjnych

Skróty; GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; CRS – zespół uwalniania cytokin; RTH – radioterapia

3. Tabelecleucel

Tabelecleucel stanowi pierwszą allogeniczną terapię komórkową w leczeniu EBV+ PTLD, zatwierdzoną po raz pierwszy w Unii Europejskiej w grudniu 2022 roku i wciąż oczekującą na akceptację przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków. Aktualnie jest on wskazany jako monoterapia u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku ≥ 2 lat z nawracającą lub oporną na przynajmniej jedną wcześniejszą terapię (rytuksymab lub chemioterapię) EBV- dodatnią potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną. Podanie tabelecleucelu odbywa się poprzez infuzję dożylną, trwającą od 5 do 10 minut. Zalecana pojedyncza dawka preparatu to 2×10^6 żywych limfocytów T/kg masy ciała pacjenta, która podawana jest w ramach serii 35-dniowych cykli, w 1., 8. i 15. dniu każdego cyklu. W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi na leczenie, możliwe jest zastosowanie innej partii tabelecleucelu, o innej zgodności HLA [43].

Tabelecleucel jest gotowym, allogenicznym preparatem immunoterapeutycznym zawierającym swoiste dla EBV cytotoksyczne limfocyty T (EBV-CTLs) pochodzące od seropozytywnych pod względem wirusa dawców. Wytwarzanie preparatu rozpoczyna się izolacją jednojądrowych komórek krwi obwodowej zdrowych dawców. Następnie obecne wśród nich limfocyty T poddaje się stymulacji poza ustrojem przez limfocyty B zainfekowane wirusem EBV (EBV-BLCLs) co pozwala na wyselekcjonowanie populacji limfocytów T cytotoksycznych specyficznych dla antygenów EBV (EBV-CTLs). Otrzymane komórki są szczegółowo oceniane pod kątem ich zdolności do zabijania komórek zakażonych wirusem, alloreaktywności oraz fenotypu immunologicznego. Jeżeli wszystkie normy jakościowe tak otrzymanej kolonii limfocytów EBV-CTLs są spełnione, preparat jest zamrażany i magazynowany. Tabelecleucel jest przechowywany w seriach scharakteryzowanych pod względem HLA, obejmujących różnorodne haplotypy, co ułatwia późniejsze dopasowanie odpowiedniej partii do konkretnego pacjenta. Po dożylnym podaniu preparatu, wprowadzone komórki identyfikują i niszczą zainfekowane wirusem limfocyty B, w mechanizmie zależnym od HLA, koncentrując się zwłaszcza na tych, które prezentują profil latencji typu III, charakterystyczny dla EBV+ PTLD. Dzięki temu, że jest to produkt wytworzony z wyprzedzeniem i magazynowany, tabelecleucel może być bardzo szybko dostarczany pacjentowi w formie gotowej do infuzji, w przeciwieństwie do terapii komórkami autologicznymi, gdzie konieczne jest wcześniejsze namnożenie i przygotowanie pobranych od pacjenta specyficznych CTLs, co jest zdecydowanie bardziej czasochłonne [44].

Po wprowadzeniu komórek do ustroju, można zauważyć przejściowy wzrost liczby krążących EBV-CTLs. Intensywność tego efektu koreluje z odpowiedzią kliniczną pacjenta na tabelecleucel. U pacjentów reagujących na leczenie, wzrost ten jest znacznie silniejszy, niż u tych którzy nie wykazują odpowiedzi na terapię. Z uwagi na komórkowy charakter terapii, zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie powinny mieć znaczącego wpływu na farmakokinetykę preparatu [43].

4. Dane kliniczne

W badaniach klinicznych oceniano skuteczność tabelecleucelu u pacjentów z EBV-dodatnim potransplantacyjnym zespołem limfoproliferacyjnym, którzy wcześniej nie zareagowali na leczenie rytuksymabem i/lub chemioterapią. Kluczowe dane kliniczne pochodzą z badania fazy III o nazwie ALLELE, w którym brali udział chorzy po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) oraz po przeszczepieniu narządów mięszkowych (SOT). Inne badania kliniczne oraz

programy rozszerzonego dostępu również dostarczają ważnych informacji na temat skuteczności terapii. Poniżej przedstawiono najważniejsze rezultaty badania ALLELE oraz innych prób, które oceniały możliwość zastosowania tabelecleucelu w tej populacji chorych [43].

4.1 Badanie ALLELE

ALLELE jest globalnym, wieloośrodkowym, jednoramiennym, otwartym badaniem klinicznym fazy III, które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo tabelecleucelu. Włączono do niego pacjentów w różnym wieku, którzy mieli potwierdzoną biopsją EBV dodatnią potransplantacyjną chorobę limfoproliferacyjną i u których choroba była mierzalna w badaniu PET-CT, co oceniano zgodnie z klasyfikacją Lugano. Ponadto schorzenie musiało mieć charakter nawrotowy lub oporny na wcześniej zastosowaną terapię, obejmującą rytuksymab u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych lub rytuksymab stosowany z chemioterapią bądź bez niej, w przypadku pacjentów po przeszczepieniu narządu litego. Dodatkowo, pacjenci musieli mieć stan sprawności umożliwiający im wzięcie udziału w badaniu, oceniany za pomocą standardowych skal klinicznych dla dzieci i dorosłych (odpowiednio Lansky'ego i ECOG). Z kolei do kryteriów wykluczenia z udziału w eksperymencie należały m.in.: ciężki stan ogólny, aktywna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi o co najmniej umiarkowanym stopniu nasilenia, chorobowe zajęcie ośrodkowego układu nerwowego wymagające leczenia, występowanie konkretnych podtypów chłoniaków takich jak chłoniak Burkitta, klasyczny chłoniak Hodgkina oraz chłoniaki T-komórkowe, a także przyjmowanie intensywnej immunosupresji lub innych terapii mogących mieć istotny wpływ na funkcję limfocytów T. Ostatecznie do badania włączono 43 pacjentów: 14 po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych i 29 po przeszczepieniu narządu litego. Otrzymywali oni tabelecleucel dożylnie w dawce 2×10^6 komórek na kg masy ciała podczas 35-dniowych cykli, w 1., 8. i 15. dniu każdego cyklu. Dominującym podtypem histologicznym choroby wśród uczestników był chłoniak rozlany z dużych komórek B. W sytuacji braku odpowiedzi na leczenie, podejmowano decyzję o wykorzystaniu innej linii limfocytów T, o innej restrykcji HLA. Terapię prowadzono do momentu uzyskania najlepszego rezultatu oraz nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie przerywano także w przypadku rozpoczęcia terapii niezgodnej z protokołem oraz niepowodzenia leczenia tabelecleulem przy zastosowaniu maksymalnie czterech różnych (w przypadku grupy po HSCT) lub dwóch (w przypadku grupy po SOT) linii limfocytów T.

Do pierwszorzędowych punktów końcowych należał wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), obliczony oddzielnie dla każdej z grup na podstawie liczby pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa reakcja, oceniona zgodnie z klasyfikacją Lugano, ze zmodyfikowanymi kryteriami odpowiedzi chłonia-ka na terapię immunomodulacyjną. W obu grupach chorych osiągnięto wskaźnik ORR na podobnym poziomie, wynoszącym około 50 %, co znacząco przekraczało ustalony w analizie statystycznej próg 20%, poniżej którego skuteczność uznano by za nieistotną klinicznie. Drugorzędowymi punktami końcowymi były z kolei: czas do uzyskania odpowiedzi, ogólny wskaźnik obiektywnej odpowiedzi oraz całkowity czas trwania odpowiedzi, ogólne przeżycie oraz bezpieczeństwo terapii. Ogólny ORR, uwzględniający całą populację badaną, wyniósł około 50%. Efekty leczenia pojawiały się dość szybko, a mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 1 miesiąc. Co ważne, utrzymywanie się odpowiedzi było stosunkowo długie. Mediana czasu ich trwania w całej populacji badanej wynosiła 23 miesiące. Roczne przeżycie wynosiło z kolei około 70% w grupie po HSCT, około 56% w grupie po SOT i około 60 % w całej populacji badanej. Osoby, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, żyły zdecydowanie dłużej od tych, które nie zareagowały na terapię, przy szacowanym rocznym przeżyciu całkowitym wynoszącym około 84 % w grupie re-sponsywnej oraz 34,8% w grupie nieresponsywnej.

Profil bezpieczeństwa tablecleucelu był korzystny, preparat nie wykazywał toksyczności obserwowanej w przypadku terapii autologicznych. Do najczęściej zgłaszanych w trakcie leczenia działań niepożądanych należały: progresja choroby, gorączka oraz biegunka. Ponad połowa pacjentów doświadczyła poważnych zdarzeń niepożądanych, jednak w dużej mierze były one związane z progresją choroby podstawowej oraz ogólnym stanem pacjentów po przeszczepie. Nie odnotowano jednak przypadków reakcji typu tumor flare (przejściowego zaostrzenia objawów choroby nowotworowej po rozpoczęciu terapii), zespołu uwalniania cytokin, zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego, a także sytuacji odrzucenia przeszczepu czy ciężkiej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi powiązanej z leczeniem [45].

4.2 Inne badania

Poza badaniem ALLELE skuteczność terapii tablecleucelem oceniano również w innych badaniach klinicznych oraz programach rozszerzonego dostępu obejmujących pacjentów z chorobami związanymi z zakażeniem wirusem EBV.

W łącznej analizie danych z badania fazy I/II oraz fazy II dokonano oceny

skuteczności tego leczenia w opornym na leczenie rytuksymabem EBV+ PTLTD po HCT lub SOT. Po pierwszym cyklu terapii, odpowiedź na leczenie odnotowano u ponad 40% pacjentów po HCT oraz u ponad 20% pacjentów po SOT. Z każdym kolejnym cyklem terapii wskaźnik odpowiedzi wzrastał, osiągając szczyt na poziomie prawie 70% w grupie pacjentów po HCT oraz ponad 50% w grupie pacjentów po SOT, przy czym maksymalny efekt uzyskano średnio po dwóch cyklach leczenia (zastosowano od 1 do 5 cykli). Wskaźnik dwuletniego przeżycia całkowitego wyniósł prawie 60% w przypadku pacjentów po HCT oraz ponad 50% w przypadku pacjentów po SOT [16, 43].

Dodatkowych danych klinicznych na temat tablecleucelu dostarczył amerykański program rozszerzonego dostępu, który obejmował seropozytywnych pod względem wirusa EBV pacjentów z chorobami nowotworowymi, u których zastosowane wcześniej metody leczenia (w tym rytuksymab z ewentualną chemioterapią) okazały się nieskuteczne. W odniesieniu do pacjentów EBV+ PTLTD, wskaźnik ORR wyniósł 50% wśród pacjentów po HCT (z dwuletnim przeżyciem całkowitym wynoszącym 60%) oraz ponad 80% wśród chorych po SOT (z dwuletnim przeżyciem całkowitym wynoszącym ponad 80%) [43, 44]. Z kolei łączna analiza wyników uzyskanych z badań klinicznych fazy I/II oraz II, jak i również wspomnianego programu wykazała wskaźnik odpowiedzi na terapię na poziomie około 63% [43, 46].

W europejskim programie rozszerzonego dostępu obejmującym pacjentów z nawrotowym lub opornym EBV+PTLD po SOT lub HCT, uzyskano odpowiedź na leczenie u 60% pacjentów, przy czym zdecydowana większość z nich zareagowała na terapię już po pierwszym jej cyklu [43, 47].

Skuteczność tablecleucelu oceniano również w kontekście innych chorób związanych z infekcją EBV. W grupie pacjentów z EBV-dodatnim leiomyosarcoma (mięśniakomięsak gładkokomórkowy) wskaźnik ORR wyniósł około 22% [43, 48]. Z kolei w ramach programu rozszerzonego dostępu skuteczność terapii oceniano także u osób z zaburzeniami limfoproliferacyjnymi, związanymi z wrodzonymi lub nabytymi niedoborami odporności. W przypadku pacjentów z wrodzonym niedoborem odporności, odsetek odpowiedzi wyniósł około 38%, a w grupie z nabytymi niedoborami odporności osiągnięto odsetek odpowiedzi na poziomie około 33% [43, 49].

5. Podsumowanie

EBV-dodatnie potransplantacyjne zaburzenia limfoproliferacyjne (EBV+ PTLTD) są rzadkimi, ale potencjalnie śmiertelnymi powikłaniami, które występują u pacjentów po przeszczepieniu narządów litych lub allogenicznym

macierzystych komórek krwiotwórczych. Schorzenie rozwija się w warunkach długotrwałej immunosupresji, co sprzyja niekontrolowanemu namnażaniu się limfocytów B zainfekowanych wirusem EBV, prowadząc do rozwoju agresywnej formy nowotworu limfoidalnego [43, 50]. Pomimo postępów w dziedzinie onkologii, rokowanie dla pacjentów z nawracającą lub oporną postacią EBV+ PTLD pozostają niekorzystne, zwłaszcza gdy leczenie z zastosowaniem rytuksymabu i/lub chemioterapii zawodzi. Analizy naturalnego przebiegu choroby wykazały, że mediana całkowitego czasu przeżycia po niepowodzeniu terapii rytuksymabem (z ewentualną chemioterapią) wynosiła zaledwie około 0,7 miesiąca u osób po allo-HSCT i około 4,1 miesiąca u chorych po SOT [43, 51]. W tej grupie pacjentów brakuje również jasno określonych standardów leczenia drugiej linii. W takiej sytuacji, istotne znaczenie zyskuje immunoterapia adopcywna ukierunkowana na zakażenie wirusem EBV. Jedną z najbardziej zaawansowanych opcji terapeutycznych jest tabeclcleucel, czyli allogeniczna, dostępna „*off-the-shelf*” terapia wykorzystująca EBV-specyficzne limfocyty T od zdrowych dawców [43, 50]. Takie preparaty są wcześniej wytwarzane i magazynowane w bankach, a następnie dobierane do konkretnych pacjentów na podstawie zgodności HLA, eliminując potrzebę indywidualnej produkcji dla każdego pacjenta, co pozwala na szybkie rozpoczęcie leczenia w sytuacjach tego wymagających [44]. Dotychczasowe dane kliniczne sugerują, że ta terapia może być bardzo skuteczna u pacjentów z nawrotowym lub opornym EBV+ PTLD. Leczenie może dawać dość szybkie efekty, utrzymujące się przez dłuższy czas, co przekłada się na zauważalną poprawę w zakresie przeżywalności, w porównaniu z historycznymi rezultatami dotyczącymi tej populacji chorych. Kolejnym ważnym aspektem terapii tabeclcleucel jest korzystny profil bezpieczeństwa. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano ciężkich powikłań immunologicznych pojawiających się po zastosowaniu innych terapii komórkowych. Zdarzenia niepożądane przeważnie były łagodne lub umiarkowane pod względem ciężkości, a poważne problemy związane z terapią zdarzały się rzadko. Warto także wspomnieć, że tę metodę można zastosować w warunkach ambulatoryjnych oraz nie wymaga ona wcześniejszej limfodeplecji, co rozszerza możliwości jej wykorzystania w praktyce medycznej [43-45].

Pomimo obiecujących rezultatów, dostępne dane kliniczne mają jednak pewne ograniczenia. Większość przeprowadzonych badań jest jednoramienna i obejmuje stosunkowo małe grupy pacjentów, co utrudnia dokładne porównanie skuteczności tej terapii z innymi metodami leczenia. Ponadto, brakuje długoterminowych danych dotyczących trwałości efektów terapeutycznych oraz wpływu terapii na jakość życia pacjentów. Inny problem stanowi różnorodność pacjentów, która obejmuje zarówno biorców przeszczepów narządów mięsaszowych, jak i osoby po przeszczepieniu

macierzystych komórek krwiotwórczych, utrudniając interpretację wyników w poszczególnych podgrupach. Warto także wspomnieć, że tabelecleucel został już dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej, natomiast w Stanach Zjednoczonych procedura rejestracyjna wciąż jest w toku, ze względu na problemy regulacyjne związane z przedstawionymi danymi klinicznymi.

Z tego powodu niezbędne są dalsze badania kliniczne, które będą obejmowały większe grupy pacjentów oraz dłuższy czas obserwacji. Kluczowe będzie również ustalenie idealnego miejsca tabelecleucelu w schemacie leczenia EBV+ PTLD, w tym ocena możliwości wcześniejszego zastosowania terapii w przebiegu choroby oraz wytypowanie pacjentów, którzy będą mogli odnieść największe korzyści z leczenia [50, 52].

Podsumowując, dotychczasowe wyniki sugerują, że tabelecleucel stanowi obiecującą, innowacyjną opcję terapeutyczną dla osób z nawracającym lub opornym na standardowe leczenie EBV+ PTLD. Ta terapia, dzięki celowanemu mechanizmowi działania, dość szybkiemu dostępowi do niej oraz korzystnemu profilowi bezpieczeństwa, może w przyszłości stać się bardzo ważnym elementem postępowania w tej grupie trudnych klinicznie pacjentów.

Referencje

- [1] Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein–Barr virus-associated lymphomas. *Phil Trans R Soc B*. 2017;372(1732):20160271. doi:10.1098/rstb.2016.0271
- [2] Lin YD, Arora J, Diehl K, Bora SA, Cantorna MT. Vitamin D Is Required for ILC3 Derived IL-22 and Protection From *Citrobacter rodentium* Infection. *Front Immunol*. 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.00001
- [3] Ibrahim HAH, Naresh KN. Posttransplant Lymphoproliferative Disorders. *Advances in Hematology*. 2012;2012:1-11. doi:10.1155/2012/230173
- [4] Nijland ML, Kersten MJ, Pals ST, Bemelman FJ, ten Berge IJM. Epstein-Barr Virus-Positive Posttransplant Lymphoproliferative Disease After Solid Organ Transplantation. *Transplantation Direct*. 2016;2(1):e48. doi:10.1097/txd.0000000000000557
- [5] Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. Longo DL, red. *N Engl J Med*. 2018;378(6):549-562. doi:10.1056/nejmra1702693
- [6] Bishnoi R, Bajwa R, Franke AJ, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): single institutional experience of 141 patients. *Exp Hematol Oncol*. 2017;6(1). doi:10.1186/s40164-017-0087-0
- [7] Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (PTLD): Risk Factors, Diagnosis, and Current Treatment Strategies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8(3):173-183. doi:10.1007/s11899-013-0162-5

- [8] Reshef R, Luskin MR, Kamoun M, et al. Association of HLA Polymorphisms with Post-transplant Lymphoproliferative Disorder in Solid-Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(4):817-825. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03454.x
- [9] Kumarasinghe G, Lavee O, Parker A, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in heart and lung transplantation: Defining risk and prognostic factors. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34(11):1406-1414. doi:10.1016/j.healun.2015.05.021
- [10] Lau E, Moyers JT, Wang BC, et al. Analysis of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) Outcomes with Epstein–Barr Virus (EBV) Assessments—A Single Tertiary Referral Center Experience and Review of Literature. *Cancers*. 2021;13(4):899. doi:10.3390/cancers13040899
- [11] Gandhi S, Behling E, Behrens D, Ferber A, Schwarting R, Budak-Alpdogan T. Late-Onset Posttransplant Lymphoproliferative Disorders after Solid Organ Transplantation in Adults: A Case Series and Review of the Literature. *Case Reports in Transplantation*. 2020;2020:1-9. doi:10.1155/2020/8247308
- [12] Choquet S, Oertel S, LeBlond V, et al. Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Ann Hematol*. 2007;86(8):599-607. doi:10.1007/s00277-007-0298-2
- [13] Burns DM, Clesham K, Hodgson YA, et al. Real-world Outcomes With Rituximab-based Therapy for Posttransplant Lymphoproliferative Disease Arising After Solid Organ Transplant. *Transplantation*. 2020;104(12):2582-2590. doi:10.1097/tp.0000000000003183
- [14] Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. *JCO*. 2017;35(5):536-543. doi:10.1200/jco.2016.69.3564
- [15] Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2017;10(4):220-227. doi:10.1016/j.hemonc.2017.05.009
- [16] Prockop S, Doubrovina E, Suser S, et al. Off-the-shelf EBV-specific T cell immunotherapy for rituximab-refractory EBV-associated lymphoma following transplantation. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(2):733-747. doi:10.1172/jci121127
- [17] Shahid S, Prockop SE. Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorders: beyond chemotherapy treatment. *CDR*. Published online 2021. doi:10.20517/cdr.2021.34
- [18] Rouce RH, Louis CU, Heslop HE. Epstein–Barr virus lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplant. *Current Opinion in Hematology*. 2014;21(6):476-481. doi:10.1097/moh.0000000000000083

- [19] Münz C. Redirecting T Cells against Epstein–Barr Virus Infection and Associated Oncogenesis. *Cells*. 2020;9(6):1400. doi:10.3390/cells9061400
- [20] Lv K, Yin T, Yu M, Chen Z, Zhou Y, Li F. Treatment Advances in EBV Related Lymphoproliferative Diseases. *Front Oncol*. 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.838817
- [21] Ohmoto A, Fuji S. Clinical features and treatment strategies for post-transplant and iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. *Blood Reviews*. 2021;49:100807. doi:10.1016/j.blre.2021.100807
- [22] Dharnidharka VR, Ruzinova MB, Marks LJ. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders. *Seminars in Nephrology*. 2024;44(1):151503. doi:10.1016/j.semnephrol.2024.151503
- [23] Dharnidharka VR, Ruzinova MB, Chen C, et al. Metagenomic analysis of DNA viruses from posttransplant lymphoproliferative disorders. *Cancer Medicine*. 2019;8(3):1013–1023. doi:10.1002/cam4.1985
- [24] Maloney EM, Busque VA, Hui ST, et al. Genomic variations in EBNA3C of EBV associate with posttransplant lymphoproliferative disorder. *JCI Insight*. 2020;5(6). doi:10.1172/jci.insight.131644
- [25] Martinez OM, Krams SM, Robien MA, et al. Mutations in latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus are associated with increased risk of posttransplant lymphoproliferative disorder in children. *American Journal of Transplantation*. 2023;23(5):611–618. doi:10.1016/j.ajt.2023.02.014
- [26] Francis A, Johnson DW, Teixeira-Pinto A, Craig JC, Wong G. Incidence and predictors of post-transplant lymphoproliferative disease after kidney transplantation during adulthood and childhood: a registry study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(5):881–889. doi:10.1093/ndt/gfx356
- [27] Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229–1253. doi:10.1182/blood.2022015851
- [28] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2
- [29] Falini B, Martino G, Lazzi S. A comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas. *Leukemia*. 2022;37(1):18–34. doi:10.1038/s41375-022-01764-1
- [30] Janeela AM, Fouzia NA, Zachariah UG. Post-transplantation Lymphoproliferative Disorder (PTLD): In the Liver Transplant Recipient. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2024;14(2):101286. doi:10.1016/j.jceh.2023.09.007
- [31] Clerico M, Dogliotti I, Aroldi A, et al. Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (PTLD) after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Biology and Treatment Options. *JCM*. 2022;11(24):7542. doi:10.3390/jcm11247542

- [32] Allen UD, Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9). doi:10.1111/ctr.13652
- [33] Al Hamed R, Bazarbachi AH, Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. *Bone Marrow Transplant*. 2019;55(1):25-39. doi:10.1038/s41409-019-0548-7
- [34] Styczynski J, Gil L, Tridello G, et al. Response to Rituximab-Based Therapy and Risk Factor Analysis in Epstein Barr Virus–Related Lymphoproliferative Disorder After Hematopoietic Stem Cell Transplant in Children and Adults: A Study From the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(6):794-802. doi:10.1093/cid/cit391
- [35] Xu LP, Zhang CL, Mo XD, et al. Epstein-Barr Virus–Related Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder after Unmanipulated Human Leukocyte Antigen Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Incidence, Risk Factors, Treatment, and Clinical Outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(12):2185-2191. doi:10.1016/j.bbmt.2015.07.035
- [36] Shah N, Eyre TA, Tucker D, et al. Front-line management of post-transplantation lymphoproliferative disorder in adult solid organ recipient patients — A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2021;193(4):727-740. doi:10.1111/bjh.17421
- [37] Jain AB, Marcos A, Pokharna R, et al. Rituximab (Chimeric Anti-CD20 Antibody) for Posttransplant Lymphoproliferative Disorder after Solid Organ Transplantation in Adults: Long-Term Experience from a Single Center. *Transplantation*. 2005;80(12):1692-1698. doi:10.1097/01.tp.0000185570.41571.df
- [38] Krishnamoorthy S, Ghobadi A, Santos RD, et al. CAR-T therapy in solid organ transplant recipients with treatment refractory posttransplant lymphoproliferative disorder. *American Journal of Transplantation*. 2021;21(2):809-814. doi:10.1111/ajt.16367
- [39] Mamlouk O, Nair R, Iyer SP, et al. Safety of CAR T-cell therapy in kidney transplant recipients. *Blood*. 2021;137(18):2558-2562. doi:10.1182/blood.2020008759
- [40] Luttwak E, Hagin D, Perry C, et al. Anti-CD19 CAR-T therapy for EBV-negative posttransplantation lymphoproliferative disease—a single center case series. *Bone Marrow Transplant*. 2020;56(5):1031-1037. doi:10.1038/s41409-020-01145-1
- [41] Yan N, Wang N, Zhang P, et al. Case Report: Successful Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Haploidentical-Allogeneic Stem Cell Transplant Patients With Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder. *Front Oncol*. 2021;11. doi:10.3389/fonc.2021.709370

- [42] Eyre TA, Caillard S, Finel H, et al. Autologous stem cell transplantation for post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: a retrospective analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2118-2124. doi:10.1038/s41409-021-01270-5
- [43] Keam SJ. Tabelecleucel: First Approval. *Mol Diagn Ther.* 2023;27(3):425-431. doi:10.1007/s40291-023-00648-z
- [44] Nikiforow S, Whangbo JS, Reshef R, et al. Tabelecleucel for EBV+ PTLTD after allogeneic HCT or SOT in a multicenter expanded access protocol. *Blood Advances.* 2024;8(12):3001-3012. doi:10.1182/bloodadvances.2023011626
- [45] Mahadeo KM, Baiocchi R, Beitinjane A, et al. Tabelecleucel for allogeneic haematopoietic stem-cell or solid organ transplant recipients with Epstein-Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disease after failure of rituximab or rituximab and chemotherapy (ALLELE): a phase 3, multicentre, open-label trial. *The Lancet Oncology.* 2024;25(3):376-387. doi:10.1016/s1470-2045(23)00649-6
- [46] Prockop S, Gamelin L, Dinavahi R, et al. Overall Survival By Best Overall Response with Tabelecleucel in Patients with Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disease Following Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):887-887. doi:10.1182/blood-2021-147226
- [47] Choquet S, Chaganti S, Uttenthal B, et al. Demographics and treatment outcomes in patients with EBV+ PTLTD treated with off-the-shelf EBV-specific CTL under an ongoing expanded access program in Europe: First analyses. *JCO.* 2022;40(16_suppl):7530-7530. doi:10.1200/jco.2022.40.16_suppl.7530
- [48] Jiménez-Kurlander LS, Behr G, Bunin NJ, et al. Updated Efficacy and Safety of Tabelecleucel in Patients with Epstein-Barr Virus-Positive (EBV+) Leiomyosarcomas (LMS). *Blood.* 2022;140(Supplement 1):7524-7526. doi:10.1182/blood-2022-157765
- [49] Nikiforow S, Baiocchi R, Nasta S, i wsp. Clinical experience of tabelecleucel in patients with EBV+ primary (PID) or acquired immunodeficiency (AID) associated lymphoproliferative disease. Abstrakt 1658. W: American Society of Hematology Annual Meeting 2020; 5 grudnia 2020
- [50] Canichella M, de Fabritiis P. Adoptive Cell Immunotherapy in Relapse/Refractory Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders. *Antibodies.* 2025;14(2):47. doi:10.3390/antib14020047
- [51] Barlev A, Zimmermann H, Guzman-Becerra N, et al. Comparative analysis of tabelecleucel and current treatment in patients with Epstein-Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disease following hematopoietic cell transplant or solid organ transplant. *Journal of Medical Economics.* 2024;27(1):789-795. doi:10.1080/13696998.2024.2354150
- [52] McKenna A, Lin GA, Lee W, Raymond F, Richardson M, Agboola F. The effectiveness and value of tabelecleucel for the treatment of Epstein-Barr virus-positive posttransplant lymphoproliferative disease. *JMCP.* 2025;31(4):429-434. doi:10.18553/jmcp.2025.31.4.429

ROLA MUTACJI KRAS W PATOGENEZIE RAKA TRZUSTKI ORAZ ROZWÓJ TERAPII CELOWANYCH

Karolina Zięba¹, Paweł Krupa¹, Jakub Kmieć¹, 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: Gruczolakorak przewodowy trzustki (*ang. pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC*), należy do najbardziej agresywnych nowotworów złośliwych i charakteryzuje się bardzo niekorzystnym rokowaniem. Jednym z kluczowych elementów biologii molekularnej tego nowotworu jest obecność aktywujących mutacji w genie KRAS, które występują w ponad 90% przypadków i odgrywają fundamentalną rolę w inicjacji oraz progresji choroby. Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie znaczenia mutacji KRAS w patogenezie raka trzustki, ze szczególnym uwzględnieniem historycznych odkryć dotyczących onkogenów RAS oraz ich wpływu na rozwój współczesnej onkologii molekularnej. W opracowaniu dokonano przeglądu dostępnej literatury naukowej dotyczącej biologii KRAS, mechanizmów sygnalizacji komórkowej związanych z jego aktywacją oraz roli tego onkogenu w rozwoju i progresji raka trzustki. W dalszej części rozdziału przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący prób terapeutycznego ukierunkowania szlaku KRAS, który przez wiele lat był uznawany za trudny do farmakologicznego zahamowania. Szczególną uwagę poświęcono nowym strategiom terapeutycznym oraz rozwojowi inhibitorów specyficznych dla alleli, inhibitorów pan-KRAS oraz inhibicji kombinowanej KRAS-EGFR-STAT3, które stanowią obiecujący kierunek badań w leczeniu nowotworów zależnych od tego onkogenu.

Słowa kluczowe: Inhibitory KRAS, KRAS, PDAC,

Abstract: Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is among the most aggressive malignancies and is characterized by a highly unfavorable prognosis. A key element of the molecular biology of this tumor is the presence of activating mutations in the KRAS gene, which occur in over 90% of cases and play a fundamental role in disease initiation and progression. The objective of this chapter is to present the significance of KRAS mutations in the pathogenesis of pancreatic cancer, with particular emphasis on historical discoveries concerning RAS oncogenes and their impact on the development of modern molecular oncology. This study reviews the available scientific literature on KRAS biology, the cellular signaling mechanisms associated with its activation, and the role of this oncogene in the development and progression of pancreatic cancer. The subsequent part of the chapter outlines the current state of knowledge regarding attempts to therapeutically target the KRAS pathway, which for many years was considered difficult to inhibit pharmacologically. Special attention is devoted to novel therapeutic strategies and the development of allele-specific inhibitors, pan-KRAS inhibitors, and combined KRAS-EGFR-STAT3 inhibition, which represent a promising research direction in the treatment of malignancies driven by this oncogene.

Keywords: KRAS, KRAS inhibitors, PDAC

1. Wprowadzenie

Rak trzustki, którego najczęstszą postacią jest gruczolakorak przewodowy trzustki (PDAC), należy do najbardziej śmiertelnych nowotworów złośliwych. Około 85-90% przypadków raka trzustki stanowi PDAC, wywodzący się z komórek nabłonka przewodów trzustkowych [1]. Nowotwór ten charakteryzuje się wyjątkowo niekorzystnym rokowaniem - mediana całkowitego przeżycia wynosi około 4 miesiące we wszystkich stadiach, a 5-letnie przeżycie, mimo postępu w leczeniu, pozostaje na poziomie około 9–13% [2, 3].

Tak złe wyniki leczenia wynikają przede wszystkim z agresywnej biologii guza oraz bezobjawowego przebiegu we wczesnych stadiach choroby. Brak specyficznych objawów oraz skutecznych metod wczesnej diagnostyki sprawia, że większość pacjentów jest diagnozowana w stadium zaawansowanym - miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym. Szacuje się, że ponad połowa chorych w momencie rozpoznania ma już chorobę uogólnioną. Nawet u pacjentów kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ryzyko nawrotu pozostaje wysokie, a długoterminowe przeżycie jest ograniczone [4].

Pomimo postępów w leczeniu systemowym, w tym wprowadzenia schematów takich jak FOLFIRINOX czy połączenia gemcytabiny z nab-paklitakselem, efekty terapii pozostają niezadowalające [5]. Skuteczność leczenia ograniczają m.in. szybki rozwój lekooporności oraz specyficzne mikrośrodowisko guza, charakteryzujące się nasilonym włóknieniem (desmoplazją) i utrudnioną penetracją leków. Dodatkowo

bogate w podścielisko mikrośrodowisko nowotworu, stanowiące znaczną część jego objętości, sprzyja ucieczce immunologicznej i dalszej progresji choroby [1, 6].

Rak trzustki stanowi istotny problem zdrowia publicznego. Obecnie zajmuje 12. miejsce pod względem zapadalności i 6. pod względem śmiertelności wśród nowotworów na świecie. Prognozy wskazują, że do 2030 roku może stać się drugą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów w krajach rozwiniętych [7]. Obserwuje się również stopniowy wzrost zapadalności, szczególnie w populacjach o niższym i średnim poziomie rozwoju społeczno-ekonomicznego oraz wśród młodszych dorosłych, co związane jest m.in. z rosnącą częstością otyłości i zaburzeń metabolicznych [8].

W obliczu ograniczonej skuteczności dostępnych metod leczenia coraz większą uwagę poświęca się molekularnym mechanizmom rozwoju raka trzustki. Szczególne znaczenie przypisuje się mutacjom w genie KRAS, które występują w ponad 90% przypadków PDAC i stanowią jedno z najwcześniejszych zdarzeń w procesie transformacji nowotworowej [9,10]. Zrozumienie roli mutacji KRAS w patogenezie raka trzustki otwiera nowe możliwości terapeutyczne i stanowi podstawę rozwoju terapii celowanych.

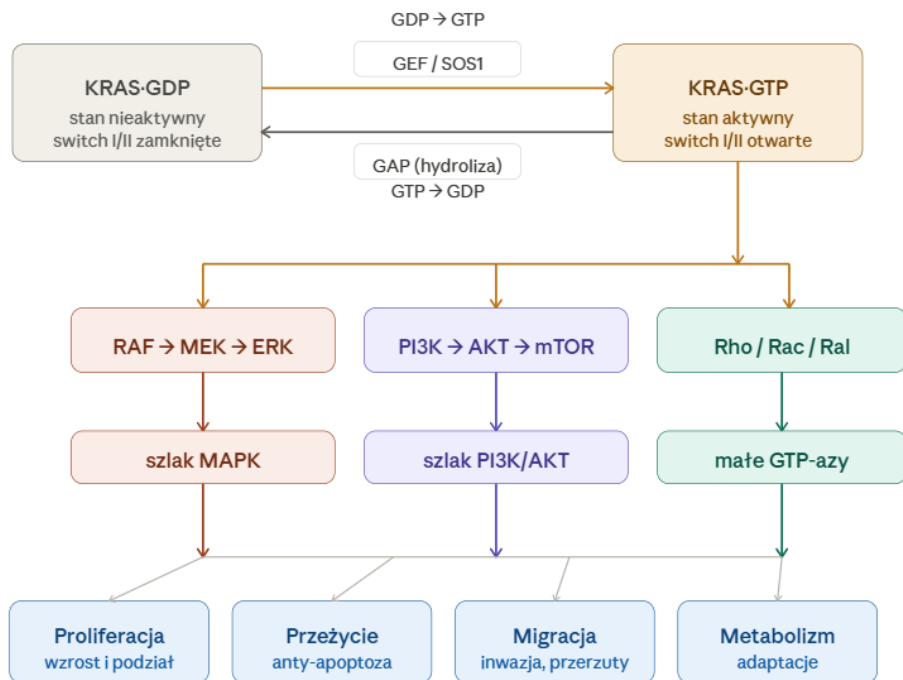
2. Gen KRAS – budowa i funkcja

Gen KRAS należy do rodziny onkogenów RAS, obejmującej również HRAS i NRAS, kodujących małe białka GTP-azowe pełniące kluczową rolę w przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych. Białko KRAS funkcjonuje jako molekularny „przełącznik”, regulujący procesy proliferacji, różnicowania, przeżycia oraz metabolizmu komórek [11, 12].

Strukturalnie białko KRAS zawiera wysoce konserwatywną domenę G, w której znajduje się miejsce wiązania nukleotydów guaninowych oraz regiony przełącznikowe (switch I i II), ulegające zmianom konformacyjnym w zależności od stanu aktywacji białka. Na końcu C białka występują modyfikacje potranslacyjne, takie jak farnezylacja i palmitoilacja, które umożliwiają zakotwiczenie KRAS w błonie komórkowej i są niezbędne do jego prawidłowej funkcji [13].

Aktywność KRAS regulowana jest przez cykl związany z wymianą GDP na GTP. W stanie nieaktywnym białko związane jest z GDP, natomiast aktywacja następuje po jego wymianie na GTP, proces ten jest katalizowany przez czynniki wymiany nukleotydów guaninowych (GEF), w szczególności białko SOS1. Inaktywacja KRAS zachodzi poprzez hydrolizę GTP do GDP, przyspieszaną przez białka aktywujące GTP-azę (GAP). Aktywowany KRAS inicjuje szereg szlaków sygnałowych, w tym

przede wszystkim szlak MAPK (RAF-MEK-ERK), PI3K-AKT-mTOR oraz szlaki zależne od małych GTP-az (Rho, Rac, Ral). Poprzez te kaskady KRAS reguluje kluczowe procesy komórkowe. Z uwagi na swoją centralną rolę w przekazywaniu sygnału, KRAS stanowi jeden z najważniejszych regulatorów homeostazy komórkowej oraz transformacji nowotworowej [11]. Aktywację szlaków sygnałowych zależnych od genu KRAS przedstawiono schematycznie na rycinie 1.



Rycina 1. Schemat szlaków sygnałowych aktywowanych przez KRAS. Opracowano na podstawie [11,13]

3. Mutacje KRAS w patogenezie raka trzustki

PDAC charakteryzuje się obecnością powtarzalnych zmian genetycznych, wśród których kluczową rolę odgrywają mutacje w genie KRAS, występujące u około 85–90% pacjentów. Oprócz KRAS, często obserwuje się również mutacje w genach supresorowych, takich jak TP53, CDKN2A oraz SMAD4, jednak to właśnie aktywacja onkogenu KRAS stanowi jedno z najwcześniejszych zdarzeń inicjujących rozwój nowotworu [14, 15].

Mutacje KRAS najczęściej lokalizują się w tzw. hotspotach - kodonach G12, G13 i Q61. W raku trzustki dominują mutacje G12D (ok. 40–45%), G12V (30–35%) oraz G12R (ok. 20%). Mutacja G12C występuje rzadko (1–3%). Zmiany te prowadzą do upośledzenia aktywności GTP-azowej białka KRAS lub zaburzenia jego interakcji z białkami GAP, co skutkuje utrzymywaniem białka w aktywnym stanie – postaci związanej z GTP [14, 16].

Konstytutywna aktywacja KRAS prowadzi do niekontrolowanej stymulacji licznych szlaków sygnałowych, w tym MAPK oraz PI3K/AKT/mTOR, co przekłada się na zwiększoną proliferację, zahamowanie apoptozy oraz promowanie przeżycia komórek nowotworowych. Ponadto zmutowany KRAS wpływa na przebudowę metabolizmu komórkowego, nasilając procesy takie jak autofagia i makropinocytoza, co umożliwia komórkom nowotworowym adaptację do warunków niedoboru składników odżywczych. Istotnym elementem działania KRAS w raku trzustki jest również jego wpływ na mikrośrodowisko guza. Aktywacja KRAS sprzyja powstawaniu desmoplazji oraz modulacji odpowiedzi immunologicznej, co utrudnia penetrację leków i sprzyja progresji choroby. [17, 18].

Mutacja KRAS odgrywa rolę nie tylko w inicjacji, ale także w progresji nowotworu. Wykrywana jest już we wczesnych zmianach przedrakowych typu PanIN, a jej obecność zwiększa zdolność komórek do dalszej transformacji nowotworowej, szczególnie w połączeniu z utratą funkcji genów supresorowych [19]. Co więcej, komórki nowotworowe wykazują tzw. „uzależnienie od KRAS”, co oznacza, że jego aktywność jest niezbędna do utrzymania wzrostu i przeżycia guza [20].

Z klinicznego punktu widzenia mutacje KRAS wiążą się z niekorzystnym rokowaniem oraz ograniczoną skutecznością niektórych terapii, w tym leczenia ukierunkowanego na receptor EGFR [21]. Pomimo intensywnych badań przez wiele lat KRAS uznawany był za cel terapeutyczny trudno osiągalny, jednak rozwój nowych inhibitorów oraz strategii terapeutycznych otwiera nowe możliwości leczenia ukierunkowanego molekularnie.

4. Szlak RAF-MEK-ERK - najważniejszy szlak sygnałowy zależny od genu KRAS w patogenezie raka trzustki

Szlak sygnałowy RAF-MEK-ERK (MAPK) jest jednym z najlepiej poznanych i najważniejszych szlaków zależnych od KRAS, odgrywając kluczową rolę w regulacji proliferacji, przeżycia oraz różnicowania komórek [22, 23]. Jego aktywacja rozpoczyna się na poziomie receptorów kinaz tyrozynowych (RTK), takich jak EGFR, które po związaniu ligandu ulegają dimeryzacji i autofosforylacji. Następnie poprzez

białka adaptorowe (np. GRB2) i czynnik wymiany nukleotydów guaninowych SOS dochodzi do aktywacji KRAS poprzez związanie GTP [24,25].

Aktywny KRAS inicjuje kaskadę fosforylacji poprzez rekrutację i aktywację kinaz RAF (ARAF, BRAF, CRAF), które następnie fosforylują kinazy MEK1/2. MEK z kolei aktywują kinazy ERK1/2 poprzez fosforylację reszt treoniny i tyrozyny. Aktywowane ERK translokują do jądra komórkowego, gdzie regulują aktywność licznych czynników transkrypcyjnych, prowadząc do zmian ekspresji genów odpowiedzialnych za proliferację i przeżycie komórek [26, 27].

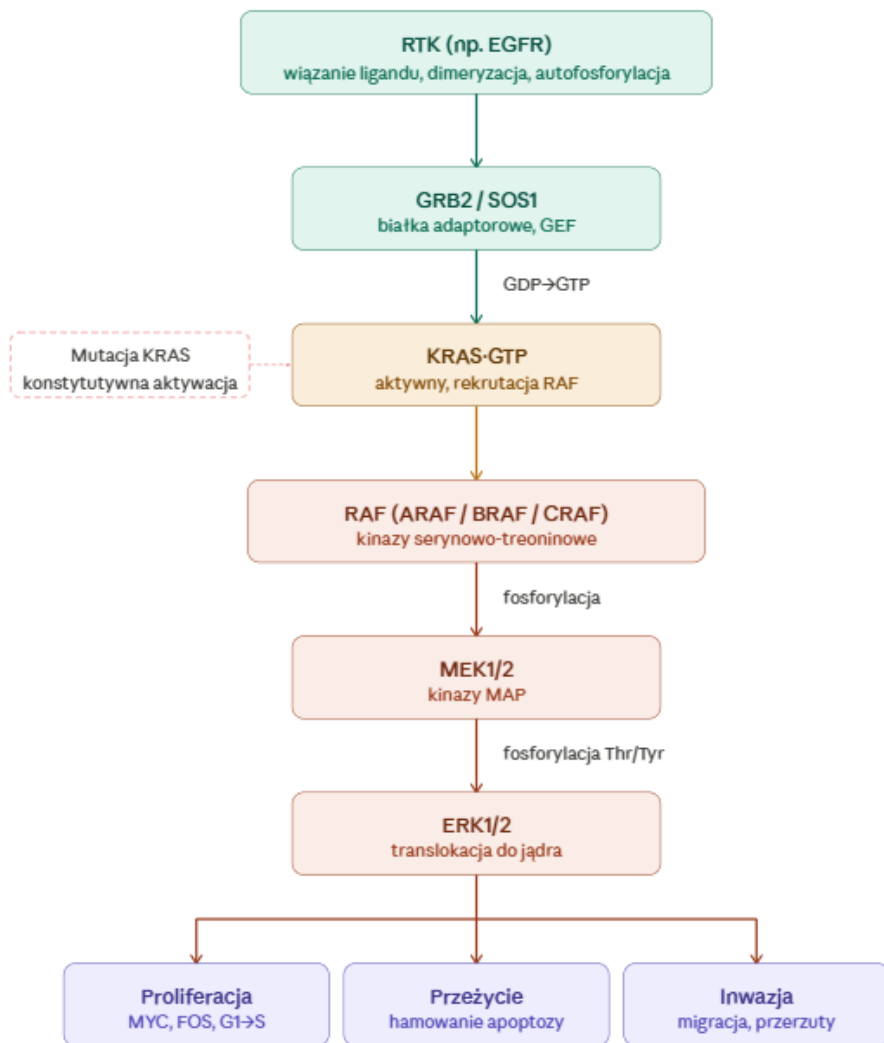
Szlak RAF-MEK-ERK kontroluje kluczowe procesy komórkowe, w tym przejście przez cykl komórkowy, hamowanie apoptozy, wzrost komórki oraz adaptacje metaboliczne [28]. Szczególnie istotna jest jego rola w regulacji przejścia z fazy G1 do S poprzez indukcję ekspresji genów takich jak MYC i FOS [29]. Ponadto aktywacja ERK sprzyja przeżyciu komórek poprzez hamowanie białek proapoptotycznych oraz wspiera procesy związane z migracją i inwazją komórek nowotworowych [30].

Dysregulacja tego szlaku jest jednym z kluczowych mechanizmów onkogenezy. W raku trzustki najczęściej wynika ona z mutacji KRAS, które prowadzą do jego konstytutywnej aktywacji i ciągłej stymulacji kaskady RAF-MEK-ERK, niezależnie od sygnałów z receptorów powierzchniowych [23]. Skutkuje to niekontrolowaną proliferacją, opornością na apoptozę oraz zwiększoną zdolnością do inwazji i tworzenia przerzutów. Znaczenie mutacji genu KRAS w szlaku sygnałowym RAF-MEK-ERK przedstawiono schematycznie na rycinie 2.

Ze względu na centralną rolę tego szlaku w rozwoju nowotworów, jego komponenty stanowią istotne cele terapeutyczne. Inhibitory kinaz RAF, MEK oraz ERK znalazły zastosowanie w leczeniu niektórych nowotworów, jednak w raku trzustki ich skuteczność pozostaje ograniczona, co wiąże się m.in. z aktywacją alternatywnych szlaków sygnałowych oraz rozwojem oporności na leczenie [31].

5. Inhibitory KRAS G12C

Jedną z obecnie stosowanych metod terapii PDAC jest bezpośrednia inhibicja zmutowanego genu KRAS. Dla mutacji G12C, mimo jej rzadkiego występowania, opracowywane są możliwe terapie na podstawie trzech leków: sotorasibu, adagrasibu i olomorasibu. Odkrycie miejsca allosterycznego w regionie Switch-II białka KRAS umożliwiło nacelowanie reszty cysteinowej obecnej w wariantcie G12C i utworzenie z nią nieodwracalnego wiązania kowalencyjnego [32, 33]. Dla pacjentów z tą mutacją przedstawione leki wykazują potencjał jako terapia PDAC. Porównanie skuteczności leków zostało zawarte w tabeli 1. Wszystkie trzy leki wykazują akceptowalną



Rycina 2. Schemat szlaku sygnałowego RAF–MEK–ERK z uwzględnieniem roli mutacji genu KRAS [24–30]

olerancję przez pacjentów. Najczęstsze zdarzenia niepożądane dotyczyły biegunki i nudności, jednocześnie wśród badanych nie odnotowano zaprzestania terapii ze względu na działania niepożądane. Głównym ograniczeniem obserwowanym w całej grupie inhibitorów G12C jest wykształcenie przez nowotwór mechanizmów omijających proces inhibicji, co drastycznie zmniejsza skuteczność terapii tymi lekami [34–37].

Tabela 1. Porównanie skuteczności inhibitorów G12C. Opracowanie własne na podstawie [34-37]

Lek	Liczba badanych (PDAC)	Odsetek odpowiedzi (ORR)	Odsetek kontroli choroby (DCR)	Mediana czasu wolnego od progresji (PFS)	Mediana przeżycia całkowitego (OS)
Adagrasib	21	50%	100%	6,6 miesiąca	8,0
Olororasib	24	46%	73% (dane z [37])	6,4 miesiąca	Brak danych
Sotorasib	38	21%	84%	4,0 miesiąca	6,9 miesiąca

6. Inhibitory G12D

Mutacja KRAS G12D jest najczęściej występującą mutacją, dlatego znalezienie terapii nakierowanej na nią stanowi ważny punkt wielu aktualnych badań. Reszta kwasu asparaginowego (D) w pozycji 12 nie wykazuje takiej reaktywności nukleofilowej jak w przypadku cysteiny w mutacji G12C, dlatego zastosowanie mechanizmu inhibicji poprzez wiązanie kowalencyjne z miejscem allosterycznym Switch-II nie jest możliwe [32]. Wymusiło to znalezienie innej metody blokowania patologicznego białka, czego efektem było wykorzystanie inhibitorów niekowalencyjnych, których przykładem jest MRTX1133. Lek poprzez wiązania wodorowe i elektrostatyczne wiąże się z G12D zarówno w formie nieaktywnej, jak i po części w formie aktywnej [38]. W badaniach *in vitro* na ludzkich liniach komórkowych wykazano zmniejszenie proliferacji i aktywności migracyjnej komórek nowotworowych. Zaobserwowano korzystne zmiany molekularne odwracające procesy nowotworzenia powiązane z promowaniem przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego (*ang. EMT, epithelial-mesenchymal transition*), w tym istotny wzrost ekspresji E-kadheryny oraz spadek aktywności białka Erk (p-Erk) i kinazy FAK. W przypadku badań *in vivo* na modelach mysich z wszczepionymi komórkami linii PANC-1, terapia MRTX1133 skutkowała zmniejszeniem masy guzowej oraz zahamowaniem rozsiewu nowotworu. Dodatkowo terapia była dobrze tolerowana przez zwierzęta - nie zaobserwowano spadku masy ciała lub negatywnych zmian histopatologicznych tkanek [39]. Kolejnym badany inhibitorem KRAS G12D jest GFH375, który nakierowany jest zarówno na formę „ON” (GTP-bound), jak i formę „OFF” (GDP-bound) tej mutacji. W badaniu wzięło udział 32 pacjentów, z czego 11 chorowało na PDAC. Analiza skuteczności przeprowadzona u 22 pacjentów wykazała ORR na poziomie 27,3% oraz DCR na poziomie 86,4%. U wszystkich chorych na PDAC zaobserwowano zmniejszenie masy guza, z czego u 3 odnotowano odpowiedź częściową (*ang. PR - partial response*),

a u 4 stabilizację choroby (*ang. SD - stable disease*). Badanie potwierdza, że monoterapia GFH375 może być obiecującą alternatywą dla chorych z mutacją KRAS G12D. Toksyczność leczenia oceniono na akceptowalnym poziomie - tylko 25% badanych doświadczyło działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia, jednak u żadnego pacjenta nie wystąpiła konieczność redukcji dawki leku [40].

7. Inhibitory pan-KRAS

Stosowanie wysoce specyficznych inhibitorów na pojedyncze allele powoduje wytworzenie się odporności nabytej, wtórnych mutacji w regionie Switch-II oraz zjawiska przełączania izoform (*ang. isoform switching*). Odpowiedzią na te problemy mogą być wielospecyficzne inhibitory, takie jak pan-KRAS, których przedstawicielem jest BI-2493 [41]. Ten wysoce selektywny i niekowalencyjny inhibitor działa niezależnie od typu mutacji i jest skuteczny wobec wariantów G12D, G12V i G12C. Mechanizm działania polega na bezpośrednim wiązaniu i stabilizacji zmutowanego białka KRAS w jego nieaktywnej konformacji. BI-2493 uniemożliwia wymianę nukleotydów na aktywne GTP, trwale blokując wewnątrzkomórkowe kaskady sygnałowe promujące rozwój nowotworu. Wyniki badań przedklinicznych wskazują na działanie antyproliferacyjne, prowadzące do zahamowania wzrostu guzów zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Ważnym aspektem przedstawionym w badaniu jest wpływ inhibitora na mikrośrodowisko immunologiczne guza poprzez odwrócenie działania immunosupresyjnego raka trzustki. Badanie wiąże ten efekt ze zwiększeniem nacieku limfocytów T CD8+ i CD4+ przy jednoczesnej redukcji populacji komórek szpikowych chroniących guz przed układem odpornościowym. Takie działanie zwiększa wrażliwość guza na leczenie za pomocą blokerów punktów kontrolnych układu odpornościowego (*ang. ICB - Immune Checkpoint Blockade*) [42].

8. "Kleje molekularne"

Nowatorskie podejście do problematyki terapii PDAC zaprezentowała firma Revolution Medicines, która opracowała daraxonrasib (RMC-6236). Lek określa się jako klej molekularny (*ang. molecular glue*), który zamiast wiązać się bezpośrednio z miejscem allosterycznym, tworzy wewnątrzkomórkowy trójskładnikowy kompleks. Początkowo lek wiąże się z cyklofiliną A (CypA), co powoduje powstanie kompleksu o wysokim powinowactwie do aktywnej formy białka RAS. Powoduje to odcięcie białka RAS od białek efektorowych znajdujących się poniżej w szlaku sygnałowym. Efektem tego działania jest zahamowanie proliferacji nowotworu poprzez wygaszenie

szlaków sygnałowych, takich jak MAPK czy PI3K [41, 43]. Dzięki bardzo dobrym wynikom 1. fazy (tabela 2) FDA (*ang. Food and Drug Administration*) przyznało daraxonrasibowi status terapii przełomowej, co spowodowało natychmiastowe przejście do globalnych badań 3. fazy, których aktualne doniesienia potwierdzają skuteczność terapii [44, 45].

Wykorzystanie technologii kompleksów zostało wykorzystane również do opracowania terapii specyficznych dla pojedynczych alleli. Częsteczka Zoldonrasib (RMC-9805) celuje w mutację G12D i wykazała w badaniach 1 fazy obiecujące wyniki w leczeniu zmian nowotworowych. Porównanie obu cząsteczek i badań 1 fazy zostało przedstawione w tabeli 2 [32, 46].

Tabela 2. "Kleje molekularne" - porównanie. Opracowanie własne na podstawie [44, 46]

Badany lek	RMC-9805 (Zoldonrasib)	RMC-6236 (Daraxonrasib)
Mechanizm działania	Doustny, selektywny inhibitor tri-kompleksowy celujący w aktywną formę RAS(ON) z mutacją KRAS G12D.	Doustny, multiselektywny (pan-RAS) inhibitor tri-kompleksowy RAS(ON).
Badana populacja	Zaawansowane guzy lite, głównie rak trzustki (PDAC) z mutacją KRAS G12D (179 pacjentów)	Wcześniej lečení pacjenci z rakiem trzustki (PDAC) z różnymi mutacjami RAS. (127 pacjentów)
Skuteczność kliniczna	ORR: 30% DCR: 80%	ORR: 20% do 27% DCR: 87% Mediana PFS: ok. 8,1 miesiąca.
Działanie niepożądane związane z leczeniem	Bardzo dobra tolerancja (brak zdarzeń 4-5 stopnia). Głównie: nudności (27%), biegunka (20%), wymioty (15%), wysypka (10%). Brak przerwania leczenia z powodu toksyczności.	Akceptowalny, głównie: wysypka (91%), biegunka (48%), nudności (43%). Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia wystąpiły u ok. 29–34% pacjentów.
Zmiany biomarkerowe (ctDNA) / Oporność	Skuteczne działanie obniżające ctDNA: u 86% pacjentów spadek $>50\%$ zmutowanego KRAS G12D we krwi, a u 39% z nich całkowity klirens.	Wczesne i głębokie redukcje wariantu allelu RAS w ctDNA skorelowane z odpowiedzią kliniczną.

9. Terapia wielocelowa KRAS, EGFR i STAT3

Mimo obiecujących wyników działania inhibitorów białka KRAS, sukces terapeutyczny może zostać zniwelowany przez dynamiczny rozwój nowotworu i wytworzenie przez niego odporności wtórnej. Zespół naukowców kierowany przez

prof. Mariano Barbacida zaadresował to ograniczenie poprzez przejście na wielowymiarowe nakierowanie terapii, celując w kilka szlaków sygnałowych jednocześnie.

Poprzednie badania nad regulacją szlaku białka KRAS wykazały, że regresja badanych zmian w modelach badawczych nie była współmierna z rozwojem zmian PDAC, którego komórki nabywały odporność na blokadę RAF1/EGFR. Powiązano to z równoległym aktywowaniem czynnika transkrypcyjnego STAT3 oraz jego znaczną fosforylacją w komórkach guzów z wykształconą opornością. Badacze zaobserwowali, że za aktywację STAT3 odpowiada, należąca do rodziny kinaz SRC, kinaza FYN, a zablokowanie tego procesu doprowadza do apoptozy komórek nowotworowych wcześniej uodpornionych na RAF1/EGFR.

Terapia zaproponowana przez badaczy polega na wykorzystaniu triady farmakologicznej (KRAS-EGFR-STAT3), ukierunkowanej na konkretne cele biologiczne. Inhibitorem szlaku KRAS wybranym przez badaczy został daraxonasib, który wykazał korzystny profil działania na mutację tego białka, jednak w przypadku monoterapii miał swoje ograniczenia. Do odcięcia sygnałów zewnątrzkomórkowych wykorzystano afatynib, który jest nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR i pokrewnego receptora HER2. Takie działanie było konieczne, jako że samodzielna blokada EGFR za pomocą cetuksymabu okazała się nieskuteczna. Ostatnim elementem triady była eliminacja STAT3. Do tego działania wykorzystano SD36 działający jako chimera ukierunkowana na proteolizę (*ang. PROTAC - Proteolysis-Targeting Chimeras*), która wykazała znacznie sprawniejszy efekt działania niż tradycyjne inhibitory enzymatyczne STAT3.

Badania *in vivo* na modelach zwierzęcych z ortotopowymi modelami sterowanego PDAC (KPeF) wykazały szybką i całkowitą apoptozę nowotworu, prowadząc do drastycznej regresji masy nowotworu do poziomów niewykrywalnych klinicznie w przeciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia. Zaobserwowano również, że regresja odznaczyła się znaczną trwałością. Badane myszy pozostawały wolne od nowotworu przez ponad 200 dni oraz nie zaobserwowano wytwarzania oporności przez nowotwór. Testy na wszczepach tkankowych pobranych bezpośrednio od pacjentów z PDAC również wykazały opisaną skuteczność. Profil bezpieczeństwa w modelach mysich określono jako akceptowalny i nie zaobserwowano limitującej toksyczności dawki, spadku masy ciała i krwotoków żołądkowo-jelitowych [47].

10. Podsumowanie

PDAC stanowi jedno z największych wyzwań współczesnej onkologii, a jego niekorzystne rokowanie wynika zarówno z agresywnej biologii guza, jak i ograniczonej

skuteczności dostępnych metod leczenia. Kluczową rolę w patogenezie PDAC odgrywają mutacje w genie KRAS, które stanowią jedno z najwcześniejszych zdarzeń transformacji nowotworowej.

Mutacja genu KRAS odpowiada za proliferację, przeżycie komórek nowotworowych oraz ich adaptacji do warunków mikrośrodowiska guza. Zjawisko „uzależnienia od KRAS” podkreśla jego rolę biologiczną i jednocześnie uzasadnia intensywne poszukiwania strategii terapeutycznych ukierunkowanych na ten onkogen. Przez wiele lat KRAS uznawany był za cel trudny do zahamowania, głównie ze względu na swoją strukturę i brak klasycznych miejsc wiązania leków. Przełom nastąpił wraz z opracowaniem inhibitorów specyficznych dla mutacji G12C, które potwierdziły możliwość bezpośredniej inhibicji KRAS. Ich zastosowanie w raku trzustki pozostaje jednak ograniczone ze względu na niską częstość tej mutacji oraz rozwój oporności na leczenie. W związku z tym szczególne znaczenie mają badania nad inhibitorami KRAS G12D, najczęstszej mutacji w PDAC. Wstępne dane wskazują, że nowe związki mogą skutecznie hamować proliferację komórek nowotworowych i wpływać na ich zdolność do inwazji, jednak ich rola kliniczna wymaga dalszej oceny. Alternatywne podejście stanowią inhibitory pan-KRAS, działające niezależnie od typu mutacji.

Nowym kierunkiem są również tzw. „kleje molekularne”, umożliwiające funkcjonalną inaktywację KRAS poprzez tworzenie kompleksów białkowych. Wczesne wyniki badań klinicznych są obiecujące i wskazują na potencjał tej strategii w leczeniu nowotworów zależnych od KRAS.

Należy jednak podkreślić, że monoterapia ukierunkowana na KRAS może być niewystarczająca ze względu na złożoność szlaków sygnałowych i zdolność komórek nowotworowych do aktywacji alternatywnych dróg proliferacyjnych, takich jak PI3K/AKT/mTOR czy STAT3. W związku z tym coraz większe znaczenie przypisuje się terapiom skojarzonym. Przykładem jest strategia obejmująca jednoczesną inhibicję KRAS, EGFR i STAT3, która w badaniach przedklinicznych prowadziła do głębokiej i trwałej regresji guza.

Podsumowując, mutacje KRAS stanowią kluczowy element patogenyzy PDAC oraz istotny cel terapeutyczny. Pomimo postępu w opracowywaniu nowych leków, skuteczne leczenie raka trzustki nadal pozostaje wyzwaniem, a największe nadzieje wiąże się z rozwojem terapii skojarzonych oraz nowatorskich strategii molekularnych.

11. Dyskusja

Znalezienie metod oddziaływania na zmutowany gen KRAS stanowi punkt zwrotny w badaniach nad PDAC. Opracowanie inhibitorów G12C udowodniło skuteczność bezpośredniej inhibicji tego zmutowanego białka, jednak ich znaczenie kliniczne istotnie obniża rzadkość występowania tej mutacji oraz szybkie wykształcanie przez nowotwór mechanizmów oporności nabytej. Skupienie uwagi na dominującej mutacji G12D, a także na wielospecyficznych inhibitorach pan-KRAS i innowacyjnych klejach molekularnych, takich jak np. daraxonrasib, stanowi bardziej optymalny kierunek terapii. Związki te wykazują dużą skuteczność w wygaszaniu wewnątrzkomórkowych szlaków proliferacyjnych. Niemniej jednak biologiczna plastyczność PDAC i aktywacja alternatywnych szlaków sygnałowych sprawiają, że monoterapia ostatecznie okazuje się niewystarczająca. Konieczne jest podejście wielowymiarowe i wdrażanie leczenia skojarzonego. Zastosowanie wielocelowej triady farmakologicznej, polegającej na jednoczesnym hamowaniu ścieżek KRAS, EGFR oraz STAT3, pozwala na skuteczne przełamanie wtórnych mechanizmów oporności, indukując głęboką i trwałą regresję guza. Przyszły sukces terapeutyczny w leczeniu raka trzustki okazuje się więc niewątpliwie związany z dalszym rozwojem strategii kombinowanych.

Referencje

- [1] Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1039-1049. doi:10.1056/nejmra1404198
- [2] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA A Cancer J Clinicians*. 2024;74(1):12-49. doi:10.3322/caac.21820
- [3] Kuehn BM. Looking to Long-term Survivors for Improved Pancreatic Cancer Treatment. *JAMA*. 2020;324(22):2242. doi:10.1001/jama.2020.21717
- [4] Connor AA, Gallinger S. Pancreatic cancer evolution and heterogeneity: integrating omics and clinical data. *Nat Rev Cancer*. 2021;22(3):131-142. doi:10.1038/s41568-021-00418-1
- [5] Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395-2406. doi:10.1056/nejmoa1809775
- [6] Xie D, Xie K. Pancreatic cancer stromal biology and therapy. *Genes & Diseases*. 2015;2(2):133-143. doi:10.1016/j.gendis.2015.01.002

- [7] Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e214708. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.4708
- [8] Sung H, Siegel RL, Torre LA, et al. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. *CA A Cancer J Clinicians*. 2018;69(2):88-112. doi:10.3322/caac.21499
- [9] Collisson EA, Bailey P, Chang DK, Biankin AV. Molecular subtypes of pancreatic cancer *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(4):207-220. doi:10.1038/s41575-019-0109-y
- [10] Buscail L, Bournet B, Cordelier P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(3):153-168. doi:10.1038/s41575-019-0245-4
- [11] Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease. *Cell*. 2017;170(1):17-33. doi:10.1016/j.cell.2017.06.009
- [12] Chen K, Zhang Y, Qian L, Wang P. Emerging strategies to target RAS signaling in human cancer therapy. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1). doi:10.1186/s13045-021-01127-w
- [13] Pylayeva-Gupta Y, Grabocka E, Bar-Sagi D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(11):761-774. doi:10.1038/nrc3106
- [14] Waters AM, Der CJ. KRAS: The Critical Driver and Therapeutic Target for Pancreatic Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;8(9):a031435. doi:10.1101/cshperspect.a031435
- [15] Hruban RH, Wilentz RE, Kern SE. Genetic Progression in the Pancreatic Ducts. *The American Journal of Pathology*. 2000;156(6):1821-1825. doi:10.1016/s0002-9440(10)65054-7
- [16] Zhu C, Guan X, Zhang X, et al. Targeting KRAS mutant cancers: from druggable therapy to drug resistance. *Mol Cancer*. 2022;21(1). doi:10.1186/s12943-022-01629-2
- [17] Hafezi S, Saber-Ayad M, Abdel-Rahman WM. Highlights on the Role of KRAS Mutations in Reshaping the Microenvironment of Pancreatic Adenocarcinoma. *IJMS*. 2021;22(19):10219. doi:10.3390/ijms221910219
- [18] Hamarsheh S, Groß O, Brummer T, Zeiser R. Immune modulatory effects of oncogenic KRAS in cancer. *Nat Commun*. 2020;11(1). doi:10.1038/s41467-020-19288-6
- [19] Löhr M, Klöppel G, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lüttges J. Frequency of K-ras Mutations in Pancreatic Intraductal Neoplasias Associated with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Chronic Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Neoplasia*. 2005;7(1):17-23. doi:10.1593/neo.04445
- [20] Kamerkar S, LeBleu VS, Sugimoto H, et al. Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer. *Nature*. 2017;546(7659):498-503. doi:10.1038/nature22341

- [21] Bournet B, Muscari F, Buscail C, et al. KRAS G12D Mutation Subtype Is A Prognostic Factor for Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2016;7(3):e157. doi:10.1038/ctg.2016.18
- [22] ZHANG W, LIU HT. MAPK signal pathways in the regulation of cell proliferation in mammalian cells. *Cell Res*. 2002;12(1):9-18. doi:10.1038/sj.cr.7290105
- [23] Guo Y, Pan W, Liu S, Shen Z, Xu Y, Hu L. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis (Review). *Exp Ther Med*. Published online January 15, 2020. doi:10.3892/etm.2020.8454
- [24] Yap JL, Worlikar S, MacKerell AD Jr, Shapiro P, Fletcher S. Small-Molecule Inhibitors of the ERK Signaling Pathway: Towards Novel Anticancer Therapeutics. *ChemMedChem*. 2010;6(1):38-48. doi:10.1002/cmdc.201000354
- [25] Yaeger R, Corcoran RB. Targeting Alterations in the RAF–MEK Pathway. *Cancer Discovery*. 2019;9(3):329-341. doi:10.1158/2159-8290.cd-18-1321
- [26] Jaiswal BS, Durinck S, Stawiski EW, et al. ERK Mutations and Amplification Confer Resistance to ERK-Inhibitor Therapy. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(16):4044-4055. doi:10.1158/1078-0432.ccr-17-3674
- [27] Zehir A, Benayed R, Shah RH, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med*. 2017;23(6):703-713. doi:10.1038/nm.4333
- [28] Lavoie H, Gagnon J, Therrien M. ERK signalling: a master regulator of cell behaviour, life and fate. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(10):607-632. doi:10.1038/s41580-020-0255-7
- [29] Dang CV. MYC on the Path to Cancer. *Cell*. 2012;149(1):22-35. doi:10.1016/j.cell.2012.03.003
- [30] Hübner A, Barrett T, Flavell RA, Davis RJ. Multisite Phosphorylation Regulates Bim Stability and Apoptotic Activity. *Molecular Cell*. 2008;30(4):415-425. doi:10.1016/j.molcel.2008.03.025
- [31] Santarpia L, Lippman SM, El-Naggar AK. Targeting the MAPK–RAS–RAF signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2012;16(1):103-119. doi:10.1517/14728222.2011.645805
- [32] Krupa K, Fudalej M, Włoszek E, et al. Treatment of KRAS-Mutated Pancreatic Cancer: new hope for the patients? *Cancers*. 2025;17(15):2453. doi:10.3390/cancers17152453
- [33] Drizyte-Miller K, Talabi T, Somasundaram A, Cox AD, Der CJ. KRAS: the Achilles' heel of pancreas cancer biology. *Journal of Clinical Investigation*. 2025;135(16). doi:10.1172/jci191939
- [34] Bekaii-Saab TS, Spira AI, Yaeger R, et al. KRYSTAL-1: Updated activity and safety of adagrasib (MRTX849) in patients (Pts) with unresectable or metastatic pancreatic cancer (PDAC) and other gastrointestinal (GI) tumors harboring a KRASG12C

- mutation. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(4_suppl):519. doi:10.1200/jco.2022.40.4_suppl.519
- [35] Murciano-Goroff YR, Hollebecque A, Heist RS, et al. Pan-tumor activity of olomorasib, a next-generation KRAS G12C inhibitor in KRAS G12C-mutant advanced solid tumors: a first-in-human study. *Nature Communications*. March 2026. doi:10.1038/s41467-026-69943-7
- [36] Strickler JH, Satake H, George TJ, et al. Sotorasib in KRAS P.G12C–Mutated advanced pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;388(1):33–43. doi:10.1056/nejmoa2208470
- [37] Zhang F, Wang B, Wu M, Zhang L, Ji M. Current status of KRAS G12C inhibitors in NSCLC and the potential for combination with anti-PD-(L)1 therapy: a systematic review. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1509173. doi:10.3389/fimmu.2025.1509173
- [38] Wei D, Wang L, Zuo X, Maitra A, Bresalier RS. A Small Molecule with Big Impact: MRTX1133 Targets the KRASG12D Mutation in Pancreatic Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2023;30(4):655–662. doi:10.1158/1078-0432.ccr-23-2098
- [39] Szigeti KA, Baranyi M, Surguta S, et al. Antimetastatic effects of MRTX1133 KRAS G12Dspecificinhibitorinalivermetastaticmodelofpancreaticductaladenocarcinoma. *Scientific Reports*. 2026;16(1):4144. doi:10.1038/s41598-025-34204-y
- [40] Ai X, Zhou A, Wu L, et al. A first-in-human phase I/II study of GFH375, a highly selective and potent oral KRAS G12D inhibitor in patients with KRAS G12D mutant advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(16_suppl):3013. doi:10.1200/jco.2025.43.16_suppl.3013
- [41] Khan N, Raza U, Zaidi SAA, et al. Drugging the ‘undruggable’ KRAS: breakthroughs, challenges, and opportunities in pancreatic cancer. *Cancer Biology and Medicine*. 2025;22(7):1–27. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2025.0122
- [42] McAndrews KM, Paradiso F, Stalnecker CA, et al. An allele-agnostic mutant-KRAS inhibitor suppresses tumor maintenance signals and reprograms tumor immunity in pancreatic cancer. *Science Translational Medicine*. 2025;17(814):eadt5511. doi:10.1126/scitranslmed.adt5511
- [43] Wasko-Kornberg UN, Lee JY, Wei X, et al. Abstract A118: Daraxonrasib, a RAS(ON) multi-selective inhibitor, exhibits potent antitumor activity and combinatorial benefit with standard of care chemotherapy and with anti-PD-1 in preclinical models of KRAS G12R PDAC. *Cancer Research*. 2025;85(18_Supplement_3):A118. doi:10.1158/1538-7445.pancreatic25-a118
- [44] Garrido-Laguna I, Wolpin BM, Park W, et al. Safety, efficacy, and on-treatment circulating tumor DNA (ctDNA) changes from a phase 1 study of RMC-6236, a RAS(ON) multi-selective, tri-complex inhibitor, in patients with RAS mutant pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(4_suppl):722. doi:10.1200/jco.2025.43.4_suppl.722

- [45] Wolpin BM, Wainberg ZA, Garrido-Laguna I, et al. Trial in progress: RASolute 302—A phase 3, multicenter, global, open-label, randomized study of daraxonrasib (RMC-6236), a RAS(ON) multi-selective inhibitor, versus standard of care chemotherapy in patients with previously treated metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(16_suppl). doi:10.1200/jco.2025.43.16_suppl.tps4230
- [46] Feldt S, Nimer J, Shaik A, et al. Patient-reported outcomes in physical, cognitive, and sexual health in early-onset gastrointestinal cancers (EOGIC). *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(4_suppl):72. doi:10.1200/jco.2025.43.4_suppl.72
- [47] Liaki V, Barrambana S, Kostopoulou M, et al. A targeted combination therapy achieves effective pancreatic cancer regression and prevents tumor resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2025;122(49):e2523039122. doi:10.1073/pnas.2523039122

INNOWACYJNE KIERUNKI W LECZENIU USZKODZEŃ STOŻKA ROTATORÓW

Dominika Jabłonna¹, Oliwia Froń¹, Tomasz Noras²

1. Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

2. Klinika Ortopedii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Abstrakt: Głównym celem opracowania jest analiza i prezentacja strategii leczenia uszkodzeń pierścienia rotatorów od klasycznych technik naprawy artroskopowej po zaawansowane metody biologiczne. Rozdział ma na celu wskazanie rozwiązań redukujących wysoki odsetek braku zrostu ścięgna z kością oraz ponownych zerwań w grupach podwyższonego ryzyka. Przedstawiono przegląd najnowszych badań klinicznych z lat 2023-2026, analizę porównawczą trwałości zespołań z wykorzystaniem łąk biostymulujących, a także ocenę skuteczności procedur małoinwazyjnych w oparciu o dane z ośrodków medycyny regeneracyjnej. Wyniki analiz wskazują na znaczącą poprawę w procesie integracji biomechanicznej i włączania ścięgien dzięki zastosowaniu bioaugmentacji, natomiast wykorzystanie autologicznych komórek macierzystych i osocza bogatopłytkowego (PRP) skraca czas rekonwalescencji. Zastosowanie kolagenowych rusztowań indukuje powstawanie nowej, natywnej tkanki, zapobiegając tworzeniu mało elastycznej blizny włóknistej. Innowacyjne metody, takie jak rusztowania indukcyjne, stanowią obecnie standard postępowania w leczeniu masowych, retrakcyjnych uszkodzeń, znacząco poprawiając wyniki czynnościowe pacjentów i zmniejszając ryzyko rewizji operacyjnej. Kierunki dalszych badań powinny dotyczyć personalizacji biomateriałów, długofalowej oceny kinetyki biodegradacji implantów wewnątrzstawowych oraz integracji algorytmów sztucznej inteligencji w przewidywaniu ryzyka niepowodzenia naprawy przed podjęciem decyzji o wyborze techniki zabiegu.

Słowa kluczowe: stożek rotatorów, artroskopia, medycyna regeneracyjna

Abstract: The main objective of this study is the analysis and presentation of treatment strategies for rotator cuff tears - ranging from classic arthroscopic repair techniques to advanced biological methods. This chapter aims to identify solutions that reduce the high rate of tendon-to-bone healing failure and re-ruptures in high-risk groups. It presents a review of the latest clinical studies from 2023-2026, a comparative analysis of repair durability using bioinductive patches, as well as an evaluation of the efficacy of minimally invasive procedures based on data from regenerative medicine centers. The results of the analyses indicate a significant improvement in the process of biomechanical integration and tendon healing due to the use of bioaugmentation, while the application of autologous stem cells and platelet-rich plasma (PRP) shortens the recovery time. The use of collagen scaffolds induces the formation of new, native-like tissue, preventing the development of inelastic fibrous scar tissue. Innovative methods, such as inductive scaffolds, currently constitute the standard of care in the treatment of massive, retracted tears, significantly improving patients' functional outcomes and reducing the risk of revision surgery. Future research directions should focus on the personalization of biomaterials, long-term assessment of the biodegradation kinetics of intra-articular implants, and the integration of artificial intelligence algorithms in predicting the risk of repair failure prior to making a decision on the surgical technique.

Keywords: rotator cuff, arthroscopy, regenerative medicine

1. Wstęp

Uszkodzenia stożka rotatorów stanowią jedną z najczęstszych przyczyn przewlekłego bólu i oraz dysfunkcji biomechanicznej kończyny górnej. Problem dotyczy szerokiej populacji pacjentów od aktywnych fizycznie i zawodowo po osoby starsze[1,2]. W ostatnich dekadach naprawa artroskopowa stała się złotym standardem w leczeniu chirurgicznym uszkodzeń stożka rotatorów, a obecnie największym problemem, z jakim mierzy się chirurgia barku, to wysokie odsetki ponownych niepowodzeń strukturalnych. Statystyki ponownych zerwań, zwłaszcza w masywnych uszkodzeniach, pozostają bardzo wysokie, co wymusza ewolucję podejścia z czysto mechanicznego do biologicznego[3].

Można zaobserwować zmianę trendów panujących w leczeniu schorzeń stawu ramiennego. Konwencjonalna chirurgia artroskopowa jest skupiona na sile szwów kotwiczących. Zerwane ścięgno w kości ustępuje miejsca koncepcji spersonalizowanego podejścia do każdego pacjenta. Innowacje nie ograniczają się już do nowych konstrukcji kotwic, lecz przenikają wszystkie etapy opieki nad pacjentem, takie jak prerehabilitacja i edukacja pacjenta, aż po zabieg chirurgiczny z wykorzystaniem najnowszych technologii biologicznych i komórkowych[4].

Prerehabilitacja w ortopedii to element procesu kompleksowego przygotowania fizycznego i psychicznego pacjenta do planowanego zabiegu chirurgicznego. Obejmuje głównie ćwiczenia fizyczne dla wzmocnienia mięśni oraz edukację pacjenta

przez fizjoterapeute, jak wykonywać codzienne czynności przed i po zabiegu operacyjnym, by zminimalizować ryzyko powikłań i przyspieszyć okres rekonwalescencji. Dodatkowo sama praca z fizjoterapeutą przed zabiegiem zmniejsza uczucie lęku oraz stresu u pacjentów[5].

Innowacyjnym kierunkiem rozwoju stała się szeroko pojęta ortobiologia regeneracyjna. Niniejszy przegląd naukowy skupia się na najnowszych pracach z lat 2023-2026, wskazując na ogromny potencjał osocza bogatopłytkowego (PRP) o zoptymalizowanym składzie komórkowym. Przełomowe zastosowanie egzosomów i membran biomimetycznych stworzone z myślą o naturalnej gradientowej strukturze przyczepu ścięgno-kość. Dodatkowo rozwój protokołów rehabilitacyjnych takich jak ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) oraz nowoczesnej anestezjologii regionalnej pozwala na zwiększenie komfortu pacjenta i większą szansę na pełną rekonwalescencję. Celem rozdziału jest analiza i prezentacja strategii leczenia uszkodzeń pierścienia rotatorów od klasycznych technik naprawy artroskopowej po zaawansowane metody biologiczne[6].

2. Anatomia i biomechanika

Stożek rotatorów to wysoce wyspecjalizowany kompleks nerwowo-mięśniowo-ścięgnisty, w skład którego wchodzi cztery mięśnie: m. nadgrzebieniowy, m. podgrzebieniowy, m. obły mniejszy i m. podłopatkowy. Ich ścięgna są połączone z torebką stawową, otaczając głowę kości ramiennej[7].

Kluczowym elementem z punktu widzenia chirurgii i inżynierii tkankowej jest miejsce połączenia ścięgna do kości tzw. footprint na guzku większym i mniejszym kości ramiennej. Jest to obszar przejściowy[8]. W badaniach histopatologicznych wykazano stopniowe przechodzenie elastycznego ścięgna w zmineralizowaną chrząstkę włóknistą, a następnie w kość. To właśnie próby odtworzenia tej gradientowej struktury stanowią główny cel nowoczesnych biomembran i scaffoldów.

Staw ramienny charakteryzuje się największym zakresem ruchu w ludzkim ciele. Odbywa się to jednak kosztem stabilności kostnej głowa-panewka[6]. Dlatego główną funkcją stożka rotatorów jest zapewnienie stabilności dynamicznej podczas ruchu. Dzieje się to w dwóch mechanizmach: kompresja, stożek rotatorów aktywnie dociska głowę kości ramiennej do panewki oraz równowagi sił, mięśnie stożka przeciwstawiają się sile mięśnia naramiennego. Przerwanie tej równowagi poprzez np. zerwanie stożka prowadzi do przemieszczenia się głowy ku górze i szybkiego rozwoju zmian zwyrodnieniowych[9].

Uszkodzenia stożka rotatorów rzadko są spowodowane jednym czynnikiem lub jednym izolowanym incydem. Najczęściej stanowią nakładanie się na siebie czynników przez dłuższy okres czasu, które dzieli się na dwie kategorie:

Tabela 1. Przedstawia czynniki zewnętrzne oraz wewnętrzne mechanizmów uszkodzenia stożka rotatorów [opracowanie własne]

Czynniki zewnętrzne	Czynniki wewnętrzne
Mechaniczne uszkodzenia ścięgna z zewnątrz. Nagłe urazy oraz przewlekłe mikrourazy przeciążeniowe u sportowców i pracowników fizycznych.	Degeneracja ścięgna rozpoczyna się od wewnątrz i jest związana ze starzeniem się tkanek, apoptozą komórek oraz predyspozycjami genetycznymi.
Najpopularniejszą teorią jest konflikt podbarkowy, w którym ścięgno mięśnia nadgrzebieniowego jest mechanicznie zacierane i miażdżone między głową kości ramiennej a wyrostkiem barkowym łopatki.	Strefa hipowaskularna jest to obszar ścięgna mięśnia nadgrzebieniowego tuż przed jego przyczepem, który charakteryzuje się fizjologicznie słabym ukrwieniem.
	Brak odpowiedniej podaży tlenu i składników odżywczych sprawia, że mikrourazy nie ulegają wygojeniu, lecz kumulują się, prowadząc do stłuszczenia mięśnia, strukturalnego osłabienia kolagenu i, ostatecznie, przerwania ciągłości ścięgna.

3. Innowacje w opiece przedoperacyjnej: prerrehabilitacja i edukacja

Tradycyjny model leczenia uszkodzeń stożka rotatorów zakłada kwalifikację pacjenta do zabiegu, a następnie okres biernego oczekiwania pacjenta na interwencję chirurgiczną. W dobie dzisiejszej rzeczywistości okres oczekiwania często wynosi kilka miesięcy. Nowoczesne podejście ortopedyczne, ukształtowane w ostatnich latach weryfikuje schemat, wskazując, że okres przedoperacyjny powinien być traktowany jako kluczowe okno terapeutyczne.

Najnowsze badania jakościowe pokazują negatywne skutki psychologiczne i społeczne wielomiesięcznego przebywania na liście oczekujących. Wykazano, że pacjenci w tym okresie doświadczają niepokoju oraz stagnacji. Przewlekły, często nasilający się w nocy ból prowadzi do deprywacji snu, co z kolei drastycznie obniża nastrój i potęguje stany lękowe. Co więcej, utrata funkcji kończyny górnej wiąże się z utratą niezależności, wymuszając rezygnację z pracy zawodowej i ról społecznych. Brak wsparcia edukacyjnego i psychologicznego w fazie oczekiwania powoduje, że pacjent trafia na stół operacyjny w stanie wyczerpania fizycznego i psychicznego, co znacząco pogarsza sukces rehabilitacyjny[5].

Bezpośrednią odpowiedzią na kryzys opieki przedoperacyjnej jest koncepcja prehabilitacji i edukacji. Skuteczność tego rozwiązania wykazano w wielośrodkowym badaniu pilotażowym POWER (Physiotherapist-led exercise versus usual care control for patients awaiting rotator cuff repair surgery)[10]. W badaniu pilotażowym ostatecznie wzięło udział łącznie 76 osób, które podzielono na 2 grupy po 38 osób. Pierwsza grupa była rehabilitowana, z ćwiczeniami personalizowanymi, natomiast grupa kontrolna nie wykonywała żadnych ćwiczeń, biernie czekając na zabieg operacyjny. Po sześciu miesiącach od wprowadzenia protokołu rehabilitacyjnego 12 osób zrezygnowało z leczenia chirurgicznego. Zastąpienie tradycyjnego podejścia nadzorowanym przez fizjoterapeutę programem ćwiczeń, przyniosło wielowymiarowe korzyści kliniczne. Najbardziej przełomowym wnioskiem z tego badania jest potencjalna zmiana leczenia z operacyjnego na zachowawcze. Zestawienie obserwacji psychologicznych oraz funkcjonalnych definiuje nowy złoty standard opieki przedoperacyjnej[5,10]. Innowacja w tym obszarze nie wymaga zmiany technologicznej, lecz systemowej. Zastąpienie biernego oczekiwania w kolejce na aktywny program nadzorowanej preredhabilitacji nie tylko niweluje koszty psychologiczne pacjenta, ale także, jak wykazano, stanowi narzędzie selekcyjne, pozwalając na uniknięcie niepotrzebnych interwencji chirurgicznych[10].

4. Zarządzanie bólem i optymalizacja okołozabiegowa w ramach protokołów ERAS

Jedną z najbardziej zauważalnych zmian systemowych we współczesnej chirurgii ortopedycznej jest powszechna implementacja protokołów ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). Wielodyscyplinarne podejście tego badania jest minimalizacja ogólnoustrojowego stresu wywołanego urazem chirurgicznym oraz utrzymanie fizjologicznej homeostazy pacjenta. W przeszłości artroskopowa naprawa stożka rotatorów wiązała się z silnym bólem pooperacyjnym, dlatego optymalizacja okołozabiegowa stała się warunkiem koniecznym do bezpiecznego przekształcenia tej procedury w zabieg chirurgii jednego dnia[6,11].

Fundamentem nowoczesnego zarządzania bólem jest odejście od wyłącznego stosowania znieczulenia ogólnego. Podejście oparte wyłącznie na znieczuleniu ogólnym niosło ryzyko wystąpienia pooperacyjnych wymiotów oraz występowania silnego bólu po ustąpieniu działania leków anestezjologicznych. Jedną z pierwszych wprowadzonych modyfikacji było wprowadzenie dodatkowego bloku nerwów obwodowych, np. blokada splotu ramiennego. Wykazano, że takie połączenie znacząco redukuje ból pooperacyjny i ułatwia szybszą mobilizację pacjenta[11].

Najnowsze kierunki rozwoju sugerują całkowite odejście od znieczulenia ogólnego na rzecz technik znieczulenia regionalnego. Zastosowanie kombinacji blokady splotu ramiennego z powierzchowną blokadą splotu szyjnego u przytomnych lub poddanych lekkiej sedacji pacjentów pozwoliło na osiągnięcie lepszych wyników klinicznych niż standardowe znieczulenie ogólne. Grupa 35 osób operowana wyłącznie w znieczuleniu regionalnym zgłaszała istotnie niższy poziom bólu w skali VAS w pierwszej dobie po zabiegu oraz wykazała niemal całkowitą eliminację epizodów wymiotów pooperacyjnych w porównaniu z 35-osobową grupą kontrolną. Co skróciło czas pobytu na sali wybudzeń i przyspieszyło wypis ze szpitala[12].

Nowoczesny protokół ERAS wymusza również zmianę podejścia farmakologicznego. Współczesna praktyka odchodzi od monoterapii opartej na opioidach na rzecz analgezji multimodalnej[6]. Dzięki temu wykorzystuje ona synergii niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), paracetamolu oraz leków adjuwantowych podawanych w ramach analgezji wyprzedzającej.

Kluczowym elementem optymalizacji jest także zarządzanie hemostazą poprzez rutynowe stosowanie kwasu traneksamowego (TXA). Ograniczenie krwawienia nie tylko zmniejsza pooperacyjny obrzęk tkanek, ale przede wszystkim poprawia widoczność w polu artroskopowym. Lepsza wizualizacja pozwala na skrócenie czasu operacji, co bezpośrednio przekłada się na mniejszą objętość płynu płuczącego wchłoniętego przez tkanki miękkie i mniejszy ból pooperacyjny wynikający z ucisku struktur barku[13,14].

Innowacja w zakresie zarządzania okołozabiegowego opiera się na integracji działań anestetycznych i chirurgicznych. Poprzez zastosowanie precyzyjnych blokad regionalnych[12], multimodalnej farmakoterapii oraz kontroli krwawienia[6,11,13]. Jest to przełomowe osiągnięcie w artroskopii, ponieważ naprawa stożka rotatorów stała się procedurą o wysokim profilu bezpieczeństwa, umożliwiając pacjentom powrót do domu w dniu operacji przy zachowaniu optymalnego komfortu bólowego.

5. Biologiczna augmentacja

Mimo dynamicznie rozwijających się technik szycia i postępującej miniaturyzacji kotwic i implantów poprawiających funkcję mechaniczną naprawianego stożka, nie rozwiązały problemu ponownych zerwań. Uszkodzenie stożka jest procesem degeneracyjnym polegającym na nawarstwianiu się mikrourazów, co powoduje utratę jakości tkanki na poziomie komórkowym. Standardem w ostatnich latach nurtem innowacji stało się wykorzystywanie biologicznej augmentacji, która ma na celu optymalizację warunków gojenia po zabiegu operacyjnym.

Osocze bogatopłytkowe (PRP) było w ortopedii uważane za kontrowersyjne z powodu niespójnych wyników klinicznych. Najnowsze doniesienia naukowe wskazują, że kluczowym czynnikiem decydującym o sukcesie terapii PRP jest precyzyjny dobór składu komórkowego preparatu[15]. Wykorzystanie preparatu bogatoleukocytarnego może wywołać nadmierną reakcję zapalną i nasilać ból pooperacyjny[15]. Dlatego złotym standardem stało się stosowanie śródoperacyjnie osocza ubogoleukocytarnego (LP-PRP). Został pozbawiony prozapalnych leukocytów, dzięki czemu dostarcza skoncentrowaną dawkę czynników wzrostu zawartych w płytkach krwi, poprawiając jakość zrostu tkankowego[15,16]. Badania z wykorzystaniem MRI po 12 miesiącach od zabiegu wykazuje redukcję odsetka ponownych zerwań w grupie z LP-PRP (spadek z 23% do 4,4% w stosunku do grupy kontrolnej). Należy jednak zauważyć, że wyniki biologicznej augmentacji z użyciem LP-PRP w postaci zmniejszenia odsetka ponownych zerwań nie przekładają się na wyniki funkcjonalne w krótkim okresie czasu od zabiegu operacyjnego[16].

W przypadku uszkodzeń o większym stopniu degeneracji, samo PRP może okazać się niewystarczające. Kolejnym innowacyjnym rozwiązaniem jest zastosowanie koncentratu szpiku kostnego (BMAC), który oprócz czynników wzrostu dostarcza mezenchymalne komórki macierzyste zdolne do różnicowania się w komórki tworzące ścięgno i kość. Podanie BMAC w miejsce naprawy znacząco poprawia wskaźniki gojenia i obiektywną jakość zregenerowanej tkanki ocenianą w badaniach obrazowych. Podobnie jak w przypadku LP-PRP, stanowi to zabezpieczenie przed wtórną niewydolnością stożka, nawet jeśli subiektywne odczucie bólu pacjenta w pierwszym roku po operacji pozostaje na zbliżonym poziomie[17].

Innowacyjność w dziedzinie biologicznego wsparcia gojenia nie ogranicza się wyłącznie do pozyskiwania coraz bardziej zaawansowanych linii komórkowych. Nowym i niezwykle obiecującym kierunkiem jest wsparcie procesów biologicznych odpowiednio dobranymi mediatorami biochemicznymi. Wykazano, że połączenie iniekcji PRP z witaminą C przynosi istotnie lepsze wyniki niż stosowanie samego osocza. Witamina C pełni funkcję kofaktora w procesie hydroksylacji lizyny i proliny niezbędnej do prawidłowej syntezy włókien kolagenowych w ludzkim organizmie. Terapia skojarzona zapewnia nie tylko lepszą regenerację strukturalną w MRI, ale w tym przypadku przekłada się również na szybszą i skuteczniejszą redukcję bólu [18].

Najbardziej dostępna w praktyce ortopedycznej innowacja z zakresu inżynierii tkankowej, jaką jest zmiana podejścia względem kaletki podbarkowej. Tradycyjnie podczas artroskopii barku wykonywana jest bursektomia - wycięcie kaletki podbarkowej z powodu jak sądzono jej charakteru prozapalnego. Nowoczesne

podejście, określane jako autologiczna augmentacja kaletką (ABA), zakłada zachowanie, odpowiednie wypreparowanie i naszytanie własnej kaletki podbarkowej pacjenta z powrotem na zszyte ścięgno stożka rotatorów. Kaletka ta działa jako naturalne, bogate w unaczynienie i komórki progenitorowe rusztowanie, które stymuluje gojenie bez ryzyka reakcji immunologicznej i bez generowania dodatkowych kosztów materiałowych[19,20].

6. Inżynieria tkankowa i przyszłość bezkomórkowa

Podczas gdy iniekcje ortobiologiczne stymulują procesy komórkowe, ich ograniczeniem pozostaje brak zdolności do fizycznego odtworzenia złożonej mikroarchitektury przyczepu ścięgna do kości (strefy przejściowej). Naturalny przyczep posiada strukturę gradientową, od elastycznego ścięgna, przez chrząstkę włóknistą i zwapniałą po sztywną kość[7]. Zrozumienie tego faktu doprowadziło do rozwoju inżynierii materiałowej, ukierunkowanej na stworzenie rusztowań tkankowych.

Początkowe próby augmentacji mechanicznej opierały się na zastosowaniu prostych łąt, takich jak bezkomórkowe matryce skórne czy implanty ze szczątków zwierzęcych, które miały służyć jako most mechaniczny nad ubytkiem[21]. Choć początkowo wykazywały one potencjał w odciążaniu szwów, medycyna oparta na dowodach (EBM) zweryfikowała ich długoterminową przydatność. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi i eksperckimi komentarzami klinicznymi z końca 2024 roku, odchodzi się od stosowania wielu materiałów pierwszej generacji. Rutynowe stosowanie atelokolagenu jako wzmocnienia nie jest obecnie oficjalnie rekomendowane z powodu braku powtarzalnych, obiektywnych korzyści strukturalnych.[22]

Najnowocześniejsza medycyna regeneracyjna ewoluuje od podawania całych komórek macierzystych do wykorzystywania wyłącznie produkowanych przez nie egzosomów (pęcherzyków zewnątrzkomórkowych). Wykazano, że egzosomy pochodzące z komórek macierzystych, które przed pobraniem poddano kondycjonowaniu za pomocą ultradźwięków o niskiej intensywności, posiadają wysoki potencjał naprawczy. Zastosowanie bezkomórkowej terapii nie tylko stymuluje powstawanie wysokiej jakości chrząstki włóknistej na styku ścięgna-kości, ale aktywnie redukuje nieodwracalne dotąd nacieki tłuszczowe (stłuszczenie) w zdegenerowanym brzuchu mięśniowym[23].

Kolejnym, innowacyjnym krokiem jest optymalizacja terapii na poziomie chronobiologicznym. Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe pozyskiwane w określonych fazach rytmu dobowego komórek macierzystych charakteryzują się znacznie silniejszym działaniem regeneracyjnym. Aby dostarczyć precyzyjnie te czynniki w odpowiednie

miejsce, opracowano trójfazowe systemy mikroigłowe. Plastry naśladujące strefy naturalnego przyczepu, uwalniają substancje czynne w sposób warstwowy, co gwarantuje doskonałą integrację biomechaniczną na granicy tkanek miękkich i twardych.[24]

W 2025 roku szczytowym osiągnięciem inżynierii tkankowej jest przejście od łatania ubytków do pełnego naśladowania anatomicznych rozwiązań. Opracowano multifunkcjonalne, inteligentne membrany mimetyczne, które posiadają zróżnicowany gradient właściwości mechanicznych i chemicznych na całej swojej długości. Z jednej strony struktura ta zachowuje się jak elastyczne ścięgno, podczas gdy jej przeciwny biegun wykazuje cechy zmineralizowanej kości[25]. Zastosowanie membran w modelu chirurgicznym pozwala na niemal idealne odtworzenie pierwotnej, czterowarstwowej struktury przyczepu, działając jako biologiczny instruktor dla napływających komórek organizmu i drastycznie zwiększając siłę potrzebną do zerwania nowego zrostu szytego tą metodą stożka[7,15].

7. Podsumowanie

Przegląd najnowszej literatury z lat 2023-2026 dowodzi, że artroskopowa naprawa stożka rotatorów przeszła w ostatnich latach fundamentalną ewolucję. Odcodzi się od tradycyjnego, czysto mechanicznego paradygmatu na rzecz zintegrowanego podejścia holistycznego. Współczesny sukces terapeutyczny nie zależy już wyłącznie od wytrzymałości użytych nici czy siły zakotwiczenia. Jest to połączenie innowacji systemowych, biomechanicznych i biologicznych na każdym etapie opieki nad pacjentem.

Kluczową zmianą jest rezygnacja z modelu biernego oczekiwania na zabieg operacyjny. Wdrożenie ustrukturyzowanej prehabilitacji udowodniło, że aktywne zarządzanie okresem przedoperacyjnym nie tylko niweluje negatywne skutki psychologiczne i fizyczne oczekiwania, ale może stanowić potężne narzędzie selekcyjne. Pozwala części pacjentów na uniknięcie interwencji chirurgicznej. Dodatkowo upowszechnienie protokołów ERAS wyznaczyło nowe standardy bezpieczeństwa. Całkowite zastąpienie obciążającego znieczulenia ogólnego precyzyjnymi, złożonymi blokadami regionalnymi w połączeniu z kombinacjami leków przeciwbólowych i kontrolą hemostazy. Dzięki temu pozwala to na zmianę tej procedury w zabieg ambulatoryjny.

W obszarze wewnątrzstawowym innowacje chirurgiczne ukierunkowane są obecnie na bezkompromisową ochronę tkanek własnych pacjenta oraz odtwarzanie detali anatomicznych. Odejście od twardych implantów na rzecz miękkich kotwic pozwala na zachowanie struktury kostnej. Precyzyjne kryteria naprawy mięśnia

podłopatkowego gwarantują przywrócenie balansu biomechanicznego stawu. Przy padki nienaprawialne zyskały natomiast skuteczne alternatywy w postaci biologicznych przeszczepów wstawkowych.

Najważniejszym wnioskiem płynącym z analizy najnowszych badań jest jednak fakt, że najdoskonalsza biomechanika stanowi jedynie fundament, który musi zostać wsparty zaawansowaną biologią. Ugruntowanie pozycji osocza ubogoleukocytarne go oraz koncentratów szpiku jako złotego standardu augmentacji dowodzi, że na pierwszym miejscu jest długoterminowa ochrona strukturalna zrostu przed krótkotrwałą poprawą funkcji. Z kolei redefinicja kaletki podbarkowej z wycinanej zbędnej tkanki na wysoce pożądane autologiczne rusztowanie komórkowe ukazuje niezwykle potencjał inżynierii. Jest to możliwe dzięki opieraniu się na naturalnych zasobach organizmu pacjenta.

Najnowsze trendy, ku którym zmierza nowoczesna medycyna sportowa i regeneracyjna, to terapie bezkomórkowe i nanotechnologia. Odrzucenie prostych łąt kolagenowych pierwszej generacji na rzecz programowanych egzosomów z wykorzystaniem mechanizmów chronobiologicznych oraz zastosowanie gradientowych membran biomimetycznych. Współczesna ortopedia udowadnia tym samym, że osiągnęła etap, na którym potrafi nie tylko mechanicznie łączyć uszkodzone struktury, ale aktywnie odtwarzać naturalną architekturę przyczepu ścięgna do kości oraz zwalczać nieodwracalne dotąd stłuszczenie mięśni.

Podsumowując, konwencjonalne leczenie uszkodzeń stożków rotatorów dobiega końca. Przyszłość tej dziedziny to medycyna wysoce spersonalizowana, w której perfekcyjny szew artroskopowy staje się zaledwie mechanicznym wstępem dla zaawansowanych i ukierunkowanych procesów biologicznych i inżynierii tkankowej.

Referencje

- [1] Yamamoto A, Takagishi K, Osawa T, et al. Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010;19(1):116-120. doi:10.1016/j.jse.2009.04.006
- [2] Teunis T, Lubberts B, Reilly BT, Ring D. A systematic review and pooled analysis of the prevalence of rotator cuff disease with increasing age. *J Shoulder Elbow Surg.* 2014;23(12):1913-1921. doi:10.1016/j.jse.2014.08.001
- [3] Longo UG, Carnevale A, Piergentili I, et al. Retear rates after rotator cuff surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):749. Published 2021 Aug 31. doi:10.1186/s12891-021-04634-6
- [4] Rho JY, Kwon YS, Choi S. Current Concepts and Recent Trends in Arthroscopic Treatment of Large to Massive Rotator Cuff Tears: A Review. *Clin Shoulder Elb.* 2019;22(1):50-57. Published 2019 Mar 1. doi:10.5397/cise.2019.22.1.50

- [5] Moffatt M, Wade J, Foster NE, Littlewood C. Exploring the experiences and perceptions of patients awaiting rotator cuff repair surgery: An integrated qualitative study within the POWER pilot and feasibility trial. *Musculoskelet Sci Pract.* 2024;69:102893. doi:10.1016/j.msksp.2023.102893
- [6] Chillemi C, Damo M, Proietti R, et al. Shoulder pain management strategies and early functional outcome after arthroscopic rotator cuff tear repair. A randomized controlled study. *J Bodyw Mov Ther.* 2024;37:156-163. doi:10.1016/j.jbmt.2023.11.003
- [7] Halder AM, Itoi E, An KN. Anatomy and biomechanics of the shoulder. *Orthop Clin North Am.* 2000;31(2):159-176. doi:10.1016/s0030-5898(05)70138-3
- [8] Jensen PT, Lambertsen KL, Frich LH. Assembly, maturation, and degradation of the supraspinatus enthesis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2018;27(4):739-750. doi:10.1016/j.jse.2017.10.030
- [9] Ejazi A, Kussman S, LeBedis C, et al. Rotator Cuff Tear Arthropathy: Pathophysiology, Imaging Characteristics, and Treatment Options. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(5):W502-W511. doi:10.2214/AJR.14.13815
- [10] Littlewood C, Moffatt M, Beckhelling J, et al. Physiotherapist-led exercise versus usual care (waiting-list) control for patients awaiting rotator cuff repair surgery: A pilot randomised controlled trial (POWER). *Musculoskelet Sci Pract.* 2023;68:102874. doi:10.1016/j.msksp.2023.102874
- [11] Li X, Jiang HY, Zhao YJ, Liu SZ, Pan LX. Early clinical efficacy analysis of enhanced recovery following surgery combined with interscalene brachial plexus block for arthroscopic rotator cuff repair. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(45):e35943. doi:10.1097/MD.00000000000035943
- [12] Kilbasanli S, Kaçmaz M. General anesthesia versus combined interscalene nerve/superficial cervical plexus block in arthroscopic rotator cuff repair: A randomized prospective control trial. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(42):e35522. doi:10.1097/MD.00000000000035522
- [13] Bildik C, Pehlivanoglu T. Arthroscopic rotator cuff repair performed with intra-articular tranexamic acid: could it provide improved visual clarity and less postoperative pain? A prospective, double-blind, randomized study of 63 patients. *J Shoulder Elbow Surg.* 2023;32(2):223-231. doi:10.1016/j.jse.2022.10.007
- [14] Takahashi R, Kajita Y, Iwahori Y, Harada Y. Tranexamic acid administration for arthroscopic rotator cuff repair: A prospective, double-blind, randomized controlled trial. *J Orthop Sci.* 2023;28(2):328-332. doi:10.1016/j.jos.2021.11.015
- [15] Yao L, Pang L, Zhang C, et al. Platelet-Rich Plasma for Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A 3-Arm Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med.* 2024;52(14):3495-3504. doi:10.1177/03635465241283964
- [16] Rossi LA, Gorodischer TD, Camino P, et al. Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma as an Adjuvant to Arthroscopic Rotator Cuff Repair Reduces the Retear Rate But Does Not Improve Functional Outcomes: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med.* 2024;52(6):1403-1410. doi:10.1177/03635465241239062

- [17] Cole BJ, Kaiser JT, Wagner KR, et al. Prospective Randomized Trial of Biologic Augmentation With Bone Marrow Aspirate Concentrate in Patients Undergoing Arthroscopic Rotator Cuff Repair. *Am J Sports Med.* 2023;51(5):1234-1242. doi:10.1177/03635465231154601
- [18] Mohammadivahedi F, Sadeghifar A, Farsinejad A, Jambarsang S, Mirhosseini H. Comparative efficacy of platelet-rich plasma (PRP) injection versus PRP combined with vitamin C injection for partial-thickness rotator cuff tears: a randomized controlled trial. *J Orthop Surg Res.* 2024;19(1):426. Published 2024 Jul 23. doi:10.1186/s13018-024-04917-3
- [19] Di Stefano MT, Young M, Vorbau J, et al. Partial-Thickness Bursal-Site Rotator Cuff Repair With Autologous Bursa Augmentation. *Arthrosc Tech.* 2025;14(7):103581. Published 2025 May 7. doi:10.1016/j.eats.2025.103581
- [20] Marshall BP, Levine WN, Thomopoulos S. The Role of the Subacromial Bursa in Rotator Cuff Healing: Friend or Foe?. *J Bone Joint Surg Am.* 2023;105(5):417-425. doi:10.2106/JBJS.22.00680
- [21] Snow M, Kuiper JH, James S, Keeling E, Rich S, Amit P. A pilot randomised controlled trial assessing standard versus dermal patch-augmented rotator cuff repair found no adverse effects and suggest future trials need a minimum of 150 patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2023;31(7):2654-2661. doi:10.1007/s00167-023-07356-5
- [22] Volkmer DL. Editorial Commentary: Biologic Augmentation of Rotator Cuff Repair: Platelet-Rich Plasma May Be of Significant Benefit, Whereas Atelocollagen Cannot Be Recommended. *Arthroscopy.* 2024;40(11):2678-2680. doi:10.1016/j.arthro.2024.04.005
- [23] Wu B, Zhang T, Chen H, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cell preconditioned by low-intensity pulsed ultrasound stimulation promote bone-tendon interface fibrocartilage regeneration and ameliorate rotator cuff fatty infiltration. *J Orthop Translat.* 2024;48:89-106. Published 2024 Aug 2. doi:10.1016/j.jot.2024.07.009
- [24] Song W, Guo Y, Liu W, et al. Circadian Rhythm-Regulated ADSC-Derived sEVs and a Triphasic Microneedle Delivery System to Enhance Tendon-to-Bone Healing. *Adv Mater.* 2024;36(39):e2408255. doi:10.1002/adma.202408255
- [25] Zhu Y, Dai B, Zhang S, et al. Tissue Mimetic Membranes for Healing Augmentation of Tendon-Bone Interface in Rotator Cuff Repair. *Adv Mater.* 2025;37(10):e2407358. doi:10.1002/adma.202407358

INNOWACJE W REGENERACJI KOŚCI WYROSTKA ZĘBODOŁOWEGO W STOMATOLOGII

Liwia Olejniczak¹, Alicja Dubiel², Natalia Ostrowska³, Paulina Piech⁴

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

Abstrakt: Zanik kości wyrostka zębodołowego stanowi istotny problem kliniczny w stomatologii. Wpływa zarówno na powodzenie leczenia implantologicznego, jak i na ogólną kondycję przyzębia u pacjentów, u których dochodzi do ubytku kości w przebiegu chorób przyzębia, ekstrakcji zębów lub procesów starzenia. Postępujące zmiany strukturalne są trudne do całkowitego zatrzymania, a tradycyjne metody zachowawcze mają ograniczoną skuteczność. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie najnowszych innowacji w regeneracji kości wyrostka zębodołowego w stomatologii, obejmujących trzy kluczowe kierunki. Pierwszym są drukowane w technologii 3D rusztowania kostne, umożliwiające tworzenie spersonalizowanych struktur sprzyjających osteogenezie i integracji z tkanką gospodarza. Drugim obszarem są biomateriały osteoindukcyjne, które aktywnie stymulują tworzenie nowej kości dzięki bioaktywności chemicznej i nanostrukturalnej. Trzeci kierunek obejmuje terapie komórkowe i biologiczne, wykorzystujące komórki macierzyste oraz czynniki wzrostu w celu intensyfikacji regeneracji tkanki kostnej. Rozwiązania te mogą być stosowane zarówno w implantologii, jak i u pacjentów bez implantów, którzy doświadczają zaniku kości z innych przyczyn.

Słowa kluczowe: biomateriały osteoindukcyjne, regeneracja kości wyrostka zębodołowego, rusztowania drukowane w 3D, terapia komórkowa

Abstract: Alveolar bone resorption is a significant clinical problem in dentistry. It affects both the success of implant treatment and the overall condition of the periodontium in patients who experience bone loss due to periodontal disease, tooth extraction, or the aging process. Progressive structural changes are difficult to completely halt, and traditional conservative methods have limited effectiveness. The aim of this paper is to present the latest innovations in alveolar bone regeneration in dentistry, covering three key areas. The first is 3D-printed bone scaffolds, which enable the creation of personalized structures that promote osteogenesis and integration with host tissue. The second area involves osteoinductive biomaterials, which actively stimulate new bone formation through chemical and nanostructural bioactivity. The third area encompasses cellular and biological therapies that utilize stem cells and growth factors to enhance bone tissue regeneration. These solutions can be applied both in implantology and in patients without implants who experience bone loss due to other causes.

Keywords: 3D-printed scaffolds, alveolar bone regeneration, cell therapy, osteoinductive biomaterials

1. Wstęp

Kość wyrostka zębodołowego pełni funkcję podporową dla zębów, zapewniając ich stabilne osadzenie w jamie ustnej oraz amortyzując siły powstające podczas żucia [1]. Zachowanie wyrostka zębodołowego jest kluczowe dla zdrowia przyzębia oraz dla powodzenia zabiegów implantologicznych, ponieważ ilość i jakość kości decyduje o stabilności implantów i możliwości prawidłowej odbudowy protetycznej [2]. Utrata masy kostnej wyrostka zębodołowego może prowadzić do zaburzeń funkcji żucia, zmian estetycznych w obrębie twarzy oraz ograniczenia możliwości wykonania stabilnych protez, dlatego istotne jest utrzymanie struktury kości w możliwie niezaniżającym stanie [3]. Po utracie zęba dochodzi do dynamicznych i istotnych zmian wymiarowych wyrostka zębodołowego – w pierwszych miesiącach resorpcja może prowadzić do redukcji szerokości o 29–63% i wysokości o 11–22% pierwotnych wymiarów, przy czym większość utraty następuje w ciągu pierwszych trzech–sześciu miesięcy gojenia [4,5]. Zmiany te utrzymują się i postępują również w perspektywie krótko- i długoterminowej, co może ograniczać możliwość bezpośredniego wszczepienia implantów oraz wymagać zastosowania procedur augmentacyjnych przed leczeniem rekonstrukcyjnym [6]. Ponadto zanik wyrostka zębodołowego nie wiąże się wyłącznie z ekstrakcją – obserwuje się go także w wyniku długotrwałego bezzębia, naturalnego starzenia się kości oraz w przebiegu przewlekłych chorób przyzębia i innych stanów patologicznych, co dodatkowo obniża wysokość i szerokość kości w szczęcie i zuchwie [3]. Mimo dostępnych klasycznych metod regeneracji, takich jak augmentacja kostna, ich skuteczność w przywracaniu pełnej objętości wyrostka zębodołowego pozostaje ograniczona, szczególnie w przypadku rozległych ubytków czy

zmian związanych z wiekiem. W związku z tym coraz większe znaczenie w stomatologii klinicznej zyskują innowacyjne strategie regeneracyjne, które stanowią główny temat niniejszej pracy i zostaną omówione w kolejnych rozdziałach [5].

2. Patofizjologia i mechanizmy resorpcji kości wyrostka zębodołowego

Kość stanowi żywą i wysoce dynamiczną tkankę podlegającą ciągłej przebudowie w procesie określanym jako remodeling. W warunkach fizjologicznych starzejąca się lub uszkodzona tkanka kostna ulega resorpcji przez osteoklasty, a następnie jest zastępowana nowo syntetyzowaną macierzą kostną produkowaną przez osteoblasty. Mechanizm ten zapewnia utrzymanie integralności strukturalnej kości oraz umożliwia jej adaptację do zmieniających się warunków obciążenia zgodnie z zasadą Wolffa, według której stymulacja funkcjonalna nasila procesy kościotworzenia, natomiast jej brak sprzyja przewadze resorpcji [7,8,9].

Kluczowym regulatorem remodelingu kostnego jest układ sygnalizacyjny RANK (*ang. Receptor Activator of Nuclear Factor κ B*)/RANKL (*ang. RANK Ligand*)/OPG (*ang. Osteoprotegerin*), determinujący różnicowanie oraz aktywność osteoklastów. Receptor aktywatora jądrowego czynnika κ B (RANK) występuje na powierzchni prekursorów osteoklastów, natomiast jego ligand (RANKL) produkowany jest głównie przez osteoblasty, osteocyty oraz limfocyty T [10]. Związanie RANKL z receptorem RANK inicjuje kaskadę sygnałową prowadzącą do dojrzewania osteoklastów i zwiększenia ich aktywności resorpcyjnej. Osteoprotegeryna (OPG), będąca rozpuszczalnym białkiem syntetyzowanym przede wszystkim przez osteoblasty, pełni funkcję receptora wabikowego („decoy receptor”), wiążąc RANKL i uniemożliwiając jego interakcję z RANK, co skutkuje zahamowaniem osteoklastogenezy [11,12]. Tym samym stosunek RANKL do OPG stanowi zasadniczy mechanizm regulujący równowagę pomiędzy resorpcją a tworzeniem tkanki kostnej [12,13].

W obrębie kości wyrostka zębodołowego utrzymanie tej równowagi ma szczególne znaczenie, gdyż jej struktura i objętość są ściśle uzależnione od obecności zęba oraz funkcjonalnej interakcji z ozębną [7]. Prawidłowe obciążenia mechaniczne związane z procesem żucia sprzyjają utrzymaniu korzystnego stosunku RANKL do OPG oraz stymulują aktywność osteoblastów, chroniąc wyrostek przed nadmierną resorpcją. Zaburzenie tej homeostazy — na przykład w przebiegu przewlekłego stanu zapalnego, jak w zapaleniu przyzębia — prowadzi do przesunięcia równowagi w kierunku nasilonej osteoklastogenezy [14].

W odpowiedzi zapalnej dochodzi do zwiększonej ekspresji RANKL pod

wpływem cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 (*ang. Interleukin 1*), IL-6 (*ang. Interleukin 6*) czy TNF- α (*ang. Tumor Necrosis Factor alpha*), a także czynników pochodzenia bakteryjnego, co intensyfikuje różnicowanie i aktywność osteoklastów, prowadząc do nadmiernej utraty kości. Równocześnie obserwuje się względne obniżenie ekspresji OPG, co dodatkowo potęguje proces resorpcji [15].

Istotną rolę w patogenezie zaników odgrywają również osteocyty — dojrzałe osteoblasty zlokalizowane w macierzy kostnej, pełniące funkcję mechanosensorów. W warunkach zapalnych komórki te zwiększają ekspresję RANKL oraz sklerostyny, jednocześnie ograniczając sygnalizację anaboliczną, co sprzyja aktywacji osteoklastów i degradacji tkanki kostnej. W ten sposób osteocyty aktywnie uczestniczą w regulacji decyzji biologicznej dotyczącej resorpcji bądź odbudowy kości [16,17].

Podsumowując, patofizjologia zaniku kości wyrostka zębodołowego stanowi rezultat złożonych interakcji pomiędzy osteoblastami, osteoklastami i osteocytami, kontrolowanych przez układ RANK/RANKL/OPG oraz modulowanych przez bodźce mechaniczne i czynniki zapalne. Utrata zęba, przewlekły stan zapalny bądź redukcja stymulacji czynnościowej prowadzą do przewagi procesów resorpcyjnych nad kościotworzeniem, czego kliniczną manifestacją jest postępujący zanik wyrostka zębodołowego. Czynniki te stanowią najczęstsze konteksty aktywacji mechanizmów resorpcji obserwowanych w praktyce klinicznej [18].

3. Kliniczne konteksty aktywacji mechanizmów resorpcji kości wyrostka zębodołowego

3.1 Ekstrakcja zęba

Usunięcie zęba prowadzi do utraty ozębnej — wyspecjalizowanej tkanki łącznej łączącej korzeń zęba z kością wyrostka zębodołowego. Ozębna nie tylko przenosi obciążenia mechaniczne powstające podczas żucia, lecz także pełni funkcję biologicznego regulatora metabolizmu kości, przekazując bodźce mechaniczne, sygnały komórkowe oraz czynniki wzrostu niezbędne do utrzymania homeostazy tkanki kostnej [19]. Jej utrata przerywa proces mechanotransdukcji i ogranicza dopływ sygnałów anabolicznych, co zaburza fizjologiczną równowagę przebudowy kostnej. Dodatkowo ekstrakcja powoduje zmiany mikrokrążenia i redukcję dopływu mediatorów biologicznych pochodzących z ozębnej, co obniża aktywność osteoblastów i osłabia potencjał regeneracyjny kości. Najbardziej podatna na przebudowę pozostaje cienka blaszka kostna przedsionkowa, zbudowana głównie z kości zbitnej o ograniczonym unaczynieniu, której integralność w dużym stopniu zależy od obecności

ozębnej i prawidłowego ukrwienia. W konsekwencji dochodzi do szybkich zmian strukturalnych w obrębie wyrostka zębodołowego, stanowiących początkowy etap jego stopniowej utraty [20,21].

3.2 Długotrwałe bezzębie

Długotrwałe bezzębie, czyli stan braku naturalnych zębów przez dłuższy czas, prowadzi do utrzymującego się braku obciążeń czynnościowych w obrębie wyrostka zębodołowego, co zaburza normalne procesy przebudowy kostnej. W warunkach fizjologicznych mechaniczne bodźce generowane podczas żucia są przekazywane przez ozębną oraz układ zębowy do kości. Dzięki temu stymulowana jest aktywność osteoblastów i utrzymywana homeostaza tkanki kostnej [22]. Ich brak powoduje przesunięcie równowagi remodelingu w stronę resorpcji. W efekcie, z czasem dochodzi do stopniowej redukcji szerokości i wysokości wyrostka zębodołowego, co jest istotnym problemem klinicznym, szczególnie u pacjentów z rozległymi brakami uzębienia [23]. Obserwuje się ponadto, że resorpcja wyrostka nasila się wraz z czasem trwania bezzębicia [24].

3.3 Choroby przyzębia

Przewlekłe choroby przyzębia, takie jak przewlekłe zapalenie dziąseł i periodontitis (zapalenie przyzębia), prowadzą do utrzymującego się stanu zapalnego wokół zębów, który nie tylko niszczy tkanki miękkie przyzębia, lecz także aktywuje procesy resorpcyjne w kości wyrostka zębodołowego. Stan zapalny rozwija się na skutek długotrwałego nagromadzenia płytki bakteryjnej i biofilmu, który wywołuje odpowiedź immunologiczną organizmu, w tym napływ komórek zapalnych i produkcję mediatorów prozapalnych. Przewlekła aktywacja układu odpornościowego zaburza homeostazę tkanki kostnej, prowadząc do stopniowej utraty objętości i struktury wyrostka zębodołowego, co w praktyce klinicznej objawia się pogłębianiem kieszonek przyzębnych i obniżeniem poziomu kości przyzębia [25,26]. Proces ten jest szczególnie nasilony u pacjentów z niekontrolowanymi czynnikami ryzyka, takimi jak cukrzyca, palenie tytoniu czy niewłaściwa higiena jamy ustnej, które sprzyjają utrzymaniu przewlekłego stanu zapalnego. W efekcie choroby przyzębia stanowią jeden z głównych czynników klinicznych aktywacji mechanizmów resorpcji wyrostka zębodołowego, zwiększając ryzyko utraty zębów i komplikując planowanie leczenia protetycznego czy implantologicznego [27].

3.4 Starzenie się i czynniki ogólnoustrojowe

Starzenie się układu kostnego wiąże się z naturalnym spadkiem gęstości i objętości tkanki kostnej, co wynika z upośledzenia aktywności osteoblastów i zmniejszonej odpowiedzi na bodźce mechaniczne. U osób w podeszłym wieku obserwuje się obniżenie syntezy macierzy kostnej oraz zaburzenie równowagi pomiędzy kościotwórczeniem a resorpcją, co predysponuje do utrzymującej się utraty masy kości wyrostka zębodołowego w warunkach bezzębia lub przewlekłego braku stymulacji [28].

Czynniki ogólnoustrojowe, takie jak osteoporoza, zaburzenia hormonalne (np. menopauza, niedobór estrogenów) oraz choroby metaboliczne, jak cukrzyca, nasilają ten proces, zmniejszając aktywność osteoblastów i zwiększając ich podatność na cytokiny prozapalne. W osteoporozie obserwuje się nie tylko spadek gęstości mineralnej kości, ale również zmniejszenie liczby osteoblastów i zmianę mikroarchitektury kostnej, co czyni wyrostek zębodołowy bardziej podatnym na resorpcję [29].

Dodatkowo przewlekłe schorzenia ogólnoustrojowe oraz niektóre leki, takie jak glikokortykosteroidy czy immunosupresyjne środki farmakologiczne, mogą upośledzać anabolizm kostny, ograniczając zdolność osteoblastów do odbudowy tkanki kostnej i przyspieszając utratę struktury kości w obrębie wyrostka zębodołowego [30].

W efekcie czynniki systemowe stanowią klinicznie istotny kontekst aktywacji procesów resorpcyjnych, szczególnie u osób z komorbidnością i długotrwałym działaniem czynników ryzyka [30].

3.5 Implanty i periimplantitis

Wprowadzenie implantów śródkostnych stanowi skuteczną metodę rehabilitacji bezzębia, jednak długoterminowa stabilność ich integracji z kością zależy od utrzymania zdrowych tkanek okołowszczepowych. W warunkach prawidłowych wokół implantu tworzy się stabilna struktura kostna zdolna do przenoszenia obciążeń czynnościowych, jednak brak ozębnej oraz odmienna organizacja tkanek miękkich sprawiają, że okolica ta wykazuje mniejszą odporność na czynniki zapalne [31].

Peri-implant mucositis, stanowiące odwracalny stan zapalny tkanek miękkich wokół implantu, może w przypadku utrzymującej się obecności biofilmu bakteryjnego przejść w peri-implantitis - proces zapalny obejmujący tkanki kostne i prowadzący do postępującej utraty kości podporowej implantu [31,32]. Do czynników sprzyjających należą niewystarczająca higiena jamy ustnej, przebyte zapalenie przyzębia, palenie tytoniu, przeciążenia okluzyjne oraz choroby ogólnoustrojowe wpływające na odpowiedź immunologiczną gospodarza [32].

W przeciwieństwie do fizjologicznej przebudowy kości, utrata tkanki kostnej w przebiegu periimplantitis ma charakter przyspieszony i nieregularny, a jej progresja może prowadzić do utraty stabilności implantu. Klinicznie obserwuje się krwawienie przy sondowaniu, pogłębienie kieszonek okołowszczepowych, supurację oraz radiologiczne ubytki kostne [31,33]. Nieleczony stan zapalny wokół implantu stanowi istotny czynnik ryzyka lokalnej resorpcji kości wyrostka zębodołowego, ograniczając możliwości dalszej rehabilitacji protetycznej.

W związku z rosnącą liczbą pacjentów leczonych implantologicznie, periimplantitis stanowi coraz częstszy problem kliniczny oraz ważny kontekst utraty kości wyrostka zębodołowego, wymagający wczesnej diagnostyki, profilaktyki oraz ścisłego nadzoru w ramach opieki podtrzymującej [32,33].

3.6 Innowacyjne strategie regeneracji kości wyrostka zębodołowego

Postęp współczesnej stomatologii i chirurgii rekonstrukcyjnej doprowadził do istotnej zmiany podejścia do leczenia ubytków kości wyrostka zębodołowego. Tradycyjne metody augmentacyjne, oparte na przeszczepach autogennych i materiałach kośćcozastępczych, mimo udokumentowanej skuteczności, mają ograniczenia związane z dostępnością materiału, ryzykiem powikłań oraz niepełną odbudową struktury kostnej. W odpowiedzi na te wyzwania rozwija się medycyna regeneracyjna, której celem jest biologiczne odtworzenie funkcjonalnej tkanki kostnej [34].

Współczesne strategie regeneracyjne integrują osiągnięcia inżynierii tkankowej, biomateriałoznawstwa i biologii komórkowej, tworząc środowisko sprzyjające osteogenezie oraz odbudowie mikroarchitektury kości. W regeneracji kości wyrostka zębodołowego szczególne znaczenie zyskują trzy komplementarne kierunki rozwoju: innowacje technologiczne obejmujące wytwarzanie trójwymiarowych rusztowań, innowacje materiałowe wykorzystujące biomateriały osteoindukcyjne oraz innowacje biologiczne bazujące na terapiach komórkowych i czynnikach wzrostu. Wzajemne przenikanie się tych strategii wyznacza nowy standard postępowania rekonstrukcyjnego, ukierunkowany na przewidywalną regenerację tkanki kostnej [35].

4. Innowacje technologiczne: drukowane rusztowania 3D w regeneracji kości wyrostka zębodołowego

Rozwój technologii cyfrowych oraz inżynierii tkankowej w ostatnich latach istotnie zmienił podejście do rekonstrukcji ubytków kostnych w obrębie wyrostka zębodołowego. Wprowadzenie obrazowania trójwymiarowego CBCT (*ang.* *Cone*

Beam Computed Tomography), systemów CAD/CAM (*ang. Computer-Aided Design / Computer-Aided Manufacturing*) oraz technologii wytwarzania addytywnego umożliwiło projektowanie i wykonywanie indywidualnie dopasowanych struktur rekonstrukcyjnych, stanowiących alternatywę dla tradycyjnych materiałów augmentacyjnych. Personalizacja kształtu konstrukcji pozwala na precyzyjne odwzorowanie anatomii ubytku oraz optymalizację stabilności mechanicznej i integracji z otaczającą tkanką kostną [36].

Drukowane w technologii 3D rusztowania (scaffolds) stanowią przestrzenne struktury biomateriałowe zaprojektowane w celu wspierania regeneracji tkanki kostnej poprzez zapewnienie rusztowania dla adhezji, proliferacji i różnicowania komórek osteogennych. Kluczową cechą scaffoldów jest kontrolowana porowatość oraz mikroarchitektura, które umożliwiają migrację komórek, angiogenezę oraz dyfuzję składników odżywczych, sprzyjając tworzeniu nowej tkanki kostnej. W przeciwieństwie do konwencjonalnych materiałów kośćcizastępczych, struktury drukowane addytywnie mogą być projektowane z uwzględnieniem gradientów porowatości i właściwości mechanicznych, co pozwala na lepsze odwzorowanie biomechaniki kości gąbczastej i zbitej [36,37].

Współczesne scaffolds wytwarzane są z biozgodnych materiałów, takich jak hydroksyapatyt, K-fosforan trójwapniowy, bioceramiki, polimery biodegradowalne (np. PLA, PCL) oraz kompozyty łączące właściwości mechaniczne i biologiczne. Coraz większe znaczenie zyskują materiały bioaktywne zdolne do indukcji osteogenezy poprzez stymulację różnicowania komórek mezenchymalnych oraz modulację odpowiedzi zapalnej gospodarza. Wykazano, że odpowiednio zaprojektowane scaffolds mogą wspierać tworzenie nowej kości oraz przyspieszać proces jej mineralizacji [38].

Istotną zaletą technologii druku 3D jest możliwość integracji scaffoldów z czynnikami wzrostu, lekami przeciwbakteryjnymi oraz cząsteczkami sygnałowymi, co pozwala na uzyskanie struktur o właściwościach terapeutycznych. Takie rozwiązania umożliwiają kontrolowane uwalnianie substancji bioaktywnych, ograniczenie ryzyka infekcji oraz stymulację procesów regeneracyjnych. W kontekście implantologii i rekonstrukcji wyrostka zębodołowego podejście to stwarza potencjał do poprawy jakości i objętości kości przed leczeniem implantologicznym oraz zwiększenia przewidywalności terapii [39,40].

Mimo obiecujących wyników badań przedklinicznych i wczesnych zastosowań klinicznych, technologia drukowanych scaffoldów nadal wymaga standaryzacji protokołów, długoterminowych obserwacji klinicznych oraz optymalizacji właściwości materiałowych. Niemniej jednak stanowi ona jeden z najbardziej dynamicznie

rozwijających się kierunków regeneracji kostnej w stomatologii, łącząc osiągnięcia inżynierii biomateriałowej, technologii cyfrowych oraz medycyny regeneracyjnej [40].

5. Innowacyjne biomateriały osteoindukcyjne w regeneracji kości wyrostka zębodołowego

Współczesna regeneracja kości w obrębie wyrostka zębodołowego coraz częściej wykracza poza klasyczne techniki augmentacyjne, koncentrując się na biomateriałach zdolnych do aktywnej stymulacji procesów osteogenezy. Choć tradycyjne materiały kościozastępcze zapewniają rusztowanie dla wzrostu kości (osteokondukcję), nowoczesne biomateriały projektowane są tak, aby indukować różnicowanie komórek mezenchymalnych w osteoblasty oraz modulować mikrośrodowisko gojenia, wykazując właściwości osteoindukcyjne i bioaktywne [41,42].

Rozwój biomateriałów osteoindukcyjnych wynika z rosnącego zapotrzebowania na procedury regeneracyjne w implantologii i periodontologii — szacuje się, że regeneracja kości jest konieczna w ponad 40% zabiegów implantologicznych. W przypadkach zaniku kości wyrostka zębodołowego materiały nowej generacji umożliwiają nie tylko odbudowę objętości tkanki kostnej, ale również poprawę jakości powstającej kości, co ma kluczowe znaczenie dla długoterminowej stabilności implantów [41,42,43].

Jednym z najważniejszych kierunków rozwoju są **bioaktywne ceramiki i szkła bioaktywne**, które wykazują zdolność tworzenia warstwy hydroksyapatytu na swojej powierzchni po kontakcie z płynami ustrojowymi [44]. Proces ten sprzyja adhezji komórek osteogennych oraz integracji materiału z tkanką gospodarza. Dodatkowo bioaktywne szkła mogą uwalniać jony krzemu, wapnia i fosforanów, które stymulują proliferację osteoblastów i angiogenezę, a jednocześnie wykazują działanie przeciwbakteryjne, co jest szczególnie korzystne w środowisku jamy ustnej [44,45].

Kolejną innowacją są **biomateriały funkcjonalizowane jonami** (np. strontu, magnezu, cynku), które modułują metabolizm kostny poprzez pobudzanie aktywności osteoblastów i jednocześnie hamowanie resorpcji kostnej. Stront wykazuje zdolność zwiększania syntezy macierzy kostnej i poprawy mineralizacji, natomiast magnez wpływa na adhezję i różnicowanie komórek osteoprogenitorowych [46]. Tego typu modyfikacje umożliwiają projektowanie materiałów o ukierunkowanym działaniu biologicznym.

Istotny postęp dotyczy również **biomateriałów hybrydowych i nanostrukturalnych**, które łączą komponenty mineralne z bioaktywnymi polimerami lub nanowłóknami, naśladując naturalną architekturę macierzy pozakomórkowej kości

ECM (*ang. Extracellular Matrix*). Struktura nanoporowata zwiększa powierzchnię kontaktu komórkowego i sprzyja adsorpcji białek adhezyjnych, co przekłada się na intensyfikację procesów regeneracyjnych [46,47].

Współczesne strategie obejmują także **systemy kontrolowanego uwalniania czynników wzrostu**, takich jak białka morfogenetyczne kości BMP (*ang. Bone Morphogenetic Proteins*) czy peptydy sygnałowe, które mogą być inkorporowane w strukturę biomateriału [48]. Takie rozwiązania umożliwiają miejscową i długotrwałą stymulację osteogenezy, ograniczając ogólnoustrojowe działania niepożądane oraz zwiększając efektywność regeneracji [49].

Coraz większe zainteresowanie budzą również tzw. **inteligentne biomateriały (smart biomaterials)**, reagujące na zmiany środowiska biologicznego, takie jak pH, temperatura czy obecność mediatorów zapalnych. Materiały te mogą modulować uwalnianie bioaktywnych cząsteczek w zależności od fazy gojenia, co pozwala na bardziej fizjologiczne sterowanie procesem regeneracji kości [50].

W kontekście regeneracji kości wyrostka zębodołowego innowacyjne biomateriały osteoindukcyjne stanowią istotny krok w kierunku terapii biologicznie aktywnych, które nie tylko wypełniają ubytki kostne, lecz aktywnie inicjują procesy odbudowy tkanki. Integracja właściwości osteoindukcyjnych, angiogennych i przeciwbakteryjnych wskazuje, że przyszłość regeneracji kostnej będzie opierać się na materiałach zdolnych do dynamicznej interakcji z tkankami gospodarza i modulowania procesów gojenia na poziomie komórkowym i molekularnym [41,42,51].

Przegląd najważniejszych grup innowacyjnych biomateriałów osteoindukcyjnych stosowanych w regeneracji kości wyrostka zębodołowego przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1- Innowacyjne biomateriały osteoindukcyjne w regeneracji kości wyrostka zębodołowego, [opracowanie własne], [41-51]

Typ biomateriału	Skład / modyfikacja	Mechanizm działania	Znaczenie kliniczne
Bioaktywne szkła i ceramiki	Krzemiany wapnia, fosforany	Tworzenie warstwy hydroksyapatytu, stymulacja osteoblastów	Poprawa osteointegracji i angiogenezy
Materiały domieszkowane jonami	Sr, Mg, Zn	Pobudzenie osteoblastów, hamowanie resorpcji	Zwiększenie mineralizacji i stabilności kości
Biomateriały nanostrukturalne i hybrydowe	Nanowłókna, kompozyty mineralno-polimerowe	Naśladują ECM, zwiększają adhezję komórek	Przyspieszenie regeneracji i dojrzwania kości
Nośniki czynników wzrostu	BMP i peptydy bioaktywne	Kontrolowane uwalnianie sygnałów osteogennych	Intensyfikacja osteogenezy miejscowej

Inteligentne biomateriały	Materiały reagujące na pH/enzymy	Modulacja uwalniania bioaktywnych cząsteczek	Fizjologiczne sterowanie gojeniem
---------------------------	----------------------------------	--	-----------------------------------

6. Biologiczne strategie regeneracji kości wyrostka zębodołowego – terapie komórkowe i czynniki wzrostu

Regeneracja kości wyrostka zębodołowego z wykorzystaniem terapii biologicznych i komórkowych stanowi najbardziej obiecujący kierunek badań w medycynie regeneracyjnej. Metody te mają potencjał przewyższający klasyczne procedury augmentacyjne, ponieważ oprócz mechanicznego wypełnienia ubytku są w stanie aktywne stymulować procesy osteogenezy, angiogenezy i modulacji stanu zapalnego na poziomie komórkowym i molekularnym [52,53].

6.1 Komórki macierzyste – źródła i potencjał terapeutyczny

Jednym z filarów biologicznych terapii regeneracyjnych są mezenchymalne komórki macierzyste (MSC) — pluripotencjalne komórki zdolne do różnicowania się m.in. w osteoblasty, chondrocyty oraz adipocyty, co czyni je idealnym narzędziem w regeneracji tkanek kostnych [52]. MSC mogą pochodzić z różnych źródeł, w tym ze szpiku kostnego, krwi obwodowej, tkanki tłuszczowej, pępowiny ale także z tkanek jamy ustnej — np. ze szpiku zębodołu, miazgi zęba czy ozębnej [54].

Komórki macierzyste pochodzenia stomatologicznego (takie jak komórki ozębnej i miazgi zęba) wykazują szczególnie wysoki potencjał osteogeniczny i regeneracyjny w kontekście odbudowy kostnej w obrębie szczęki i żuchwy [55].

Ich zastosowanie w połączeniu z rusztowaniami biomateriałów lub nośnikami inżynierii tkankowej znacząco przyspiesza gojenie i odbudowę ubytków kostnych w modelach eksperymentalnych, a pierwsze badania kliniczne wskazują na możliwość poprawy wyników regeneracji przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa [56].

6.2 Mechanizmy działania terapii komórkowych

MSC wspierają regenerację kości poprzez kilka uzupełniających się mechanizmów biologicznych. Jednym z nich jest bezpośrednia osteogeneza polegająca na różnicowaniu komórek macierzystych w osteoblasty zdolne do produkcji macierzy kostnej. Istotną rolę odgrywa również efekt parakrynnny związany z wydzielaniem

licznych czynników wzrostu i cytokin, które stymulują angiogenezę, migrację endogennych komórek progenitorowych oraz procesy różnicowania tkankowego. Dodatkowo MSC wykazują właściwości immunomodulacyjne, umożliwiające ograniczenie przewlekłego stanu zapalnego poprzez modulację odpowiedzi immunologicznej oraz zmniejszenie ekspresji cytokin prozapalnych, co ma szczególne znaczenie w warunkach zapalenia przyzębia oraz periimplantitis [57,58].

Badania wykazały, że obecność MSC w nośnikach tkankowych lub bioszkieletach (scaffoldach) poprawia integrację kostną, zwiększa gęstość mineralną nowo wytworzonej kości oraz stymuluje tworzenie naczyń krwionośnych, co jest kluczowe dla trwałości regeneratu [57].

6.3 Czynniki wzrostu jako elementy terapii biologicznych

Czynniki wzrostu stanowią kolejny ważny element strategii biologicznych. Spośród nich najwięcej dowodów naukowych dotyczy białek morfogenetycznych kości (BMP), zwłaszcza BMP-2, BMP-4 oraz BMP-7, które aktywnie promują osteogenezę i naprawę ubytków kostnych poprzez aktywację komórek progenitorowych oraz stymulację różnicowania w kierunku osteoblastów [59,60].

Chociaż BMP wykazują duży potencjał regeneracyjny, ich skuteczność kliniczna zależy od nośnika, dawki i sposobu podania oraz wymaga dalszych badań nad zoptymalizowanymi systemami dostarczania [59].

Innym obszarem badań są czynniki takie jak VEGF (czynnik wzrostu śródbłoka naczyńniowego), TGF- β (transformujący czynnik wzrostu beta) czy PDGF (czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego), które modulują angiogenezę, proliferację komórek progenitorowych i wspierają tworzenie mikrośrodowiska sprzyjającego odbudowie kości — szczególnie istotne w złożonych defektach kostnych [60].

6.4 Przykłady strategii komórkowo-biologicznych

Niektóre nowoczesne podejścia łączą komórki MSC z trójwymiarowymi rusztowaniami biomateriałów (scaffolds), które działają jako nośniki zapewniające przestrzenną stabilizację, ochronę i ułatwiają migrację i różnicowanie komórek [56].

Badania eksperymentalne w modelach zwierzęcych wykazały, że implantacja MSC na scaffoldach wspomaganych czynnikami wzrostu prowadzi do bardziej uporządkowanego wzrostu nowej tkanki kostnej, z wyższą gęstością mineralną i bardziej rozwiniętą siecią naczyniową niż metody bez komórek [52].

6.5 Aktualne ograniczenia i kierunki przyszłych badań

Pomimo obiecujących wyników uzyskiwanych w badaniach przedklinicznych oraz we wczesnych obserwacjach klinicznych, wdrożenie terapii komórkowych do rutynowej praktyki stomatologicznej nadal wymaga rozwiązania wielu istotnych problemów. Szczególne znaczenie ma konieczność standaryzacji protokołów izolacji, hodowli oraz podawania komórek, co pozwoliłoby na uzyskanie powtarzalnych efektów terapeutycznych. Istotnym wyzwaniem pozostaje również kontrola bezpieczeństwa terapii, w tym ocena właściwości immunologicznych komórek oraz ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Dalszych badań wymagają także zoptymalizowane nośniki biologiczne oraz systemy kontrolowanego uwalniania czynników wzrostu, które mogłyby zwiększyć skuteczność regeneracji. Konieczne jest ponadto zwiększenie liczby badań klinicznych obejmujących długoterminową obserwację pacjentów, co umożliwi pełniejszą ocenę efektywności i bezpieczeństwa omawianych metod [56,61].

7. Podsumowanie

Zanik kości wyrostka zębodołowego stanowi istotne wyzwanie kliniczne współczesnej stomatologii, wpływające zarówno na zdrowie przyzębia, jak i powodzenie leczenia implantologicznego oraz rekonstrukcyjnego. Proces ten ma charakter wieloczynnikowy i wynika z zaburzenia równowagi pomiędzy resorpcją a tworzeniem tkanki kostnej. Utrata zęba, przewlekłe stany zapalne przyzębia, długotrwałe bezzębie, starzenie się organizmu oraz choroby ogólnoustrojowe prowadzą do przewagi aktywności osteoklastycznej nad osteogenezą. Kluczową rolę w regulacji remodelingu odgrywa układ RANK/RANKL/OPG, którego zaburzenie sprzyja postępującej utracie kości. Zrozumienie mechanizmów patofizjologicznych stanowi podstawę dla opracowywania skutecznych strategii terapeutycznych.

Tradycyjne metody augmentacyjne, mimo szerokiego zastosowania klinicznego, nie zawsze umożliwiają pełną odbudowę struktury i funkcji tkanki kostnej. W odpowiedzi na te ograniczenia rozwija się medycyna regeneracyjna, integrująca osiągnięcia inżynierii tkankowej, biomateriałoznawstwa oraz biologii komórkowej. Jednym z najdynamiczniej rozwijających się kierunków są technologie druku 3D umożliwiające wytwarzanie spersonalizowanych rusztowań kostnych, które zapewniają optymalne warunki dla adhezji komórek, angiogenezy i mineralizacji. Ich zdolność do odwzorowania mikroarchitektury kości oraz możliwość integracji z substancjami bioaktywnymi zwiększają przewidywalność regeneracji.

Istotny postęp dotyczy również biomateriałów osteoindukcyjnych nowej generacji, które nie tylko wypełniają ubytki kostne, lecz aktywnie stymulują osteogenezę i modulują mikrośrodowisko gojenia. Bioaktywne ceramiki, materiały domieszkowane jonami, struktury nanohybrydowe oraz inteligentne systemy uwalniania czynników wzrostu sprzyjają integracji z tkankami gospodarza, poprawiają jakość nowo powstałej kości i wspierają angiogenezę.

Najbardziej zaawansowanym kierunkiem badań pozostają strategie biologiczne i terapie komórkowe wykorzystujące mezenchymalne komórki macierzyste oraz czynniki wzrostu. Metody te umożliwiają stymulację regeneracji na poziomie komórkowym poprzez bezpośrednią osteogenezę, działanie parakrynne oraz immunomodulację. Połączenie terapii komórkowych z rusztowaniami biomateriałowymi i sygnałami molekularnymi tworzy kompleksowe podejście regeneracyjne, które może znacząco poprawić wyniki leczenia w przyszłości.

Choć innowacyjne strategie regeneracji kości wyrostka zębodołowego wykazują obiecujące wyniki, ich powszechne wdrożenie wymaga dalszych badań klinicznych, standaryzacji procedur oraz oceny długoterminowego bezpieczeństwa. Integracja technologii cyfrowych, biomateriałów bioaktywnych oraz terapii biologicznych wskazuje jednak kierunek rozwoju stomatologii regeneracyjnej, zmierzający ku przewidywalnej odbudowie funkcjonalnej tkanki kostnej i poprawie jakości życia pacjentów.

Referencje

- [1] Tsuchida S, Nakayama T. Recent Clinical Treatment and Basic Research on the Alveolar Bone. *Biomedicines*. 2023;11(3):843. doi:<https://doi.org/10.3390/biomedicines11030843>
- [2] Quisiguiña Salem C, Ruiz Delgado E, Crespo Reinoso PA, Robalino JJ. Alveolar ridge preservation: A review of concepts and controversies. *National Journal of Maxillofacial Surgery*. 2023;14(2):167. doi:https://doi.org/10.4103/njms.njms_224_22
- [3] Bodic F, Hamel L, Lerouxel E, Baslé MF, Chappard D. Bone loss and teeth. *Joint Bone Spine*. 2005;72(3):215-221. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.03.007>
- [4] Mahardawi B, Jiaranuchart S, Arunjarosuk S, Dhaneuan K, Mattheos N, Pimkhaokham A. The clinical benefit of alveolar ridge preservation in the posterior maxilla: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2025;15(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-025-06261-w>
- [5] Stumbras A, Kuliesius P, Januzis G, Juodzbaly G. Alveolar Ridge Preservation after Tooth Extraction Using Different Bone Graft Materials and Autologous Platelet Concentrates: a Systematic Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*. 2019;10(1). doi:<https://doi.org/10.5037/jomr.2019.10102>

- [6] Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*. 2005;32(2):212-218. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x>
- [7] Rowe P, Koller A, Sharma S. Physiology, bone remodeling. PubMed. Published March 17, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499863/>
- [8] Hm F. Wolff's Law and Bone's Structural Adaptations to Mechanical Usage: An Overview for Clinicians. *The Angle orthodontist*. Published 1994. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8060014/>
- [9] Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology*. 2016;31(3):233-245. doi:<https://doi.org/10.1152/physiol.00061.2014>
- [10] Weitzmann MN, Ofotokun I. Physiological and pathophysiological bone turnover – role of the immune system. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(9):518-532. doi:<https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.91>
- [11] De Leon-Oliva D, Barrena-Blázquez S, Jiménez-Álvarez L, et al. The RANK-RANKL-OPG System: A Multifaceted Regulator of Homeostasis, Immunity, and Cancer. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2023;59(10):1752. doi:<https://doi.org/10.3390/medicina59101752>
- [12] Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin Ligand Is a Cytokine that Regulates Osteoclast Differentiation and Activation. *Cell*. 1998;93(2):165-176. doi:[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81569-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81569-x)
- [13] Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(7):3597-3602. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.95.7.3597>
- [14] Everts V, Delaissé JM, Korper W, et al. The Bone Lining Cell: Its Role in Cleaning Howship's Lacunae and Initiating Bone Formation. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002;17(1):77-90. doi:<https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.1.77>
- [15] Schaffler MB, Cheung WY, Majeska R, Kennedy O. Osteocytes: Master Orchestrators of Bone. *Calcified Tissue International*. 2013;94(1):5-24. doi:<https://doi.org/10.1007/s00223-013-9790-y>
- [16] Torres HM, Arnold KM, Oviedo M, Westendorf JJ, Weaver SR. Inflammatory Processes Affecting Bone Health and Repair. *Current Osteoporosis Reports*. 2023;21(6):842-853. doi:<https://doi.org/10.1007/s11914-023-00824-4>
- [17] Wojciech Pluskiewicz prof. dr hab. med. *Medycyna po Dyplomie - Choroby metaboliczne kości*. Podyplomie.pl. Published 2012. Accessed April 3, 2026. <https://podyplomie.pl/medycyna/10638>
- [18] Tobeiha M, Moghadasian MH, Amin N, Jafarnejad S. RANKL/RANK/OPG Pathway: A Mechanism Involved in Exercise-Induced Bone Remodeling. *BioMed Research International*. 2020;2020(N/A):1-11. doi:<https://doi.org/10.1155/2020/6910312>

- [19] Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2003;23(4):313-323.
- [20] Covani U, Ricci M, Bozzolo G, Mangano F, Zini A, Barone A. Analysis of the pattern of the alveolar ridge remodelling following single tooth extraction. *Clinical Oral Implants Research*. 2010;22(8):820-825. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.02060.x>
- [21] Tan WL, Wong TLT, Wong MCM, Lang NP. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clinical Oral Implants Research*. 2011;23(Suppl 5):1-21. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02375.x>
- [22] Devlin H, Ferguson MW. Alveolar ridge resorption and mandibular atrophy. A review of the role of local and systemic factors. *British Dental Journal*. 1991;170(3):101-104. doi:<https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4807427>
- [23] Klemetti E. A review of residual ridge resorption and bone density. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 1996;75(5):512-514. doi:[https://doi.org/10.1016/s0022-3913\(96\)90455-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3913(96)90455-2)
- [24] Ahmed AR, Bashir A, Muhammad Waqas, et al. Assessment of Residual Ridge Resorption in Mandible of Edentulous Patients. *Clinical Cosmetic and Investigational Dentistry*. 2025;Volume 17:277-284. doi:<https://doi.org/10.2147/ccide.s516058>
- [25] Usui M, Onizuka S, Sato T, Kokabu S, Ariyoshi W, Nakashima K. Mechanism of alveolar bone destruction in periodontitis — Periodontal bacteria and inflammation. *Japanese Dental Science Review*. 2021;57:201-208. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021.09.005>
- [26] Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *Journal of Immunology Research*. 2015;2015(6):1-10. doi:<https://doi.org/10.1155/2015/615486>
- [27] Brozek R, Lorenz A, Dorocka-Bobkowska B, Kurpisz M. Immunoinflammatory response in periodontal diseases. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2025;76(3):10.26402/jpp.2025.3.02. doi:<https://doi.org/10.26402/jpp.2025.3.02>
- [28] Lee KI-Rong, Chen JH, Chen KH. Osteoporosis After Menopause and After Drug Therapy: The Molecular Mechanism of Bone Loss and Its Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2026;27(2):641. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms27020641>
- [29] Zhu L, Zhou C, Chen S, et al. Osteoporosis and Alveolar Bone Health in Periodontitis Niche: A Predisposing Factors-Centered Review. *Cells*. 2022;11(21):3380. doi:<https://doi.org/10.3390/cells11213380>

- [30] Mazur I, Dilbarkhanov B, Kuracha X, Novoshytskyy V, Suprunovych I, Zhakipbekov K. Periodontal status and bone metabolism in women in reproductive and postmenopausal periods. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2020;41(3):10.1515/hmbci2020-0011. doi:<https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0011>
- [31] Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;45(s20):S286-S291. doi:<https://doi.org/10.1111/jcpe.12957>
- [32] Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Periodontology*. 2018;89(Suppl 1):S304-S312. doi:<https://doi.org/10.1002/jper.17-0588>
- [33] Sharma P, Sushmita Saurav, Tabassum Z, et al. Applications and interventions of polymers and nanomaterials in alveolar bone regeneration and tooth dentistry. *RSC Advances*. 2024;14(49):36226-36245. doi:<https://doi.org/10.1039/d4ra06092j>
- [34] Lau CS, Chua J, Somasundaram Prasad, Lim J, Saigo L, Goh BT. Alveolar Ridge Augmentation with a Novel Combination of 3D-Printed Scaffolds and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells—A Pilot Study in Pigs. *Biomedicines*. 2023;11(8):2274-2274. doi:<https://doi.org/10.3390/biomedicines11082274>
- [35] Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *Journal of Periodontology*. 2018;89(S1):S267-S290. doi:<https://doi.org/10.1002/jper.16-0350>
- [36] Dziedzic dr n. med. A, Wiench dr n. med. R. Stomatologia po Dyplomie - Rekonstrukcja 3D struktur wyrostków zębowych. *Podyplomie.pl*. Published 2026. Accessed April 9, 2026. <https://podyplomie.pl/stomatologia/17520>
- [37] Han A. Otrzymywanie I Badanie Nowych Układów Biokompozytowych Do Stomatologii Jako Uzupełnienia Struktur Tkankowych W Medycynie Spersonalizowanej Na Bazie Resorbowalnych Polimerów. *Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu*; 2023:1-180.
- [38] Sašo Ivanovski, Staples R, Arora H, Cedryck Vaquette, Jamil Alayan. Alveolar bone regeneration using a 3D-printed patient-specific resorbable scaffold for dental implant placement: A case report. *Clinical Oral Implants Research*. 2024;35(12). doi:<https://doi.org/10.1111/clr.14340>
- [39] Zhang Q, Zhou J, Zhi P, et al. 3D printing method for bone tissue engineering scaffold. *Medicine in Novel Technology and Devices*. 2023;17(N/A):100205. doi:<https://doi.org/10.1016/j.medntd.2022.100205>
- [40] Han X, Qimanguli Saiding, Cai X, et al. Intelligent Vascularized 3D/4D/5D/6D-Printed Tissue Scaffolds. *Nano-micro letters*. 2023;15(1). doi:<https://doi.org/10.1007/s40820-023-01187-2>

- [41] Manop KHANIJOU, ZHANG R, Kiatanant BOONSIRISETH, et al. Physicochemical and osteogenic properties of chairside processed tooth derived bone substitute and bone graft materials. *Dental Materials Journal*. 2020;40(1):173-183. doi:<https://doi.org/10.4012/dmj.2019-341>
- [42] Olchowy A, Cyprian Olchowy, Ireneusz Zawislak, Matys J, Maciej Dobrzyński. Revolutionizing Bone Regeneration with Grinder-Based Dentin Biomaterial: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(17):9583-9583. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms25179583>
- [43] Zhang R, Nisarut Ruangsawasdi, Piyapanna Pumpaluk, Yuan Q, Peng Y, Dutmanee Seriwatanachai. Bone regeneration property of tooth-derived bone substitute prepared chairside for periodontal bone defects: an experimental study. *BMC oral health*. 2023;23(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12903-023-03582-y>
- [44] Badée J, Helen G, Felix H, Birk P, Heidi EJ. Evaluation of various experimental conditions and mechanistic static vs. dynamic models to predict time-dependent CYP3A4/5 inhibition potential of drugs. *Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals*. 2025;53(8):100117. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dmd.2025.100117>
- [45] Pontremoli C, Izquierdo-Barba I, Montalbano G, María Vallet-Regí, Chiara Vitale-Brovarone, Fiorilli S. Strontium-releasing mesoporous bioactive glasses with anti-adhesive zwitterionic surface as advanced biomaterials for bone tissue regeneration. *Journal of colloid and interface science*. 2020;563(N/A):92-103. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2019.12.047>
- [46] Świeczko-Żurek B, Andrzej Stefan Zieliński, Agnieszka Ossowska, Sylwia Sobieszczyk, Politechnika Gdańska. Wydawnictwo. *Biomateriały*. Wydawnictwo Politechniki Gdańskiej; 2014.
- [47] Liu L, Chen H, Zhao X, et al. Advances in the application and research of biomaterials in promoting bone repair and regeneration through immune modulation. *Materials Today Bio*. 2024;30(N/A):101410. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2024.101410>
- [48] Casarrubios L, Gómez-Cerezo N, Sánchez-Salcedo S, et al. Silicon substituted hydroxyapatite/VEGF scaffolds stimulate bone regeneration in osteoporotic sheep. *Acta Biomaterialia*. 2020;101(N/A):544-553. doi:<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.10.033>
- [49] Zackarias Söderlund, Ibáñez-Fonseca A, S Hajizadeh, et al. Controlled release of growth factors using synthetic glycosaminoglycans in a modular macroporous scaffold for tissue regeneration. *Communications biology*. 2022;5(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s42003-022-04305-9>
- [50] Śniechowska- Karpińska A, Kozak A. Czy biomateriały do zastosowań w medycynie regeneracyjnej mogą być inteligentne? *Umlub.pl*. Published 2020. Accessed April 9, 2026. https://blask.umlub.pl/article2.php?issue_nr=020&art_id=771

- [51] Tetsuya Sano, Ryutaro Kuraji, Yukihiro Miyashita, Kosei Yano, Dai Kawanabe, Yukihiro Numabe. Biomaterials for Alveolar Ridge Preservation as a Preoperative Procedure for Implant Treatment: History and Current Evidence. *Bioengineering*. Published 2023. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10121376>
- [52] Agnese Gugliandolo, Luigia Fonticoli, Oriana Trubiani, et al. Oral Bone Tissue Regeneration: Mesenchymal Stem Cells, Secretome, and Biomaterials. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(10):5236-5236. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms22105236>
- [53] Hazrati P, Alanazi A, Alrmali AE, Galindo-Fernandez P, Kassem H, Kaigler D. Clinical stem cell therapy in oral and craniofacial bone regeneration: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2026;14(N/A). doi:<https://doi.org/10.3389/fbioe.2026.1677400>
- [54] Partyka M. Komórki macierzyste pochodzenia zębowego –pozyskiwanie i potencjał różnicujący. *Uj.edu.pl*. Published October 20, 2020. Accessed April 9, 2026. <https://ruj.uj.edu.pl/entities/publication/c4d2c585-6b87-4760-ab7a-9066676febe4>
- [55] S Lymperi, C Ligoudistianou, V Taraslia, E Kontakiotis, E Anastasiadou. Dental Stem Cells and their Applications in Dental Tissue Engineering. *The Open Dentistry Journal*. 1970;7(1). Accessed April 9, 2026. <https://opendentistryjournal.com/VOLUME/7/PAGE/76/FULLTEXT/>
- [56] Saberian E, Jenča A, Zafari Y, et al. Scaffold Application for Bone Regeneration with Stem Cells in Dentistry: Literature Review. *Cells*. 2024;13(12):1065. doi:<https://doi.org/10.3390/cells13121065>
- [57] Europe PMC. Europe PMC. *Europepmc.org*. Published 2016. Accessed April 9, 2026. <https://europepmc.org/article/pmc/7865467>
- [58] Lembo F, Coretti L, Turroni S, Barone M, O’Riordan KJ, Faiga Magzal. Innovative Therapeutic Strategies Targeting Early-Life Gut Microbiota: Pathways to Long-Term Health Benefits. *Frontiers Media SA*; 2026.
- [59] Rao SM, Ugale GM, Warad SB. Bone Morphogenetic Proteins: Periodontal Regeneration. *North American Journal of Medical Sciences*. 2013;5(3):161-168. doi:<https://doi.org/10.4103/1947-2714.109175>
- [60] Henning Schliephake. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2002;31(5):469-484. doi:<https://doi.org/10.1054/ijom.2002.0244>
- [61] Koons GL, Diba M, Mikos AG. Materials design for bone-tissue engineering. *Nature Reviews Materials*. 2020;5(8):584-603. doi:<https://doi.org/10.1038/s41578-020-0204-2>

MOŻLIWOŚCI ZIMNEJ PLAZMY ATMOSFERYCZNEJ W LECZENIU OWRZODZEŃ STOPY CUKRZYCOWEJ

**Zuzanna Złotnicka, Sebastian Kościjański,
Karolina Zięba, Paweł Krupa**

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

Abstrakt: Cukrzyca stanowi jedną z najczęstszych chorób na świecie. Związana jest z nieprawidłowym poziomem glukozy we krwi i może powodować trudności w gojeniu ran i prowadzić do rozwoju trudnych w leczeniu owrzodzeń stopy cukrzycowej, gdy jest nieodpowiednio kontrolowana. W skrajnych przypadkach wymagana jest amputacja, aby zapobiec dalszym komplikacjom zdrowotnym zagrażającym życiu takim jak ciężkie infekcje ogólnoustrojowe. Ostatnimi czasy zwrócono uwagę na możliwość zastosowania zimnej plazmy atmosferycznej w terapii ran cukrzycowych. Wyniki przeprowadzonych do tej pory badań przedklinicznych i klinicznych są bardzo obiecujące zarówno w kwestii jej skuteczności jak i bezpieczeństwa. Podstawowym mechanizmem działania CAP jest generowanie reaktywnych form tlenu i azotu eliminujących bakterie, redukujących stan zapalny oraz stymulujących proces gojenia i regeneracji. Choć ta metoda wciąż jest przedmiotem badań, posiada znaczący potencjał, by stać się przełomową terapią ran przewlekłych, w tym cukrzycowych, które są odporne na standardowe leczenie.

Słowa kluczowe: RONS, stopa cukrzycowa, zimna plazma atmosferyczna

Abstract: Diabetes is one of the most common diseases worldwide. It is associated with abnormal blood glucose levels. If inadequately controlled, it can cause wound healing problems and lead to the development of difficult-to-treat diabetic foot ulcers. In extreme cases, amputation is required to prevent further life-threatening health complications, such as severe systemic infections. Recently, attention has been drawn to the potential use of cold atmospheric plasma in the treatment of diabetic wounds. The results of preclinical and clinical studies conducted to date are very promising in terms of both its effectiveness and safety. The primary mechanism of action of CAP is the generation of reactive oxygen and nitrogen species (RONS), which eliminate bacteria, reduce inflammation, and stimulate the healing and regeneration processes. Although this method is still under investigation, it has significant potential to become a breakthrough therapy for chronic wounds, including diabetic wounds, that are resistant to standard treatment.

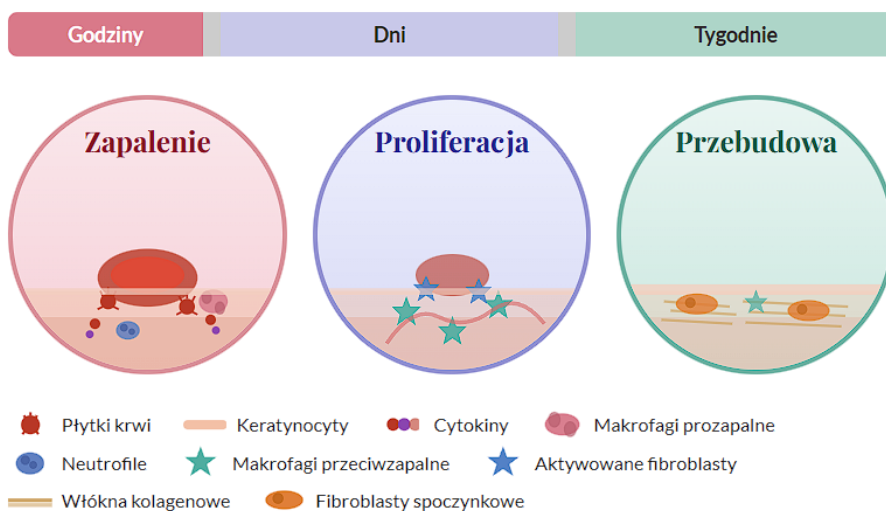
Keywords: cold atmospheric plasma, diabetic foot, RONS

1. Wstęp

Szacuje się, że na cukrzycę na całym świecie obecnie choruje ponad 589 milionów dorosłych, a do 2050 roku liczba ta może wzrosnąć do 853 milionów [1]. Nawet 90% chorych boryka się z cukrzycą typu 2, a na jej wystąpienie wpływ mają przede wszystkim uwarunkowania genetyczne, otyłość i styl życia w tym nieodpowiednia dieta i brak aktywności fizycznej [2]. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się obniżoną wrażliwością tkanek na insulinę oraz dysfunkcją komórek β trzustki. Zdarza się tak, że przez długi czas choroba może przebiegać bezobjawowo, przez co pacjenci nie zawsze zdają sobie sprawę z jej występowania. Prowadzi to do funkcjonowania organizmu w stanie hiperglikemii, co niesie za sobą liczne powikłania narządowe. Jednym z powikłań przewlekłego utrzymywania się podwyższonego poziomu glukozy we krwi jest powstawanie owrzodzeń, głównie dotyczących kończyn dolnych, w tym stóp [3]. Stopa cukrzycowa jest zaawansowaną cukrzycową chorobą stóp, która przebiega z uszkodzeniem tkanek. Rolę w jej powstawaniu odgrywają neuropatia i zmiany naczyniowe. Senescencja komórkowa (starzenie komórkowe) stanowi jeden z kluczowych czynników zaburzających proces gojenia ran u osób z cukrzycą [4]. Rany cukrzycowe charakteryzują się między innymi skłonnością do infekcji, nagromadzeniem płynów i martwicznej tkanki oraz zwiększonym uwalnianiem proteinaz i cytokin, co dodatkowo utrudnia ich prawidłowe gojenie. Słabe ukrwienie tkanek w miejscu rany oraz obecność neuropatii prowadzą do spowolnienia procesów naprawczych, a podwyższone stężenia interleukin i cytokin w przedłużającej się fazie zapalnej przyczyniają się do opóźnionego zamknięcia rany [5]. Kiedy proces gojenia

rany wydłuża się powyżej 30 dni od urazu, trwa kilka miesięcy lub nie dochodzi do wygojenia wcale, ranę określa się jako przewlekłą. Objawia się ona krwawieniem, obrzękiem, gorączką, bólem, świądem, ograniczeniem ruchomości zajętej okolicy oraz nieprzyjemnym zapachem. Charakterystyczną cechą ran przewlekłych są utrzymujące się infekcje oraz tworzenie biofilmów drobnoustrojów opornych na leki. Każda rana może stać się przewlekłą, jeśli nie przechodzi typowego, prawidłowego ciągu etapów gojenia. Proces gojenia zależy od rodzaju rany oraz jej nasilenia [6].

W procesie gojenia ran uczestniczą cztery główne mechanizmy: hemostaza, stan zapalny, proliferacja oraz przebudowa skóry właściwej. Hemostaza to etap, w którym tuż po uszkodzeniu tkanek dochodzi do szybkiego obkurczania się zranionych naczyń krwionośnych i tworzenia skrzepu. Następnie rozpoczyna się faza zapalna – podstawowy mechanizm obronny organizmu, aktywowany przez sygnały powstające w wyniku urazu [7,8]. W fazie proliferacji dochodzi do intensywnej aktywacji keratynocytów, fibroblastów, makrofagów oraz komórek śródbłonna, których zadaniem jest zamknięcie rany oraz zainicjowanie procesu angiogenezy. Ostatni etap, czyli przebudowa skóry właściwej, obejmuje stopniowe odtwarzanie jej prawidłowej struktury i funkcji [9]. Schematycznie przedstawiono to na rycinie 1 [10].



Rycina1. Mechanizm gojenia ran [10]

Standardowe leczenie owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej obejmuje kontrolę glikemii, stosowanie odpowiednich antybiotyków celem opanowania infekcji oraz miejscowe oczyszczanie ran. Ze względu na senescencję komórek owrzodzenia

z czasem stają się odporne na leczenie i konieczna może być amputacja, celem zapobiegania rozprzestrzenianiu się zakażenia [11,12].

2. Ogólna charakterystyka zimnej plazmy atmosferycznej

W ostatnich latach intensywnie rozwijane są nowe strategie terapeutyczne, obejmujące między innymi zastosowanie nanomateriałów, inżynierii tkankowej, technologii o działaniu przeciwbakteryjnym oraz wykorzystanie zimnej plazmy atmosferycznej. Podejścia te mają na celu redukcję kosztów leczenia oraz zmniejszenie cierpienia wśród pacjentów. Badania *in vitro* i kliniczne potwierdziły, że zimna plazma atmosferyczna (*ang. cold atmospheric pressure plasma, CAP*) jest w stanie osłabiać infekcje bakteryjną w owrzodzeniach stopy cukrzycowej, a jednocześnie przyspieszać proces gojenia ran [13-15]. Plazma atmosferyczna to quasi-neutralny, zjonizowany gaz powstający w wyniku wyładowania elektrycznego. W jej skład wchodzi fotony, elektrony, jony, reaktywne formy tlenu i azotu (*ang. reactive oxygen and nitrogen species, RONS*), promieniowanie UV oraz promieniowanie elektromagnetyczne [16]. Zimna plazma atmosferyczna, wykorzystywana w medycynie, działa w temperaturze zbliżonej do pokojowej i może być wytwarzana dwiema metodami: za pomocą barierowych wyładowań dielektrycznych (*ang. dielectric barrier discharge, DBD*) lub dysz plazmowych (*ang. plasma jets*) [16,17]. CAP stanowi innowacyjną odmianę wyładowań DBD. W odróżnieniu od powierzchniowych DBD, gdzie plazma powstaje bezpośrednio w powietrzu między dwiema elektrodami, w CAP jest ona wytwarzana wewnątrz dielektrycznej rurki, a następnie przenoszona do otoczenia za pomocą przepływu gazu. Dodatkową przewagą CAP jest możliwość stosowania różnych gazów zasilających, podczas gdy powierzchniowe DBD ogranicza się wyłącznie do powietrza atmosferycznego [18,19]. Oprócz rodzaju urządzenia CAP istnieją także inne czynniki wpływające na skuteczność przeciwdrobnoustrojową, takie jak skład gazu roboczego i jego przepływ, odległość ekspozycji na CAP, czas zabiegu oraz parametry źródła [20].

3. Mechanizm działania zimnej plazmy atmosferycznej

Badania wykazały, że zimna plazma oddziałuje na drobnoustroje poprzez trzy zasadnicze mechanizmy: elektroporację i oksydacyjne uszkodzenie błony komórkowej, wewnątrzkomórkową oksydację i nitrowanie struktur komórkowych, oraz bezpośrednią destrukcję DNA. Pierwszy z nich, tworzenie mikroporów w ścianie komórkowej, prowadzi do utraty integralności bariery komórkowej i wycieku jej

składników. Drugi mechanizm skutkuje uszkodzeniem białek oraz zaburzeniem ekspresji genów, natomiast trzeci odpowiada za bezpośrednie uszkodzenia materiału genetycznego [21,22]. Liczne doniesienia wskazują, że reaktywne formy tlenu odgrywają kluczową rolę w inaktywacji mikroorganizmów poprzez uszkodzanie ich błon komórkowych i utratę żywotności, podczas gdy pozostałe komponenty plazmy, takie jak pola elektryczne, promieniowanie UV czy cząstki naładowane, wykazują działanie pomocnicze [23,24]. W trakcie ekspozycji na plazmę reaktywne formy tlenu oddziałują zarówno na zewnętrzną otoczkę komórkową patogenów, jak i na ich struktury wewnątrzkomórkowe, prowadząc do ich dezaktywacji. Spośród ROS szczególnie istotną rolę odgrywa ozon, który poprzez intensywne utlenianie składników ściany komórkowej zwiększa przepuszczalność błony i wywołuje śmierć komórki. Również rodniki hydroksylowe wykazują silne działanie degradacyjne wobec struktur bakteryjnych, prowadząc do zniszczenia błony komórkowej [25,26]. Dodatkowo promieniowanie UV generowane w plazmie może uszkodzać materiał genetyczny mikroorganizmów poprzez reakcje fotochemiczne, wynikające z absorpcji fotonów. Po przeniknięciu przez ścianę komórkową UV oddziałuje na kluczowe struktury komórki, prowadząc do jej śmierci [27]. Zarówno promieniowanie UV, jak i cząstki naładowane mogą również gromadzić się w obrębie błony komórkowej, co sprzyja jej erozji i ostatecznie skutkuje lizą komórkową [26].

W ostatnich latach wpływ CAP na gojenie ran, był szeroko analizowany w badaniach klinicznych i opisach przypadków. Wykazano, że metoda ta skutecznie redukuje obciążenie bakteryjne, przyspiesza gojenie, wspomaga regenerację tkanek oraz nasila proliferację, nie powodując przy tym znacznych działań niepożądanych, co korzystnie wyróżnia ją na tle innych dostępnych terapii [2, 12, 13, 28-30]. Badania kliniczne omówione w niniejszej pracy wskazują, że CAP może być skutecznym narzędziem w leczeniu ran cukrzycowych, zwłaszcza gdy stosuje się ją równolegle z opieką standardową, obejmującą kontrolę glikemii, regularne opatrkiwanie ran oraz właściwą antybiotykoterapią [31, 32].

4. Badania nad zastosowaniem zimnej plazmy atmosferycznej w leczeniu ran cukrzycowych

W ciągu ostatnich lat szeroko badano potencjał oraz mechanizm działania zimnej plazmy atmosferycznej w leczeniu ran cukrzycowych. Wyniki przeprowadzonych badań *in vitro*, *in vivo* oraz klinicznych wskazują na dużą skuteczność i bezpieczeństwo CAP w tym zakresie. Istnieje prawdopodobieństwo, że w przyszłości będzie ona jednym z głównych narzędzi w leczeniu ciężkich, opornych na standardowe leczenie

ran w przebiegu cukrzycy. Na ten moment konieczne są na pewno dalsze badania kliniczne na większej liczbie pacjentów, aby potwierdzić uzyskane dotychczas wyniki oraz dokładniej wyjaśnić wszystkie kwestie związane z terapią.

4.1 Skuteczność oraz bezpieczeństwo CAP in vivo

W pewnym badaniu in vivo nad skutecznością i bezpieczeństwem zastosowania zimnej plazmy atmosferycznej w leczeniu ran cukrzycowych wykorzystano myszy model cukrzycy typu 2. Utworzono w nim trzy grupy: grupę kontrolną (myszy nieleczone CAP) oraz dwie grupy myszy leczonych CAP przez dwa tygodnie, z tym że o różnych czasach pojedynczej ekspozycji na zimną plazmę (90 s i 180 s). U tych myszy wykonano 6 milimetrowe rany biopsyjne, których szybkość gojenia się pod wpływem leczenia zimną plazmą atmosferyczną mierzono poprzez obserwację ich powierzchni podczas okresu terapii. Do generowania strumienia plazmy w tym badaniu użyto ręcznego urządzenia. Ogólnie zaobserwowano znacznie szybsze gojenie się ran w przypadku obu grup poddanych leczeniu CAP, w porównaniu z grupą kontrolną. Czas ekspozycji na CAP nie miał tu dużego znaczenia, ponieważ w obu tych grupach efekty były podobne. Po 7 dniach, w analizie histopatologicznej próbek ran leczonych zimną plazmą atmosferyczną zaobserwowano średni oraz łagodny stan zapalny. Dla porównania, w grupie kontrolnej był on wciąż nasilony. Z kolei w analizie immunofluorescencyjnej próbek ran myszy leczonych CAP, po 7 dniach wykazano obniżoną ekspresję markerów zapalnych takich jak IL-6, TNF- α , iNOS i SOD oraz zwiększoną ekspresję białek związanych z regeneracją takich jak VEGF i TGF- β , co potwierdzono metodami: PCR w czasie rzeczywistym oraz Western Blot. Nasilenie tych efektów zależało, jednak od czasu pojedynczej ekspozycji na zimną plazmę atmosferyczną, ponieważ w przypadku grupy o dłuższym czasie ekspozycji (180 s) wykazano wyższy poziom VEGF oraz niższe poziomy IL-6, iNOS i TNF- α w porównaniu z grupą o krótszym czasie ekspozycji (90 s). W ramach oceny bezpieczeństwa terapii CAP, po 14 dniach od mysz pobrano próbki krwi i oznaczano następujące parametry: liczbę krwinek białych (WBC), azot mocznika (BUN), aminotransferazę asparaginianową (AST), aminotransferazę alaninową (ALT) i kreatyninę (Cr). Leczenie CAP nie spowodowało istotnych zmian ich wartości i były one na podobnym poziomie w każdej z grup, co wskazywało na potencjalne bezpieczeństwo terapii. W ramach tego samego projektu badawczego, przeprowadzono również badania in vitro, aby ocenić bezpośredni wpływ zimnej plazmy atmosferycznej na reakcję komórek skóry. Wykorzystano w nim immortalizowane ludzkie keratynocyty HaCaT poddane testowi zarysowania, który polegał na zrobieniu w monowarstwie komórek

kontrolowanego uszkodzenia i obserwacji ich zdolności migracyjnych do obszaru pozbawionego komórek w celu zamknięcia szczeliny, co odpowiadało reepitelizacji, jako części procesu gojenia ran. Komórki były hodowane w medium aktywowanym plazmą (*ang. plasma-activated medium, PAM*), umożliwiając ocenę wpływu CAP na ich migrację bez bezpośredniego działania zimnej plazmy na komórki. Wykazano, że medium aktywowane plazmą przez krótszy czas (1, 2 i 3 minuty) istotnie stymulowało proces migracji komórek HaCaT w porównaniu z próbą kontrolną po 24 i 48 godzinach. Z kolei w próbach z dłuższym czasem ekspozycji (4, 5 i 6 minut), doszło do zahamowania procesu migracji do miejsca uszkodzenia. Wyniki te wskazały na zależne od dawki CAP zachowanie komórek HaCaT, ze znacznie lepszą odpowiedzią na umiarkowany poziom ekspozycji [2]. Opisane obserwacje są zgodne z rezultatami uzyskanymi w innych badaniach przedklinicznych nad zastosowaniem zimnej plazmy atmosferycznej w leczeniu ran. W eksperymentach *in vitro* prowadzonych na keratynocytach, komórkach śródbłónka i fibroblastach wykazano, że CAP ma zdolność do modulowania żywotności, proliferacji i migracji tych komórek. W badaniach *in vivo* na zwierzętach wskazano na dobrą tolerancję zimnej plazmy atmosferycznej oraz zdolność wspomagania procesów gojenia dzięki swoim właściwościom antyseptycznym, proangiogennemu działaniu, zdolności modulowaniu aktywności receptorów integrynowych (odpowiedzialnych za adhezję, migrację i sygnalizację komórkową) a także wspomnianemu stymulowaniu proliferacji i migracji komórek związanych z raną. Zwrócono również uwagę na zależny od czasu ekspozycji charakter działania CAP. Krótkotrwałe oddziaływanie CAP wywoływało pożądane efekty stymulujące. Natomiast dłuższa ekspozycja prowadziła do spadku żywotności i zahamowania proliferacji komórek biorących udział w procesach naprawczych oraz indukcji stresu oksydacyjnego. W kontekście potencjalnego bezpieczeństwa metody, badacze wskazali na konieczność precyzyjnego doboru parametrów ekspozycji na CAP [33]. Ponadto w badaniach, w których równocześnie wykorzystano zimną plazmę helową oraz zimną plazmą argonową zaobserwowano, że plazma argonowa skuteczniej stymulowała krzepnięcie krwi i tworzenie skrzepu, a plazma helowa lepiej wspomagała procesy gojenia ran i regeneracji tkanek u zwierząt [26].

4.2 Badania kliniczne nas skutecznością i bezpieczeństwem CAP w leczeniu ran cukrzycowych

Jednym z pierwszych randomizowanych, kontrolowanych placebo, z zaślepieniem uczestników, badań klinicznych analizujących skuteczność i bezpieczeństwo zimnej plazmy atmosferycznej w leczeniu ran cukrzycowych było niemieckie

badanie Kaltplasma Wund (KPW). Badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej oraz wytycznymi GCP (*ang. Good Clinical Practice*). Do badania zakwalifikowano pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2 oraz przewlekłymi, niegojącymi się od co najmniej trzech tygodni owrzodzeniami stopy cukrzycowej klasy 1B lub 2B zgodnie z połączoną klasyfikacją Wagnera-Armstronga (powierzchowne lub zakażone owrzodzenia stopy cukrzycowej sięgające ścięgna bez niedokrwienia). Do kryteriów wykluczających z udziału w badaniu należało: stężenie hemoglobiny glikowanej powyżej 10,0%, jednoczesne leczenie rany miejscową terapią podciśnieniową lub larwoterapią, dializoterapia, stosowanie antybiotyków działających miejscowo, jednoczesne leczenie fibryną bogatopłytkową oraz występowanie krytycznego niedokrwienia kończyny. Każdą ranę randomizowano oddzielnie do grupy interwencyjnej lub kontrolnej co oznacza, że pacjenci z więcej niż jedną raną mogli jednocześnie przynależeć do obu grup. W badaniu brało udział 45 pacjentów w wieku od 18 do 80 lat, u których oceniono łącznie 65 owrzodzeń stopy cukrzycowej, z czego 33 rany u 29 pacjentów przydzielono losowo do grupy CAP, a 32 rany u 28 pacjentów do grupy placebo. Natomiast do końcowej oceny włączono finalnie 62 rany pochodzące od 43 pacjentów (31 ran w każdej grupie). W grupie interwencyjnej zastosowano osiem aplikacji CAP generowanego z argonu przy użyciu atmosferycznego jetu plazmowego (8 razy w ciągu 14 dni), z kolei w grupie kontrolnej zastosowano placebo, z takim samym sposobem aplikacji, ale bez aktywnego pola elektrycznego. Leczenie CAP wykonywano zgodnie z zaleceniami producenta przez 30 s na 1cm² powierzchni rany, z zastosowaniem sterylnych przekładek, w celu utrzymania optymalnej odległości od powierzchni rany. Zimna plazma atmosferyczna stanowiła w tym badaniu terapię wspomagającą, gdyż jednocześnie stosowano standardowe leczenie ran, w tym m.in. opracowanie chirurgiczne, opatrunki, odciążenie i leczenie przeciwbakteryjne. Do pierwszorzędowych punktów końcowych należało: zmniejszenie rozmiarów rany, stopień klinicznego zakażenia oraz obciążenia mikrobiologicznego (przed każdą aplikacją pobierano próbki mikrobiologiczne w celu oceny wzrostu bakterii) w porównaniu ze stanem wyjściowym. Drugorzędnymi punktami końcowymi były z kolei: czas do istotnego zmniejszenia się rozmiaru rany (>10%), ocena samopoczucia pacjenta oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. W obu grupach (interwencyjnej i kontrolnej) doszło do zmniejszenia powierzchni ran, jednak efekt ten był istotnie większy w grupie leczonej CAP. Po ukończeniu terapii, mediana powierzchni rany wynosiła około 31% wartości początkowej w grupie interwencyjnej oraz około 55 % wartości początkowej w grupie kontrolnej. Różnica ta była istotna statystycznie. Wyniki dotyczące redukcji infekcji klinicznej były na koniec leczenia porównywalne w obu grupach i wynosiły około 90

%. Podobnie wykazała również analiza redukcji obciążenia mikrobiologicznego ran, wynoszącej około 50 % w obu grupach. Należy jednak podkreślić, że rany w grupie CAP miały średnio wyższy początkowy wynik obciążenia bakteryjnego, w porównaniu z grupą kontrolną. Podczas analizy drugorzędnych punktów końcowych wykazano, że zimna plazma atmosferyczna istotnie wpłynęła na dynamikę gojenia ran. W grupie CAP stwierdzono istotnie wcześniejszą redukcję rozmiaru ran. Wszystkie owrzodzenia w tej grupie osiągnęły wymagane zmniejszenie powierzchni (przy zastosowaniu kryterium ≥ 10 % i ≥ 20 %), podczas gdy 3 rany w grupie placebo nie spełniły tego kryterium. W odniesieniu do jakości życia (ocenianej kwestionariuszami EuroQol-5D i SF-12), zmiany wyników były podobne w obu grupach. Wykazano, że wpływ na objawy takie jak uczucie mrowienia, ciepła, zimna, drętwienia, zapach rany i obecność wysięku nie różnił się istotnie między grupami. Podobne wyniki uzyskano również w zakresie odczuwania bólu i ogólnego samopoczucia. Terapia CAP była ogólnie dobrze tolerowana przez pacjentów. Zdarzenia niepożądane obejmowały m.in. tworzenie się blizn, podrażnienia skóry oraz krwawienia i liczbowo były równomiernie rozłożone w obu grupach. Żadne z odnotowanych poważnych działań niepożądanych (takich jak zwężenie zastawki aortalnej) nie uznano jako związane z terapią. Podsumowując, badanie to wykazało, że zastosowanie zimnej plazmy atmosferycznej jako terapii wspomagającej standardowe leczenie owrzodzeń stopy cukrzycowej może prowadzić do znacznie lepszego i szybszego gojenia ran, ale bez istotnego związku z redukcją obciążenia mikrobiologicznego [21].

W innym randomizowanym badaniu klinicznym sprawdzano konkretnie jak CAP wpływa na reakcję zapalną w ranach cukrzycowych na poziomie molekularnym. Włączenie zimnej plazmy jako uzupełnienia do standardowego leczenia ran prowadziło do znaczącego zmniejszenia stężenia prozapalnych cytokin, takich jak IL-1, IL-8, TNF- α , oraz IFN- γ , w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto istotnemu obniżeniu uległo również obciążenie bakteryjne ran. Rezultaty w tym badaniu sugerowały, że CAP może znacznie przyspieszyć ustąpienie przewlekłego stanu zapalnego i pomagać w przejściu do fazy proliferacyjnej gojenia. Badanie to wspiera ideę immunomodulacyjnego oddziaływania zimnej plazmy atmosferycznej w kontekście leczenia ran cukrzycowych [13].

Kolejne randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z zaślepieniem badacza oceniało skuteczność oraz bezpieczeństwo CAP jako potencjalnej terapii wspomagającej leczenie ran cukrzycowych. Trwało ono łącznie 14 tygodni, co obejmowało 6 tygodni leczenia i 8 tygodni obserwacji. Dwudziestu pacjentów z cukrzycą oraz co najmniej jednym owrzodzeniem stopy cukrzycowej o powierzchni 1–30 cm², nieograczającym się średnio od 8 miesięcy, podzielono losowo na dwie grupy: grupę kontrolną

otrzymującą standardowe leczenie rany oraz grupę otrzymującą leczenie zimną plazmą atmosferyczną dwa razy w tygodniu przez sześć kolejnych tygodni, w połączeniu ze standardową opieką nad raną. Zimną plazmę w tym badaniu generowano z helu przy użyciu atmosferycznego jetu plazmowego, z ręcznym utrzymaniem odległości końcówki urządzenia od powierzchni rany w zakresie 3-5 mm i czasem ekspozycji wynoszącym 1 minutę na 1 cm² powierzchni owrzodzenia. Cotygodniowo oceniano efekty leczenia w oparciu o wielkość rany, ilość wysięku (0 = brak, 1 = lekki, 2 = umiarkowany i 3 = silny) i stopień zaawansowania rany (0 = zamknięta, 1 = tkanka nabłonkowa, 2 = tkanka ziarninowa, 3 = tkanka włóknikowa i 4 = tkanka martwicza). W trzecim tygodniu leczenia odnotowano znaczne zmniejszenie ilości wysięku w grupie interwencyjnej (mediana zmalała z 1,5 do 0). Po sześciu tygodniach doszło z kolei do istotnego wygojenia ran u większości pacjentów otrzymujących zimną plazmę atmosferyczną. Zaobserwowano u nich bowiem znaczną poprawę w stopniu zaawansowania ran (mediana zmalała z 2,5 do 0,5) oraz wyraźną redukcję powierzchni owrzodzeń (mediana zmalała z 3,37 cm² do 0,1 cm²). W grupie kontrolnej proces gojenia przebiegał zdecydowanie wolniej i był mniej wyraźny. Poza tym terapia CAP była dobrze tolerowana przez pacjentów i nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych [34].

W dalszej fazie badań klinicznych nad zastosowaniem zimnej plazmy atmosferycznej, przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, prospektywne badanie oceniające czy skuteczność argonowego CAP-jet nie jest mniejsza od najlepszej praktyki (*ang. best practice, BP*) leczenia ran przewlekłych. Ten eksperyment różnił się od poprzednich głównie tym, że obejmował trudno gojące się rany przewlekłe o różnej etiologii (w tym owrzodzenia żyłne, tętnicze, cukrzycowe, odleżynowe oraz owrzodzenia o mieszanej etiologii). Ponadto CAP był tu badany jako monoterapia ran przewlekłych, a nie jako uzupełnienie do standardowego leczenia. W badaniu wzięło udział 78 pacjentów z zakażonymi lub niezakażonymi ranami przewlekłymi, których przydzielono losowo do grupy leczonej za pomocą CAP-jet (39 pacjentów) lub do grupy leczonej zgodnie z najlepszą praktyką (39 pacjentów), z wykorzystaniem nowoczesnych opatrunków. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek tkanki ziarninowej w obrębie ran po 6 tygodniach leczenia. Zgodnie z wynikami, w obu grupach odsetek ten wzrastał z czasem, jednak w grupie CAP-jet zachodziło to istotnie szybciej, osiągając prawie całkowite wygojenie ran już po 3 tygodniach u większości pacjentów. Do drugorzędowych punktów końcowych należały z kolei: dynamika zmniejszania się powierzchni ran, kontrola miejscowych zakażeń, obniżenie wartości pH ran, szybkość całkowitego wygojenia oraz ocena bezpieczeństwa terapii. W badaniu tym nie tylko udowodniono brak niższości zimnej

plazmy atmosferycznej w stosunku do najlepszej praktyki leczenia ran, ale również jej wyraźną przewagę w szybkości tworzenia ziarniny i zmniejszania powierzchni ran. Po zakończeniu okresu leczenia, odsetek całkowicie wygojonych ran w grupie CAP-jet wyniósł prawie 60%, podczas gdy w grupie BP odsetek ten wynosił zaledwie około 5%. Leczenie przy użyciu CAP-jet miało również wpływ na szybszą normalizację alkalicznego pH w tkankach ran, będąc jednym z czynników wspierających proces gojenia. Dodatkowo, w obu grupach zauważono porównywalne ustępowanie miejscowych zakażeń, jednak ponownie proces był szybszy w grupie CAP-jet, pomimo braku równoległego stosowania miejscowych preparatów antyseptycznych. Pod względem bezpieczeństwa, terapia CAP-jet była bardzo dobrze tolerowana u pacjentów i nie wystąpiły po niej żadne istotne działania niepożądane. Podsumowując, to badanie dostarcza mocnych argumentów na to, że zimna plazma atmosferyczna nie wykazuje mniejszej skuteczności od najlepszych metod leczenia ciężko gojących się ran przewlekłych (w tym cukrzycowych), a nawet może być efektywniejsza w tym zakresie. W odniesieniu również do wcześniejszych badań, gdzie CAP stanowił uzupełnienie standardowej opieki nad ranami cukrzycowymi, uzyskane rezultaty podkreślają duży potencjał metody, zarówno jako leczenia wspomagającego, jak i niezależnej terapii ran przewlekłych o różnej etiologii (nie tylko cukrzycowej) [35].

Przedstawione rezultaty są zgodne z innymi dostępnymi badaniami przedklinicznymi i klinicznymi, które potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo zimnej plazmy atmosferycznej jako uzupełnienia leczenia owrzodzeń stopy cukrzycowej [12, 36].

5. Podsumowanie

Zimna plazma atmosferyczna jest nowatorską i dynamicznie rozwijającą się technologią w medycynie, zwłaszcza w terapii trudno gojących się ran przewlekłych o etiologii cukrzycowej. Mechanizm działania tego częściowo zjonizowanego gazu, utworzonego z argonu, helu lub tlenu opiera się na wspólnym oddziaływaniu reaktywnych form tlenu i azotu, promieniowania ultrafioletowego oraz pól elektrycznych na mikrośrodowisko rany oraz na kluczowe dla gojenia procesy komórkowe. W ostatnich latach metoda ta zyskała na znaczeniu, ze względu na obiecujące wyniki badań przedklinicznych i klinicznych dotyczących jej skuteczności oraz bezpieczeństwa w zakresie leczenia owrzodzeń stopy cukrzycowej. W niemal wszystkich omówionych badaniach, pacjenci otrzymywali CAP łącznie ze standardową opieką nad ranami przewlekłymi (obejmującą odpowiednią higienę, opatrunki, odciążenie oraz antybiotyki), przy czym efekty tego były wyraźnie lepsze niż w grupie pacjentów otrzymujących wyłącznie standardowe leczenie. Zimna plazma atmosferyczna

przyczyniała się u nich do znacznego przyspieszenia procesów naprawczych w obrębie ran, a w części eksperymentów odnotowano również spadek poziomu parametrów stanu zapalnego oraz wyraźną redukcję obciążenia bakteryjnego, co miało kluczowe znaczenie w leczeniu powikłanych, trudno gojących się ran cukrzycowych. Ponadto przedstawione badania wskazują na potencjalne bezpieczeństwo stosowania CAP, gdyż nie zaobserwowano w nich żadnych istotnych działań niepożądanych związanych z terapią.

Do głównych zalet zimnej plazmy atmosferycznej należy niewątpliwie jej szerokie spektrum działania, obejmujące aktywność przeciwbakteryjną, łagodzenie procesów zapalnych, promowanie angiogenezy, a także istotne wspieranie migracji i proliferacji komórek biorących udział w procesach naprawczych, w tym fibroblastów i keratynocytów, prowadząc do nasilenia tworzenia ziarniny oraz epitelizacji. W literaturze pojawiają się również doniesienia o potencjalnym zmniejszaniu oporności tkanek na insulinę, promowaniu metabolizmu glukozy oraz ograniczaniu nieenzymatycznego procesu glikacji lipidów i białek przez zimną plazmę, dzięki jej modulującemu stres oksydacyjny działaniu [26]. Poza tym, terapia CAP nie wymaga bezpośredniego kontaktu aplikatora z powierzchnią rany, jest zupełnie bezbolesną metodą i zdecydowanie mogłaby stanowić uzupełnienie terapii powikłanych, opornych na standardowe leczenie ran stopy cukrzycowej. Dodatkowo, w urządzeniach generujących plazmę istnieje możliwość kalibrowania czasu ekspozycji oraz intensywności, zapewniając przy tym dostosowanie leczenia do indywidualnych potrzeb pacjentów.

Wiedza na temat zimnej plazmy atmosferycznej jako potencjalnej metody leczenia ran cukrzycowych jest jednak nadal w pewnym stopniu ograniczona, co również należy podkreślić. Dotychczas przeprowadzone badania nad jej skutecznością i bezpieczeństwem obejmują niewielkie grupy pacjentów, a okres monitorowania efektów leczenia jest w nich stosunkowo krótki. Można również zaobserwować pewną niejednorodność stosowanych protokołów terapeutycznych w poszczególnych badaniach, obejmującą różnice czasów trwania leczenia, częstotliwości aplikacji zimnej plazmy, a także różnice w rodzaju używanych urządzeń generujących plazmę oraz w rodzaju zawartego gazu. Poza tym w jednym z przedstawionych badań zimna plazma była stosowana jako monoterapia u pacjentów z ranami przewlekłymi o różnej etiologii, nie tylko cukrzycowej. Te różnice na pewno utrudniają porównywanie wyników tych badań ze sobą i formułowanie pewnych wniosków. Dodatkowo, badania były w większości przeprowadzone na ograniczonych obszarach geograficznych, co może ograniczać reprezentatywność uzyskanych wyników.

Na ten moment niezbędne są dalsze badania nad potencjałem zimnej plazmy atmosferycznej w leczeniu owrzodzeń cukrzycowych. Przyszłe badania powinny

obejmować większe grupy pacjentów, być przeprowadzone w większej liczbie ośrodków, mieć ujednolicony protokół leczenia oraz obejmować dłuższy okres obserwacji dla pełnej oceny długotrwałych efektów oraz bezpieczeństwa leczenia zimną plazmą atmosferyczną. Konieczna jest także ocena optymalnych parametrów terapeutycznych, zależnych od rodzaju i stopnia zaawansowania rany, takich jak czas trwania leczenia, częstotliwość i intensywność aplikacji zimnej plazmy, aby osiągnąć maksymalną skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Z pewnością, w kolejnych badaniach naukowcy powinni skupić się również na ocenie skuteczności CAP jako monoterapii u pacjentów z owrzodzeniami stopy cukrzycowej oraz jeszcze dokładniejszym wyjaśnieniu mechanizmów działania zimnej plazmy, w tym jej potencjalnego związku ze zmniejszaniem oporności tkanek na insulinę. Konieczna będzie także szczegółowa analiza kosztowa tej metody oraz określenie, które grupy pacjentów będą mogły odnieść z niej największe korzyści [37].

Podsumowując, zimna plazma atmosferyczna wydaje się być potencjalnie skuteczną i bezpieczną metodą wspomagającą leczenie ran cukrzycowych, zwłaszcza tych słabo reagujących na standardowe leczenie. Wyniki przedstawionych badań są obiecujące i podkreślają potencjał terapeutyczny CAP, jednak mają one nadal charakter wstępny. Do sformułowania jednoznacznych wniosków konieczne są dalsze badania kliniczne, w tym oceniające również możliwość zastosowania zimnej plazmy w monoterapii. Ich realizacja może przyczynić się do zatwierdzenia CAP w przyszłości jako metody leczenia bardzo trudno gojących się ran cukrzycowych, ograniczając przy tym ryzyko poważnych powikłań, takich jak zaawansowana martwica tkanek (prowadząca w ostateczności do amputacji kończyny) oraz poprawiając jakość życia pacjentów.

Referencje

- [1] Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Accessed February 12, 2025. <https://ptdiab.pl/>
- [2] He R, Li Q, Shen W, et al. The efficacy and safety of cold atmospheric plasma as a novel therapy for diabetic wound in vitro and in vivo. *International Wound Journal*. 2020;17(3):851-863. doi:10.1111/iwj.13341
- [3] Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol*. 2020;10(9). doi:10.1098/rsob.200223
- [4] Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound senescence: A functional link between diabetes and ageing? *Experimental Dermatology*. 2020;30(1):68-73. doi:10.1111/exd.14082
- [5] Portou MJ, Baker D, Abraham D, Tsui J. The innate immune system, toll-like receptors and dermal wound healing: A review. *Vascular Pharmacology*. 2015;71:31-36. doi:10.1016/j.vph.2015.02.007

- [6] Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Advances in Wound Care*. 2015;4(9):560-582. doi:10.1089/wound.2015.0635
- [7] Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *J Int Med Res*. 2009;37(5):1528-1542. doi:10.1177/147323000903700531
- [8] Chen L, DiPietro LA. Toll-Like Receptor Function in Acute Wounds. *Advances in Wound Care*. 2017;6(10):344-355. doi:10.1089/wound.2017.0734
- [9] Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in Dermatology*. 2007;25(1):9-18. doi:10.1016/j.clindermatol.2006.09.007
- [10] Petkovic M, Mouritzen MV, Mojsoska B, Jenssen H. Immunomodulatory Properties of Host Defence Peptides in Skin Wound Healing. *Biomolecules*. 2021;11(7):952. doi:10.3390/biom11070952
- [11] Tuttolomondo A. Diabetic foot syndrome: Immune-inflammatory features as possible cardiovascular markers in diabetes. *WJO*. 2015;6(1):62. doi:10.5312/wjo.v6.i1.62
- [12] Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P, et al. Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-67232-x
- [13] Amini MR, Sheikh Hosseini M, Fatollah S, et al. Beneficial effects of cold atmospheric plasma on inflammatory phase of diabetic foot ulcers; a randomized clinical trial. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(2):895-905. doi:10.1007/s40200-020-00577-2
- [14] Bolgeo T, Maconi A, Gardalini M, et al. The Role of Cold Atmospheric Plasma in Wound Healing Processes in Critically Ill Patients. *JPM*. 2023;13(5):736. doi:10.3390/jpm13050736
- [15] Landscheidt K, Engelhardt C, Hernekamp JF, Goertz O. Use of Cold Plasma in Wound Healing: A Case Report. *Adv Skin Wound Care*. 2022;35(12):1-3. doi:10.1097/01.asw.0000891084.22486.a7
- [16] Bernhardt T, Semmler ML, Schäfer M, Bekeschus S, Emmert S, Boeckmann L. Plasma Medicine: Applications of Cold Atmospheric Pressure Plasma in Dermatology. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:1-10. doi:10.1155/2019/3873928
- [17] Shahzad A, Hanif F, Manzoor A, Ain Asif QU. Introductory Chapter: Progress of Plasma Physics and Allied Technologies in Daily Life Applications. *Advancements in Fine Particle Plasmas*. Published online 13 marca 2024. doi:10.5772/intechopen.1002628
- [18] Barjasteh A, Lamichhane P, Dehghani Z, et al. Recent Progress of Non-thermal Atmospheric Pressure Plasma for Seed Germination and Plant Development: Current Scenario and Future Landscape. *J Plant Growth Regul*. 2023;42(9):5417-5432. doi:10.1007/s00344-023-10979-0

- [19] Nicol MJ, Brubaker TR, Honish BJ II, et al. Antibacterial effects of low-temperature plasma generated by atmospheric-pressure plasma jet are mediated by reactive oxygen species. *Sci Rep.* 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-59652-6
- [20] Das S, Gajula VP, Mohapatra S, Singh G, Kar S. Role of cold atmospheric plasma in microbial inactivation and the factors affecting its efficacy. *Health Sciences Review.* 2022;4:100037. doi:10.1016/j.hsr.2022.100037
- [21] Stratmann B, Costea TC, Nolte C, et al. Effect of Cold Atmospheric Plasma Therapy vs Standard Therapy Placebo on Wound Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcers. *JAMA Netw Open.* 2020;3(7):e2010411. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.10411
- [22] NIEDŹWIEDŹ I, WAŚKO A, PAWŁAT J, POLAK-BERECKA M. The State of Research on Antimicrobial Activity of Cold Plasma. *Polish Journal of Microbiology.* 2019;68(2):153-164. doi:10.33073/pjm-2019-028
- [23] Machala Z, Tarabova B, Hensel K, Spetlikova E, Sikurova L, Lukes P. Formation of ROS and RNS in Water Electro-Sprayed through Transient Spark Discharge in Air and their Bactericidal Effects. *Plasma Process Polym.* 2013;10(7):649-659. doi:10.1002/ppap.201200113
- [24] Garner AL, Mehlhorn TA. A Review of Cold Atmospheric Pressure Plasmas for Trauma and Acute Care. *Front Phys.* 2021;9. doi:10.3389/fphy.2021.786381
- [25] Akter M, Yadav DK, Ki SH, Choi EH, Han I. Inactivation of Infectious Bacteria Using Nonthermal Biocompatible Plasma Cabinet Sterilizer. *IJMS.* 2020;21(21):8321. doi:10.3390/ijms21218321
- [26] Barjasteh A, Kaushik N, Choi EH, Kaushik NK. Cold Atmospheric Pressure Plasma: A Growing Paradigm in Diabetic Wound Healing—Mechanism and Clinical Significance. *IJMS.* 2023;24(23):16657. doi:10.3390/ijms242316657
- [27] Sharma A, Pruden A, Stan O, Collins GJ. Bacterial Inactivation Using an RF-Powered Atmospheric Pressure Plasma. *IEEE Trans Plasma Sci.* 2006;34(4):1290-1296. doi:10.1109/tps.2006.878377
- [28] Choi KY, Sultan MdT, Ajiteru O, et al. Treatment of Fungal-Infected Diabetic Wounds with Low Temperature Plasma. *Biomedicines.* 2021;10(1):27. doi:10.3390/biomedicines10010027
- [29] Hiller J, Stratmann B, Timm J, Costea T, Tschoepe D. Enhanced growth factor expression in chronic diabetic wounds treated by cold atmospheric plasma. *Diabet Med.* 2022;39(6). doi:10.1111/dme.14787
- [30] Fathollah S, Mirpour S, Mansouri P, et al. Investigation on the effects of the atmospheric pressure plasma on wound healing in diabetic rats. *Sci Rep.* 2016;6(1). doi:10.1038/srep19144
- [31] Isbary G, Heinlin J, Shimizu T, et al. Successful and safe use of 2 min cold atmospheric argon plasma in chronic wounds: results of a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology.* 2012;167(2):404-410. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.10923.x

- [32] Brehmer F, Haenssle HA, Daeschlein G, et al. Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm®<sc>VU</sc>-2010): results of a monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (<sc>NCT</sc>01415622). *Acad Dermatol Venereol*. 2014;29(1):148-155. doi:10.1111/jdv.12490
- [33] Haertel B, Woedtke T von, Weltmann KD, Lindequist U. Non-Thermal Atmospheric-Pressure Plasma Possible Application in Wound Healing. *Biomolecules & Therapeutics*. 2014;22(6):477-490. doi:10.4062/biomolther.2014.105
- [34] Samsavar S, Mahmoudi H, Shakouri R, et al. The evaluation of efficacy of atmospheric pressure plasma in diabetic ulcers healing: A randomized clinical trial. *Dermatologic Therapy*. 2021;34(6). doi:10.1111/dth.15169
- [35] Strohal R, Dietrich S, Mittlböck M, Hämmerle G. Chronic wounds treated with cold atmospheric plasmajet versus best practice wound dressings: a multicenter, randomized, non-inferiority trial. *Sci Rep*. 2022;12(1). doi:10.1038/s41598-022-07333-x
- [36] Arndt S, Unger P, Berneburg M, Bosserhoff AK, Karrer S. Cold atmospheric plasma (CAP) activates angiogenesis-related molecules in skin keratinocytes, fibroblasts and endothelial cells and improves wound angiogenesis in an autocrine and paracrine mode. *Journal of Dermatological Science*. 2018;89(2):181-190. doi:10.1016/j.jdermsci.2017.11.008
- [37] Hassan W, Mustafa J, Hassan A, Yaeger L, Al-Busaidi IS. Cold Atmospheric Pressure Plasma in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review. *International Wound Journal*. 2025;22(5). doi:10.1111/iwj.70517

MECHANIZMY I SKUTECZNOŚĆ TERAPII ŚWIATŁEM CZERWONYM O NISKIEJ INTENSYWNOŚCI W PRZEWLEKŁEJ NEUROPATII CUKRZYCOWEJ STÓP: ANALIZA DOSTĘPNYCH DOWODÓW

**Małgorzata Grzyb, Maja Iwańczyk, Nikodem Gębka,
Wiktoria Walotek, Adam Jaroszuk, Paweł Hercog**

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

Abstrakt: Przewlekłe powikłania cukrzycy stanowią istotny problem zdrowia publicznego, pogarszając jakość życia pacjentów oraz zwiększając ryzyko hospitalizacji i amputacji. Jednym z najczęściej spotykanych w praktyce klinicznej powikłań jest neuropatia cukrzycowa. Niniejsza monografia przedstawia skuteczność zastosowania terapii światłem czerwonym o niskiej intensywności (*RLRL – ang. Low-Level Red Light Therapy*) u pacjentów z przewlekłą neuropatią cukrzycową stóp. Obejmuje ona przegląd najnowszej literatury, przeprowadzony na podstawie analizy randomizowanych badań klinicznych, badań obserwacyjnych, przeglądów systematycznych oraz metaanaliz. Omówiono również biologiczne podstawy fotobiomodulacji, w tym wpływ światła czerwonego na redukcję stresu oksydacyjnego oraz regenerację włókien nerwowych. Wnioski sugerują, że terapia RLRL może stanowić obiecującą, nieinwazyjną metodę wspomagającą farmakoterapię przeciwbólową oraz rehabilitację. Jednocześnie wskazują na potrzebę dalszych badań dotyczących optymalnych parametrów terapii oraz oceny jej skuteczności w zróżnicowanych populacjach pacjentów.

Słowa kluczowe: Fotobiomodulacja, Neuropatia cukrzycowa, Światło czerwone o niskiej intensywności

Abstract: Chronic complications of diabetes mellitus constitute a significant public health problem, adversely affecting patients' quality of life and increasing the risk of hospitalization and limb amputation. One of the most common complications encountered in clinical practice is diabetic neuropathy. This monograph presents an analysis of the effectiveness of low-intensity red light therapy (RLRL - *Low-Level Red Light Therapy*) in patients with chronic diabetic foot neuropathy. It includes a review of the most recent literature based on the analysis of randomized controlled clinical trials, observational studies, systematic reviews, and meta-analyses. The biological foundations of photobiomodulation are also discussed, including the effects of red light on the reduction of oxidative stress and the regeneration of nerve fibers. The findings suggest that RLRL therapy may represent a promising, non-invasive adjunctive method supporting pharmacological pain management and rehabilitation. At the same time, they highlight the need for further research to determine optimal therapeutic parameters and to evaluate the effectiveness of this therapy in diverse patient populations.

Keywords: Photobiomodulation, Diabetic neuropathy, Low-level red light therapy

1. Wprowadzenie

Cukrzyca (łac. *diabetes mellitus*) stanowi jeden z najpoważniejszych problemów zdrowia publicznego XXI wieku, dotykając setek milionów osób na całym świecie i prowadząc do szeregu przewlekłych powikłań. Wśród najczęstszych konsekwencji metabolicznych zaburzeń związanych z cukrzycą wymienia się uszkodzenia naczyń krwionośnych, utrudnione gojenie ran oraz neuropatie obwodowe, z których najczęściej spotykaną jest neuropatia obwodowa cukrzycowa (DPN - ang. *diabetic peripheral neuropathy*) z dominującym obrazem neuropatii stóp [1].

Zespół stopy cukrzycowej (DFS - ang. *diabetic foot syndrome*) może występować już na wczesnym etapie rozpoznania cukrzycy typu II. Leczenie zmian w obrębie stopy cukrzycowej jest procesem złożonym i długotrwałym, wymagającym ścisłej współpracy interdyscyplinarnej obejmującej diabetologię, chirurgię, rehabilitację oraz opiekę pielęgniarską i podologiczną. Skuteczna terapia opiera się nie tylko na leczeniu miejscowym, lecz również na stałej, skoordynowanej wymianie informacji pomiędzy personelem medycznym i opiekuńczym. Dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że częstość występowania zespołu stopy cukrzycowej w populacji osób z cukrzycą waha się od 4% do 15%. Spośród wszystkich powikłań cukrzycy typu II, DFS pozostaje jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji. Szacuje się, że ryzyko wystąpienia owrzodzenia stopy cukrzycowej w ciągu życia chorego na cukrzycę wynosi około 25%, przy czym znaczny odsetek pacjentów doświadcza konieczności amputacji w ciągu kilku lat od rozpoznania pierwszych zmian owrzodzeniowych [2, 6].

Dotychczasowe badania sugerują, że fotobiomodulacja może łagodzić ból neuropatyczny, poprawiać przewodzenie nerwowe oraz wspomagać funkcje sensoryczne u pacjentów z DPN, co stwarza perspektywę zastosowania jej jako terapii wspomagającej standardowe leczenie. Systematyczne przeglądy literatury wskazują na korzystny wpływ LLLT (*ang. Low-Level Light Therapy*) na kontrolę bólu oraz parametry funkcjonalne w neuropatii cukrzycowej, choć ze względu na heterogeniczność badań i ograniczoną liczbę wysokiej jakości prób klinicznych, wnioski te nadal wymagają potwierdzenia w większych, dobrze zaprojektowanych badaniach [4,30].

W odpowiedzi na te wyzwania w literaturze naukowej rośnie zainteresowanie fotobiomodulacją (PBM – *ang. photobiomodulation*) jako нефarmakologiczną metodą terapeutyczną wykorzystującą światło o niskiej intensywności do modulowania procesów biologicznych. Termin PBM stanowi pojęcie nadrzędne i obejmuje zastosowanie zarówno światła czerwonego (ok. 630-670 nm), jak i bliskiej podczerwieni (ok. 800-900 nm), emitowanego przez źródła laserowe lub diody LED. Terapia światłem czerwonym o niskiej intensywności stanowi specyficzną formę PBM, ograniczoną do zakresu widma czerwonego. Mechanizm działania PBM, w tym RLRL, opiera się na absorpcji fotonów przez chromofory mitochondrialne, przede wszystkim oksydazę cytochromu c, co prowadzi do modulacji funkcji bioenergetycznych komórki, redukcji stresu oksydacyjnego oraz aktywacji procesów naprawczych i przeciwzapalnych w tkankach [3].

Wobec rosnącej częstości występowania cukrzycy oraz jej przewlekłych powikłań, istnieje wyraźna potrzeba poszukiwania nowych, skutecznych i bezpiecznych metod terapeutycznych, które mogłyby uzupełniać standardowe postępowanie kliniczne. Coraz większe znaczenie wydają się mieć strategie нефarmakologiczne, charakteryzujące się niskim ryzykiem działań niepożądanych oraz możliwością długoterminowego stosowania. W tym kontekście terapia światłem czerwonym o niskiej intensywności jawi się jako obiecujące narzędzie wspomagające leczenie bólu neuropatycznego oraz procesów regeneracyjnych. Celem niniejszej monografii jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego mechanizmów biologicznych oraz skuteczności klinicznej terapii PBM, w tym RLRL w przewlekłej neuropatii cukrzycowej stóp, w oparciu o krytyczną analizę dostępnych badań naukowych.

2. Patogeneza

DFS jest wieloczynnikowym powikłaniem cukrzycy, w którym przewlekła hiperglikemia inicjuje zaburzenia metaboliczne, immunologiczne, naczyniowe i nerwowe, prowadząc do dysfunkcji mikro i makrokrążenia, nasilonego stresu oksydacyjnego

oraz chronicznego stanu zapalnego. W efekcie kompleksowa interakcja tych mechanizmów sprzyja utracie czucia ochronnego, deformacjom stóp oraz powstawaniu trudno gojących się owrzodzeń tkanek [14].

2.1 Neuropatia

Kluczowym czynnikiem predysponującym do DFS jest DNP. Jej podstawową przyczyną jest przewlekła hiperglikemia prowadząca do wielotorowych zaburzeń metabolicznych. Jednym z nich jest aktywacja szlaku poliolowego, skutkująca akumulacją sorbitolu i fruktozy w tkankach nerwowych, oraz zużyciem NADPH, co zaburza równowagę oksydoredukcyjną komórek nerwowych i glejowych [8]. Nasilony stres oksydacyjny sprzyja również powstawaniu zaawansowanych produktów końcowej glikacji (AGE). AGE, wiążąc się z receptorami RAGE, aktywują kaskady sygnałowe prowadzące do zwiększonej ekspresji cytokin prozapalnych, cząsteczek adhezyjnych oraz czynników chemotaktycznych. Akumulacja AGE indukuje zaburzenia mikrokrążenia nerwowego oraz dysfunkcję komórek glejowych, w tym komórek Schwanna [9]. Proces ten obejmuje również aktywację oksydazy NADPH, skutkującą nadmierną produkcją reaktywnych form tlenu (ROS). Powstający stres oksydacyjny dodatkowo nasila procesy glikacji, tworząc patofizjologiczne dodatnie sprzężenie zwrotne. Długotrwała nadprodukcja ROS prowadzi do nieodwracalnych modyfikacji oksydacyjnych lipidów, białek i DNA, aktywacji szlaków apoptotycznych oraz postępującej degeneracji włókien nerwowych [7,9]. Hiperglikemia sprzyja również aktywacji izoform kinazy białkowej C (PKC), co dodatkowo zaburza homeostazę komórkową. Według przeglądu literatury, nadmierna aktywacja szlaku kinazy białkowej C (PKC) w warunkach hiperglikemii prowadzi do zaburzeń funkcji komórek Schwanna, w tym zwiększonej produkcji ROS, dysfunkcji mitochondriów oraz osłabienia mechanizmów ochronnych i naprawczych komórki. Mechanizmy te mogą dodatkowo potęgować stres oksydacyjny i wtórne uszkodzenia komórkowe w przebiegu neuropatii cukrzycowej [10]. Konsekwencją opisanych zaburzeń jest postępująca utrata integralności strukturalnej i funkcjonalnej nerwów obwodowych, obejmująca zarówno aksonopatię dystalną typu „length-dependent”, jak i segmentalną demielinizację [8]. Niedotlenienie wynikające z neuroangiopatii, w połączeniu ze stresem oksydacyjnym i stanem zapalnym o niskim nasileniu, prowadzi do zaburzeń transportu aksonalnego, spadku ekspresji czynników neurotroficznych (m.in. NGF, BDNF) oraz aktywacji szlaków apoptotycznych w neuronach i komórkach Schwanna. Utrwalona dysfunkcja włókien czuciowych, ruchowych i autonomicznych sprzyja deformacjom stopy, nieprawidłowej redystrybucji obciążeń mechanicznych oraz

upośledzeniu reakcji wazomotorycznych i troficznych skóry, co w sposób bezpośredni zwiększa podatność tkanek na uszkodzenia [7].

2.2 Mikroangiopatia i zaburzenia naczyniowe

Niezależnie od opisanych mechanizmów neurodegeneracyjnych, istotnym komponentem patogenezy DFS są zaburzenia hemodynamiczne, obejmujące zarówno mikro-, jak i makrokrążenie. W przebiegu cukrzycy dochodzi do postępującej dysfunkcji śródbłonna, charakteryzującej się zmniejszoną zdolnością do wazodylatacji zależnej od tlenu azotu, zwiększoną sztywnością ścian naczyniowej oraz nasileniem procesów prozakrzepowych. Strukturalne zmiany w obrębie naczyń włosowatych pogrubienie błony podstawnej, redukcja gęstości kapilar oraz zaburzenia perfuzji, prowadzą do heterogenności przepływu i ograniczenia efektywnej wymiany gazowej. Równocześnie przyspieszony rozwój miażdżycy tętnic kończyn dolnych skutkuje krytycznym zmniejszeniem rezerwy przepływu krwi, szczególnie w warunkach zwiększonego zapotrzebowania metabolicznego tkanek [11,12]. Utrzymujące się niedokrwienie sprzyja powstawaniu lokalnej hipoksji, która zaburza funkcjonowanie fibroblastów, keratynocytów i komórek układu odpornościowego, ogranicza syntezę kolagenu oraz upośledza procesy angiogenezy naprawczej. W warunkach niedostatecznej perfuzji nawet niewielkie urazy mechaniczne mogą inicjować kaskadę zdarzeń prowadzących do powstania owrzodzenia. Dodatkowo zaburzona odpowiedź zapalna i obniżona skuteczność mechanizmów bakteriobójczych zwiększają podatność na zakażenia, co w połączeniu z deficytem tlenowym istotnie utrudnia gojenie i sprzyja progresji zmian martwiczych [11].

3. Fotobiomodulacja

Mechanizmy działania PBM obejmują modulację odpowiedzi zapalnej, regulację poziomów cytokin oraz kontrolę mediatorów stresu oksydacyjnego, a także wspieranie regeneracji komórek i neuroprotekcję. Dodatkowo badania eksperymentalne sugerują, że fotobiomodulacja może stymulować angiogenezę oraz ekspresję czynników wzrostu nerwów, co wspomaga regenerację uszkodzonych struktur nerwowych.

3.1 Molekularne podstawy PBM

Głównym mechanizmem PBM jest absorpcja fotonów światła czerwonego oraz bliskiej podczerwieni przez oksydazę cytochromu c, co stymuluje łańcuch oddechowy

i prowadzi do zwiększenia syntezy ATP [5,29]. Poprawa bioenergetyczna może mieć istotne znaczenie terapeutyczne, ponieważ w neuropatii cukrzycowej hiperglikemia indukuje dysfunkcję mitochondrialną neuronów i komórek Schwanna, prowadząc do zaburzeń łańcucha oddechowego i nadmiernej produkcji ROS. Jednocześnie prawidłowa kondycja mitochondrialna odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy metabolicznej komórki oraz w ograniczaniu dysfunkcji wywołanej przewlekłym stresem oksydacyjnym, co podkreśla znaczenie regulacji bioenergetyki w ochronie neuronów obwodowych [13]. Ponadto PBM może modulować poziomy ROS, poprzez indukowanie ich krótkotrwałego, kontrolowanego wzrostu, który inicjuje odpowiedź adaptacyjną komórki. W rezultacie zwiększa się ekspresja enzymów antyoksydacyjnych, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza oraz peroksydaza glutationowa, co prowadzi do redukcji nadmiaru wolnych rodników i ochrony komórki przed stresem oksydacyjnym [5].

3.2 Modulacja procesów zapalnych i markerów neuronalnych

Przewlekły stan zapalny jest jednym z kluczowych czynników patogenetycznych neuropatii cukrzycowej i wiąże się ze zwiększoną aktywnością mediatorów prozapalnych, takich jak IL-1 β , TNF- α czy IL-6. Terapia fotobiomodulacyjna obecnie uznawana jest za skuteczną metodę modulacji odpowiedzi zapalnej, ponieważ poprzez hamowanie aktywności NF- κ B ogranicza aktywację powiązanych szlaków sygnalizacyjnych i zmniejsza ekspresję cytokin prozapalnych [5]. Redukcja tych mediatorów sprzyja tworzeniu korzystniejszego mikrośrodowiska dla naprawy nerwów obwodowych i jednocześnie przyczynia się do zmniejszenia bólu nocycceptywnego, poprawiając komfort pacjentów [30].

Dane kliniczne wskazują również, że PBM wpływa na poziomy markerów uszkodzenia neuronalnego. W badaniu randomizowanym z pojedynczym zaślepieniem wykazano, że zastosowanie PBM u pacjentów z neuropatią cukrzycową wiązało się z istotnym obniżeniem stężenia NSE (*ang. neuron-specific enolase*) - enzymu obecnego w neuronach, którego podwyższony poziom we krwi świadczy o ich uszkodzeniu oraz korzystną modulacją poziomu CGRP (*ang. calcitonin gene-related peptide*) - neuropeptydu wydzielanego przez nerwy czuciowe, związanego z przewodzeniem bólu i funkcją nerwów, którego poziom odzwierciedla ich aktywność i ewentualną regenerację, co korelowało z poprawą objawów klinicznych [21]. Wyniki te sugerują, że PBM może wspierać integralność i funkcję nerwów obwodowych poprzez jednoczesną modulację procesów zapalnych oraz markerów neuronalnych.

3.3 Regeneracja funkcji nerwów obwodowych

Systematyczny przegląd obejmujący osiem badań wykazał, że PBM prowadzi do znaczącej poprawy prędkości przewodnictwa nerwowego (*NCV – ang. nerve conduction velocity*) oraz redukcji bólu neuropatycznego, co sugeruje korzystny wpływ tej terapii na funkcję nerwów obwodowych [15]. Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną potwierdzają, że niskoenergetyczna terapia laserowa może zwiększać NCV i amplitudy potencjałów w nerwach obwodowych u chorych z neuropatią cukrzycową, a zmiany te korelują z poprawą kliniczną objawów czuciowych i zmniejszeniem dolegliwości bólowych [18]. Ponadto opublikowane protokoły przeglądów systematycznych i metaanaliz podkreślają, że zmiana NCV, funkcji sensorycznej i natężenia bólu stanowi główny punkt końcowy oceny skuteczności PBM w neuropatii cukrzycowej, co świadczy o rosnącym znaczeniu oceny przewodnictwa nerwowego jako istotnego parametru efektywności terapii [17].

3.4 Mechanizmy poprawy perfuzji tkanek kończyn dolnych

PBM może oddziaływać nie tylko na funkcję nerwów obwodowych, ale również korzystnie modulować mikrokrażenie i procesy angiogenezy. W randomizowanym badaniu klinicznym z pacjentami z owrzodzeniami stopy cukrzycowej wykazano, że PBM przyspieszało gojenie ran i zwiększało ekspresję VEGF oraz HIF1 α , co korelowało z poprawą wskaźników neowaskularyzacji tkanek [19]. W innym pilotażowym badaniu, w którym PBM stosowano w połączeniu z rehabilitacją u pacjentów z owrzodzeniami stopy i chorobą tętnic obwodowych, zaobserwowano poprawę zdolności chodzenia oraz korelację między zwiększoną perfuzją skóry a zmniejszeniem powierzchni rany, co wskazuje na potencjalną poprawę ukrwienia kończyn dolnych [20].

4. Parametry terapii

W większości protokołów klinicznych stosuje się światło czerwone o długości fali około 630–670nm (RLRL) oraz bliską podczerwień w zakresie 800–850nm. Obie długości fali stymulują cytochrom c oksydazę i poprawiają funkcjonowanie mitochondrialne, przy czym światło bliskiej podczerwieni penetruje tkanki głębiej.

Moc i gęstość energii różnią się w protokołach. W przeglądach systematycznych stosowano lasery niskoenergetyczne o mocy od 10 do 100mW i gęstości energii w przedziale 2–6 J/cm² [4]. W pojedynczym zaślepionym badaniu randomizo-

wanym dawki wynosiły 4–5 J/cm² na punkt terapeutyczny, przy czasie ekspozycji 30–60 sekund na każdy punkt, co odpowiadało umiarkowanej intensywności stymulacji [21]. Podobne gęstości energii (około 4 J/cm²) stosowano w badaniu porównującym długości fali 630nm i 810nm, przy mocach 50–100mW i czasie ekspozycji 40–60 sekund na punkt [16].

Częstotliwość sesji i liczba zabiegów również były zmienne. Wg. Przeglądu w badaniach klinicznych zazwyczaj wykonywano 2–5 sesji tygodniowo przez 4–8 tygodni [4]. Pojedynczo zaślepione randomizowane badanie stosowało trzy sesje tygodniowo przez sześć tygodni, natomiast badanie porównujące długości fali pięć sesji tygodniowo przez cztery tygodnie [21,16]. W zależności od intensywności terapii, liczba sesji i częstotliwość wpływały na szybkość poprawy parametrów neurologicznych oraz subiektywnej oceny bólu.

Tabela 1. Parametry protokołów PBM w neuropatii cukrzycowej [opracowanie własne] [21,16,4]

Badanie	Długość fali	Moc	Gęstość energii	Czas ekspozycji	Liczba sesji / tydzień, liczba tygodni
Anju 2023 - RCT, DPN II typu	630-670nm / 810nm	50-100mW	4-5 J/cm ²	30-60 s/punkt	3, 6
Ebadi 2023 - RCT, DPN	630nm vs 810nm	50-100mW	4 J/cm ²	40-60 s/punkt	5, 4
Saleena Ummer 2023 - SR, DPN	630-850nm	10-100mW	2-6 J/cm ²	20-60 s/punkt	2-5, 4-8

5. Skuteczność kliniczna w randomizowanych badaniach kontrolnych

Dotychczasowe RCT oceniające skuteczność PBM, w tym RLRL, w neuropatii obwodowej cukrzycowej koncentrowały się przede wszystkim na zmianach prędkości przewodnictwa nerwowego oraz redukcji bólu neuropatycznego [20,18].

Systematyczny przegląd autorstwa Anju M, Saleena Ummer V, Maiya GA, Hande M, obejmujący osiem badań klinicznych, wykazał istotną redukcję bólu neuropatycznego oraz poprawę parametrów NCV po zastosowaniu LLLT, odpowiadającej współczesnej definicji PBM i obejmującej również zakres RLRL. Autorzy podkreślili jednak znaczną heterogeniczność protokołów terapeutycznych, obejmującą różnice w długości fali, dawce energii oraz liczbie sesji, co ogranicza możliwość jednoznacznego określenia optymalnych parametrów terapii [4].

W randomizowanym badaniu z pojedynczym zaślepieniem oceniającym wpływ PBM na markery neuronalne u pacjentów z cukrzycą typu 2 i DPN zaobserwowano istotne obniżenie stężenia NSE po zakończeniu terapii oraz korzystną modulację

poziomu CGRP, czemu towarzyszyła redukcja bólu neuropatycznego oraz poprawa funkcji czuciowych [21]. W badaniu tym stosowano zakres światła czerwonego, co kwalifikuje interwencję jako RLRL w obrębie szerszej kategorii PBM.

W RCT autorstwa Yamany AA, Sayed HM również stwierdzono istotną poprawę NCV oraz parametrów funkcji naczyniowej u pacjentów z DPN poddanych terapii obejmującej światło czerwone lub bliską podczerwień w porównaniu z grupą kontrolną. Autorzy odnotowali także zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz poprawę funkcji czuciowych, wskazując na jednoczesne oddziaływanie terapii na komponent nerwowy i mikrokrążeniowy [18].

Najnowsze RCT z 2025r., porównujące długości fali 630 nm i 810 nm, wykazało istotną poprawę NCV w obu grupach terapeutycznych, a redukcja bólu neuropatycznego była obserwowana niezależnie od zastosowanej długości fali. Jednocześnie długość fali 810 nm wykazywała tendencję do silniejszego wpływu na parametry przewodnictwa nerwowego, co autorzy wiązali z większą głębokością penetracji tkanek przez promieniowanie bliskiej podczerwieni [16].

6. Bezpieczeństwo i działania niepożądane

W literaturze naukowej PBM jest opisywana jako niefarmakologiczna, nieinwazyjna metoda o korzystnym profilu tolerancji, która oddziałuje na tkanki poprzez fotochemiczne reakcje komórkowe, a nie poprzez efekty termiczne ani nagrzewanie tkanek [22,29]. Mechanizm działania PBM opiera się na modulacji bioenergetyki mitochondrialnej i odpowiedzi zapalnej, a nie na destrukcji tkankowej, co dodatkowo ogranicza ryzyko działań niepożądanych typowych dla terapii termicznych [5,22]. W przeglądach klinicznych dotyczących zastosowania PBM oraz RLRL w neuropatii cukrzycowej terapia była generalnie dobrze tolerowana, a w raportach nie odnotowano poważnych działań niepożądanych, takich jak oparzenia czy trwałe reakcje skórne. Również brak jest doniesień o istotnym nadmiernym nagrzewaniu tkanek. W dostępnych RCV w DPN również nie zgłaszano poważnych działań niepożądanych związanych z terapią.

7. Zastosowanie RLRL w innych jednostkach chorobowych

RLRL znajduje również zastosowanie w leczeniu odleżyn niezwiązanych ze stopą cukrzycową. W badaniach klinicznych wykazano, że niskoenergetyczna terapia laserowa przyspiesza gojenie odleżyn poprzez stymulację mikrokrążenia, zwiększenie proliferacji fibroblastów oraz nasilenie syntezy kolagenu. Dodatkowo obserwuje się

redukcję stanu zapalnego oraz zmniejszenie ryzyka infekcji, co przekłada się na skrócenie czasu leczenia i poprawę jakości gojenia ran [28].

Dobrze udokumentowane jest zastosowanie RLRL w kontroli progresji krótkowzroczności u dzieci. W randomizowanych badaniach klinicznym wykazano, że powtarzalna ekspozycja na światło czerwone o długości fali 650 nm istotnie spowalniała wydłużanie osiowe gałki ocznej oraz progresję wady refrakcji w porównaniu z grupą kontrolną [23,24].

W zapobieganiu i leczeniu zapalenia błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów poddawanych chemio- i radioterapii stwierdzono, że zastosowanie RLRL (632–660 nm) istotnie zmniejsza nasilenie bólu, redukuje ciężkość zmian oraz skraca czas ich trwania. Potwierdzono również skuteczność niskoenergetycznej terapii laserowej w ograniczaniu częstości i ciężkości mucositis u chorych onkologicznych [26].

W badaniach nad chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych dowiedziono, że RLRL zmniejsza dolegliwości bólowe, poprawia funkcję stawu oraz obniża poziom markerów zapalnych. Skuteczność tej niskoenergetycznej terapii laserowej w łagodzeniu objawów osteoartrozy potwierdzono w badaniach klinicznych [25].

Poza tym RLRL wykorzystywane jest także w dermatologii m. in. w leczeniu trądziku oraz podczas zabiegów odmładzających, redukcji blizn, gdzie wykazuje działanie przeciwzapalne, moduluje aktywność gruczołów łojowych oraz poprawia strukturę kolagenu w skórze [27].

8. Wnioski i dalsze perspektywy

Pomimo obiecujących wyników, interpretacja skuteczności RLRL w neuropatii obwodowej cukrzycowej wymaga ostrożności ze względu na istotne ograniczenia metodologiczne analizowanych badań. Większość dostępnych RCV obejmowała stosunkowo małe grupy pacjentów (zazwyczaj 30–60 osób), co ogranicza moc statystyczną analiz oraz zwiększa ryzyko błędu II rodzaju. Istotnym problemem jest znaczna heterogeniczność parametrów terapii stosowanych w badaniach klinicznych [30]. Różnice obejmują długość fali, gęstość energii, moc urządzeń, czas ekspozycji na punkt oraz całkowitą liczbę sesji terapeutycznych. Okres obserwacji w większości badań był krótkoterminowy (4–8 tygodni), co nie pozwala ocenić trwałości efektu terapeutycznego na progresję neuropatii w dłuższej perspektywie. Ponadto część badań miała charakter pojedynczo zaślepiony, co może zwiększać ryzyko błędu obserwacyjnego i efektu placebo, szczególnie w odniesieniu do subiektywnej oceny bólu.

Dostępne RCV sugerują korzystny wpływ PBM na przewodnictwo nerwowe i redukcję bólu neuropatycznego, jednak niewielkie liczebności prób, heterogeniczność

protokołów terapeutycznych oraz krótkoterminowa obserwacja istotnie ograniczają siłę dowodów. Dalsze wieloośrodkowe, dobrze zaprojektowane badania z ujednoliconymi parametrami terapii i, w szczególności wyodrębniające zakres RLRL od innych form PBM i dłuższym okresem obserwacji są niezbędne do jednoznacznego określenia miejsca tej terapii w standardach leczenia neuropatii cukrzycowej.

9. Podsumowanie i dyskusja

Przewlekła neuropatia cukrzycowa stóp pozostaje jednym z najbardziej obciążających powikłań cukrzycy, istotnie pogarszając funkcjonowanie pacjentów oraz zwiększając ryzyko owrzodzeń i amputacji. RLRL wpisuje się w nurt nowoczesnych, nefarmakologicznych strategii terapeutycznych ukierunkowanych na modulację procesów patofizjologicznych leżących u podłoża uszkodzenia nerwów obwodowych. Zgromadzone dane wskazują, że oddziaływanie RLRL na poziomie komórkowym i tkankowym obejmujące regulację bioenergetyki mitochondrialnej, stresu oksydacyjnego, procesów zapalnych oraz mikrokrążenia może przekładać się na klinicznie obserwowaną poprawę funkcji czuciowych i zmniejszenie dolegliwości bólowych.

Choć terapia ta nie stanowi samodzielnej alternatywy dla standardowego leczenia, jej potencjał jako bezpiecznej i dobrze tolerowanej metody wspomagającej wydaje się istotny w kontekście kompleksowego, interdyscyplinarnego podejścia do pacjenta z zespołem stopy cukrzycowej. Aktualny stan wiedzy pozwala uznać RLRL za obiecujący element terapii wspierającej, którego dalsza optymalizacja i standaryzacja może w przyszłości przyczynić się do poprawy jakości życia chorych oraz ograniczenia następstw przewlekłej neuropatii cukrzycowej. Warto jednak zauważyć, że dotychczasowe badania nie są w pełni spójne pod względem stosowanych protokołów, co utrudnia bezpośrednie porównanie wyników i wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Dlatego kolejnym krokiem powinno być dopracowanie i ujednolicenie parametrów terapii oraz sprawdzenie jej skuteczności w dłuższej obserwacji pacjentów. Dopiero takie dane pozwolą na pełniejszą ocenę miejsca RLRL w standardach leczenia neuropatii cukrzycowej.

Referencje

- [1] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2023;402(10397):203–234.
- [2] PopBusui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136154.

- [3] Shivappa P, Basha S, Biswas S, Prabhu V, Prabhu SS, Pai AR, Mahato KK. From light to healing: photobiomodulation therapy in medical disciplines. *J Transl Med.* 2025;23:1430.
- [4] Anju M, Saleena Ummer V, Maiya AG, Hande M. Low level laser therapy for the patients with painful diabetic peripheral neuropathy - a systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(4):26672670.
- [5] Hamblin MR. Mechanisms and applications of the antiinflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys.* 2017;4(3):337361.
- [6] Rodrigues BT, Vangaveti VN, Urkude R, Biros E, Malabu UH. Prevalence and risk factors of lower limb amputations in patients with diabetic foot ulcers: a systematic review and metaanalysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2022;16(2):102397.
- [7] Zhu J, Hu Z, Luo Y, et al. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;14:1265372.
- [8] Niimi N, Yako H, Takaku S, Chung SK, Sango K. Aldose reductase and the polyol pathway in Schwann cells: old and new problems. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1031.
- [9] Luppi P, Drain P. Cpeptide antioxidant adaptive pathways in β cells and diabetes. *Journal of Internal Medicine.* 2017;281(1):724.
- [10] DalCim T, Poluceno GG, Lanznaster D, et al. Guanosine prevents oxidative damage and glutamate uptake impairment induced by oxygen/glucose deprivation in cortical astrocyte cultures: involvement of A1 and A2A adenosine receptors and PI3K, MEK, and PKC pathways. *Neurochemistry International.* 2013;63(3):463474.
- [11] Deng H, Li B, Shen Q, Zhang C, Kuang L, Chen R, Wang SY, Ma ZQ, Li G. Mechanisms of diabetic foot ulceration: a review. *Journal of Diabetes.* 2023;15(4):299314.
- [12] Vinik A, Flemmer M. Diabetes and macrovascular disease. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 2002;16(3):235245. doi:10.1016/S10568727(01)002124
- [13] Eftekharpour E, Fernyhough P. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction associated with peripheral neuropathy in type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Research.* 2020;2020:112.
- [14] Qin Y, Deng S. Inflammation, diabetic foot and related treatments. *Frontiers in Endocrinology.* 2021;12:678901.
- [15] Korada HY, Arora E, Maiya GA, Rao S, Hande M, Shetty S, et al. Effectiveness of photobiomodulation therapy on neuropathic pain, nerve conduction and plantar pressure distribution in diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Curr Diabetes Rev.* 2023;19(9):e290422204244.
- [16] Ebadi SA, Tabeie F, Tavakoli S, Khalili S. Effects of photobiomodulation with two wavelengths of 630 and 810 nm on diabetic neuropathy. *J Lasers Med Sci.* 2023;14:e22.

- [17] Fan X, Yan G, Cao J, Zhao Y, Wang Y, Wang X, et al. Effectiveness and safety of photobiomodulation therapy in diabetic peripheral neuropathy: protocol for systematic review and metaanalysis. *PLoS One*. 2024;19(8):e0308537.
- [18] Yamany AA, Sayed HM. Effect of low level laser therapy on neurovascular function of diabetic peripheral neuropathy. *J Adv Res*. 2012;3(1):2128.
- [19] Torkaman G, HoseiniSanati M, Hedayati M, Mofid M, Iranparvar Alamdari M. Effects of photobiomodulation therapy on the expression of hypoxic inducible factor, vascular endothelial growth factor, and its specific receptor: a randomized controlled trial in patients with diabetic foot ulcer. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2024;42(4):275284.
- [20] Chen SZ, Takahashi T, Lai HJ, Su HH, Cheng YJ. Therapeutic effects of photobiomodulation combined with exercise on patients with peripheral artery disease plus diabetic foot ulcer: a pilot and feasibility study. *Life (Basel)*. 2025;15(9):1391.
- [21] Anju M, Velladath SU, Maiya GA, Hande M. A singleblinded randomized controlled trial assessing the effect of photobiomodulation therapy on neuron specific biomarkers in type II diabetes mellitus patients with peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025;222:112087.
- [22] Dompe C, Moncrieff L, Matys J, GrzechLeśniak K, Kocherova I, Bryja A, et al. Photobiomodulation - underlying mechanism and clinical applications. *J Clin Med*. 2020;9(6):1724.
- [23] Jiang Y, Zhu Z, Tan X, et al. Effect of repeated lowlevel redlight therapy for myopia control in children: a multicenter randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 2022;129(5):509519.
- [24] Tian L, Cao K, Ma DL, et al. Sixmonth repeated irradiation of 650 nm lowlevel red light reduces the risk of myopia in children: a randomized controlled trial. *Int Ophthalmol*. 2023;43(10):35493558.
- [25] Alfredo PP, Bjordal JM, Dreyer SH, Meneses SR, et al. Efficacy of lowlevel laser therapy associated with exercises in knee osteoarthritis: a randomized doubleblind study. *Clin Rehabil*. 2012;26(6):523533.
- [26] Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CMM, et al. Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without lowlevel laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. *Oral Oncol*. 2017;71:1115.
- [27] Mineroff J, Maghfour J, Ozog DM, Lim HW, Kohli I, Jagdeo J. Photobiomodulation CME part II: clinical applications in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91(5):805815.
- [28] Taradaj J, Halski T, Kucharzewski M, Urbanek T. Effect of laser irradiation at different wavelengths on pressure ulcer healing: results from a clinical study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:760240.

- [29] de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2016;22(3):7000417.
- [30] Cotler HB, Chow RT, Hamblin MR, Carroll J. The use of low level laser therapy (LLLT) for musculoskeletal pain. *MOJ Orthop Rheumatol*. 2015;2(5):00068.

TERAPIA ŚWIATŁEM CZERWONYM O NISKIM NATĘŻENIU (RLRL) W KONTROLI PROGRESJI KRÓTKOWZROCZNOŚCI – MECHANIZMY BIOLOGICZNE, SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I ZNACZENIE TERAPEUTYCZNE

**Nikodem Gębka, Małgorzata Grzyb, Maja Iwańczyk,
Adam Jaroszuk, Paweł Hercog, Wiktoria Walotek**

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

Abstrakt: Celem rozdziału jest analiza terapii światłem czerwonym o małym natężeniu (ang. *Repeated Low-Level Red-Light, RLRL*) jako metody leczenia i kontroli progresji krótkowzroczności. Opracowanie koncentruje się na ocenie skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania oraz potencjalnych mechanizmów biologicznych indukowanych działaniem światła czerwonego o niskiej intensywności. Analizę zrealizowano poprzez przegląd aktualnej literatury naukowej pozyskanej z bazy danych PubMed. Rozdział obejmuje charakterystykę krótkowzroczności jako narastającego problemu zdrowia publicznego, biologiczne podstawy fotobiomodulacji siatkówki i parametry techniczne terapii RLRL. Szczególną uwagę poświęcono ocenie wpływu RLRL na progresję długości osiowej gałki ocznej oraz zmiany refrakcji, porównano także tę metodę z innymi strategiami kontroli krótkowzroczności. Przeprowadzona analiza wskazuje, że terapia RLRL może istotnie spowalniać progresję krótkowzroczności, zwłaszcza u dzieci, jednak dostępne dowody kliniczne są ograniczone czasem obserwacji oraz skoncentrowaniem badań w określonych populacjach. Podkreślono kontrowersje dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa i potencjalnych działań niepożądanych terapii RLRL. Wnioski rozdziału wskazują na obiecujący charakter RLRL jako metody wspomagającej kontrolę krótkowzroczności, przy jednoczesnej konieczności dalszych badań długoterminowych przed jej powszechnym zastosowaniem klinicznym.

Słowa kluczowe: krótkowzroczność, leczenie krótkowzroczności, RLRL, terapia światłem czerwonym o małym natężeniu

Abstract: The aim of this chapter is to analyze Repeated Low-Level Red-Light (RLRL) therapy as a treatment and control method for myopia progression. The study focuses on assessing the clinical efficacy, safety, and potential biological mechanisms underlying the effects of low-intensity red light. The analysis was conducted through a review of current scientific literature obtained from the PubMed database. The chapter covers the characteristics of myopia as a growing public health problem, the biological basis of retinal photobiomodulation, and the technical parameters of RLRL therapy. Particular attention was paid to assessing the effect of RLRL on axial length progression and refractive changes, as well as comparing this method with other myopia control strategies. The analysis indicates that RLRL therapy can significantly slow the progression of myopia, particularly in children, however, the available clinical evidence is limited by the duration of follow-up and the focus of studies on specific populations. Controversies regarding long-term safety and potential adverse effects were also highlighted. The chapter's conclusions point to the promising nature of RLRL as a method for supporting myopia control, but further long-term studies are necessary before its widespread clinical application.

Keywords: myopia, myopia treatment, RLRL, Repeated Low-Level Red-Light

1. Wprowadzenie

Krótkowzroczność (myopia) stanowi jeden z najistotniejszych problemów współczesnej okulistyki i zdrowia publicznego. W ostatnich dekadach obserwuje się dynamiczny wzrost jej częstości, szczególnie u dzieci i młodzieży zamieszkujących obszary o wysokim stopniu urbanizacji. Prognozy epidemiologiczne wskazują, że w najbliższych latach liczba osób dotkniętych krótkowzrocznością będzie nadal wzrastać [1]. Krótkowzroczność nie jest jedynie wadą refrakcji wymagającą korekcji optycznej, lecz schorzeniem o podłożu strukturalnym, w którym dochodzi do nadmiernego wydłużania osiowego gałki ocznej [2].

Postępujące wydłużanie osiowe stanowi ważny czynnik ryzyka rozwoju powikłań o charakterze degeneracyjnym. Wysoka krótkowzroczność zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia takich schorzeń jak odwarstwienie siatkówki, jaskra, makułopatia krótkowzroczna czy neowaskularyzacja podsiatkówkowa. Zmiany te mogą prowadzić do trwałego pogorszenia ostrości wzroku, a w skrajnych przypadkach do nieodwracalnej utraty widzenia [3]. W związku z powyższym współczesne podejście do krótkowzroczności koncentruje się nie tylko na korekcji wady refrakcji, lecz przede wszystkim na spowalnianiu jej progresji.

Dotychczasowe metody kontroli progresji krótkowzroczności obejmują interwencje farmakologiczne, optyczne oraz behawioralne. Do najczęściej stosowanych należą krople z atropiną w niskich stężeniach, ortokeratologia oraz specjalistyczne soczewki kontaktowe i okularowe. Interwencje te różnią się mechanizmem działania

i skutecznością. Choć stanowią istotny postęp w terapii, nie eliminują całkowicie problemu progresji osiowej, a niektóre wiążą się z działaniami niepożądanymi lub koniecznością długotrwałego stosowania [4].

W ostatnich latach rosnące zainteresowanie wzbudza terapia światłem czerwonym o niskim natężeniu (ang. *Repeated Low-Level Red-Light, RLRL*). Metoda ta polega na krótkotrwałej, powtarzanej ekspozycji oka na światło o długości fali około 650nm aplikowane w kontrolowanych warunkach za pomocą specjalistycznego urządzenia. RLRL opiera się na fotobiomodulacji, zgodnie z którą określone zakresy promieniowania świetlnego mogą wpływać na funkcjonowanie szlaków metabolicznych komórek poprzez oddziaływanie na mitochondria. Mechanizm działania RLRL w kontroli krótkowzroczności nie jest jeszcze dokładnie poznany, przypuszczalnie obejmuje wpływ na regulację wzrostu osiowego poprzez poprawę perfuzji naczyńkowej, modulację neuroprzekazników oraz oddziaływanie na sygnały wzrokowe związane z kontrolą emmetropizacji. Zwiększenie grubości i ukrwienia naczyńki również może stanowić istotny element hamujący nadmierne wydłużanie gałki ocznej [5, 6].

2. Wzrost osiowy gałki ocznej

Progresja krótkowzroczności jest procesem biologicznym polegającym na nadmiernym wydłużaniu osiowym gałki ocznej, które prowadzi do powstawania defektu refrakcyjnego. W prawidłowym rozwoju oka funkcjonuje mechanizm emmetropizacji – system sprzężenia zwrotnego umożliwiający dopasowanie długości osiowej do mocy optycznej rogówki i soczewki. Mechanizm ten opiera się na detekcji sygnałów wzrokowych przez siatkówkę oraz ich przekazywaniu do głębszych struktur oka, w szczególności naczyńki i twardówki [7].

W krótkowzroczności dochodzi do zaburzenia tej regulacji, czego skutkiem jest utrzymujące się stymulowanie wzrostu osiowego. Jednym z elementów tego procesu jest przebudowa twardówki, obejmująca zmniejszenie zawartości kolagenu, zmiany w aktywności metaloproteinaz macierzy (np. MMP-2) oraz osłabienie właściwości biomechanicznych ściany gałki ocznej. Zmniejszona sztywność twardówki sprzyja jej rozciąganiu pod wpływem ciśnienia wewnątrzgałkowego, co prowadzi do trwałego wydłużenia osiowego [8, 9].

2.1 Rola siatkówki

Siatkówka pełni funkcję nadrzędnego regulatora wzrostu gałki ocznej. Analiza jakości obrazu prowadzi do aktywacji lokalnych szlaków sygnałowych, które regulują ekspresję mediatorów biochemicznych przekazywanych dalej do naczyń i twardówki [10].

Jednym z najważniejszych neuroprzekaźników zaangażowanych w ten proces jest dopamina. Jej synteza i uwalnianie zależą od warunków oświetleniowych – intensywne światło stymuluje jej produkcję, podczas gdy warunki niskiego natężenia światła sprzyjają jej obniżeniu. Zwiększona aktywność dopaminergiczna jest wiązana z zahamowaniem procesów prowadzących do degradacji i przebudowy twardówki. W efekcie dochodzi do stabilizacji struktury macierzy zewnątrzkomórkowej, zmniejszenia podatności twardówki na rozciąganie oraz ograniczenia elongacji osiowej. Z drugiej strony obniżona aktywność dopaminy, obserwowana np. w warunkach niskiego oświetlenia, może sprzyjać nasileniu procesów remodelingu kolagenowego i tym samym progresji krótkowzroczności [11].

Kolejnym szlakiem sygnałowym przyczyniającym się do progresji krótkowzroczności jest szlak kwasu retinowego. Kwas retinowy, będący metabolitem witaminy A, działa jako regulator transkrypcyjny poprzez receptory jądrowe RAR i RXR. W warunkach ogniskowania promieni świetlnych za siatkówką dochodzi do wzrostu jego stężenia w siatkówce i naczyń, co prowadzi do zwiększonej ekspresji genów odpowiedzialnych za przebudowę twardówki. Kwas retinowy może stymulować ekspresję metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej oraz obniżać syntezę kolagenu, sprzyjając wydłużaniu osiowemu [12].

Oprócz dopaminy i kwasu retinowego istotną rolę odgrywają również transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β) jako jeden z głównych regulatorów stanu macierzy zewnątrzkomórkowej. Aktywacja TGF- β inicjuje kaskadę SMAD, która wpływa na ekspresję genów odpowiedzialnych m.in. za syntezę kolagenu. W progresji krótkowzroczności obserwuje się zmiany w ekspresji izoform TGF- β , co prowadzi do zaburzenia równowagi między syntezą a degradacją kolagenu [8].

2.2 Rola naczyń

Naczynia stanowią warstwę pośredniczącą między siatkówką a twardówką, a jej funkcja znacząco wpływa na regulację wzrostu osiowego. Wykazano, że jej grubość może ulegać odwracalnym zmianom w odpowiedzi na bodźce wzrokowe [13]. Pogorszenie jakości obrazu wiąże się ze zmniejszeniem grubości naczyń, czemu

towarzyszy przyspieszenie elongacji osiowej [14]. Naczyniówka odpowiada również za zaopatrzenie zewnętrznych warstw siatkówki w tlen i składniki odżywcze. Zmiany w jej perfuzji oraz mikrokrażeniu mogą wpływać na środowisko metaboliczne oka, co pośrednio oddziałuje na procesy wzrostowe w twardówce.

3. Fotobiomodulacja i światło czerwone

Fotobiomodulacja to zjawisko, w którym światło o określonej długości fali wywołuje efekty biologiczne w tkankach bez wywoływania uszkodzeń termicznych. W kontekście okulistyki szczególne zainteresowanie wzbudza światło czerwone o długości fali około 650nm, wykorzystywane w terapii RLRL jako potencjalna metoda kontroli progresji krótkowzroczności. Charakteryzuje się ono zdolnością penetracji tkanek oka przy jednoczesnym zachowaniu bezpieczeństwa przy odpowiednio niskim natężeniu. Parametry stosowane w terapii RLRL są tak dobrane, aby nie przekraczać progów fototoksyczności, a jednocześnie wywoływać efekt biologiczny [15].

Jednym z mechanizmów fotobiomodulacji jest wpływ światła czerwonego na mitochondria, w szczególności na oksydazę cytochromu c uczestniczącą w łańcuchu oddechowym. Absorpcja fotonów przez ten enzym może prowadzić do zwiększenia gradientu protonowego i tym samym zwiększenia produkcji adenozyntotryfosforanu (ATP), poprawy funkcjonowania łańcucha oddechowego oraz modulacji stresu oksydacyjnego.

W kontekście krótkowzroczności poprawa bioenergetyki komórek siatkówki może wpływać na regulację sygnałów kontrolujących wzrost osiowy oka. Zmiany metaboliczne mogą również oddziaływać na ekspresję czynników wzrostowych i mediatorów odpowiedzialnych za przebudowę tkanek oka. Istnieją przesłanki wskazujące, że ekspozycja na światło czerwone może pośrednio zwiększać aktywność dopaminergiczną w siatkówce, co prawdopodobnie prowadzi do zahamowania degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej twardówki. Fotobiomodulacja może również zwiększać produkcję tlenu azotu poprzez aktywację syntazy NO. Tlenek azotu działa wazodylatacyjnie, poprawiając perfuzję naczyniówki, co prowadzi do poprawy utlenowania tkanek, zwiększenia grubości naczyniówki i modyfikacji sygnałów przekazywanych do twardówki. Zmiany te mogą przeciwdziałać nadmiernemu wydłużaniu osiowemu. Poprawa ukrwienia naczyniówki może także wspierać metabolizm siatkówki i stabilizować procesy sygnalizacyjne związane z emmetropizacją [5, 16].

4. Parametry terapii RLRL

4.1 Urządzenia wykorzystywane w RLRL

Urządzenia stosowane w badaniach klinicznych są przeznaczone do użytku domowego i wykorzystują półprzewodnikowe źródła światła (diody LED lub lasery niskooenergetyczne) emitujące światło monochromatyczne o stabilnych właściwościach spektralnych. Konstrukcja aparatu zapewnia obuoczną ekspozycję w ustalonej odległości od oka, zwykle poprzez podpórki czołowe i podbródkowe lub system czujników, które wymuszają prawidłowe ustawienie twarzy i kontrolę dystansu. Pacjenci podczas sesji patrzą w punkt fiksacyjny umieszczony centralnie w urządzeniu, co zapewnia równomierną ekspozycję siatkówki centralnej.

Parametry emisji światła są ściśle standaryzowane, aby zapewnić efekt biologiczny przy zachowaniu bezpieczeństwa siatkówki. Ważne są długość fali (około 650nm), niska moc wyjściowa urządzenia (klasa 1 zgodnie z normą International Electrotechnical Commission, co oznacza poziom uważany za bezpieczny dla bezpośredniej ekspozycji oczu) oraz czas trwania pojedynczej sesji. Parametry te są kalibrowane fabrycznie i monitorowane w trakcie użytkowania, co zapewnia stabilność emisji w czasie, ponadto w aparatach działa system automatycznego wyłączenia po zakończeniu zaprogramowanego czasu [5, 6, 17].

4.2 Czas ekspozycji

Standardowy czas pojedynczej sesji terapeutycznej w większości badań wynosi 3 minuty. Ekspozycja jest krótkotrwała, lecz powtarzana – zwykle dwa razy dziennie, z zachowaniem co najmniej kilkugodzinnej przerwy między sesjami. Tak krótki czas naświetlania ma na celu wywołanie efektu fotobiomodulacyjnego bez indukowania przegrzewania tkanek lub kumulacji stresu oksydacyjnego. Najczęściej stosowany schemat terapeutyczny obejmuje dwie sesje dziennie przez 5-7 dni w tygodniu. Terapia prowadzona jest długoterminowo, zwykle przez okres 6-12 miesięcy [5, 15, 17].

4.3 Badana populacja

Charakterystyka dotychczasowej populacji objętej terapią RLRL jest stosunkowo jednorodna i obejmuje głównie dzieci w wieku szkolnym z progresywną krótkowzrocznością osiową. Większość badań klinicznych obejmowała dzieci w wieku od 6 do 16 lat, przy czym najczęściej analizowaną grupą były dzieci między

8. a 13. rokiem życia. Okres ten uznaje się za najbardziej dynamiczny pod względem progresji krótkowzroczności, co czyni go znaczącym dla interwencji terapeutycznej. Do badań kwalifikowano zazwyczaj pacjentów z krótkowzrocznością w zakresie od około $-0.50D$ do $-6.00D$ sferycznego ekwiwalentu refrakcji. W części badań uwzględniano także dzieci z wyższymi wartościami refrakcji. Wymagano stabilnego stanu ogólnego zdrowia oczu, braku patologii siatkówki, jaskry, chorób rogówki czy wcześniejszych zabiegów chirurgicznych. Często wykluczano dzieci stosujące jednocześnie inne metody kontroli progresji, takie jak atropina czy ortokeratologia, aby uniknąć efektu konfuzji [5, 6, 15, 17].

5. Skuteczność terapii RLRL

Ocena skuteczności terapii RLRL opiera się głównie na analizie randomizowanych badań klinicznych oraz prospektywnych badań interwencyjnych prowadzonych u dzieci z progresywną krótkowzrocznością. Najczęściej ocenianymi parametrami są: zmiana długości osiowej, zmiana sferycznego ekwiwalentu refrakcji, odsetek pacjentów wykazujących regresję lub stabilizację, zmiany grubości naczyniówki.

5.1 Wyniki badań terapii RLRL

Dane przedstawione w przeglądzie Zhang i wsp. wskazują na wyraźne ograniczenie zarówno progresji refrakcyjnej, jak i przyrostu długości osiowej gałki ocznej w porównaniu z grupami kontrolnymi stosującymi wyłącznie standardową korekcję optyczną. W badaniu klinicznym obejmującym dzieci z krótkowzrocznością obserwowanych przez 12 miesięcy średni przyrost długości osiowej w grupie poddanej terapii RLRL wyniósł 0.13mm , podczas gdy w grupie kontrolnej stosującej jedynie okulary jednoogniskowe odnotowano 0.38mm . Oznacza to redukcję przyrostu osiowego o około 0.25mm w ciągu roku, co odpowiada zmniejszeniu progresji o około 65% w porównaniu z kontrolą. Podobny kierunek zmian obserwowano w zakresie progresji refrakcji wyrażonej jako zmiana sferycznego ekwiwalentu refrakcji. W tym samym badaniu roczna zmiana refrakcji w grupie RLRL wynosiła średnio -0.20 dioptrii, natomiast w grupie kontrolnej -0.60 dioptrii. Wskazuje to na istotne zmniejszenie tempa pogłębiania się krótkowzroczności u pacjentów stosujących terapię światłem czerwonym. Autorzy zwracają również uwagę na odsetek pacjentów, u których obserwowano stabilizację parametrów anatomicznych oka. W części analizowanych badań ponad 50% dzieci poddanych terapii RLRL nie wykazywało istotnego przyrostu długości osiowej w okresie obserwacji, a w niektórych

przypadkach odnotowano nawet przejściowe skrócenie długości osiowej oka, które wiązano z krótkoterminowymi zmianami w obrębie naczyniówki [4].

W badaniu Liu i wsp. w trakcie 12 miesięcznej obserwacji wykazano istotne różnice w dynamice zmian długości osiowej pomiędzy grupą kontrolną a poddaną terapii RLRL. W grupie poddanej terapii RLRL długość osiowa oka ulegała zmniejszeniu po 3 miesiącach oraz po 6 miesiącach terapii. Po 12 miesiącach długość osiowa powróciła do wartości zbliżonych do wyjściowych, jednak nadal była istotnie bardziej stabilna niż w grupie kontrolnej, w której obserwowano typowy przyrost osiowy charakterystyczny dla progresji krótkowzroczności. Równolegle analizowano zmiany sferycznego ekwiwalentu refrakcji. W badaniu stwierdzono, że tempo pogłębiania się krótkowzroczności było istotnie mniejsze w grupie RLRL niż w grupie kontrolnej, co wskazuje na skuteczność terapii w hamowaniu progresji refrakcyjnej. Istotnym elementem badania była również analiza parametrów naczyniówki. W grupie stosującej terapię RLRL obserwowano zwiększenie grubości naczyniówki oraz poprawę parametrów krążenia naczyniówkowego, w tym wzrost wskaźników związanych z unaczynieniem oraz przepływem w naczyniówce. Zmiany te były statystycznie istotne i korelowały ze zmianami długości osiowej oka. Dodatkowo wykazano, że zmiany parametrów oka obserwowane po 3 miesiącach terapii były istotnie skorelowane z efektami uzyskiwanymi po 12 miesiącach, co sugeruje możliwość przewidywania długoterminowej skuteczności terapii na podstawie wczesnej odpowiedzi na leczenie [6].

W randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Xu i wsp. po 12 miesiącach średni przyrost długości osiowej w grupie stosującej terapię RLRL wyniósł 0.05mm, natomiast w grupie kontrolnej 0.35mm. Oznacza to zmniejszenie progresji osiowej o około 0.30mm w ciągu roku. Analizowano również zmianę sferycznego ekwiwalentu refrakcji – w grupie poddanej terapii RLRL średnia zmiana refrakcji po 12 miesiącach wyniosła -0.15 dioptrii, podczas gdy w grupie kontrolnej odnotowano progresję -0.53 dioptrii. Oznacza to redukcję progresji refrakcyjnej o około 0.38 dioptrii rocznie. W badaniu oceniono także odsetek uczestników, u których nie obserwowano progresji długości osiowej oka. Stabilizacja długości osiowej wystąpiła u około 60% uczestników w grupie RLRL, podczas gdy w grupie kontrolnej obserwowano ją jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów. U części dzieci poddanych terapii odnotowano także przejściowe skrócenie długości osiowej gałki ocznej w trakcie obserwacji [15].

W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Jiang i wsp. po 12 miesiącach obserwacji średni przyrost długości osiowej w grupie stosującej terapię RLRL wyniósł 0.13mm, podczas gdy w grupie kontrolnej

odnotowano przyrost 0.38mm. Różnica pomiędzy grupami wynosiła 0.25mm. Analizie poddano także zmiany sferycznego ekwiwalentu refrakcji – w grupie poddanej terapii RLRL średnia zmiana refrakcji po 12 miesiącach wyniosła -0.20 dioptrii, natomiast w grupie kontrolnej -0.79 dioptrii. Oznacza to redukcję progresji krótkowzroczności o około 0.59 dioptrii w skali roku. Brak przyrostu długości osiowej lub jej zmniejszenie stwierdzono u około 26% dzieci w grupie RLRL, podczas gdy w grupie kontrolnej zjawisko to nie występowało. Dodatkowo wykazano, że 17% uczestników w grupie RLRL wykazywało skrócenie długości osiowej gałki ocznej w trakcie obserwacji. Zjawiska tego nie obserwowano w grupie kontrolnej [17].

6. Bezpieczeństwo terapii RLRL

Ocena bezpieczeństwa terapii RLRL koncentruje się przede wszystkim na potencjalnym wpływie tej metody na struktury siatkówki. W trakcie obserwacji nie stwierdzono istotnych zmian strukturalnych w obrębie siatkówki ani klinicznych oznak uszkodzenia fotoreceptorów, co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa terapii w badanej populacji [4, 17]. Dodatkowo w analizie mechanizmów działania terapii wskazano, że energia światła wykorzystywana w RLRL jest znacznie niższa niż poziomy uznawane za potencjalnie fototoksyczne dla struktur siatkówki, co ogranicza ryzyko uszkodzeń komórkowych w obrębie fotoreceptorów i nabłonka barwnikowego [16].

Jako jedno z narzędzi w ocenie bezpieczeństwa terapii RLRL zastosowano obrazowanie optyczną koherentną tomografią (ang. *Optical Coherence Tomography*, OCT), które umożliwia monitorowanie zmian strukturalnych w siatkówce i naczyniówce. W badaniach Liu i wsp. wykazano, że stosowanie terapii prowadziło do zwiększenia grubości naczyniówki oraz poprawy parametrów związanych z krążeniem naczyniówkowym, przy czym nie obserwowano patologicznych zmian w warstwach siatkówki w badaniach OCT [5, 6].

W analizowanych badaniach klinicznych działania niepożądane związane z terapią RLRL były stosunkowo rzadkie i miały łagodny charakter. Zgłaszane objawy miały charakter przejściowy i obejmowały głównie uczucie zmęczenia oczu, krótkotrwałe zaburzenia adaptacji do światła, krótkotrwałe oślepienie światłem lub dyskomfort podczas ekspozycji. Objawy ustępowały samoistnie i nie prowadziły do przerwania terapii u większości uczestników badań [5, 15, 18, 19].

Podsumowując dostępne dane, terapia RLRL charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a ryzyko fototoksyczności przy stosowaniu zalecanych parametrów ekspozycji jest oceniane jako niskie.

6.1 Porównanie terapii RLRL z innymi metodami kontroli krótkowzroczności

Atropina w niskich stężeniach jest jedną z najlepiej udokumentowanych metod farmakologicznej kontroli progresji krótkowzroczności. Wskazano, że atropina w stężeniach 0.01-0.05% prowadzi do istotnego zmniejszenia progresji krótkowzroczności, jednak jej skuteczność zależy od zastosowanego stężenia – w przypadku stężenia 0.05% redukcja progresji refrakcyjnej wynosi około 0.5–0.7D rocznie, natomiast przy stężeniu 0.01% efekt terapeutyczny jest wyraźnie słabszy. Dostępne dane wskazują, że skuteczność terapii RLRL w zakresie ograniczania wzrostu osiowego oka jest porównywalna z efektami uzyskiwanymi w przypadku farmakoterapii atropiną w wyższych stężeniach, przy jednoczesnym braku typowych działań niepożądanych związanych z leczeniem farmakologicznym, takich jak światłowstręt czy zaburzenia akomodacji [4, 5, 20].

Ortokeratologia polega na stosowaniu specjalnych soczewek kontaktowych noszonych w czasie snu, które powodują czasową zmianę kształtu rogówki i prowadzą do wytworzenia obwodowego krótkowzrocznego rozogniskowania na siatkówce. Zgodnie z analizą przedstawioną w przeglądzie strategii kontroli krótkowzroczności ortokeratologia pozwala na zmniejszenie przyrostu długości osiowej oka o około 40-50% w porównaniu z tradycyjną korekcją okularową [4]. Dla porównania w badaniach dotyczących terapii RLRL redukcja progresji osiowej wynosiła od 0.25mm do około 0.30mm rocznie, co odpowiada redukcji progresji przekraczającej 60-80% w porównaniu z grupami kontrolnymi [17]. Dane te sugerują, że terapia RLRL może wykazywać skuteczność co najmniej porównywalną, a w niektórych analizach nawet większą niż ortokeratologia [21]. Jednocześnie należy podkreślić, że ortokeratologia wiąże się z ryzykiem powikłań związanych z noszeniem soczewek kontaktowych, takich jak infekcyjne zapalenie rogówki, podczas gdy terapia RLRL jest metodą nieinwazyjną [5].

6.2 Ograniczenia metodologiczne badań

Mimo rosnącej liczby badań oceniających skuteczność terapii RLRL w kontroli krótkowzroczności, dostępna literatura wskazuje na szereg ograniczeń metodologicznych, które utrudniają jednoznaczną ocenę jej długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa.

Jednym z najczęściej wskazywanych ograniczeń jest stosunkowo krótki czas obserwacji w większości badań klinicznych. Okres obserwacji wynosi zazwyczaj 12-24 miesiące. Choć wyniki wskazują na wysoką skuteczność terapii, taki okres jest niewystarczający do oceny trwałości efektu terapeutycznego.

Kolejnym ograniczeniem jest geograficzna koncentracja badań. Zdecydowana większość badań klinicznych dotyczących RLRL została przeprowadzona w populacjach azjatyckich, głównie w Chinach [6, 15, 17]. Ograniczona reprezentacja populacji europejskich i północnoamerykańskich utrudnia bezpośrednie uogólnienie wyników na inne populacje.

Istotnym problemem metodologicznym jest także zróżnicowanie protokołów terapeutycznych stosowanych w poszczególnych badaniach. W większości badań terapia RLRL polegała na dwóch sesjach dziennie trwających około 3 minut każda, jednak różnice mogą dotyczyć parametrów urządzeń, długości fali czy czasu trwania obserwacji [5]. Utrudniają one bezpośrednie porównanie wyników poszczególnych badań oraz opracowanie jednolitych zaleceń klinicznych.

Kolejnym czynnikiem jest zależność wyników od przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Terapia RLRL wymaga regularnego wykonywania dwóch sesji dziennie, co w przypadku badań klinicznych jest często monitorowane za pomocą systemów elektronicznych wbudowanych w urządzenia. Jednak w praktyce klinicznej poziom przestrzegania zaleceń może być niższy, co potencjalnie ogranicza skuteczność terapii.

W części badań zwraca się także uwagę na możliwość selekcji uczestników badań. W niektórych badaniach uczestnikami były dzieci o określonym zakresie wady refrakcji lub wieku [15, 17], co może ograniczać możliwość przeniesienia wyników na populację ogólną pacjentów z krótkowzrocznością.

6.3 Potrzeba dalszych badań

Jednym z najważniejszych kierunków dalszych badań nad terapią RLRL jest ocena jej długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa. Dotychczasowe badania wykazały znaczące ograniczenie progresji krótkowzroczności w okresie jednego roku terapii. Jednak nie jest w pełni jasne, czy efekt ten utrzymuje się w okresie kilku lat terapii. Kolejną kwestią jest ocena trwałości efektu po zakończeniu terapii [22]. W przypadku niektórych metod kontroli krótkowzroczności obserwowano zjawisko tzw. efektu z odbicia (ang. *rebound effect*), polegające na przyspieszeniu progresji krótkowzroczności po zakończeniu leczenia. W przypadku terapii RLRL dostępne dane dotyczące tego zjawiska są nadal ograniczone [5, 23, 24].

Istotnym kierunkiem dalszych badań jest także dokładniejsze poznanie mechanizmów biologicznych działania terapii RLRL. W badaniach eksperymentalnych sugeruje się, że terapia światłem czerwonym może wpływać na metabolizm mitochondriów, regulację przepływu krwi w naczyniówce oraz procesy remodelowania tkanek oka [16]. Mechanizmy te wymagają jednak dalszego potwierdzenia w badaniach

eksperymentalnych i klinicznych. W przyszłości szczególnie istotne będzie również przeprowadzenie wieloośrodkowych badań obejmujących populacje z różnych regionów świata, co pozwoli na ocenę skuteczności terapii RLRL w różnych grupach etnicznych oraz środowiskowych [25].

Terapia RLRL pozostaje stosunkowo nową metodą kontroli krótkowzroczności. Konieczne są dalsze badania o dłuższym czasie obserwacji, obejmujące większe i bardziej zróżnicowane populacje pacjentów, aby w pełni ocenić jej skuteczność, bezpieczeństwo oraz miejsce wśród innych metod kontroli progresji krótkowzroczności.

7. Podsumowanie

Analiza dostępnych badań klinicznych i przeglądów literatury wskazuje, że terapia RLRL stanowi jedną z najbardziej obiecujących metod kontroli progresji krótkowzroczności u dzieci i młodzieży. Wyniki wieloośrodkowych badań wykazały znaczące ograniczenie przyrostu długości osiowej gałki ocznej w porównaniu z grupami kontrolnymi. Najsilniejsze dowody pochodzą z randomizowanych badań klinicznych, które wykazały istotne zmniejszenie przyrostu długości osiowej gałki ocznej. Inne badania potwierdziły stabilizację parametrów osiowych oraz korzystne zmiany w grubości i perfuzji naczyńówki przy jednoczesnym braku wykazania trwałych uszkodzeń strukturalnych siatkówki. Przeglądy literatury i dokonane analizy wskazują, że efekt terapeutyczny może wynikać z fotobiomodulacyjnego wpływu na mitochondria, regulacji sygnalizacji siatkówkowo-naczyniówkowej oraz modyfikacji procesów przebudowy twardówki. Terapię RLRL w badaniach klinicznych oceniano na bezpieczną, a działania niepożądane miały charakter łagodny i przejściowy. Nie wykazano trwałych uszkodzeń strukturalnych siatkówki przy stosowaniu protokołów zgodnych z badaniami klinicznymi. Pomimo obiecujących wyników konieczne są badania długoterminowe w celu oceny trwałości efektu oraz ryzyka ewentualnego efektu rebound. Niezbędne jest również rozszerzenie badań na populacje poza Chinami oraz doprecyzowanie optymalnych parametrów terapii i potencjalnych schematów terapii łączonej.

Referencje

- [1] Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1036-1042. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.006
- [2] Flitcroft DI, He M, Jonas JB, et al. IMI - Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(3):M20-M30. doi:10.1167/iovs.18-25957

- [3] Haarman AEG, Enthoven CA, Tideman JWL, Tedja MS, Verhoeven VJM, Klaver CCW. The Complications of Myopia: A Review and Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(4):49. doi:10.1167/iovs.61.4.49
- [4] Zhang XJ, Zaabaar E, French AN, et al. Advances in myopia control strategies for children. *Br J Ophthalmol.* 2025;109(2):165-176. Published 2025 Jan 28. doi:10.1136/bjo-2023-323887
- [5] Zhu Q, Cao X, Zhang Y, et al. Repeated Low-Level Red-Light Therapy for Controlling Onset and Progression of Myopia-a Review. *Int J Med Sci.* 2023;20(10):1363-1376. Published 2023 Sep 4. doi:10.7150/ijms.85746
- [6] Liu Y, Zhu M, Yan X, Li M, Xiang Y. The Effect of Repeated Low-Level Red-Light Therapy on Myopia Control and Choroid. *Transl Vis Sci Technol.* 2024;13(10):29. doi:10.1167/tvst.13.10.29
- [7] Schaeffel F, Swiatczak B. Mechanisms of emmetropization and what might go wrong in myopia. *Vision Res.* 2024;220:108402. doi:10.1016/j.visres.2024.108402
- [8] Yu Q, Zhou JB. Scleral remodeling in myopia development. *Int J Ophthalmol.* 2022;15(3):510-514. Published 2022 Mar 18. doi:10.18240/ijo.2022.03.21
- [9] Yin X, Ge J. The Role of Scleral Changes in the Progression of Myopia: A Review and Future Directions. *Clin Ophthalmol.* 2025;19:1699-1707. Published 2025 May 23. doi:10.2147/OPTH.S523283
- [10] Brown DM, Mazade R, Clarkson-Townsend D, Hogan K, Datta Roy PM, Pardue MT. Candidate pathways for retina to scleral signaling in refractive eye growth. *Exp Eye Res.* 2022;219:109071. doi:10.1016/j.exer.2022.109071
- [11] Zhou X, Pardue MT, Iuvone PM, Qu J. Dopamine signaling and myopia development: What are the key challenges. *Prog Retin Eye Res.* 2017;61:60-71. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.06.003
- [12] Brown DM, Yu J, Kumar P, et al. Exogenous All-Trans Retinoic Acid Induces Myopia and Alters Scleral Biomechanics in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023;64(5):22. doi:10.1167/iovs.64.5.22
- [13] Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(2):144-168. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.12.002
- [14] Midorikawa M, Mori K, Torii H, et al. Choroidal thinning in myopia is associated with axial elongation and severity of myopic maculopathy. *Sci Rep.* 2024;14(1):17600. Published 2024 Jul 30. doi:10.1038/s41598-024-68314-w
- [15] Xu Y, Cui L, Kong M, et al. Repeated Low-Level Red Light Therapy for Myopia Control in High Myopia Children and Adolescents: A Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2024;131(11):1314-1323. doi:10.1016/j.ophtha.2024.05.023
- [16] Chen YJ, Jeon IC, Cho SS, Park DH. RLRL Therapeutic Feasibility and Potential Mechanism on Myopia. *Int J Mol Sci.* 2025;27(1):428. Published 2025 Dec 31. doi:10.3390/ijms27010428

- [17] Jiang Y, Zhu Z, Tan X, et al. Effect of Repeated Low-Level Red-Light Therapy for Myopia Control in Children: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology*. 2022;129(5):509-519. doi:10.1016/j.ophtha.2021.11.023
- [18] Chen Y, Xiong R, Yang S, et al. Safety of repeated low-level red-light therapy for myopia: A systematic review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2024;13(6):100124. doi:10.1016/j.apjo.2024.100124
- [19] Deng B, Zhou M, Kong X, Luo L, Lv H. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the effectiveness and safety of the repeated low-level red light therapy in slowing the progression of myopia in children and adolescents. *Indian J Ophthalmol*. 2024;72(Suppl 2):S203-S210. doi:10.4103/IJO.IJO_1037_23
- [20] Zhang M, Shi Y, Wang Y, et al. A comparison of repeated low-level red light and low-dose atropine for myopia control: A two-year retrospective study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2025;55:104754. doi:10.1016/j.pdpdt.2025.104754
- [21] Elham A, Meng X. Axial Length Control Using Repeated Low-Level Red Light Combined with Orthokeratology Compared with Orthokeratology Alone in Rapidly Progressing Myopic Children. *Clin Ophthalmol*. 2026;20:571867. Published 2026 Jan 13. doi:10.2147/OPTH.S571867
- [22] Liu D, Yu T, Ma G, Wang J. Efficacy of repeated low-level red-light therapy for myopia management in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2026;26(1):139. Published 2026 Feb 12. doi:10.1186/s12886-026-04645-8
- [23] Zhou K, Ma X, Shen D, Zhao J, Sun X, Wei W. Early changes in ocular biometry predict long-term treatment outcomes following repeated low-level red-light therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2026;58:105414. doi:10.1016/j.pdpdt.2026.105414
- [24] Xiong R, Zhu Z, Jiang Y, et al. Sustained and rebound effect of repeated low-level red-light therapy on myopia control: A 2-year post-trial follow-up study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(9):1013-1024. doi:10.1111/ceo.14149
- [25] Sobol M, Pniewski J. Efficacy of Repeated Low-Level Red Light (RLRL) Therapy in Managing Childhood Myopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2024;14(1):83. Published 2024 Dec 27. doi:10.3390/jcm14010083

ROLA STATYN W PREWENCJI CHORÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH U PACJENTÓW W PODESZŁYM WIEKU - PERSONALIZACJA LECZENIA I NOWE KIERUNKI TERAPII

Emilia Michalik¹, Armin Pietruczuk²

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

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

Abstrakt: Celem niniejszej pracy jest wszechstronna analiza zasadności, bezpieczeństwa oraz optymalizacji stosowania statyn u pacjentów w podeszłym wieku. Cel ten osiągnięto poprzez przegląd i syntezę aktualnej literatury medycznej, w tym najnowszych wytycznych kardiologicznych, wyników metaanaliz oraz badań nad farmakokinetyką leków u seniorów. Zakres tematyczny opracowania obejmuje mechanizm działania statyn, ich pleiotropowe właściwości ochronne oraz specyfikę farmakoterapii geriatrycznej. W tekście uwzględniono wpływ procesu starzenia się organizmu, wielochorobowość, sarkopenię i zjawisko polipragmazji. Szczegółowo omówiono również wskazania do profilaktyki pierwotnej i wtórnej oraz kluczowe działania niepożądane takie jak objawy mięśniowe (SAMS) i ryzyko rozwoju cukrzycy postatynowej. Z przeprowadzonej analizy wynika, że korzyści sercowo-naczyniowe ze stosowania statyn u osób starszych znacząco przewyższają potencjalne zagrożenia, pod warunkiem odpowiedniego doboru preparatu. Wiek metrykalny przestał być barierą dla leczenia a obecnie decyduje wiek biologiczny i stan funkcjonalny. Głównym wnioskiem wypływającym z opracowania jest konieczność szczególnej personalizacji leczenia i stosowania zasady „start low, go slow” w celu uniknięcia powikłań. Podejmowanie decyzji terapeutycznych powinno integrować cele kardiologiczne z utrzymaniem wysokiej jakości życia pacjenta.

Słowa kluczowe: dyslipidemia, polipragmazja, profilaktyka sercowo-naczyniowa, statyny, wiek podeszły,

Abstract: The objective of this study is a comprehensive analysis of the rationale, safety, and optimization of statin therapy in elderly patients. This goal was achieved through a systematic review and synthesis of current medical literature, including the latest cardiological guidelines, meta-analyses, and pharmacological studies on drug pharmacokinetics in the geriatric population. The thematic scope of the study encompasses the mechanism of action of statins, their pleiotropic protective properties, and the specificities of geriatric pharmacotherapy. The text accounts for the impact of the aging process, multimorbidity, sarcopenia, and the phenomenon of polypharmacy. Furthermore, indications for primary and secondary prevention are discussed in detail, alongside key adverse effects, such as statin-associated muscle symptoms (SAMS) and the risk of new-onset diabetes mellitus. The conducted analysis indicates that the cardiovascular benefits of statin use in older adults significantly outweigh potential risks, provided that the appropriate pharmacological agent is selected. Chronological age is no longer a barrier to treatment; instead, biological age and functional status are the primary determinants of clinical decision-making. The main conclusion derived from this study is the necessity for profound personalization of treatment and the adherence to the „start low, go slow” principle to minimize complications. Therapeutic decisions should integrate cardiovascular clinical goals with the preservation of the patient’s functional independence and overall quality of life.

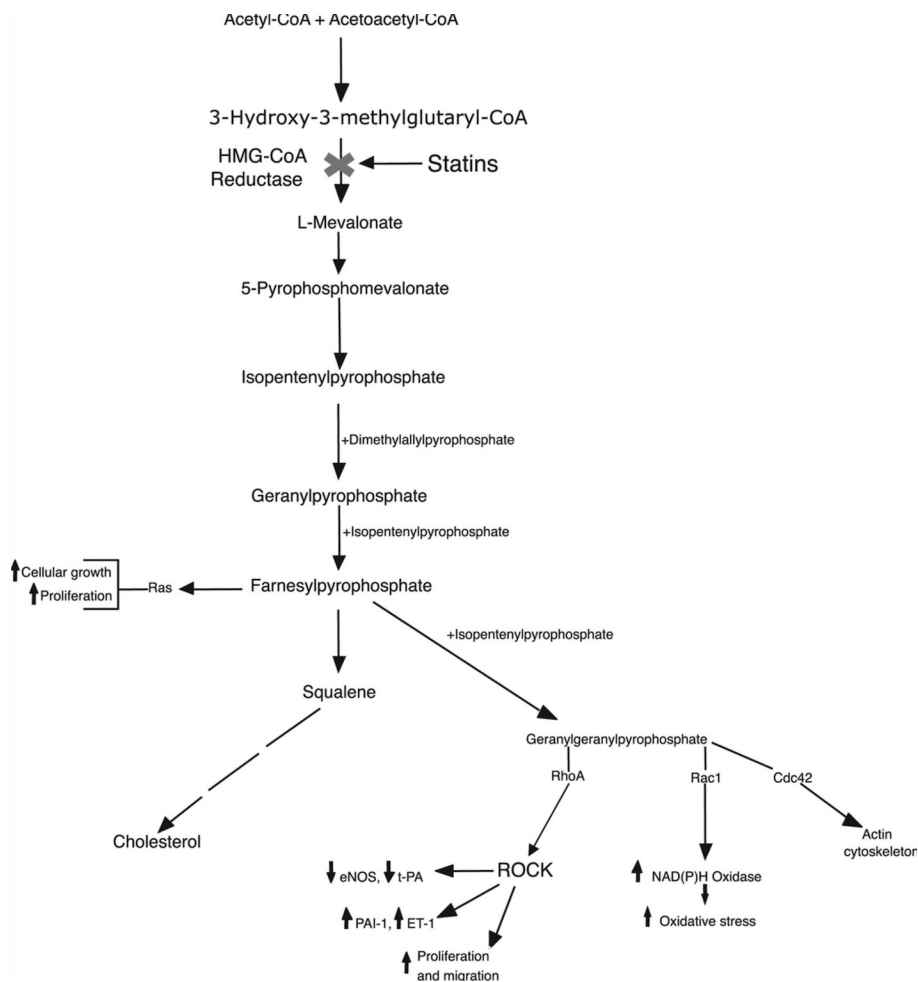
Keywords: cardiovascular prevention, dyslipidemia, elderly, polypharmacy, statins

1. Wstęp

1.1. Definicja statyn i ich wprowadzenie do medycyny

Miażdżycowa choroba układu krążenia (*ang. Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD*) należy do głównych przyczyn chorobowości i umieralności w krajach wysoko rozwiniętych. Jednym z głównych, modyfikowalnych czynników ryzyka wystąpienia ASCVD jest wysokie stężenie we krwi lipoprotein zawierających cząsteczkę apo-B, głównie lipoprotein o niskiej gęstości. Cholesterol zawarty w LDL bierze udział w tworzeniu się blaszki miażdżycowej [1]. W organizmie człowieka cholesterol syntetyzowany jest w hepatocytach z acetylo-CoA w kaskadzie reakcji biochemicznych w wątrobie, której kluczowym enzymem regulacyjnym jest reduktaza HMG-CoA. Zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu wywołuje wzrost ekspresji receptora LDL na powierzchni komórek wątroby, co zwiększa wychwyt LDL z krwi i powoduje zmniejszenie stężenia frakcji LDL-C oraz innych lipoprotein zawierających apolipoproteinę B (apo-B). Kompetycyjnymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA są statyny, leki będące podstawą leczenia dyslipidemii i prewencji ASCVD [2]. Pierwszym wyizolowanym związkiem wykazującym efekt obniżenia cholesterolu była mevastatyna, uzyskana przez zespół pod kierownictwem

Akira Endo w 1973 roku z grzyba gatunku *Penicillium citrinum*. Od tamtej pory nastąpił dynamiczny rozwój statyn, a badania nad ich rozwojem dalej trwają [3].



Rycina 1. Szlak mewalonowy [4]

1.2. Wskazania ogólne u pacjentów w podeszłym wieku do stosowania statyn w profilaktyce pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych

Współczesne wytyczne kładą nacisk na personalizację leczenia statynami u seniorów, odchodząc od sztywnych progów wiekowych na rzecz oceny ryzyka biologicznego i funkcjonalnego.

W profilaktyce wtórnej wiek nie stanowi bariery dla agresywnego leczenia. U wszystkich pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu krążenia (*ang. Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD*), w tym po zawałach i udarach, zaleca się stosowanie statyn o wysokiej intensywności [5]. Dąży się do redukcji LDL-C o $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej i osiągnięcia poziomu < 55 mg/dL (1,4 mmol/L). W grupie ekstremalnego ryzyka (nawracające zdarzenia w ciągu 2 lat) dopuszcza się cel < 40 mg/dL (1,0 mmol/L). Statyny o wysokiej intensywności są zalecane u wszystkich pacjentów z rozpoznaną ASCVD, w tym po ostrych zespołach wieńcowych (OZW), udarach niedokrwienych czy rewaskularyzacji. Najnowsze rekomendacje AHA/ACC (*American Heart Association/American College of Cardiology*) 2025 odradzają zmniejszanie dawki (*downtitration*) nawet przy bardzo niskich stężeniach cholesterolu, gdyż korelują one z najniższym ryzykiem kolejnych incydentów [6]. W przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego zaleca się wczesne dołączenie ezetimibu lub inhibitorów PCSK9 (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9*), co skraca czas potrzebny do jego uzyskania.

Decyzje w prewencji pierwotnej opierają się na zaktualizowanych algorytmach: SCORE2-OP (*ang. Systematic Coronary Risk Estimation 2 - Older Persons*) (dla wieku 70–89 lat) oraz PREVENT-CVD (*ang. Predicting risk of cardiovascular disease EVENTS*) (30–79 lat). Pacjenci w wieku 70–75 lat: statynoterapia posiada zalecenie klasy I u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [7]. Metaanalizy wskazują, że każda redukcja LDL-C o 1 mmol/L przekłada się w tej grupie na 19% spadek ryzyka poważnych zdarzeń naczyniowych. Pacjenci w wieku > 75 lat: rozpoczęcie terapii u osób bez objawów klinicznych ma charakter zindywidualizowany (klasa IIb) i wymaga uwzględnienia przewidywanej długości życia oraz chorób współistniejących [8]. Dane obserwacyjne z lat 2024–2025 potwierdzają jednak redukcję śmiertelności całkowitej o 30% u osób ≥ 75 lat oraz o 15% u osób powyżej 85. roku życia [9,10]. Jeżeli spojrzeć na szczególne przypadki, statyny są obecnie silnie zalecane w prewencji pierwotnej u pacjentów z HIV (*ang. Human Immunodeficiency Virus*) powyżej 40. roku życia (niezależnie od poziomu LDL-C) oraz u chorych onkologicznych obciążonych wysokim ryzykiem kardiotoksyczności po chemioterapii (klasa IIa).

Dodatkowo warto zaznaczyć, iż decyzje terapeutyczne ze względu na specyficzną grupę pacjentów starszych powinny być wspierane przez Skalę Kruchości Klinicznej (*ang. Clinical Frailty Scale, CFS*). U pacjentów sprawnych (CFS 1–5) zaleca się standardowe leczenie, natomiast u osób z zaawansowaną kruchością (CFS > 6) priorytetem staje się jakość życia i unikanie polipragmazji. Przełomowe metaanalizy (obejmujące ponad 7 mln pacjentów) obalają mit o wywoływaniu demencji przez

statyny, wykazując ich efekt neuroprotektoryjny. Stosowanie statyn wiąże się ze spadkiem ryzyka demencji o ok. 14% (HR:0,86) oraz choroby Alzheimera o 18–29% [11]. Ostateczne rozstrzygnięcia w prewencji pierwotnej u najstarszych seniorów przyniosą wyniki trwających badań STAREE i PREVENTABLE, spodziewane na przełomie 2025 i 2026 roku [12,13].

Clinical Frailty Scale (CFS) Ocena zaawansowania zespołu kruchości			
	1	Bardzo dobra kondycja	Osoby aktywne, energiczne, zmotywowane. Regularnie ćwiczą i należą do najbardziej wysportowanych w swoim przedziale wiekowym.
	2	Dobra kondycja	Osoby, które nie mają aktywnych objawów choroby, ale są mniej sprawne od osób z kategorią 1. Często ćwiczą lub okresowo wykazują się bardzo dużą aktywnością.
	3	Umiarkowanie dobra kondycja	Osoby z dobrze kontrolowanymi chorobami, u których objawy występują co najwyżej okresowo. Nie podejmują regularnej aktywności fizycznej (poza chodzeniem).
	4	Bardzo łagodna kruchość	Osoby, których pełna niezależność w codziennym funkcjonowaniu staje się ograniczona przez objawy choroby. Choć nadal radzą sobie bez pomocy innych, często zgłaszają „spowolnienie” lub ciągłe zmęczenie.
	5	Łagodna kruchość	Osoby wykazujące widoczne spowolnienie, które potrzebują pomocy z wykonywaniem bardziej zaawansowanych czynności, takich jak płacenie rachunków, transport, ciężkie prace domowe. Łagodna kruchość zwykle powoduje stopniowe ograniczenie zdolności do samodzielnych zakupów i wychodzenia z domu, przygotowywania posiłków, zażywania leków i wykonywania lekkich prac domowych.
	6	Umiarkowana kruchość	Osoby wymagające pomocy w utrzymaniu domu i wykonywaniu wszelkich aktywności poza domem. Często mają problemy z samodzielnym wchodzeniem po schodach czy myciem i mogą wymagać niewielkiej pomocy lub obecności osób trzecich przy ubieraniu.
	7	Zaawansowana kruchość	Osoby całkowicie zależne od pomocy innych z powodu jakiegokolwiek niedomogi fizycznej lub poznawczej. Ich stan kliniczny wydaje się stabilny (małe ryzyko zgonu w ciągu najbliższych 6 miesięcy).
	8	Ciężka kruchość	Osoby całkowicie zależne od pomocy innych, zbliżające się do końca życia. Zwykle nie wracają do zdrowia w przypadku pojawienia się nawet najdrobniejszych schorzeń.
	9	Terminalna choroba	Osoby u schyłku życia. Dotyczy osób z przewidywaną długością życia poniżej 6 miesięcy, które poza tym nie wykazują innych objawów kruchości (wielu pacjentów z terminalną chorobą jest zdolna do wysiłku do ostatnich dni życia).

Opracowanie na podstawie Clinical Frailty Scale © 2005–2020 Rockwood.
Version 2.0 (EN).

 intensywna.pl

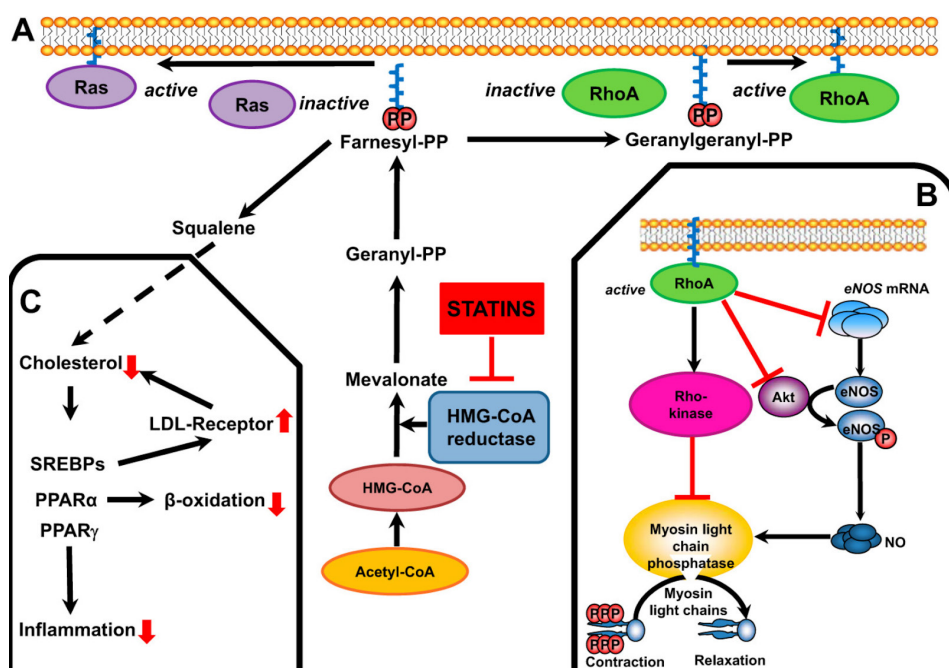
Rycina 2 Ocena zaawansowania zespołu kruchości [61]

1.3. Działania plejotropowe – mechanizm i znaczenie kliniczne

Działania plejotropowe statyn obejmują szereg efektów sercowo-naczyniowych niezależnych od obniżania poziomu lipidów, które wynikają przede wszystkim z hamowania syntezy izoprenoidów takich jak pirofosforan geranylogeranylu (*ang. Geranylgeranyl pyrophosphate, GGPP*) w szlaku mewalonowym. Proces ten blokuje post-translacyjną modyfikację małych białek wiążących GTP – *Guanosine triphosphate* (m.in. Rho, Ras oraz Rac), co prowadzi do modulacji kluczowych szlaków sygnałowych w komórkach śródbłónka, makrofagach i komórkach mięśni gładkich naczyń [14].

Statyny zwiększają biodostępność tlenu azotu (NO) poprzez regulację syntazy tlenu azotu (*ang. endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS*) oraz wydłużenie czasu półtrwania jej mRNA. Mechanizm ten opiera się na hamowaniu szlaku Rho/ROCK (*ang. Rho-associated protein kinase*), co zapobiega destabilizacji eNOS i poprawia wazodylatację naczyń krwionośnych. Dodatkowo statyny stymulują szlak kinazy PI3K/Akt (*ang. Phosphoinositide 3-kinase/Protein kinase B*), co nie tylko chroni istniejący śródbłonek, ale także sprzyja jego regeneracji poprzez mobilizację i migrację komórek progenitorowych (*ang. Endothelial Progenitor Cells, EPCs*) do miejsc uszkodzenia naczynia [15]. Biorąc pod uwagę działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne statyn realizowane jest ono poprzez supresję czynnika transkrypcyjnego NF- κ B oraz hamowanie aktywacji inflamasyonu NLRP3. Skutkuje to istotnym zmniejszeniem produkcji cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 κ oraz IL-18, a także obniżeniem poziomu białka C-reaktywnego (CRP) w mechanizmie częściowo niezależnym od redukcji LDL-C. Wykazano, że statyny lipofilne mogą wywierać silniejszy wpływ na te szlaki w porównaniu do statyn hydrofilnych [16].

Kolejnym kluczowym efektem plejotropowym jest stabilizacja blaszki miażdżycowej poprzez redukcję nacieku makrofagów, hamowanie ich transformacji w komórki piankowate oraz zmniejszenie wydzielania metaloproteinaz macierzy (zwłaszcza MMP-3 i MMP-9 – *ang. Matrix Metalloproteinase*), które odpowiadają za degradację włóknistej czapki blaszki. Statyny promują również aktywność czynnika Nrf2, co prowadzi do wzrostu zawartości kolagenu w blaszce i wzmocnienia jej struktury, chroniąc przed pęknięciem i wystąpieniem ostrego incydentu sercowo-naczyniowego [17]. Dodatkowo statyny wykazują właściwości antytrombocytarne i przeciwzakrzepowe poprzez hamowanie agregacji płytek krwi oraz zmniejszenie ekspresji czynnika tkankowego. Ponadto ograniczają stres oksydacyjny w ścianie naczyń poprzez hamowanie aktywności oksydaz NADPH (*ang. Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*) oraz zwiększenie produkcji enzymów antyoksydacyjnych, co chroni NO przed inaktywacją przez wolne rodniki tlenowe.



Rycina 3. Pleiotropowe działanie statyn [18]

1.4. Specyfika pacjentów w podeszłym wieku w farmakoterapii

Leczenie u pacjentów w starszym wieku wymaga szczególnego uwzględnienia procesów starzenia, które w sposób istotny modyfikują profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny leków (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, ADME*). Fizjologiczny spadek masy wątroby oraz przepływu krwi przez ten narząd prowadzi do ograniczenia efektu pierwszego przejścia, co skutkuje wyższą biodostępnością ogólnoustrojową większości statyn i ich metabolitów. Dodatkowo, postępujący wraz z wiekiem spadek filtracji kłębuszkowej (*ang. Glomerular Filtration Rate, GFR*) spowalnia eliminację leków, co przy standardowym dawkowaniu może prowadzić do kumulacji substancji w organizmie [19, 20].

Starzenie wiąże się z istotną reorientacją składu ciała: spadkiem całkowitej zawartości wody i beztłuszczowej masy mięśniowej (sarkopenia) przy jednoczesnym wzroście udziału tkanki tłuszczowej. Zjawiska te zmieniają objętość dystrybucji w przypadku statyn hydrofilnych (np. rosuwastatyny, prawastatyny) mniejsza objętość dystrybucji generuje wyższe szczytowe stężenia w surowicy [21]. Ponadto, obniżony poziom albumin (o 15–20%) skutkuje zwiększeniem frakcji wolnej, aktywnej

farmakologicznie, co dodatkowo potęguje siłę działania leku, ale i jego toksyczność.

Pacjenci geriatryczni, często dotknięci wielochorobowością, stosują średnio 5 lub więcej leków (polipragmazja), co drastycznie podnosi ryzyko klinicznie istotnych interakcji (*ang. Drug-Drug Interactions, DDI*). Statyny lipofilne (atorwastatyna, symwastatyna) są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, co czyni je podatnymi na interakcje z powszechnie stosowanymi u seniorów lekami, takimi jak amiodaron, diltiazem czy antybiotyki makrolidowe, prowadząc do wielokrotnego wzrostu ekspozycji (*ang. Area Under the Curve, AUC*) na lek. Szacuje się, że ryzyko działań niepożądanych u osób starszych jest nawet siedmiokrotnie wyższe niż w populacji ogólnej ze względu na te nakładające się mechanizmy. Ponadto u 87,5% hospitalizowanych seniorów stwierdza się klinicznie istotne interakcje lekowe, z czego niemal 28% to bezpośrednie interakcje ze statynami [22].

Najpoważniejszym wyzwaniem u seniorów są objawy mięśniowe związane ze statynami (*ang. Statin-Associated Muscle Symptoms, SAMS*), których ryzyko wzrasta po 65. roku życia. Istniejąca wcześniej sarkopenia oraz spadek siły mięśniowej (mierzonej np. siłą uścisku ręki) czynią tę grupę szczególnie wrażliwą na miotoksyczność. Nawet łagodne dolegliwości bólowe mogą prowadzić u seniorów do ograniczenia mobilności, zwiększenia ryzyka upadków i pogorszenia ogólnej jakości życia [23]. W związku z tym, współczesne wytyczne sugerują rozpoczynanie terapii od mniejszych dawek (np. rosuvastatyna 5 mg) oraz regularne monitorowanie stanu czynnościowego pacjenta (w przypadku inicjacji leczenia u osób bez rozpoznanej choroby układu krążenia).

1.5. Cel opracowania - znaczenie prawidłowego stosowania statyn w tej populacji

Analiza zastosowania statyn w populacji geriatrycznej jest obecnie jednym z najistotniejszych wyzwań kardiologii prewencyjnej i geriatrii klinicznej. Choroby układu sercowo-naczyniowego (*ang. Cardiovascular Diseases, CVD*) stanowią główne obciążenie globalne, a ponad 80% zgonów z ich powodu dotyczy osób powyżej 65. roku życia. Szacuje się, że do 2030 roku liczba osób w wieku podeszłym osiągnie miliard, co czyni profilaktykę zdarzeń naczyniowych priorytetem zdrowia publicznego w celu ograniczenia niepełnosprawności i kosztów hospitalizacji [24].

Przez dekady pacjenci powyżej 75. roku życia, a zwłaszcza osoby z zespołem kruchości, byli systematycznie wykluczani z istotnych badań z randomizacją (*ang. Randomized Controlled Trial, RCT*). Powodowało to niepewność kliniczną, prowadzącą paradoksalnie zarówno do nadużywania statyn u pacjentów terminalnie chorych, jak i do ich niedostatecznego stosowania u sprawnych seniorów o wysokim ryzyku.

Najnowsze wytyczne dokonują przełomu, odchodząc od sztywnych progów wiekowych na rzecz zindywidualizowanej oceny wieku biologicznego i funkcjonalnego. Należy zwrócić szczególną uwagę u pacjentów starszych na zmiany w metabolizmie leków, sarkopenię oraz polipragmazję (często >5–10 leków), które drastycznie zwiększają podatność na interakcje i działania niepożądane, takie jak miopatie czy upadki. Biorąc pod uwagę wspomniane aspekty, rzetelne opracowanie wskazań do stosowania statyn u seniorów jest niezbędne, aby w oparciu o najnowsze dane zintegrować cele kardiologiczne z geriatryczną dbałością o jakość życia i sprawność funkcjonalną pacjenta.

2. Mechanizm działania i klasyfikacja statyn

2.1. Mechanizm hamowania reduktazy HMG-CoA i wpływ na syntezę cholesterolu

Statyny, znane jako inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), działają poprzez odwracalne, konkurencyjne hamowanie kluczowego enzymu ograniczającego szybkość biosyntezy cholesterolu w szlaku mewalonowym [rycina 1]. Zablockowanie produkcji mewalonianu prowadzi do obniżenia wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu. W odpowiedzi na ten niedobór, komórki wątrobowe aktywują białka wiążące sterolowy element regulacyjny (*ang. Sterol Regulatory Element-Binding Protein, SREBP*), co skutkuje zwiększoną ekspresją receptorów dla lipoprotein o niskiej gęstości (LDLR) na powierzchni hepatocytów. Efektem końcowym jest nasilone wychwytywanie krążących cząsteczek LDL-C z osocza oraz spadek stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL [25]. Dodatkowo statyny wykazują tzw. efekty plejotropowe, które zostały omówione wcześniej.

2.2. Podział na statyny lipofilne i hydrofilne — różnice w dystrybucji, metabolizmie i potencjale działań niepożądanych

Statyny lipofilne (np. atorwastatyna, simwastatyna) łatwo przenikają przez dwuwarstwę lipidową błon komórkowych na drodze biernej dyfuzji. Dzięki temu docierają nie tylko do wątroby, ale i do tkanek pozawątrobowych, takich jak mięśnie szkieletowe czy komórki układu nerwowego (przenikają barierę krew-mózg). Z kolei statyny hydrofilne (rosuwastatyna, prawastatyna) są wysoce hepatoselektywne. Ich wnikięcie do wnętrza hepatocytów wymaga aktywnego transportu przez białka nośnikowe, głównie OATP1B1 (*ang. Organic Anion Transporting Polypeptide*).

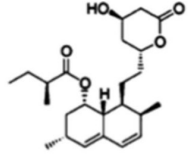
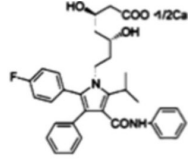
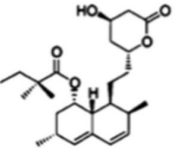
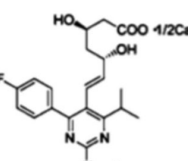
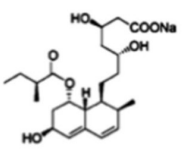
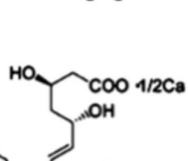
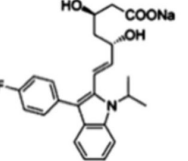
Ograniczona dyfuzja statyn hydrofilnych do tkanek obwodowych jest uważana za czynnik zmniejszający ryzyko toksyczności mięśniowej.

Istotną różnicą w metabolizmie jest zaangażowanie układu cytochromu P450. Większość statyn lipofilnych jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A4. U pacjentów geriatrycznych, często stosujących leki takie jak amlodypina, diltiazem czy inhibitory proteazy, dochodzi do konkurencji o ten enzym, co drastycznie zwiększa stężenie statyny we krwi i ryzyko toksyczności [Tabela 1].

Statyny hydrofilne w mniejszym stopniu zależą od tego szlaku: rosuwastatyna jest metabolizowana przez CYP2C9 w niewielkim stopniu, a prawastatyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej, co czyni je bezpieczniejszym wyborem w polipragmazji. Potencjał działań niepożądanych objawia się głównie w częstoci występowania SAMS (*ang. Statin-Associated Muscle Symptoms*). Wyższa biodostępność statyn lipofilnych w miocytach sprzyja hamowaniu syntezy cholesterolu w mięśniach, co może prowadzić do miopatii [26].

[Tabela 1] Leki mogące wchodzić w interakcje ze statynami metabolizowanymi przez cytochrom P450 3A4, prowadzące do zwiększonego ryzyka miopatii i rhabdomyolizy [25]

Leki przeciwinfekcyjne	Antagoniści wapnia	Inne
Itrakonazol	Werapamil	Cyklosporyna
Ketokonazol	Diltiazem	Danazol
Pozakonazol	Amlodypina	Amiodaron
Erytromycyna		Ranolazyna
Klarytromycyna		Sok grejpfrutowy
Telitromycyna		Nefazodon
Inhibitory proteazy HIV		Gemfibrozyl

	Lovastatin Elimination T _{1/2} 1.1 h Fungally derived Lipophilic LDL ↓ 30-<50%		Atorvastatin Elimination T _{1/2} 14 h Synthetic Lipophilic LDL ↓ ≥50%
	Simvastatin Elimination T _{1/2} 3 h Fungally derived Lipophilic LDL ↓ 30-<50%		Rosuvastatin Elimination T _{1/2} 20 h Synthetic Hydrophilic LDL ↓ ≥50%
	Pravastatin Elimination T _{1/2} 1.8 h Fungally derived Hydrophilic LDL ↓ 30-<50%		Pitavastatin Elimination T _{1/2} 11 h Synthetic Lipophilic LDL ↓ 30-<50%
	Fluvastatin Elimination T _{1/2} 3 h Synthetic Lipophilic LDL ↓ 30-<50%		

Rycina 4 Struktura i właściwości farmakokinetyczne dostępnych komercyjnie statyn [27]

2.3. Znaczenie wyboru statyny w kontekście wieku i chorób współistniejących

Dobór odpowiedniej statyny u pacjenta geriatrycznego wymaga precyzyjnego balansu między skutecznością sercowo-naczyniową a ryzykiem wynikającym z wielochorobowości. W opracowywanej populacji należy zwrócić szczególną uwagę na farmakokinetykę oraz bezpieczeństwo pacjenta w obliczu powszechnej polipragmazji.

2.3.1 Kryterium wydolności narządowej

Wraz z wiekiem naturalnie obniża się wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR), co u seniorów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) stwarza ryzyko kumulacji leków. Analizy wskazują, że atorwastatyna jest bezpieczniejsza u pacjentów z zaawansowaną dysfunkcją nerek, ponieważ jej parametry farmakokinetyczne nie ulegają istotnym zmianom nawet przy niskim eGFR, a w konsekwencji nie jest konieczne modyfikowanie dawki. Natomiast w przypadku rosuvastatyny, jej stężenie w osoczu może

wzrosnąć nawet dwukrotnie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, co wymaga restrykcyjnego dawkowania (max. 5–10 mg) [28].

2.3.2. Ryzyko interakcji w polipragmazji

U pacjentów starszych, którzy często przyjmują leki na nadciśnienie (np. amlodypinę) lub leki przeciwaritmiczne, kluczowe jest unikanie statyn metabolizowanych przez cytochrom CYP3A4. Stosowanie simwastatyny lub atorwastatyny łącznie z amlodypiną znacząco zwiększa ryzyko miopatii. Szacuje się, że u pacjentów geriatrycznych stosujących statyny lipofilne (metabolizowane przez CYP3A4), jednocześnie przyjmowanie leków hamujących ten enzym zwiększa ryzyko hospitalizacji z powodu rhabdmiolizy aż 6-krotnie. W takich przypadkach zaleca się przejście na statyny o innym szlaku metabolicznym, jak prawastatyna (niezależna od CYP450) lub rosuwastatyna (metabolizowana głównie przez CYP2C9).

2.3.3. Cukrzyca postatynowa

Związek między terapią statynami a zwiększonym ryzykiem nowo zdiagnozowanej cukrzycy (cukrzycy postatynowej) jest wskazówką przy odpowiednim wyborze leku. U seniorów problem ten jest szczególnie istotny ze względu na związany z wiekiem spadek wrażliwości na insulinę. Ryzyko to zależy w głównej mierze od rodzaju cząsteczki oraz zastosowanej dawki.

Jak wykazano w dużym badaniu kohortowym obejmującym pacjentów powyżej 66. roku życia, najniższym ryzykiem diabetogennym charakteryzuje się prawastatyna. W porównaniu do niej, stosowanie innych powszechnych statyn znacząco zwiększa ryzyko cukrzycy: dla atorwastatyny o 22%, a dla rosuwastatyny o 18% [29]. Ponadto efekt ten jest silnie uzależniony od dawki. W 10-letnim badaniu obserwacyjnym na grupie kobiet powyżej 75. roku życia dowiedziono, że samo rozpoczęcie leczenia statynami podnosi ryzyko cukrzycy o 33%, a przy zastosowaniu najwyższych dawek ryzyko to wzrasta aż o 51% [30].

Mechanizm działania diabetogennego statyn opiera się z jednej strony na umożliwieniu pracy kanałów wapniowych w komórkach beta trzustki (co bezpośrednio upośledza wyrzut insuliny), a z drugiej, na hamowaniu ekspresji transporterów glukozy GLUT4 (*ang. Glucose Transporter type 4*) w tkankach obwodowych, co nasila insulinooporność. Mimo udowodnionego ryzyka metabolicznego, wytyczne podkreślają, że korzyści sercowo-naczyniowe wynikające ze stosowania statyn u seniorów przewyższają zagrożenia. Z tego powodu promuje się zasadę „start low, go slow”,

czyli stosowanie najniższych skutecznych dawek (lub terapii skojarzonej) oraz ściśle monitorowanie glikemii u pacjentów z grupy ryzyka.

2.3.4. Sfera neuropsychologiczna i zespół kruchości

Choć duże metaanalizy i badania z randomizacją (np. badanie PROSPER - *PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*) nie potwierdziły, by statyny powodowały demencję (a wręcz mogą chronić przed otępieniem naczyniowym), u pacjentów już zgłaszających pogorszenie funkcji poznawczych klinicyści sugerują zmianę statyny lipofilnej na hydrofilną jako środek ostrożności. Wynika to ze zdolności przenikania statyn lipofilnych do ośrodkowego układu nerwowego, co teoretycznie może zaburzać metabolizm cholesterolu w neuronach [31]. Równocześnie ta sama grupa statyn stanowi większe ryzyko osłabienia fizycznego pacjentów z zespołem kruchości łatwiej przenikając do miocytów i zwiększając ryzyko SAMS. Badania kohortowe wskazują, że u pacjentów powyżej 75. roku życia z rozpoznanym zespołem kruchości, intensywna terapia statynami może pogłębiać sarkopenię, co wymaga ostrożnego bilansowania korzyści sercowo-naczyniowych względem ryzyka urazów [32]. Biorąc pod uwagę groźne dla starszej populacji powikłania terapii statynami lipofilnymi w aspekcie neurologicznym oraz u pacjentów z zespołem kruchości preferuje się stosowanie statyn hydrofilnych takich jak prawastatyna.

3. Wskazania i przeciwwskazania do stosowania statyn

Statyny pozostają podstawowym elementem farmakoterapii hipercholesterolemii w populacji osób starszych. Liczne badania kliniczne potwierdzają ich skuteczność w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (*ang. chronic coronary syndrome, CCS*). Chorzy ci zaliczani są do grupy bardzo wysokiego ryzyka, dlatego zaleca się intensywne obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL (*ang. low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C*) – celem jest $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) oraz redukcja o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej. U osób, które w ciągu dwóch lat od pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego doświadczyły kolejnego, można rozważyć jeszcze bardziej rygorystyczny cel – $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl).

Leczeniem pierwszego wyboru pozostają statyny o wysokiej intensywności, takie jak atorwastatyna ≥ 40 mg lub rosuwastatyna ≥ 20 mg na dobę, stosowane w największej tolerowanej dawce. W przypadku nieosiągnięcia celów terapeutycznych zaleca się terapię skojarzoną z ezetymibem, a w dalszej kolejności – u pacjentów

z nietolerancją statyn – zastosowanie kwasu bempediowego, inhibitorów PCSK9 lub inkilisiranu.

Przeciwwskazania obejmują okres ciąży i karmienia piersią, aktywną chorobę wątroby z utrzymującym się znacznym podwyższeniem aminotransferaz oraz udokumentowaną ciężką nietolerancję statyn (miopatia, rabdomioliza). Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów starszych, często obciążonych polipragmatyką, ponieważ interakcje lekowe mogą ograniczać stosowanie niektórych preparatów. Przykładem są chorzy zakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus, HIV*) leczeni terapią antyretrowirusową metabolizowaną przez CYP3A4. W tej grupie przeciwwskazane są simwastatyna i lowastatyna, natomiast bezpieczniejsze pozostają rosuvastatyna, prawastatyna czy pitawastatyna. [33]

4. Działania niepożądane

4.1. Objawy mięśniowe (SAMS) – epidemiologia, klasyfikacja, mechanizmy uszkodzenia mięśni

Działania niepożądane dotyczące układu mięśniowo-szkieletowego, określane jako SAMS (*ang. statin-associated musculoskeletal symptoms*), zgłaszane są u nawet 10% użytkowników statyn, co często wymaga przerwania terapii i zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [34]. SAMS zdefiniowano jako nowo występujące objawy mięśniowe (mialgia, kurcze mięśniowe, sztywność mięśni oraz osłabienie) niezwiązane z wysiłkiem fizycznym, które pojawiają się po rozpoczęciu terapii statynami. Objawy muszą utrzymywać się przez ponad 2 tygodnie, ustępować w ciągu 2 tygodni po odstawieniu leku oraz nawracać w ciągu 4 tygodni po ponownym włączeniu terapii [35]. W celu klasyfikacji opisanych objawów niepożądanych w 2017 roku został opracowany indeks objawów mięśniowych związanych ze statynami (SAMS-CI), w celu oceny prawdopodobieństwa, iż zgłaszane dolegliwości mięśniowe mają związek ze stosowaniem statyn. Indeks ten obejmuje cztery odrębne zagadnienia: lokalizację i charakter nasilenia objawów mięśniowych, zależność czasową między rozpoczęciem terapii statyną a wystąpieniem objawów, czas poprawy po odstawieniu statyny (*dechallenge*) oraz czas ponownego wystąpienia objawów po wdrożeniu kolejnego schematu leczenia (*rechallenge*).

Tabela 2 Zmodyfikowana skala SAMS-Clinical Index Wtyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021. Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce Rok 2021, tom 7, nr 3 Strony: 113–222 [36]

Kryterium	Opis	Punktacja
1. Charakter i lokalizacja dolegliwości mięśniowych (jeśli dotyczy więcej niż jednego obszaru, wybierz najwyższą wartość)		
	Symetryczne, zginacze bioder lub mięśnie uda	3
	Symetryczne, mięśnie łydki	2
	Symetryczne, mięśnie proksymalne kończyny górnej	2
	Asymetryczny, przerywany, niespecyficzny	1
2. Czas wystąpienia dolegliwości względem rozpoczęcia terapii / zwiększenia dawki		
	< 4 tygodni	3
	4–12 tygodni	2
	> 12 tygodni	1
3. Dechallenge – czas do zmniejszenia dolegliwości po odstawieniu statyny		
	< 2 tygodni	2
	2–4 tygodnie	1
	Brak poprawy po 4 tygodniach	0
4. Rechallenge – czas do ponownego wystąpienia objawów po ponownym włączeniu statyny		
	< 4 tygodni	3
	4–12 tygodni	1
	> 12 tygodni lub brak objawów	0
Interpretacja (prawdopodobieństwo, że bóle mięśniowe są związane ze stosowaniem statyn) Prawdopodobne 9-11 Możliwe 7-8 Mało prawdopodobne 2-6		

Chociaż randomizowane badania kontrolowane potwierdzają bezpieczeństwo stosowania statyn, w literaturze opisano występowanie objawów mięśniowych związanych z terapią statynami (SAMS) w postaci miopatii, mialgii, zapalenia mięśni (*ang. myositis*) lub rabdomiolizy. Miopatia zazwyczaj odnosi się do mialgii połączonej ze wzrostem poziomu CK (*ang. Creatine Kinase*) w surowicy i występuje rzadziej (<5%), natomiast zwiększenie aktywności CK powyżej 10-krotnej górnej granicy normy obserwuje się wyjątkowo rzadko (<0,1%). Mialgie zwykle odnoszą się do objawów takich jak ból, tkliwość lub osłabienie mięśni, które nie są związane ze wzrostem aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy podczas stosowania statyn, i występują z częstością od 1% do 10% [34].

Rabdomioliza stanowi najpoważniejsze działanie niepożądane związane ze stosowaniem statyn: może prowadzić do ostrej niewydolności nerek, rozsianego

wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*Disseminated Intravascular Coagulation, DIC*) oraz zgonu. Dokładna patofizjologia miopatii indukowanej statynami nie jest w pełni poznana [37]. Objawy miopatii indukowanej statynami obejmują różne kombinacje mialgii, tkliwości mięśni lub ich osłabienia. Pacjenci często opisują uczucie bólu, napięcia lub kurczów mięśni. Mogą również występować bóle ścięgien oraz nocne kurcze mięśni nóg.

Częstość występowania miotoksyczności szacuje się na 0,1-0,5% w przypadku monoterapii oraz 0,5-2,5% w przypadku terapii skojarzonej z innymi lekami. Odsetek pacjentów zgłaszających objawy mięśniowe był najwyższy wśród osób przyjmujących simwastatynę (18,2%), następnie atorwastatynę (14,9%), prawastatynę (10,9%) oraz fluwastatynę (5,1%). Przykładowo wśród 832 pacjentów z objawami mięśniowymi, 41% wskazało potencjalny czynnik wyzwalający dolegliwości. Najczęściej były to: wysiłek fizyczny (53%) oraz rozpoczęcie przyjmowania nowego leku (30%). Mediana czasu pojawienia się objawów mięśniowych wynosiła około jednego miesiąca od rozpoczęcia lub intensyfikacji terapii statyną. Uczucie ciężkości, sztywności lub kurczów mięśni zgłaszało 57,9% pacjentów, natomiast osłabienie lub spadek siły podczas wysiłku wystąpiło u 26,6% badanych. Rozlane bóle mięśniowe obserwowano u 60,1% pacjentów. Dolegliwości bólowe najczęściej lokalizowały się w kończynach dolnych, szczególnie w udach i łydkach [38].

4.2. Wpływ na gospodarkę węglowodanową - ryzyko cukrzycy typu 2 i insulinooporności

Choć statyny stanowią fundament prewencji pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych, ich stosowanie wiąże się z podwyższonym ryzykiem zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Kluczowych danych dostarczyła przełomowa metaanaliza obejmująca 13 badań randomizowanych z udziałem ponad 91 tysięcy pacjentów. Wykazała ona, że terapia statynami zwiększa ryzyko wystąpienia nowej cukrzycy o 9%. Co więcej, ryzyko to zależy od dawki i rodzaju statyny (*tzw. dose-dependent effect*) [39]. Kolejna metaanaliza udowodniła, że intensywna terapia statynami (np. atorwastatyna 80 mg, rosuvastatyna 20-40 mg) zwiększa ryzyko cukrzycy o dodatkowe 12% w stosunku do terapii o umiarkowanej intensywności. Szacuje się, że leczenie 255 pacjentów statynami przez 4 lata wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku cukrzycy typu 2, przy jednoczesnym zapobieżeniu ponad 5 poważnym incydentom sercowo-naczyniowym [40].

Dokładny mechanizm, w jakim statyny zaburzają homeostazę glukozy, ma

charakter wieloczynnikowy i nie został jeszcze do końca poznany. Badania eksperymentalne i genetyczne proponują kilka hipotez, które mogą tłumaczyć ten patomechanizm. Pierwsza z nich wskazuje na wpływ statyn na komórki K trzustki oraz sekrecję insuliny. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu poprzez hamowanie szlaku reduktazy HMG-CoA, co prowadzi do zwiększonego wychwytu cholesterolu przez komórki K trzustki za pośrednictwem receptora LDLR. Nadmierne gromadzenie cholesterolu w tych komórkach może zaburzać ich funkcję, szczególnie poprzez zakłócenie szlaków sygnalizacyjnych Ca^{2+} zależnych od glukozy. Ponadto statyny są posądzane o wtórne generowanie insulinooporności poprzez wpływ na adipocyty i mioocyty. Mięśnie szkieletowe są głównym miejscem wychwytu glukozy stymulowanego insuliną. Transport glukozy do komórek mięśniowych odbywa się głównie za pośrednictwem transportera GLUT4. Badanie Grundwalda i wsp. wykazało, że krótkotrwałe stosowanie statyn wpływa na aktywność białek AMPKK (*ang. AMP-activated protein kinase alpha*) i AKT (*ang. Protein kinase B*) w ludzkich mięśniach szkieletowych. Autorzy sugerują, że aktywacja AMPKK oraz jednoczesne hamowanie AKT przez statyny może prowadzić do rozwoju insulinooporności [41]. Równocześnie wykazano znaczący wpływ statyn na gospodarkę węglowodanową w tkance tłuszczowej. Badanie metabolomiczne wykazało, że genetyczne hamowanie reduktazy HMG-CoA jest ujemnie skorelowane ze stężeniem sfingomielin i fosfatydylocholin – lipidów związanych ze zwiększoną insulinoopornością [42].

Badania Sarsenbayevej i wsp. dotyczące hamowania HMG-CoA reduktazy w tkance tłuszczowej wykazały, że wysokie stężenia symwastatyny zmniejszają wychwyt glukozy przez adipocyty. Stwierdzono również dodatnią zależność między HMGCR a szlakiem sygnalizacji insulinowej, co sugeruje, że zmniejszona aktywność tego enzymu może przyczyniać się do rozwoju insulinooporności [43, 44].

U pacjentów stosujących statyny obserwuje się zwiększone ryzyko zaburzeń gospodarki glukozowej oraz rozwoju cukrzycy typu 2. Efekt ten jest zależny od dawki i częściej występuje przy stosowaniu silniejszych statyn w wysokich dawkach, zwłaszcza u osób starszych oraz u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak nadwaga czy insulinooporność. Zauważono także niewielki, klinicznie mało istotny wzrost poziomu HbA1c. Mimo to korzyści ze zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów wysokiego ryzyka zdecydowanie przewyższają to niewielkie zwiększenie ryzyka cukrzycy. Zjawisko to prawdopodobnie wynika z mechanizmu działania statyn, co potwierdzają badania genetyczne wskazujące, że warianty genu reduktazy HMG-CoA zmniejszające syntezę cholesterolu wiążą się z większym ryzykiem cukrzycy [45].

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)

oraz towarzystw diabetologicznych, u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka należy przed włączeniem statyny, a następnie okresowo w trakcie terapii, monitorować stężenie glukozy na czczo oraz odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Również podstawą postępowania powinna być intensywna interwencja w styl życia (redukcja masy ciała, odpowiednia dieta, aktywność fizyczna), która potrafi całkowicie zniwelować statynozależne ryzyko cukrzycy. W przypadkach skrajnie wysokiego ryzyka diabetologicznego, klinicyści mogą rozważyć zastosowanie statyn o potencjalnie mniejszym wpływie na gospodarkę węglowodanową (np. prawastatyna lub pitawastatyna), choć u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym priorytetem pozostaje osiągnięcie celu terapeutycznego dla frakcji LDL-C [25].

4.3. Potencjalny wpływ na funkcje poznawcze i ryzyko demencji

Kwestia wpływu statyn na sprawność umysłową stanowiła przedmiot intensywnej debaty klinicznej. W 2012 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (*ang. Food and Drug Administration, FDA*) wydała ostrzeżenie o potencjalnym, choć rzadkim, ryzyku wystąpienia odwracalnych zaburzeń funkcji poznawczych (takich jak przejściowa utrata pamięci czy stany splątania) u pacjentów stosujących statyny. Wynikało to głównie z opisów przypadków (*ang. case reports*) i badań obserwacyjnych mniejszej wagi [46].

Jednakże najnowsze, potężne analizy epidemiologiczne z lat 2024–2025 całkowicie rewidują ten pogląd, wskazując na efekt neutralny, a nawet wysoce protekcyjny. Przełomowa, przeprowadzona na niespotykaną dotąd skalę metaanaliza z 2025 roku (obejmująca 55 badań i ponad 7 milionów pacjentów) wykazała, że stosowanie statyn wiąże się ze znaczącym, 14-procentowym spadkiem ryzyka wystąpienia demencji ze wszystkich przyczyn (HR: 0,86). Co więcej, odnotowano 18-procentową redukcję ryzyka rozwoju choroby Alzheimera oraz trend w kierunku obniżenia ryzyka otępienia naczyniowego.

Aktualny konsensus naukowy wyraźnie wskazuje, że obawy przed rozwojem demencji nie znajdują potwierdzenia w dużych badaniach populacyjnych, a wręcz przeciwnie, twierdzi się, że przewlekła farmakoterapia statynami koreluje z zachowaniem lepszych funkcji poznawczych, szczególnie w populacji geriatrycznej [47].

W takim wypadku, gdzie mogą mieć swoje źródło wnioski, iż statyny mają potencjalnie negatywny wpływ na funkcje poznawcze? Rozbieżności w postrzeganiu statyn wynikają z ich dwojakiego, teoretycznego wpływu na tkankę mózgową. Mózg jest najbardziej bogatym w cholesterol narządem ludzkiego ciała (zawiera ok. 20% całkowitej jego puli), a związek ten jest krytyczny dla integralności błon

komórkowych neuronów, synaptogenezy oraz tworzenia osłonek mielinowych. Leki o wysokiej lipofilności (szczególnie symwastatyna i atorwastatyna) łatwiej przekraczają barierę krew-mózg. Zgodnie z hipotezą neurotoksyczną, lokalne zahamowanie syntezy cholesterolu w astrocytach przez statyny lipofilne mogłoby przejściowo zaburzać komunikację synaptyczną, tłumacząc odwracalne epizody pogorszenia pamięci raportowane przez niektórych pacjentów. W kontrze do stawianych hipotez o sprzyjaniu neurodegeneracyjnym procesom, statyny bronią się dominującymi długoterminowymi aspektami neuroprotekcijnymi, a ich ochronny wpływ przed demencją tłumaczy się ich szerokim działaniem pleiotropowym. Wpływając na redukcję incydentów naczyniowych poprzez stabilizację blaszki miażdżycowej i profilaktykę mikroudarów (niemych klinicznie zawałów mózgu), statyny zapobiegają rozwojowi otępienia naczyniowego. Ponadto statyny obniżają wewnątrzczaszkowy stan zapalny (m.in. redukując poziom białka CRP i cytokin prozapalnych), co jest kluczowe, gdyż neurozapalenie to jeden z głównych motorów patogenezy choroby Alzheimera. Ostatecznie część badań eksperymentalnych sugeruje, że statyny mogą zmniejszać produkcję oraz odkładanie się neurotoksycznego beta-amyloidu (AK) oraz białka tau, modyfikując szlaki enzymatyczne w mózgu [48].

Z klinicznego punktu widzenia, korzyści sercowo-naczyniowe płynące ze stosowania statyn bezdyskusyjnie przewyższają jakiekolwiek teoretyczne ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych. Współczesne wytyczne nie zalecają rutynowego przerywania terapii statynami z obawy przed demencją. W przypadkach, gdy pacjent zgłasza subiektywne pogorszenie pamięci po włączeniu leczenia, rekomenduje się dokładną ocenę innych przyczyn (np. depresji, zaburzeń tarczycy, niedoborów witaminy B12), a w ostateczności można rozważyć rotację statyny z lipofilnej (np. atorwastatyna) na hydrofilną (np. rosuwastatyna, prawastatyna), która w znacznie mniejszym stopniu penetruje do OUN.

5. Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku stanowią wyzwanie terapeutyczne ze względu na wielochorobowość, polipragmazę oraz fizjologiczne zmiany w farmakokinetyce leków (spadek filtracji kłębuszkowej, zmiany w objętości dystrybucji). U tej grupy bilans korzyści i ryzyka musi być oceniany indywidualnie, ze szczególnym uwzględnieniem stanu wątroby oraz interakcji lekowych.

5.1. Statyny u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby (ang. *Chronic Liver Disease, CLD*)

Historycznie przewlekłe choroby wątroby uznawano za przeciwwskazanie do stosowania statyn. Współczesne dane wskazują jednak na bezpieczeństwo tych leków u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (*ang. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, NAFLD/MASLD*) oraz stabilną marskością wątroby (klasa Child-Pugh A). Statyny poprawiają funkcję śródbłonna naczyń zatokowych wątroby, zwiększając dostępność tlenu azotu (NO), co może prowadzić do redukcji nadciśnienia wrotnego [49]. Czy należy dokonywać zmian w terapii u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby? Z pewnością zalecane jest rutynowe badanie ALT (aminotransferazy alaninowej) przed włączeniem leczenia oraz raz po 8–12 tygodniach od rozpoczęcia terapii lub zmiany dawki. Statynę należy odstawić lub zredukować dawkę tylko wtedy, gdy $ALT > 3 \times ULN$ (*ang. Upper Limit of Normal* - górna granica normy) w dwóch następujących po sobie pomiarach [25].

Natomiast wytyczne podkreślają, że pacjenci ze stłuszczeniową chorobą wątroby odosobnioną od marskości (nawet z lekko podwyższonymi enzymami) odnoszą szczególne korzyści ze statyn i nie jest to przeciwwskazanie.

5.2. Ryzyko hepatotoksyczności vs. działanie przeciwnowotworowe i hepatoprotekcyjne

Choć statyny mogą powodować przejściowy wzrost aktywności aminotransferaz (tzw. *transaminitis*), ciężka hepatotoksyczność idiosynkratyczna jest ekstremalnie rzadka (ok. 1 na 100 000 pacjentów).

Najnowsze metaanalizy dowodzą, że stosowanie statyn (szczególnie lipofilnych) wiąże się ze znaczną, sięgającą 40-50% redukcją ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego u pacjentów z grup wysokiego ryzyka (WZW typu B i C, marskość) w mechanizmie hamowania szlaku miewalonowego, gdzie blokuje proliferację komórek nowotworowych oraz angiogenezę [50]. Wykazują również działanie antyfibrotyczne poprzez hamowanie aktywacji komórek gwiazdzystych wątroby (*ang. Hepatic Stellate Cells, HSC*).

Statyny są lekami opłacalnymi ekonomicznie i na ogół dobrze tolerowanymi przez pacjentów, a korzyści wynikające z ich stosowania w większości przypadków przewyższają potencjalne ryzyko hepatotoksyczności. Szczególnie u pacjentów z ciężkim przewlekłym uszkodzeniem wątroby oraz wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych terapia statynami wydaje się bardzo obiecująca. Leki te nie tylko zmniejszają ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, ale mogą również spowalniać progresję włóknienia wątroby do marskości oraz raka wątrobowokomórkowego (*ang.*

Hepatocellular Carcinoma, HCC), wraz z towarzyszącymi powikłaniami. W związku z tym argumenty przemawiające za stosowaniem statyn w przewlekłych chorobach wątroby wydają się silniejsze niż potencjalne przeciwwskazania, co wskazuje, że terapia statynami może stanowić istotną korzyść kliniczną w tej grupie pacjentów [51].

5.3. Statyny u chorych po transplantacji narządów

Zastosowanie statyn u pacjentów po przeszczepach (szczególnie serca) jest kluczowe w prewencji waskulopatii przeszczepinego serca (*Cardiac Allograft Vasculopathy, CAV*). Wyzwaniem stanowią jednak interakcje z inhibitorami kalcyneuryny - w tym cyklosporyna, która jest silnym inhibitorem cytochromu P450 (CYP3A4) oraz transportera OATP1B1. Stosowanie jej z atorwastatyną, symwastatyną lub lowastatyną drastycznie zwiększa ich stężenie we krwi (nawet 5-20 krotnie), co gwałtownie podnosi ryzyko rhabdmiolizy. U pacjentów transplantologicznych preferuje się statyny omijające szlak CYP3A4: prawastatynę, pitawastatynę lub (w małych dawkach) rosuwastatynę. Wczesne włączenie statyn po przeszczepie serca wiąże się z lepszym długoterminowym przeżyciem i mniejszą częstością odrzucania narządu (efekt immunomodulujący) [25].

Tabela 3 Zalecenia ESC 2019 dotyczące obniżania stężenia lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) u pacjentów po przeszczepieniu narządów litych. [25]

Zalecenia	Klasa	Poziom
Statyny powinny być rozważane jako leki pierwszego rzutu u pacjentów po przeszczepie. Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, z ostrożnym zwiększaniem oraz z uwzględnieniem potencjalnych interakcji lek-lek, szczególnie u pacjentów przyjmujących cyklosporynę.	IIa	B
U pacjentów nietolerujących statyn lub z istotną dyslipidemią pomimo maksymalnie tolerowanej terapii statynami można rozważyć leczenie alternatywne lub dodatkowe z użyciem ezetymibu.	IIb	C

6. Pozakardiologiczne zastosowanie statyn

Choć statyny są kojarzone głównie z leczeniem dyslipidemii, ich wpływ na stabilizację śródbłonna, modulację odpowiedzi immunologicznej oraz działanie przeciwzakrzepowe (tzw. efekty plejotropowe) otworzył pole do badań w chorobach infekcyjnych i zapalnych.

6.1. Statyny w przebiegu COVID-19 (Coronavirus Disease 2019)

W początkowej fazie pandemii statyny budziły ogromne nadzieje ze względu na zdolność do hamowania „burzy cytokinowej” (poprzez szlak *ang. Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB*) oraz ochrony naczyń przed uszkodzeniem wywołanym przez wirusa SARS-CoV-2 (*ang. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*).

Redukcja śmiertelności: Liczne metaanalizy wykazały, że u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, którzy kontynuowali terapię statynami, ryzyko zgonu było o ok. 30–35% niższe. Wynikało to głównie z ochrony przed powikłaniami sercowo-naczyniowymi (zawały, zakrzepica), które są częstym powikłaniem tej infekcji [52]. Obecnie wytyczne nie zalecają rutynowego włączania statyn *de novo* wyłącznie w celu leczenia infekcji wirusowej, chyba że pacjent ma wyraźne wskazania kardiologiczne.

6.2. Wykorzystanie plejotropowego potencjału u pacjentów z sepsą

Najnowsze doniesienia z 2025 roku przyniosły przełom w badaniach nad sepsą. Wieloośrodkowe badanie opublikowane w *Frontiers in Immunology* wykazało, że uzupełniające leczenie statynami u pacjentów w stanie krytycznym z sepsą wiązało się z 39-procentową redukcją 28-dniowej śmiertelności. Korzystny efekt może wynikać z plejotropowych właściwości statyn, takich jak działanie przeciwzapalne, immunomodulujące oraz przeciwutleniające. Autorzy podkreślają jednak, że ze względu na obserwacyjny charakter badania konieczne są dalsze randomizowane badania kliniczne w celu potwierdzenia tych zależności. Statyny przywracają funkcję śródbłonna zatokowego i wykazują bezpośrednie działanie przeciwdrobnoustrojowe [53].

7. Psychologiczne i behawioralne aspekty nietolerancji statyn

Problem nietolerancji statyn, definiowany najczęściej jako występowanie objawów ze strony układu mięśniowego (SAMS), jest jednym z głównych powodów przerywania farmakoterapii. Jednakże wiele badań dostarcza jednak jednoznacznych dowodów, że w przeważającej większości przypadków objawy te nie wynikają z biologicznego uszkodzenia tkanek przez lek, lecz mają podłoże psychologiczne i behawioralne.

7.1. Znaczenie efektu nocebo

Efekt nocebo w kontekście statynoterapii polega na występowaniu działań niepożądanych wywołanych negatywnym nastawieniem pacjenta oraz jego oczekiwaniemi dotyczącymi rzekomej szkodliwości leku, często podsycanych przez rozpowszechnioną dezinformację.

Potęga efektu nocebo w odniesieniu do statyn została obiektywnie zmierzona w kilku przełomowych badaniach. W pierwszym z nich (Badanie ASCOT-LLA) badacze przeanalizowali zgłaszanie działań niepożądanych w dwóch fazach badania: zaślepionej (pacjent nie wiedział, czy bierze statynę, czy placebo) oraz otwartej (pacjent wiedział, co przyjmuje). W fazie zaślepionej częstość zgłaszanych bólów mięśniowych była identyczna w grupie statyny i placebo. Jednak w fazie otwartej, pacjenci świadomie przyjmujący atorwastatynę zgłaszali dolegliwości mięśniowe aż o 41% częściej [54]. Kolejne badanie, tym razem z wykorzystaniem protokołu N-of-1 (pojedynczego pacjenta). Sześćdziesięciu pacjentów, którzy wcześniej odstawili statyny z powodu nasilonych działań niepożądanych, otrzymywało przez 12 miesięcy w losowej kolejności: przez 4 miesiące statynę, przez 4 miesiące placebo, a przez 4 miesiące nie przyjmowało żadnych tabletek. Badanie wykazało tzw. „wskaźnik nocebo” na poziomie 90%. Oznacza to, że pacjenci odczuwali bóle mięśniowe w takim samym stopniu podczas przyjmowania placebo, jak podczas przyjmowania statyny, a jedynym okresem ulgi był czas bez żadnej tabletki. Dowodzi to, że to sam akt przyjmowania tabletki, a nie molekula statyny, wyzwał objawy [55].

Zjawisko to ma ogromne znaczenie kliniczne, ponieważ udowodniono, że odpowiednia edukacja pacjenta po wyjaśnieniu mechanizmu nocebo pozwala na udany powrót do terapii u ponad 70% chorych.

7.2. Percepcja działań niepożądanych przez pacjentów w podeszłym wieku

Pacjenci geriatryczni stanowią specyficzną grupę, w której percepcja działań niepożądanych jest modyfikowana przez fizjologiczne procesy starzenia, wielochorobowość oraz złożone czynniki psychospołeczne.

U osób w podeszłym wieku często obserwuje się zjawisko wzmożonej czujności na sygnały płynące z ciała (hipervigilancja). Kiedy pacjent otrzymuje nowy lek prewencyjny i zostaje pouczony o możliwości wystąpienia bólów mięśniowych, zaczyna podświadomie monitorować swoje ciało pod tym kątem. Prowadzi to do tzw. błędu potwierdzenia - pacjent interpretuje codzienne, fizjologiczne epizody zmęczenia czy bólu (wynikające np. ze zwykłego przeciążenia fizycznego) jako bezsporny dowód na toksyczne działanie statyny.

Badania psychologiczne nad adherencją lekową wykazują, że samo przeczytanie

dłuższej listy działań niepożądanych w ulotce drastycznie zwiększa prawdopodobieństwo ich subiektywnego odczuwania u seniorów, ułatwiając proces błędnej atrybucji objawów (*ang. symptom misattribution*) [56].

Decyzje zdrowotne osób starszych są silnie osadzone w ich kontekście społecznym. Istotną rolę odgrywa tu wymiana doświadczeń w grupach rówieśniczych (np. w poczekalniach przychodni) oraz wpływ rodziny. Mechanizm społecznego „zarażania” postawami wobec leków sprawia, że anegdotyczne historie o ciężkich powikłaniach po statynach u znajomych są dla seniora bardziej wiarygodne niż statystyki z badań klinicznych przedstawiane przez lekarza. Dodatkowo, nadopiekuńczy członkowie rodziny nierzadko wywierają presję na pacjenta, zachęcając go do odstawienia statyny przy pierwszych oznakach osłabienia, w błędnym przekonaniu, że chronią go przed jatrogennym uszkodzeniem organizmu.

Z psychologicznego punktu widzenia, kluczem do utrzymania terapii u osób starszych nie jest ignorowanie ich zgłoszeń, lecz tzw. *shared decision making* (wspólne podejmowanie decyzji), walidacja ich obaw oraz proaktywne informowanie o zjawisku nocebo jeszcze przed wypisaniem pierwszej recepty. Odpowiednie postępowanie kliniczne wymaga wykluczenia przyczyn psychogennych i środowiskowych, zanim podejmie się decyzję o trwałym zaprzestaniu farmakoterapii obniżającej stężenie lipidów.

8. Postępowanie przy nietolerancji statyn

Nietolerancja statyn, definiowana przez wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL) jako niemożność stosowania co najmniej dwóch różnych statyn (w tym jednej w najmniejszej dawce) z powodu obiektywnych działań niepożądanych, stanowi istotne wyzwanie kliniczne. Postępowanie wymaga algorytmicznego podejścia, którego celem nadrzędnym pozostaje redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego. Pacjenci, którzy zgłaszają nietolerancję statyn z powodu działań niepożądanych, stanowią istotne wyzwanie w praktyce klinicznej. W takich przypadkach sugerowaną opcją terapeutyczną jest dodanie leku hipolipemizującego niestatynowego do maksymalnej tolerowanej dawki statyny.

Nowe dowody potwierdzające zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych związanych z miażdżycą przy stosowaniu ezetymibu, nawet bez jednoczesnej terapii statyną (choć niekoniecznie z powodu jej nietolerancji) u osób starszych (≥ 75 lat) bez wywiadu choroby wieńcowej dostarczyło randomizowane, otwarte badanie EWTOPIA 75 (*ang. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic*

Cardiovascular Disease in 75 or Older) [57].

Zgodnie z ogólną koncepcją, grupa ekspertów zaleca włączenie leków niestatinowych o udowodnionym działaniu kardioprotekcyjnym, takich jak ezetymib, przeciwciała monoklonalne przeciw PCSK9 lub kwas bempediowy - stosowanych samodzielnie lub w terapii skojarzonej - w celu obniżenia stężenia LDL-C, jeśli nie udaje się osiągnąć docelowych wartości przy zastosowaniu maksymalnie tolerowanej dawki statyny. Wybór terapii powinien być uzależniony od stopnia koniecznej redukcji LDL-C, preferencji pacjenta, dostępności leczenia oraz jego kosztów.

8.1. Modyfikacja terapii: zmiana preparatu, redukcja dawki, leczenie przerywane

W leczeniu zaburzeń lipidowych stosuje się wiele grup lekowych, które różnią się między sobą siłą działania hipolipemizującego i wpływem na różne składowe lipidogramu. Podstawą leczenia zaburzeń lipidowych są statyny, a w razie braku ich skuteczności w monoterapii stosowane są w połączeniu z ezetymibem. U chorych, u których leczenie to jest nieskuteczne, wytyczne zalecają dołączenie do terapii inhibitorów białka PCSK9 lub inkisiranu. W praktyce klinicznej w Polsce skuteczność terapii statynami jest niewystarczająca w odniesieniu do zaleceń wytycznych. Mimo leczenia tylko niewielki odsetek pacjentów (szczególnie z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego) osiąga docelowe wartości LDL-C. Głównymi problemami są zbyt mała intensywność terapii oraz nieoptymalne jej prowadzenie, w tym obniżanie dawek statyn przy włączaniu ezetymibu, co pogarsza efekty leczenia.

Zastosowanie intensywniejszej terapii, zwłaszcza w postaci leczenia skojarzonego od początku, poprawia odsetek pacjentów osiągających cele terapeutyczne [58]. Oprócz powszechnie sugerowanego leczenia skojarzonego można rozpocząć modyfikację farmakoterapii od rotacji preparatu, czyli zmienić statynę lipofilną na hydrofilną, która w mniejszym stopniu penetruje do tkanki mięśniowej (rozdział 2.2.), co tym samym może zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Wytyczne wspominają również o zastosowaniu leczenia przerywanego rozumianego jako dawkowanie statyn o długim okresie półtrwania co drugi dzień lub nawet 1-2 razy w tygodniu. Mimo pewnych niejasności, przerywane dawkowanie statyn (szczególnie rosuwastatyny i atorwastatyny) może być użyteczną strategią u pacjentów z wcześniejszą nietolerancją tych leków, pozwalając na zachowanie ich korzyści terapeutycznych. Konieczne są jednak większe badania randomizowane w celu dokładniejszego określenia skuteczności tej metody oraz optymalnego schematu leczenia [59].

8.2. Alternatywne leki hipolipemizujące

Aktualizacja PTL (program B.101, opublikowany w 2025 roku) podkreśla konieczność intensyfikacji leczenia hipolipemizującego w Polsce, ze szczególnym uwzględnieniem wczesnego stosowania terapii skojarzonej. Statyny pozostają podstawą leczenia, jednak u wielu pacjentów konieczne jest szybkie dołączenie leków niestatynowych w celu osiągnięcia docelowych wartości LDL-C. Dokument wskazuje również na potrzebę poprawy organizacji opieki i zwiększenia dostępności nowoczesnych terapii. Pacjenci kwalifikowani do programu lekowego B.101 muszą być leczeni maksymalnie tolerowaną dawką silnej statyny przez co najmniej trzy miesiące i leczenie obejmuje terapię skojarzoną statyną z ezetimibem przez co najmniej miesiąc. Zgodnie z kryteriami programu nie jest możliwe leczenie żadnego pacjenta wyłącznie inhibitorami białka PCSK9 lub inklisiranem bez towarzyszącej statyny, chyba że pacjent ma całkowitą i udokumentowaną nietolerancję tej grupy leków. W przypadku pacjentów z udokumentowaną, całkowitą nietolerancją statyn (lub gdy maksymalne tolerowane dawki nie pozwalają na osiągnięcie celu terapeutycznego), współczesna farmakologia oferuje wysoco skuteczne alternatywy:

- **Ezetymib:** Lek pierwszego rzutu po odstawieniu statyn. Hamuje wchłanianie cholesterolu w jelitach poprzez blokowanie białka transportowego NPC1L1 (*ang. Niemann-Pick C1-Like 1*). W monoterapii obniża stężenie LDL-C o ok. 15–22%. Charakteryzuje się doskonałym profilem bezpieczeństwa i brakiem istotnego wpływu na tkankę mięśniową. Dodanie ezetymibu do terapii statyną istotnie zwiększa skuteczność obniżania stężenia LDL-C o około 20–27% w porównaniu z samą statyną. U pacjentów wcześniej nieleczonych statynami terapia skojarzona daje większą redukcję LDL-C niż monoterapia statyną, a także jest skuteczniejsza niż podwajanie dawki statyny lub zmiana monoterapii na leczenie skojarzone. Ponadto ezetymib wykazuje dodatkowy efekt hipolipemizujący w połączeniu z innymi lekami, takimi jak środki wiążące kwasy żółciowe (cholestyramina, kolesewelam) oraz inhibitory PCSK9, co potwierdza jego istotną rolę w terapii skojarzonej [25].
- **Inhibitory PCSK9 (Ewolokumab, Alirokumab) oraz Inklisiran:** Leki biologiczne podawane w formie iniekcji podskórnych. Inhibitory PCSK9, takie jak ewolokumab i alirokumab, oraz inklisiran stanowią nowoczesne terapie hipolipemizujące, których działanie opiera się na zwiększeniu liczby receptorów LDL (LDLR) na powierzchni hepatocytów. Białko PCSK9

odpowiada fizjologicznie za degradację receptorów LDL, co ogranicza wychwyt cholesterolu LDL z krwi. Przeciwciała monoklonalne ewelokumab i alirokumab wiążą krążące PCSK9, uniemożliwiając jego interakcję z LDLR, co prowadzi do zahamowania degradacji receptorów i nasilenia usuwania LDL-C z osocza. Z kolei inkisiran działa na wcześniejszym etapie – jako małe interferujące RNA (*siRNA - small interfering RNA*) hamuje ekspresję genu PCSK9 w hepatocytach poprzez degradację jego mRNA, co skutkuje zmniejszoną syntezą tego białka. W efekcie wszystkie te terapie prowadzą do zwiększenia liczby funkcjonalnych receptorów LDL i istotnego obniżenia stężenia LDL-C we krwi [25].

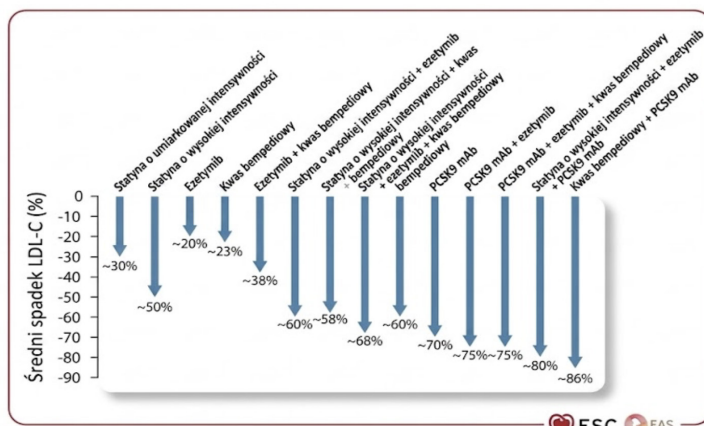
- **Kwas bempediowy (ang. Bempedoic acid):** Najnowsza i bardzo obiecująca opcja w leczeniu nietolerancji. Kwas bempediowy jest inhibitorem lizy ATP-cytrynianowej (*ATP Citrate Lyase, ACL*), czyli enzymu działającego w tym samym szlaku co statyny, ale o krok wcześniej. Jest to prolek, który ulega aktywacji wyłącznie w wątrobie. W komórkach mięśniowych brakuje enzymu niezbędnego do jego aktywacji, co niemal całkowicie eliminuje ryzyko bólów mięśniowych (SAMS). Przełomowe badanie CLEAR Outcomes udowodniło, że u pacjentów z nietolerancją statyn kwas bempediowy obniża LDL-C o ok. 21% i istotnie redukuje ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *Major Adverse Cardiovascular Events, MACE*) o 13%. Kwas bempediowy różni się jednak profilem działania od statyn i innych leków hipolipemizujących - nie zwiększa stężenia hemoglobiny glikowanej ani ryzyka nowo rozpoznanej cukrzycy. Jednocześnie wykazuje działanie przeciwzapalne, prowadząc do istotnego obniżenia stężenia hsCRP (ang. *C-Reactive Protein / high-sensitivity C-Reactive Protein*), czego nie obserwuje się w monoterapii inhibitorami PCSK9 ani ezetymibem. Mimo wszystko, znaczenie kliniczne tego efektu przeciwzapalnego wymaga dalszych badań [60].

Tabela 4 Zalecenia dotyczące farmakologicznego obniżania cholesterolu LDL ESC/EAS 2025 [7]

Zalecenia	Klasa	Poziom
Terapie niestatynowe o udowodnionej korzyści sercowo-naczyniowej, stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu, są zalecane u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować statyn, w celu obniżenia stężenia LDL-C i zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wybór terapii powinien zależeć od oczekiwanej dodatkowej redukcji LDL-C.	I	A
Kwas bempediowy jest zalecany u pacjentów, którzy nie mogą stosować statyn, aby osiągnąć docelowe stężenie LDL-C.	I	B
Dodanie kwasu bempediowego do maksymalnie tolerowanej dawki statyny, z ezetymibem lub bez, należy rozważyć u pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem w celu osiągnięcia docelowego LDL-C.	II a	C
Ewinakumab należy rozważyć u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wieku ≥ 5 lat, którzy nie osiągają docelowego LDL-C pomimo stosowania maksymalnych dawek leczenia hipolipemizującego.	II a	B

Nowe zalecenia dotyczące stosowania kwasu bempediowego w obniżaniu LDL-C, uzupełniające wytyczne z 2019 r. ESC/EAS (*ang. European Atherosclerosis Society*) dotyczące statyn, ezetymibu i przeciwciał monoklonalnych PCSK9, przedstawiono na rycinie 5. pokazuje średni procentowy spadek LDL-C przy różnych terapiach, samodzielnie i w połączeniu.

Rycina 2 Średni spadek stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C) przy różnych terapiach farmakologicznych z ...



Rycina 5 Średnia procentowa redukcja cholesterolu LDL wskutek różnych terapii farmakologicznych [7]

8.3. Znaczenie indywidualizacji leczenia u pacjentów starszych

Kwestia bezpieczeństwa i profilu działań niepożądanych statyn budzi szczególne obawy w populacji geriatrycznej. Wynika to z faktu, że pacjenci w podeszłym wieku często zmagają się z wielochorobowością, są narażeni na polipragmazję oraz wykazują fizjologicznie zmienioną farmakokinetykę i farmakodynamikę (m.in. zmniejszoną objętość dystrybucji i spadek przesączania kłębuszkowego), co zostało opisane szczegółowo w rozdziale 1.

Szczególnym wyzwaniem klinicznym w tej grupie są interakcje lekowe statyn (np. z lekami hipotensyjnymi czy antyarytmicznymi). Stanowią one istotny powód do niepokoju przede wszystkim ze względu na ich potencjał do drastycznego nasilania działań niepożądanych ze strony układu mięśniowego (SAMS). Spektrum tych powikłań jest szerokie i obejmuje mialgię (ból mięśni bez wzrostu aktywności kinazy kreatynowej – CK), miopatię (z obiektywnym wzrostem CK), aż po rzadką, lecz zagrażającą życiu rhabdomiolizę. Sytuację komplikuje dodatkowo obecność specyficznych zespołów geriatrycznych, takich jak postępujący zanik masy mięśniowej oraz zespół kruchości.

U takich pacjentów nawet łagodna miopatia statynowa może zainicjować kaskadę geriatryczną, prowadząc do upadków, złamań i trwałej utraty niezależności.

Mając na uwadze powyższe ryzyka, współczesne wytyczne kładą nacisk na ścisłą indywidualizację terapii. Zgodnie z rekomendacjami, zwłaszcza w przypadku pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności nerek oraz wysokim potencjałem interakcji lekowych, leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej możliwej dawki statyny (zgodnie z zasadą *start low, go slow*). Następnie, przy ścisłym monitorowaniu tolerancji, dawkę należy ostrożnie miareczkować w górę, dążąc do osiągnięcia celów terapeutycznych dla frakcji cholesterolu LDL (LDL-C). W sytuacjach, w których eskalacja dawki statyny staje się niemożliwa ze względu na obiektywne działania niepożądane, indywidualizacja leczenia obejmuje wczesne dołączenie preparatów alternatywnych o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa mięśniowego, takich jak ezetymib [25].

Tabela 5 Rekomendacje leczenia dyslipidemii u pacjentów starszych (>65 lat) [7]

Zalecenia	Klasa	Poziom
Leczenie statynami jest zalecane u osób starszych z ASCVD w taki sam sposób, jak u młodszych pacjentów.	I	A
Leczenie statynami jest zalecane w prewencji pierwotnej, w zależności od poziomu ryzyka, u osób starszych w wieku ≤75 lat.	I	A
Można rozważyć rozpoczęcie leczenia statynami w prewencji pierwotnej u osób starszych w wieku >75 lat, jeśli należą do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka.	II b	B
Zaleca się rozpoczynanie leczenia statyną od małej dawki w przypadku znacznego zaburzenia czynności nerek i/lub ryzyka wystąpienia interakcji lekowych, a następnie stopniowe zwiększanie dawki (miareczkowanie) w celu osiągnięcia celów terapeutycznych dla LDL-C.	I	C

9. Podsumowanie i wnioski

9.1. Najważniejsze ustalenia dotyczące stosowania statyn u osób starszych

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że statyny stanowią skuteczne narzędzie w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego również w populacji osób starszych, szczególnie w prewencji wtórnej. Ich stosowanie wiąże się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania incydentów takich jak zawał serca czy udar mózgu.

Jednocześnie wyniki omówionych badań wskazują, że skuteczność terapii oraz zasadność jej wdrożenia w prewencji pierwotnej u osób w bardzo podeszłym wieku są mniej jednoznaczne. W tej grupie pacjentów decyzja terapeutyczna powinna być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem całokształtu stanu klinicznego, a nie wyłącznie wieku metrykalnego. Kluczowe znaczenie ma ocena wieku biologicznego, obecności chorób współistniejących oraz ogólnej sprawności pacjenta, co bezpośrednio wpływa na potencjalne korzyści z leczenia.

9.2. Balans pomiędzy korzyściami a ryzykiem terapii

Analiza dostępnych danych wskazuje, że u osób starszych bilans korzyści i ryzyka stosowania statyn jest złożony i wymaga indywidualnego podejścia. Do najważniejszych korzyści należy zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, co ma szczególne znaczenie u pacjentów z już rozpoznaną chorobą miażdżycową. Z drugiej strony, w pracy zwrócono uwagę na zwiększoną podatność tej grupy pacjentów na

działania niepożądane, takie jak miopatie, zaburzenia metaboliczne czy interakcje lekowe wynikające z polipragmazji. Czynniki te mogą wpływać na tolerancję leczenia oraz jego kontynuację. W związku z tym kluczowe jest regularne monitorowanie pacjenta oraz dostosowywanie terapii do jego aktualnego stanu zdrowia. W wielu przypadkach, mimo potencjalnych działań niepożądanych, korzyści wynikające z terapii przewyższają ryzyko, jednak wymaga to świadomej i dobrze uzasadnionej decyzji klinicznej.

9.3. Perspektywy i rekomendacje na przyszłość

Wnioski płynące z pracy wskazują na potrzebę dalszych badań nad stosowaniem statyn w populacji osób w podeszłym wieku, szczególnie w kontekście prewencji pierwotnej oraz pacjentów powyżej 75. roku życia. W przyszłości istotne będzie rozwijanie podejścia spersonalizowanego, które uwzględnia nie tylko parametry kliniczne, ale również jakość życia, preferencje pacjenta oraz cele terapeutyczne. Przeprowadzona analiza pozwala sformułować rekomendacje w postaci indywidualizacji decyzji o włączeniu statyn, ostrożnego podejścia do intensywnej terapii u pacjentów z wielochorobowością, regularnej oceny zasadności kontynuacji leczenia oraz uwzględniania możliwości depreskrypcji w wybranych przypadkach.

Podsumowując, statyny pozostają ważnym elementem terapii u osób starszych, jednak ich stosowanie powinno być oparte na kompleksowej ocenie pacjenta i dostosowane do jego indywidualnych potrzeb oraz rokowania.

Referencje

- [1] Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227-3337. doi:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- [2] Toth PP, Banach M. Statins: Then and Now. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2019;15(1):23-31. doi:10.14797/mdcj-15-1-23
- [3] Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2010;86(5):484-493. doi:10.2183/pjab.86.484
- [4] 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
- [5] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5

- [6] Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2025;151(13):e771-e862. doi:10.1161/CIR.0000000000001309
- [7] Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025;46(42):4359-4378. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190
- [8] Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393(10170):407-415. doi:10.1016/S0140-6736(18)31942-1
- [9] 1.Addissouky TA, Sayed IETE, Ali MMA, et al. Shaping the Future of Cardiac Wellness: Exploring Revolutionary Approaches in Disease Management and Prevention. *Journal of Clinical Cardiology*. 2024;Volume 5(Issue 1):6-29. doi:https://doi.org/10.33696/cardiology.5.048
- [10] Nachmias N, Matsri S, Sharary M, et al. Statin Treatment for Reducing Mortality Risk in Individuals over 75 Years of Age: A Large-Scale Retrospective Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(16):5739. doi:10.3390/jcm14165739
- [11] Filho FLW, Lopes PRM, De Almeida AM, et al. Statin use and dementia risk: A systematic review and updated meta-analysis. *Alzheimer S & Dementia Translational Research & Clinical Interventions*. 2025;11(1):e70039. doi:10.1002/trc2.70039
- [12] Zoungas S, Moran C, Curtis AJ, et al. Baseline characteristics of participants in STAREE: a randomized trial for primary prevention of cardiovascular disease events and prolongation of Disability-Free survival in older people. *Journal of the American Heart Association*. 2024;13(22):e036357. doi:10.1161/jaha.124.036357
- [13] Joseph J, Pajewski NM, Dolor RJ, et al. Pragmatic evaluation of events and benefits of lipid lowering in older adults (PREVENTABLE): Trial design and rationale. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2023;71(6):1701-1713. doi:10.1111/jgs.18312
- [14] German CA, Liao JK. Understanding the molecular mechanisms of statin pleiotropic effects. *Archives of Toxicology*. 2023;97(6):1529-1545. doi:10.1007/s00204-023-03492-6
- [15] Liao JK, Laufs U. PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATINS. *The Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2004;45(1):89-118. doi:10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748
- [16] Koushki K, Shahbaz SK, Mashayekhi K, et al. Anti-inflammatory Action of Statins in Cardiovascular Disease: the Role of Inflammasome and Toll-Like Receptor Pathways. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2020;60(2):175-199. doi:10.1007/s12016-020-08791-9

- [17] Marzoug BA, Kopylov P. Statin-Mediated Modulation of NRF2 signaling: Mechanisms and therapeutic implications in atherosclerosis. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2026;27(2):46903. doi:10.31083/rm46903
- [18] Schierwagen R, Uschner FE, Magdaleno F, Klein S, Trebicka J. Rationale for the use of statins in liver disease. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2017;312(5):G407-G412. doi:10.1152/ajpgi.00441.2016
- [19] National Lipid Association. Specialty corner: Age-Related pharmacokinetic changes and the impact on statin therapy in older patients. National Lipid Association Online. <https://www.lipid.org/lipid-spin/winter-2016/specialty-corner-age-related-pharmacokinetic-changes-and-impact-statin>.
- [20] Ruiz A, DiCristina S. Absorption to Excretion: The Aging Body's Take on Drugs – A Review of Pharmacokinetic Changes and their Impact on Medication Management. *Current Pharmacology Reports*. 2025;11(1). doi:10.1007/s40495-025-00425-y
- [21] Bao A, Karalis DG. Statin therapy for primary and secondary prevention in older adults. *Current Atherosclerosis Reports*. 2024;27(1):11. doi:10.1007/s11883-024-01257-9
- [22] Alyahawi A. A., Measar M, Alwesabi M, & Alkaf A. (2024). Clinically Significant Statin-Drug Interactions in Older patients with Chronic Diseases. *Pharmaceutical Research - Recent Advances and Trends Vol. 4*, 1–21. <https://doi.org/10.9734/Bpi/PRRAT/v4/598>. November 2024.
- [23] Veddeng S, Madland H, Molden E, Wyller TB, Romskaug R. Association between statin use and physical performance in home-dwelling older patients receiving polypharmacy: cross-sectional study. *BMC Geriatrics*. 2022;22(1). doi:10.1186/s12877-022-02942-7
- [24] Huang H, Zhu H, Ya R. Statin use in older people primary prevention on cardiovascular disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2022;23(4):114. doi:10.31083/j.rm2304114
- [25] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2019;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
- [26] Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin toxicity. *Circulation Research*. 2019;124(2):328-350. doi:10.1161/circresaha.118.312782
- [27] Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circulation Research*. 2017;120(1):229-243. doi:10.1161/circresaha.116.308537
- [28] Xu W, Yau YK, Pan Y, Tse ETY, Lo Kuen Lam C, Wan EYF. Effectiveness and safety of using statin therapy for the primary prevention of cardiovascular diseases in older patients with chronic kidney disease who are hypercholesterolemic: a target trial emulation study. *The Lancet Healthy Longevity*. 2025;6(3):100683. doi:10.1016/j.lanhl.2025.100683
- [29] Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 2013;346:f2610. Published 2013 May 23. doi:10.1136/bmj.f2610

- [30] Siegel EB. Drugs and the aging. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 1982;2(4):287-295. doi:10.1016/0273-2300(82)90002-2
- [31] Chatterjee S, Krishnamoorthy P, Ranjan P, et al. Statins and Cognitive Function: an Updated Review. *Current Cardiology Reports*. 2015;17(2):4. doi:10.1007/s11886-014-0559-3
- [32] Wettermark B, Kalantaripour C, Forslund T, Hjemdahl P. Statin treatment for primary and secondary prevention in elderly patients—a cross-sectional study in Stockholm, Sweden. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2024;80(10):1571-1580. doi:10.1007/s00228-024-03724-3
- [33] Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2024;45(36):3415-3537. doi:10.1093/eurheartj/ehae177
- [34] Ananthakumar A, Liu Y, Fernandez CE, Truskey GA, Voora D. Modeling statin myopathy in a human skeletal muscle microphysiological system. *PLoS ONE*. 2020;15(11):e0242422. doi:10.1371/journal.pone.0242422
- [35] Cha JJ, Hong SJ, Kim JH, et al. Effect of rosuvastatin 20 mg versus rosuvastatin 5 mg plus ezetimibe on statin side-effects in elderly patients with atherosclerotic cardiovascular disease: Rationale and design of a randomized, controlled SaveSAMS trial. *American Heart Journal*. 2023;261:45-50. doi:10.1016/j.ahj.2023.03.002
- [36] Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017;31(2):179-186. doi:10.1007/s10557-017-6723-4
- [37] Tomaszewski M, Stępień KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies. *Pharmacological Reports*. 2011;63(4):859-866. doi:10.1016/s1734-1140(11)70601-6
- [38] Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-Associated myopathy. *JAMA*. 2003;289(13):1681. doi:10.1001/jama.289.13.1681
- [39] Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet*. 2010;375(9716):735-742. doi:10.1016/s0140-6736(09)61965-6
- [40] Preiss D. Risk of incident Diabetes with Intensive-Dose compared with Moderate-Dose statin therapy. *JAMA*. 2011;305(24):2556. doi:10.1001/jama.2011.860
- [41] Grunwald SA, Haafke S, Grieben U, Kassner U, Steinhagen-Thiessen E, Spuler S. Statins aggravate the risk of insulin resistance in human muscle. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(4):2398. doi:10.3390/ijms23042398
- [42] Chogtu B. Statin use and risk of diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(2):352. doi:10.4239/wjd.v6.i2.352
- [43] Sarsenbayeva A, Jui BN, Fanni G, et al. Impaired HMG-COA reductase activity caused by genetic variants or statin exposure: impact on human adipose tissue, B-Cells and metabolome. *Metabolites*. 2021;11(9):574. doi:10.3390/metabo11090574

- [44] Preiss D. Risk of incident Diabetes with Intensive-Dose compared with Moderate-Dose statin therapy. *JAMA*. 2011;305(24):2556. doi:10.1001/jama.2011.860
- [45] Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *The Lancet*. 2014;385(9965):351-361. doi:10.1016/s0140-6736(14)61183-1
- [46] Research C for DEA. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. U.S. Food And Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-important-safety-label-changes-cholesterol-lowering-statin-drugs>. Published January 19, 2016.
- [47] Filho FLW, Lopes PRM, De Almeida AM, et al. Statin use and dementia risk: A systematic review and updated meta-analysis. *Alzheimer S & Dementia Translational Research & Clinical Interventions*. 2025;11(1):e70039. doi:10.1002/trc2.70039
- [48] Sato N, Shinohara M, Rakugi H, Morishita R. Dual effects of statins on AB metabolism: upregulation of the degradation of APP-CTF and AB clearance. *Neurodegenerative Diseases*. 2012;10(1-4):305-308. doi:10.1159/000334534
- [49] Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, Singh S. Statin Use and risk of cirrhosis and Related complications in patients with chronic liver diseases: A Systematic review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(10):1521-1530.e8. doi:10.1016/j.cgh.2017.04.039
- [50] Islam MdM, Poly TN, Walther BA, Yang HC, Li YC. Statin use and the risk of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Cancers*. 2020;12(3):671. doi:10.3390/cancers12030671
- [51] Schierwagen R, Uschner FE, Magdaleno F, Klein S, Trebicka J. Rationale for the use of statins in liver disease. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2017;312(5):G407-G412. doi:10.1152/ajpgi.00441.2016
- [52] Kollias A, Kyriakoulis KG, Kyriakoulis IG, et al. Statin use and mortality in COVID-19 patients: Updated systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2021;330:114-121. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.911
- [53] Li C, Zhao K, Ren Q, et al. Statin use during intensive care unit stay is associated with improved clinical outcomes in critically ill patients with sepsis: a cohort study. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1537172. doi:10.3389/fimmu.2025.1537172
- [54] Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *The Lancet*. 2017;389(10088):2473-2481. doi:10.1016/s0140-6736(17)31075-9

- [55] Wood FA, Howard JP, Finegold JA, et al. N-of-1 trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(22):2182-2184. doi:10.1056/nejmc2031173
- [56] Bagnis A, Meeuwis SH, Haas JW, et al. A scoping review of placebo and nocebo responses and effects: insights for clinical trials and practice. *Health Psychology Review*. 2025;19(2):409-447. doi:10.1080/17437199.2025.2471792
- [57] Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75). *Circulation*. 2019;140(12):992-1003. doi:10.1161/circulationaha.118.039415
- [58] Dyrbuś K, Banach M, Gil R, et al. Stanowisko interdyscyplinarnego zespołu ekspertów w sprawie leczenia miażdżycy wielopoziomowej — popierane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Polskie Towarzystwo Lipidologiczne, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Polskie Towarzystwo Neurologiczne, Polskie Towarzystwo Nefrologiczne. Dyrbuś | Polish Heart Journal (Kardiologia Polska). https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/view/106600/86305. Published 2024.
- [59] Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent Nondaily Dosing Strategies in Patients with Previous Statin-Induced Myopathy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013;47(3):398-404. doi:10.1345/aph.1r509
- [60] Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in Statin-Intolerant patients. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(15):1353-1364. doi:10.1056/nejmoa2215024
- [61] <https://intensywna.pl/kliniczna-skala-oceny-kruchosci/> (21.04.2026)

WSPÓŁCZESNE PODEJŚCIE DO DIAGNOSTYKI AMYLOIDOZY SERCA- OD KLASYCZNYCH ALGORYTMÓW PO WSPARCIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI

**Daria Kłaczka-Sobków, Piotr Sobków,
Aleksandra Kotapka, Zuzanna Kolanko**

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

Abstrakt: Niniejszy rozdział ma na celu przedstawienie ewolucji diagnostyki amyloidozy serca (CA), od jej podstaw molekularnych po zaawansowane technologie cyfrowe. W opracowaniu zdecydowano się omówić patomechanizm typów AL i ATTR oraz wykazać, że wczesne rozpoznanie nacieku białkowego jest kluczowe dla poprawy rokowania pacjentów. Pozwoliło to na przeanalizowanie klasycznego modelu diagnostycznego oraz zidentyfikowanie tzw. „czerwonych flag” w badaniach laboratoryjnych i obrazowych. Główny nacisk położono na ukazanie przełomowego wpływu sztucznej inteligencji (AI) na optymalizację tego procesu. W tekście postanowiono przybliżyć rolę głębokiego uczenia w analizie sygnału EKG oraz opisać automatyzację echokardiografii, ze szczególnym uwzględnieniem radiomiki. Metoda ta pozwala wydobyć z obrazów medycznych niewidoczne dla oka dane ilościowe, co umożliwia stworzenie „cyfrowych podpisów” struktury tkanki. Kolejnym krokiem było wskazanie na potencjał wielomodalnej integracji danych jako narzędzia pozwalającego budować holistyczne systemy wspomagania decyzji klinicznych. W podsumowaniu zdecydowano się odnieść do barier wdrożeniowych, takich jak interpretowalność modeli (XAI), aby ostatecznie skonkludować, że synergia technologii i wiedzy klinicznej jest niezbędna w nowoczesnej kardiologii precyzyjnej.

Słowa kluczowe: amyloidoz serca, diagnostyka multimodalna, głębokie uczenie, radiomika, sztuczna inteligencja

Abstract: The aim of this chapter is to present the evolution of cardiac amyloidosis (CA) diagnostics – from molecular foundations to advanced digital technologies. The study seeks to discuss the pathophysiology of AL and ATTR types and to demonstrate that early detection of protein infiltration is critical for improving patient outcomes. This approach has allowed for analyzing the classical diagnostic model and identifying „red flags” in laboratory and imaging examinations. Central to the discussion is to highlight the transformative impact of artificial intelligence (AI) on optimizing this process. The text intends to explore the role of deep learning in ECG analysis and to describe the automation of echocardiography, with a particular focus on radiomics. This method makes it possible to extract sub-visual quantitative data from medical images, enabling the creation of „digital signatures” of tissue structure. Furthermore, the study aims to point out the potential of multimodal data integration as a tool to build holistic clinical decision-support systems. Finally, the chapter seeks to address implementation barriers, such as model interpretability (XAI), to conclude that the synergy between technology and clinical expertise is an essential component of modern precision cardiology.

Key words: artificial intelligence, cardiac amyloidosis, deep learning, multimodal diagnostics, radiomics

1. Wprowadzenie i etiopatogeneza amyloidozy serca

1.1 Molekularne podstawy amyloidogenezy

Amyloidoz układu stanowi grupę heterogennych jednostek chorobowych, których wspólnym mianownikiem patofizjologicznym jest zewnątrzkomórkowe gromadzenie się nieprawidłowo sfałdowanych białek o strukturze fibrylarnej. [1] Klasyfikacja i obraz kliniczny amyloidozy zależą od rodzaju białka prekursorowego. Do tej pory poznano ponad 30 takich białek stanowiących substrat dla procesu amyloidogenezy. [2] Amyloidogeneza wynika z utraty natywnej konformacji białek prekursorowych, indukowanej m.in. przez mutacje punktowe, nieprawidłową proteolizę czy modyfikacje potranslacyjne (fosforylacja, glikacja). Patologicznie sfałdowane białka tworzą krążące oligomery, które deponują się w przestrzeni śródmiąższowej narządów jako uporządkowane fibryle. [3] W praktyce kardiologicznej za ponad 90% przypadków amyloidozy serca odpowiadają dwa główne typy białek prekursorowych: monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (amyloidoz AL) oraz transtyretyna (amyloidoz ATTR). Mimo że zajęcie mięśnia sercowego dotyczy około 70% pacjentów z postacią układową, właściwe rozpoznanie kardiologiczne stawiane jest jedynie w 20% przypadków. [4,5]

1.2 Charakterystyka i epidemiologia głównych postaci amyloidozy: AL oraz ATTR

1.2.1 Amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) – kontekst hematologiczny

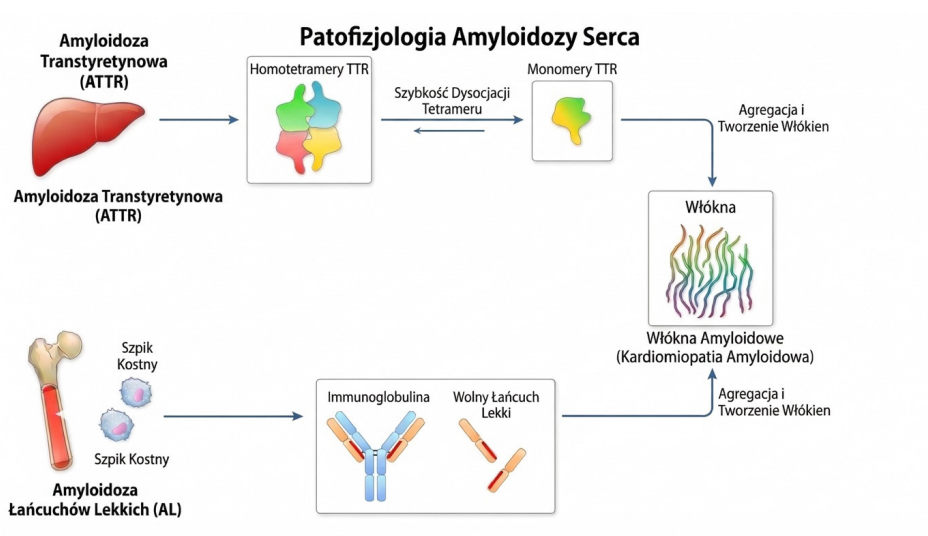
Amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) jest rzadką, heterogenną jednostką chorobową o zapadalności szacowanej na 8–12 przypadków na milion osobolat. [5] Istotą amyloidozy AL jest klonalna ekspansja zróżnicowanych plazmocytów, syntetyzujących podatne na nieprawidłowe fałdowanie wolne łańcuchy lekkie immunoglobulin (FLC, *free light chains*) lub ich fragmenty. Są one wydzielane w nadmiarze względem łańcuchów ciężkich. [6] Obie klasy łańcuchów lekkich — kappa oraz lambda- zbudowane są z N-końcowej domeny zmiennej oraz C-końcowej domeny stałej. Nadprodukcja FLC cechuje wiele dyskracji plazmocytowych (np. MGUS, szpiczak mnogi, makroglobulinemia Waldenströma). Jednak tylko nieliczne warianty molekularne mają zdolność tworzenia złogów amyloidowych *in vivo*. W przebiegu amyloidozy układowej łańcuchy typu lambda stwierdzane są blisko dwukrotnie częściej niż łańcuchy typu kappa. [3]

1.2.2 Amyloidozę transtyretynową (ATTR): postać dzika (wtATTR) oraz dziedziczna (hATTR)

Podczas gdy zapadalność i chorobowość w przypadku amyloidozy AL pozostają na stabilnym poziomie, w ostatnich latach obserwuje się istotny wzrost częstości rozpoznawania amyloidozy ATTR, której rozpowszechnienie szacuje się obecnie na 4–17 przypadków na 100 000. [7,8] Zjawisko to wynika przede wszystkim z progresywnego starzenia się populacji, wzrostu świadomości klinicznej oraz upowszechnienia nieinwazyjnych narzędzi diagnostycznych, zwłaszcza scyntygrafii kości. Istotnym aspektem klinicznym jest silna korelacja amyloidozy ATTR ze zwężeniem zastawki aortalnej (AS) – u blisko 16% pacjentów poddawanych zabiegowi przecewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI) z powodu ciężkiej stenozы stwierdza się współistniejącą kardiomiopatię amyloidową [14]. Ponadto amyloidozę ATTR stanowi podłoże etiopatogenetyczne u blisko 13% chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF). [9,10] Dane autopsyjne potwierdzają powszechność tego zjawiska w populacji geriatrycznej, wykazując obecność złogów transtyretyny w mięśniu sercowym u około 25% osób zmarłych powyżej 80. roku życia. [11]

Głównym miejscem syntezy białek prekursorowych transtyretyny (T^TTR) jest wątroba. W warunkach fizjologicznych T^TTR pełni funkcję białka transportowego dla tyroksyny oraz retinolu, występując w formie stabilnego homotetrameru. Proces amyloidogenezy w przebiegu ATTR inicjowany jest przez dysocjację tetrameru do niestabilnych monomerów, które następnie ulegają nieprawidłowej agregacji w uporządkowane włókna amyloidowe. [12] W postaci dzikiej (wtATTR) proces ten jest determinowany głównie przez czynniki związane z procesem starzenia. Z kolei w rzadkich postaciach dziedzicznych (hATTR lub ATTRv), mutacje punktowe w genie T^TTR prowadzą do syntezy wariantów białka o znacznie obniżonej stabilności termodynamicznej, co przyspiesza kaskadę amyloidogenną. [9]

Na Rycinie 1. przedstawiono patofizjologię dwóch najczęstszych amyloidoz, AL oraz ATTR. [3]



Rycina 1. Patofizjologia powstawania włókien amyloidowych [3]

Patomechanizm uszkodzeń narządowych w ATTR jest dwutorowy: obejmuje mechaniczną destabilizację struktury tkanek przez złoży fibrylarne oraz bezpośrednią proteotoksyczność krążących prekursorów prefibrylarnych. [13] ATTR wykazuje szczególną tendencję do zajmowania mięśnia sercowego, struktur więzadłowych (np. więzadło poprzeczne nadgarstka) oraz nerwów obwodowych. [3]

1.3 Patomechanizm uszkodzenia mięśnia sercowego i dysfunkcji narządowej

Proces deponowania włókien amyloidowych inicjuje kaskadę uszkodzeń na poziomie komórkowym i tkankowym, prowadząc w konsekwencji do postępującej niewydolności narządowej. Różnicowanie typów amyloidozy na podstawie samego wzorca depozycji jest trudne, choć badania histopatologiczne wskazują na pewne różnice. W postaci AL dominują rozproszone złogi okołokomórkowe i podwsierdziowe, natomiast w ATTR częściej spotyka się formy guzkowe. [14] W obu podtypach (AL i ATTR) masywne gromadzenie się amyloidu w macierzy pozakomórkowej miokardium skutkuje destrukcją prawidłowej architektury tkanki. Proces ten objawia się postępującym, koncentrycznym pogrubieniem ścian obu komór oraz wzrostem ich sztywności, przy jednoczesnym braku kompensacyjnego poszerzenia (dylatacji) światła komór. [15]

Mechanizmy dysfunkcji mięśnia sercowego w przebiegu amyloidozy mają jednak charakter wieloczynnikowy i wykraczają poza samą depozycję złogów. Kluczowym elementem patogenezy jest połączenie mechanicznego zaburzenia architektury tkanki przez zewnątrzkomórkowe złogi amyloidu z bezpośrednią proteotoksycznością włókien oraz ich prekursorów prefibrylarnych. Zjawiska te uruchamiają kaskadę procesów zapalnych, stresu oksydacyjnego (ROS) oraz apoptozy. Co istotne, zmiany te można zaobserwować jeszcze przed uformowaniem się dojrzałych włókien amyloidowych. [3] Na poziomie hemodynamicznym prowadzi to do rozwoju profilu kardiomiopatii restrykcyjnej oraz postępującej dysfunkcji rozkurczowej, co w obrazie klinicznym manifestuje się pełnoobjawową niewydolnością serca. [3]

2. Obraz kliniczny i diagnostyka wstępna amyloidozy serca

2.1 Objawy podmiotowe i przedmiotowe

W obrazie klinicznym amyloidozy serca dominują objawy progresywnej niewydolności serca, wynikające przede wszystkim z przeciążenia objętościowego. Znaczna część chorych zgłasza również dolegliwości stenokardialne o charakterze dławicy miokronaczyniowej, nietolerancję ortostatyczną oraz incydenty omdleniowe. Spektrum objawów jest szerokie i obejmuje zarówno manifestacje kardiologiczne, jak i pozasercowe (Tabela 1). [9]

Tabela 1. Manifestacje CA [9]

Domena	Manifestacja kliniczna
Kardiologiczna	Duszność wysiłkowa i spoczynkowa, retencja płynów (obrzęki obwodowe, wodobrzusze), bóle w klatce piersiowej, dysautonomia (hipotonia ortostatyczna), kołatania serca (arytmie nadkomorowe i komorowe), incydenty zakrzepowo-zatorowe.
Pozasercowa	Amyloidozę AL: Makroglossia, plamica okołoooczodołowa („oczy szopa”), wybroczyny skórne, zespół nerczycowy. Amyloidozę ATTR: Obustronny zespół kanału nadgarstka, stenoza kanału kręgowego, spontaniczne zerwanie ścięgna mięśnia dwugłowego ramienia, polineuropatia czuciowo-ruchowa.
Elektrokardiograficzna	Obraz rzekomego zawału (fale pseudomononuklearne/pseudofale Q), niskie woltaże zespołów QRS (szczególnie w AL), zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, migotanie przedsionków.
Biochemiczna	Przewlekłe podwyższenie stężenia troponin sercowych oraz NT-proBNP, białkomocz, upośledzenie filtracji kłębuszkowej.

2. 2 „Czerwone flagi” i opóźnienie diagnostyczne

Szczególnie istotnym aspektem w typie ATTR jest występowanie manifestacji ortopedycznych, które wyprzedzają objawy kardiologiczne o 5–15 lat. Obustronny zespół cieśni nadgarstka, stenoza kanału kręgowego oraz zerwanie ścięgna bicepsa stanowią tzw. „czerwone flagi”. W praktyce klinicznej objawy te są rzadko kojarzone z amyloidozą na wczesnym etapie, co przyczynia się do znacznych opóźnień diagnostycznych. [11]

2.3 Elektrokardiograficzna charakterystyka choroby

Zajęcie serca znajduje odzwierciedlenie w licznych nieprawidłowościach w zapisie EKG. Klasyczny wzorzec „pseudozawału” obserwuje się u blisko 83% pacjentów. Choć niskie napięcie zespołów QRS w odprowadzeniach kończynowych cechuje się ograniczoną czułością w diagnostyce ATTR, to u ok. 70% chorych stwierdza się patologiczny stosunek woltażu QRS do masy lewej komory (nieproporcjonalnie niski

woltaż względem stopnia przerostu ścian w badaniu obrazowym). [3,9] Ponadto amyloidozę serca predysponuje do postępującej dysfunkcji układu bodźcotwórczo-przewodzącego. [16] Co więcej, wydłużenie skorygowanego odstępu QT (≥ 483 ms) stanowi niezależny czynnik prognostyczny w amyloidozie serca, korelujący z istotnie niższym odsetkiem przeżyć w tej grupie chorych. [17]

3 Następstwa kliniczne, powikłania i rokowanie w amyloidozie serca

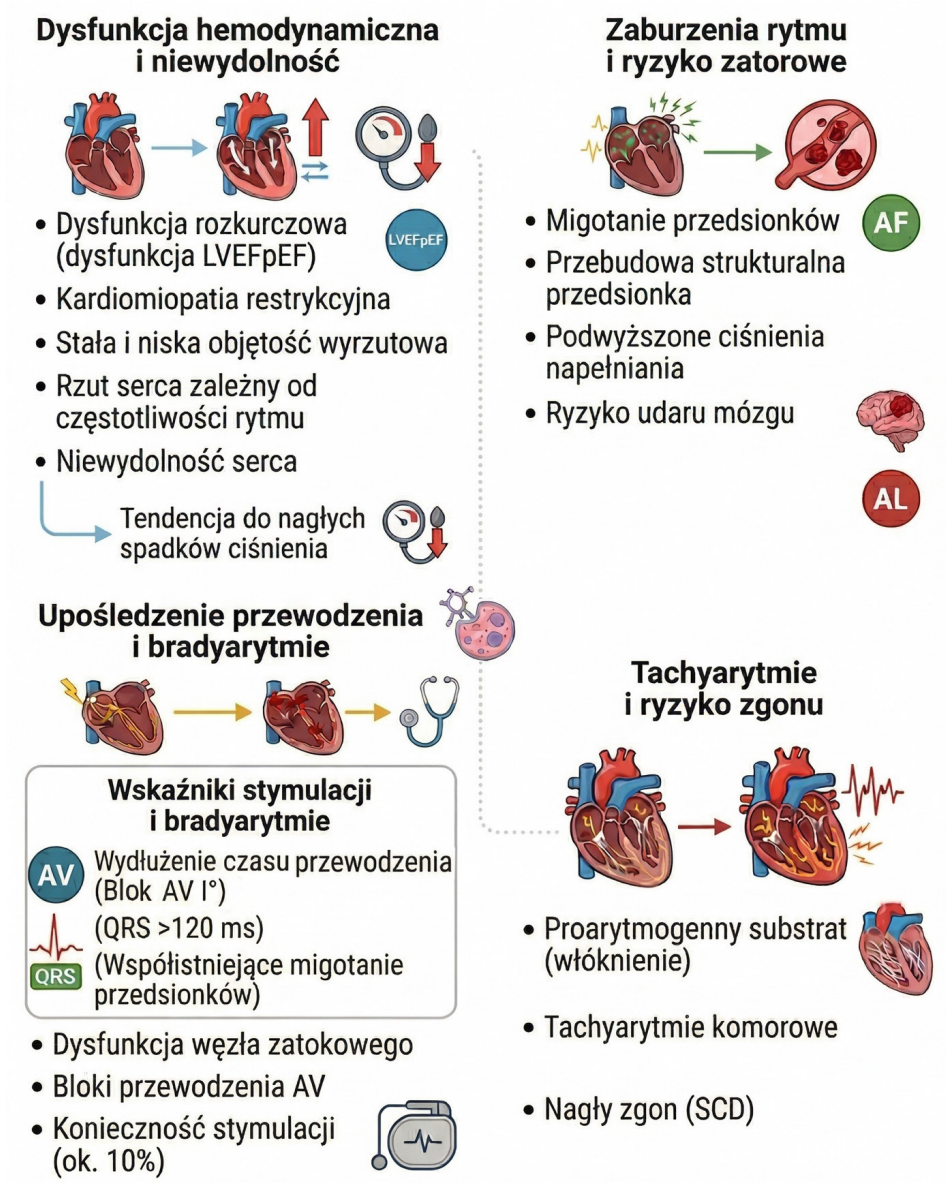
Amyloidozę serca wiąże się z szeregiem negatywnych skutków, dotyczy to nie tylko przebudowanych fragmentów mięśnia, ale przekłada się na reorganizację pracy całego narządu. Rycina 2. ilustruje, jak zmiany te wpływają na funkcjonowanie serca w czterech kluczowych obszarach.

3.1. Zaburzenia hemodynamiczne i niewydolność serca

Głównym problemem klinicznym u pacjentów z amyloidozą serca jest wysokie ciśnienie napełniania lewej komory, wynikające z ciężkiej dysfunkcji rozkurczowej. Sztywność mięśnia sercowego prowadzi do rozwoju profilu kardiomiopatii restrykcyjnej, w której objętość wyrzutowa pozostaje relatywnie stała i niska. W tej specyficznej sytuacji hemodynamicznej rzut serca staje się niemal całkowicie zależny od częstotliwości rytmu. Progresja choroby prowadzi zazwyczaj do pełnoobjawowej niewydolności serca (najczęściej o fenotypie HFpEF), która charakteryzuje się dużą chwiejnością hemodynamiczną i tendencją do nagłych spadków ciśnienia tętniczego przy niewielkich zmianach wolumii. [18,19,24] Właśnie te subtelne różnice w HFpEF stają się obecnie celem analizy algorytmów uczenia maszynowego, co szerzej opisano w rozdziale 5.

3.2 Arytmie nadkomorowe i ryzyko zatorowo-zakrzepowe

Zaburzenia rytmu są integralnym elementem naturalnego przebiegu amyloidozy serca. Najczęstszą manifestacją jest migotanie przedsionków (AF), które rozwija się u większości pacjentów w miarę postępującej przebudowy strukturalnej lewego przedsionka i przewlekłego podwyższenia ciśnień napełniania. Amyloidozę, zwłaszcza w podtypie AL, wiąże się z ekstremalnie wysokim ryzykiem incydentów zatorowo-zakrzepowych. [16] Istotne jest, że ryzyko udaru mózgu jest podwyższone nawet u pacjentów z zachowanym rytmem zatokowym. Wynika to z nacieku amyloidowego w obrębie przedsionków, co upośledza ich funkcję mechaniczną (tzw. „atrial electro-mechanical dissociation”) i sprzyja zastojowi krwi w uszku lewego przedsionka. [9,16]



Rycina 2. Powikłania odkładania się włókien amyloidu w mięśniu sercowym [9,16,18–23]

3.3 Zaburzenia przewodzenia i bradyarytmie

Bezpośrednia cytotoksyczność fibryli oraz mechaniczna depozycja amyloidu w układzie bodźcotwórczo-przewodzącym prowadzą do progresywnej dysfunkcji węzła zatokowego oraz zatorów przewodzenia przedsionkowo-komorowego. [20]

Okolo 10% pacjentów z amyloidozą serca wymaga w toku choroby stałej stymulacji serca. Do markerów wysokiego ryzyka konieczności wszczęcia rozrusznika należą: wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego (blok AV I stopnia), szerokie zespoły QRS (>120 ms) oraz współistniejące migotanie przedsionków. [21]

3.4 Tachyarytmie komorowe i nagły zgon sercowy

Rozproszone włóknienie miokardium oraz bezpośredni nacieki amyloidowe tworzą substrat proarytmogenny, sprzyjający występowaniu tachyarytmii komorowych. [20] Nagły zgon sercowy (SCD) występuje w tej populacji częściej niż w innych typach kardiomiopatii, przy czym najwyższe ryzyko obserwuje się w podtypie AL. Wpływ kardiowerterów-defibrylatorów (ICD) na przeżywalność chorych jest wciąż dyskutowany. Wynika to z faktu, że w zaawansowanej niewydolności serca dominującą przyczyną zgonu jest aktywność elektryczna bez tętna (PEA), na którą ICD nie reaguje. [9,22]

3.5 Progresywna degradacja jakości życia (QoL)

Obok obiektywnych parametrów przeżycia, amyloidozę serca wiąże się z postępującą i wielowymiarową utratą jakości życia. Determinują ją nie tylko objawy typowe dla niewydolności serca, takie jak duszność wysiłkowa (klasa NYHA) i przewlekłe zmęczenie, ale również współistniejące manifestacje pozasercowe. Ciężka dysautonomia, objawiająca się hipotonią ortostatyczną oraz dysfunkcją przewodu pokarmowego (nudności, uporczywe biegunki), prowadzi do znacznego ograniczenia mobilności i wycofania z aktywności społecznej. Zmiany neuropatyczne, typowe dla wariantu ATTRv, nasilają deficyty ruchowe. W połączeniu z częstymi hospitalizacjami prowadzi to do gwałtownego pogorszenia jakości życia pacjentów. W zaawansowanych stadiach choroby, subiektywne poczucie dobrostanu pacjentów z amyloidozą serca jest często niższe niż w przypadku wielu chorób nowotworowych. [9] but the most common types affecting the heart are ATTR amyloidosis (caused by transthyretin protein

Analiza wyników kwestionariusza KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) wykazała, że naturalny przebieg amyloidozы ATTR wiąże się z progresywnym i liniowym spadkiem jakości życia u pacjentów otrzymujących placebo. Wykazano, że pogorszenie stabilności klinicznej oraz wydolności czynnościowej mierzonej testem 6-minutowego marszu (6MWT) następuje gwałtownie już po pierwszych 6 miesiącach obserwacji. Istotne jest, że wdrożenie celowanej terapii

stabilizującej transtyretynę pozwoliło na statystycznie znaczącą redukcję tempa tej degradacji w porównaniu z grupą kontrolną, co podkreśla kluczowe znaczenie wczesnego rozpoznania dla zachowania dobrostanu pacjenta. Dane te dowodzą, że w amyloidozie serca parametry jakości życia są równie czułym wskaźnikiem progresji choroby, co twarde punkty końcowe, takie jak śmiertelność czy częstotliwość hospitalizacji. [23,25,26]

3.6 Parametry prognostyczne

Rokowanie w amyloidozie serca jest ściśle skorelowane z typem amyloidu oraz stopniem zajęcia mięśnia sercowego w momencie diagnozy. Do kluczowych niekorzystnych czynników rokowniczych należą:

- znaczne podwyższenie biomarkerów sercowych (troponiny T, NT-proBNP),
- wydłużenie skorygowanego odstępu QT, które wiąże się z istotnie gorszym przeżyciem, współistniejąca dysfunkcja nerek (zespół kardionerkowy). [9,23]

4. Metody diagnostyczne

Współczesna diagnostyka amyloidozы serca (CA) opiera się na wielomodalnym algorytmie, który ewoluuje od metod inwazyjnych ku precyzyjnemu obrazowaniu i zaawansowanym testom laboratoryjnym. [27]

4.1 Diagnostyka laboratoryjna i biomarkery

Podstawą współczesnego nieinwazyjnego algorytmu jest diagnostyka laboratoryjna. Wykluczenie amyloidozы AL opiera się na ujemnych wynikach triady testów: oznaczenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (FLC) oraz immunofiksacji białek surowicy (SPIE) i moczu (UPIE). [28] Połączenie tych trzech badań pozwala wykluczyć postać AL z czułością wynoszącą 99%. [29] W praktyce klinicznej serijne pomiary FLC służą do monitorowania efektów terapii, gdzie głębokość odpowiedzi zależy od procentowej redukcji zaangażowanego łańcucha lekkiego. [30] Przy interpretacji wyników u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD) należy uwzględnić, że spadek GFR wiąże się ze zmniejszonym klirensiem FLC, dla najczęściej stosowanego testu Freelite zakres referencyjny u pacjentów z CKD wynosi 0,37–3,1. Biomarkery sercowe, takie jak NT-proBNP oraz troponina T, są zazwyczaj podwyższone nieproporcjonalnie do funkcji skurczowej lewej komory i stopnia

zaawansowania niewydolności serca, co stanowi istotną cechę sugerującą amyloidozę (tzw. red flag). [27,31]

4.2 Elektrokaradiografia (EKG)

Zapis EKG dostarcza kluczowych przesłanek diagnostycznych, szczególnie wzór „pseudozawału”, który stwierdza się u blisko 83% pacjentów. Niskie napięcie zespołów QRS w odprowadzeniach kończynowych ma niską czułość w diagnostyce ATTR, jednak nieprawidłowy stosunek napięcia do masy lewej komory występuje u co najmniej 70% chorych. Amyloidozę serca jest również silnie związana z progresją zaburzeń przewodzenia. Parametry elektrofizjologiczne mają istotne znaczenie prognostyczne – wykazano, że pacjenci z wydłużonym odstępem QTc charakteryzują się znacznie gorszym przeżyciem. [4,17,32,33]

4.3 Zaawansowane techniki obrazowe

Echokardiografia pozostaje niezbędnym etapem algorytmu; kluczowe jest zastosowanie techniki speckle-tracking, która pozwala uwidocznąć objaw „apical sparing” (względne zachowanie odkształcenia w segmentach koniuszkowych), będący bardzo czułym markerem choroby. [34] Rezonans magnetyczny (CMR) dostarcza szczegółowych informacji o charakterystyce tkankowej; typowym znaleziskiem jest globalne, podśierdziowe lub pełnościennie późne wzmocnienie gadolinowe (LGE). [35,36] (ATTRw CMR umożliwia również obliczenie objętości pozakomórkowej (ECV), która jest znacznie zwiększona w amyloidozie i stanowi niezależny czynnik rokowniczy. [4,27] Nowoczesne obrazowanie PET (np. z użyciem ¹⁸F-florbetapi-ru) wykazuje zdolność wykrywania zmian w fazie przedklinicznej u 50% pacjentów, u których konwencjonalne metody nie wykazały jeszcze odchyleń. [33]

4.4 Medycyna nuklearna i różnicowanie typów

Scyntygrafia z użyciem znaczników fosforanowych (^{99m}Tc-PYP/DPD/HMDP) jest obecnie kluczową techniką identyfikacji ATTR-CM. Zgodnie z algorytmem nieinwazyjnym, wychwyt radioznacznika w stopniu 2. lub 3. wg skali Peruginiego, przy jednoczesnym wykluczeniu białka monoklonalnego, pozwala na rozpoznanie amyloidozy ATTR bez konieczności wykonywania biopsji. [37,38] Wyzwanie stanowią przypadki (ok. 25% chorych z ATTR), w których współistnieją nieprawidłowości immunoglobulinowe – w takiej sytuacji do ustalenia diagnozy niezbędna jest weryfikacja histopatologiczna. [4]

4.5 Diagnostyka inwazyjna i genetyczna

Biopsja endomiokardialna pozostaje złotym standardem, jednak diagnozę można często potwierdzić za pomocą biopsji tkanek łatwo dostępnych: aspiracja tłuszczu podskórnego wykazuje złogi u 70% chorych, podobną czułość wykazuje biopsja wargi oraz barwienie szpiku kostnego czerwienią Kongo. [30] with a follow-up of at least 18 months. The 423 (56.8% Po rozpoznaniu ATTR obligatoryjne jest sekwencjonowanie genu TTR u wszystkich chorych, niezależnie od wieku, w celu odróżnienia postaci dzikiej (wtATTR) od dziedzicznej (AT^TTRv), co ma kluczowe znaczenie dla planowania badań kaskadowych u krewnych I stopnia. [39,40]

5. oia sztucznej inteligencji w optymalizacji diagnostyki

5.1 Deep Learning w analizie sygnału EKG

Wdrożenie algorytmów sztucznej inteligencji do analizy 12-odprowadzeniowego zapisu EKG stanowi obecnie jeden z najbardziej obiecujących kierunków wczesnego screeningu amyloidozy serca. Tradycyjna interpretacja EKG w kardiomiopatiach naciekowych często opiera się na subiektywnej ocenie wzorców, takich jak niski woltaż zespołów QRS czy obraz rzekomego zawału, które cechują się jednak niską czułością, zwłaszcza w postaci transtyretynowej (ATTR). Wykorzystanie splotowych sieci neuronowych (CNN) pozwala na ekstrakcję cech sygnału elektrycznego, które wykraczają poza ludzką percepcję wzrokową. [41]

Modele te analizują nie tylko amplitudę załamków, ale przede wszystkim subtelne fluktuacje w dynamice depolaryzacji i repolaryzacji komórek. Wykazano, że algorytmy te potrafią zidentyfikować specyficzny „elektrofizjologiczny fenotyp” amyloidu z precyzją (wskaźnik AUC) sięgającą 0,91–0,94, co pozwala na skuteczne różnicowanie CA od kardiomiopatii przerostowej (HCM) oraz przerostu lewej komory wywołanego nadciśnieniem tętniczym. [42] Co więcej, AI wykazuje zdolność do predykcji wystąpienia klinicznie jawnej amyloidozy u pacjentów w fazie przedklinicznej, analizując mikroskopijne zmiany w morfologii zespołu QRS i załamka T, co umożliwia wczesną identyfikację nosicieli patogennych wariantów genu TTR. [43]

5.2 Automatyzacja obrazowania echokardiograficznego

W obszarze echokardiografii, sztuczna inteligencja redefiniuje proces oceny morfologii i funkcji serca poprzez eliminację zmienności międzyobserwacyjnej.

Nowoczesne systemy zintegrowane z aparatami USG wykorzystują algorytmy automatycznego rozpoznawania widoków (View Classification) oraz automatycznej segmentacji jam serca. Kluczowe zastosowanie AI znajduje w technice śledzenia markerów akustycznych (speckle-tracking echocardiography), gdzie modele uczenia maszynowego potrafią samodzielnie wyznaczać granice wsierdza i obliczać globalne oraz segmentalne odkształcenie podłużne (GLS). [44,45]

Najbardziej przełomowym osiągnięciem w tej dziedzinie jest zautomatyzowana detekcja wzorca „apical sparing” (względne zachowanie funkcji koniuszka), który jest patognomoniczny dla amyloidozy serca. Algorytmy trenowane na tysiącach obrazów pacjentów z potwierdzoną biopsją osiągają czułość rzędu 85–90% w identyfikacji tego wzorca, co ma fundamentalne znaczenie w ośrodkach o mniejszym profilu referencyjnym, gdzie rzadkie kardiomiopatie mogą być błędnie rozpoznawane jako przerost fizjologiczny lub stenoza aortalna. [45,46]

5.3 Radiomika i analiza teksturalna w obrazowaniu rezonansu magnetycznego

Sztuczna inteligencja w rezonansie magnetycznym wykracza poza standardową ocenę wizualną późnego wzmocnienia gadolinowego (LGE). Wykorzystanie metod radiomiki, czyli procesu przekształcającego standardowe obrazy medyczne (np. MRI, CT, Echo) w dane ilościowe (liczbowe), pozwala na matematyczną analizę rozkładu intensywności pikseli w obrazie, co umożliwia wykrycie heterogenności tkanek niewidocznej dla radiologa. Algorytmy te potrafią identyfikować subtelne zmiany w natywnych czasach T1 oraz T2, co jest kluczowe dla wczesnego wykrywania nacieków amyloidowych, zanim dojdzie do masywnego włóknienia i utraty sygnału miokardium. Dodatkowo, AI optymalizuje proces obliczania objętości pozakomórkowej (ECV), automatycznie integrując dane z mapowania T1 przed i po podaniu kontrastu, co pozwala na precyzyjną, ilościową ocenę obciążenia amyloidem, mającą bezpośrednie przełożenie na rokowanie pacjenta. [44,47]

5.4 Systemy Big Data i analiza NLP w screeningu populacyjnym

Jednym z najbardziej nowatorskich zastosowań AI jest tzw. „ukryty screening” (Opportunistic Screening), realizowany poprzez analizę elektronicznej dokumentacji medycznej (EHR). Systemy oparte na przetwarzaniu języka naturalnego (NLP) przeszukują miliony rekordów medycznych w celu identyfikacji pacjentów wykazujących kombinację objawów pozasercowych, które mogą sugerować amyloidozę ATTR.

Przykładem jest automatyczna analiza wyników badań ortopedycznych: algorytmy identyfikują pacjentów z obustronnym zespołem kanału nadgarstka, stenozą kanału kręgowego lub zerwaniem ścięgna mięśnia dwugłowego ramienia, które często wyprzedzają kardiologiczną manifestację choroby o dekadę. [48,49] Integracja tych danych z wynikami rutynowych badań EKG i Echo w ramach jednego systemu wspomagania decyzji klinicznych (CDSS) pozwala na wygenerowanie powiadomienia o wysokim ryzyku choroby, co zwiększa dodatnią wartość predykcyjną (PPV) screeningu o 3–4% i realnie skraca czas od pierwszych objawów do postawienia diagnozy. [43,50]

5.5 Wyzwania wdrożeniowe i koncepcja Explainable AI (XAI)

Mimo bezdyskusyjnej skuteczności, implementacja AI w kardiologii napotyka na bariery natury etycznej i technicznej, określane mianem problemu „czarnej skrzynki” (Black Box). Aby budować zaufanie klinicystów, rozwijane są technologie Wyjaśnialnej Sztucznej Inteligencji (Explainable AI – XAI). Narzędzia takie jak mapy istotności (Saliency Maps) czy metoda Grad-CAM pozwalają na wizualizację fragmentów zapisu EKG lub obszarów mięśnia sercowego, które algorytm uznał za kluczowe dla postawienia diagnozy. [49] Umożliwia to lekarzowi merytoryczną weryfikację sugestii komputera, łącząc intuicję kliniczną z potęgą obliczeniową maszyn. Ostatecznym celem jest stworzenie synergii, w której AI pełni rolę cyfrowego asystenta, wychwytyjącego subtelne anomalie w rutynowych badaniach, co w dobie starzenia się społeczeństwa i rosnącej liczby przypadków ATTR-CM, staje się niezbędnym elementem nowoczesnego systemu ochrony zdrowia. [46,50]

Zastosowania sztucznej inteligencji w diagnostyce CA podsumowano w Tabeli 2.

Tabela 2. Zastosowania sztucznej inteligencji w diagnostyce CA [42–44,46,49,50]

Obszar diagnostyki	Mechanizm działania AI	Kluczowe korzyści i wyniki
Elektrokardiografia (AI-ECG)	Wykorzystanie spłotowych sieci neuronowych (CNN) do analizy sygnałów elektrycznych niewidocznych dla ludzkiego oka	Skuteczne różnicowanie CA od HCM i nadciśnienia (wskaźnik AUC 0,91–0,94), Predykcja jawnej amyloidozy w fazie przedklinicznej
Echokardiografia	Algorytmy automatycznego rozpoznawania widoków (View Classification) oraz segmentacji jam serca	Eliminacja zmienności międzyobserwacyjnej, Przyspieszenie procesu interpretacji obrazu 2D

Obszar diagnostyki	Mechanizm działania AI	Kluczowe korzyści i wyniki
Ocena odkształcania (Strain)	Modele uczenia maszynowego samodzielnie wyznaczające granice wsierdza i obliczające GLS	Automatyzacja pomiaru Globalnego Odkształcania Podłużnego, Obiektywizacja wyników techniki speckle-tracking
Detekcja wzorca „apical sparing”	Analiza rozkładu odkształcania przeszkolonego na tysiącach obrazów potwierdzonych biopsją	Czułość rzędu 85–90% w identyfikacji wzorca patognomonicznego, Kluczowe znaczenie w ośrodkach o mniejszym profilu referencyjnym
Analiza genetyczna	Identyfikacja mikroskopijnych zmian w morfologii zespołów QRS i załamka T	Wczesna identyfikacja nosicieli patogennych wariantów genu TTR, Wsparcie w diagnostyce przesiewowej grup wysokiego ryzyka

6. Dyskusja

Wprowadzenie sztucznej inteligencji (AI) do diagnostyki amyloidozy serca (CA) budzi duże nadzieje, ale wymaga też trzeźwego spojrzenia na obecne możliwości i ograniczenia tych technologii. Choć wyniki badań naukowych są obiecujące, proces przenoszenia algorytmów z baz danych do codziennej pracy lekarza wiąże się z konkretnymi wyzwaniami.

Podstawowym pytaniem pozostaje realna dostępność opisywanych narzędzi. Większość algorytmów analizujących EKG czy obraz echokardiograficzny znajduje się obecnie w fazie intensywnej walidacji. Ważnym sygnałem dla środowiska medycznego jest przyznanie przez FDA (Food and Drug Administration) statusu „przełomowego wyrobu medycznego” algorytmowi Mayo Clinic, który wykrywa cechy AS w rutynowym zapisie EKG. [48] Oznacza to, że technologia ta jest najbliższej uzyskania pełnej certyfikacji medycznej, co pozwoliłoby na jej stosowanie jako standardowego narzędzia przesiewowego, np. w poradniach lekarzy rodzinnych. [51]

W praktyce kardiologicznej rzadko spotyka się pacjenta z „czystą” postacią choroby. Wyzwaniem pozostaje tzw. double whammy, czyli współwystępowanie amyloidozy ATTR ze stenozą aortalną, co dotyczy nawet co dziesiątego pacjenta kwalifikowanego do zabiegu TAVI. Jak wskazują Slivnick i wsp., algorytmy AI potrafią dostrzec subtelne różnice w teksturze i pracy mięśnia sercowego, które odróżniają naciek amyloidowy od przerostu spowodowanego samą wadą zastawkową lub nadciśnieniem. [45] Mimo wysokiej dokładności diagnostycznej opisywanych modeli, ich

transfer do codziennej praktyki klinicznej napotyka na istotne bariery ekonomiczne i organizacyjne. Z perspektywy finansowej głównym wyzwaniem dla placówek ochrony zdrowia są wysokie koszty początkowe wdrożenia systemów AI. Obejmują one nie tylko zakup licencji na certyfikowane oprogramowanie, ale także konieczność modernizacji infrastruktury sprzętowej (np. dedykowanych serwerów i stacji obliczeniowych wyposażonych w procesory graficzne GPU o wysokiej wydajności). Sytuację komplikuje brak ujednoliconych procedur refundacyjnych – w obecnych systemach rozliczeń świadczeń medycznych brakuje osobnych punktów taryfikacyjnych za wykorzystanie algorytmów AI, co zniechęca dyrekcje szpitali do inwestycji, których koszt musi być pokrywany z budżetów operacyjnych oddziałów.

Na poziomie organizacyjnym barierę stanowi brak interoperacyjności systemów informatycznych. Szpitale i poradnie korzystają z systemów HIS (Hospital Information System) oraz PACS od różnych dostawców, co utrudnia standaryzację przesyłu danych i automatyczne zasilanie algorytmów sygnałami EKG czy obrazami DICOM w czasie rzeczywistym. Ponadto proces ten generuje tzw. „alert fatigue” (zmęczenie alertami) u personelu medycznego; wdrożenie masowego screeningu populacyjnego za pomocą AI-ECG w opiece podstawowej (POZ) bez precyzyjnie określonych ścieżek referencyjnych mogłoby skutkować zalewem fałszywie dodatnich wyników i paraliżem wysokospecjalistycznych ośrodków kardiologicznych. Dodatkowym wyzwaniem jest konieczność ciągłego szkolenia kadr medycznych w zakresie poprawnej interpretacji wyników generowanych przez algorytmy oraz rozwiązywanie kwestii odpowiedzialności prawnej za decyzje terapeutyczne podejmowane przy wsparciu modeli cyfrowych.

Jest to kluczowe, ponieważ błędna interpretacja obrazu może prowadzić do niepotrzebnego opóźnienia włączenia leczenia specyficznego dla amyloidozy. [52]

Warto zwrócić uwagę na to, w jaki sposób uczone są algorytmy. Modele opisywane przez Grogana i wsp. bazują na dużych zbiorach danych, gdzie punktem odniesienia (tzw. ground truth) była często scyntygrafia technetowa lub biopsja. [46] Istnieje jednak potrzeba dalszych badań nad zdolnością AI do precyzyjnego odróżniania postaci dzikiej (ATTRwt) od dziedzicznej (ATTRv) bez konieczności wykonywania testów genetycznych w pierwszej kolejności. Wykorzystanie radiomiki w rezonansie magnetycznym daje w tej kwestii nadzieję na jeszcze większą precyzję diagnostyczną.

Wdrażanie AI nie oznacza zastąpienia kardiologa przez oprogramowanie. Jak podsumowują Fontana i wsp., rola lekarza ewoluuje w stronę eksperta, który interpretuje sygnały dostarczane przez system. [47] AI ma pełnić funkcję „inteligentnego asystenta”, który spośród tysięcy rutynowych badań wyselekcjonuje pacjentów

wymagających pilnej, pogłębionej diagnostyki w ośrodkach referencyjnych. Głównym wyzwaniem pozostaje przejrzystość tych systemów (tzw. explainable AI) – lekarz musi rozumieć, dlaczego algorytm ocenił dane badanie jako „podejrzane”, aby móc świadomie podjąć dalsze decyzje terapeutyczne.

Referencje

- [1] Lachmann HJ, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6(2):214-220. doi:10.1016/j.coph.2005.10.005
- [2] Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond).* 2018;18(Suppl 2):s30-s35. doi:10.7861/clinmedicine.18-2s-s30
- [3] Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circ Res.* 2021;128(10):1554-1575. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318187
- [4] Gertz M. Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Clin.* 2022;18(3):479-488. doi:10.1016/j.hfc.2022.02.005
- [5] McCausland KL, White MK, Guthrie SD, et al. Light Chain (AL) Amyloidosis: The Journey to Diagnosis. *Patient.* 2018;11(2):207-216. doi:10.1007/s40271-017-0273-5
- [6] Misra P, Blancas-Mejia LuisM, Ramirez-Alvarado M. Mechanistic insights into the early events in the aggregation of immunoglobulin light chains. *Biochemistry.* 2019;58(29):3155-3168. doi:10.1021/acs.biochem.9b00311
- [7] Lauppe R, Liseth Hansen J, Fornwall A, et al. Prevalence, Characteristics, and Mortality of Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in the Nordic Countries. *ESC Heart Fail.* 2022;9(4):2528-2537. doi:10.1002/ehf2.13961
- [8] Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, et al. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis–Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circulation: Heart Failure.* 2019;12(6):e005407. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005407
- [9] Laptseva N, Benz DC, Schwotzer R, Flammer AJ. Cardiac amyloidosis. *Swiss Medical Weekly.* 2024;154(11):4186-4186. doi:10.57187/s.4186
- [10] González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(38):2585-2594. doi:10.1093/eurheartj/ehv338
- [11] Marchi F, Kessler C, Distefano D, et al. Prevalence of amyloid in ligamentum flavum of patients with lumbar spinal stenosis. *Amyloid.* 2023;30(4):416-423. doi:10.1080/13506129.2023.2230516
- [12] Protein Amyloidose Misfolding | Springer Nature Link. Accessed March 22, 2026. <https://link.springer.com/protocol/10.1385/1-59259-858-7:417>

- [13] AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy | JACC. Accessed March 22, 2026. <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2016.06.053>
- [14] Larsen BT, Mereuta OM, Dasari S, et al. Correlation of histomorphological pattern of cardiac amyloid deposition with amyloid type: a histological and proteomic analysis of 108 cases. *Histopathology*. 2016;68(5):648-656. doi:10.1111/his.12793
- [15] Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349(6):583-596. doi:10.1056/NEJMra023144
- [16] Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, et al. Atrial Fibrillation in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2020;6(9):1118-1127. doi:10.1016/j.jacep.2020.04.019
- [17] Kim D, Lee GY, Choi JO, Kim K, Kim SJ, Jeon ES. Associations of Electrocardiographic Parameters with Left Ventricular Longitudinal Strain and Prognosis in Cardiac Light Chain Amyloidosis. *Sci Rep*. 2019;9:7746. doi:10.1038/s41598-019-44245-9
- [18] Ioannou A, Massa P, Patel RK, et al. Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis. *Eur Heart J*. 2023;44(31):2893-2907. doi:10.1093/eurheartj/ehad347
- [19] Dobner S, Bernhard B, Asatryan B, et al. SGLT2 Inhibitor Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Early Tolerance and Clinical Response to Dapagliflozin. *ESC Heart Fail*. 2023;10(1):397-404. doi:10.1002/ehf2.14188
- [20] Laptseva N, Rossi VA, Sudano I, et al. Arrhythmic Manifestations of Cardiac Amyloidosis: Challenges in Risk Stratification and Clinical Management. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(7). doi:10.3390/jcm12072581
- [21] Porcari A, Rossi M, Cappelli F, et al. Incidence and risk factors for pacemaker implantation in light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(7):1227-1236. doi:10.1002/ehf.2533
- [22] Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262
- [23] Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019;140(1):16-26. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038169
- [24] Steinhardt MJ, Cejka V, Chen M, et al. Safety and Tolerability of SGLT2 Inhibitors in Cardiac Amyloidosis—A Clinical Feasibility Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(1). doi:10.3390/jcm13010283
- [25] Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):22-31. doi:10.1056/NEJMoa1716793

- [26] Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1076-1084. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.073
- [27] It4u. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia amyloidozy transtyretynowej serca. Accessed March 22, 2026. https://ptkardio.pl/opinie/53-stanowisko_ekspertow_polskiego_towarzystwa_kardiologicznego_dotyczace_diagnostyki_i_leczenia_amyloidozy_transtyretynowej_serca
- [28] Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2016;133(24):2404-2412. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612
- [29] Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. Identification of Amyloidogenic Light Chains Requires the Combination of Serum-Free Light Chain Assay with Immunofixation of Serum and Urine. *Clin Chem.* 2009;55(3):499-504. doi:10.1373/clinchem.2008.117143
- [30] Fernández de Larrea C, Verga L, Morbini P, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood.* 2015;125(14):2239-2244. doi:10.1182/blood-2014-11-609883
- [31] Sprangers B, Claes K, Evenepoel P, et al. Comparison of 2 Serum-Free Light-Chain Assays in CKD Patients. *Kidney International Reports.* 2020;5(5):627-631. doi:10.1016/j.ekir.2020.01.019
- [32] Kim SH, Kim YS, Kim SJ. Diagnostic performance of PET for detection of cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiology.* 2020;76(6):618-625. doi:10.1016/j.jjcc.2020.07.003
- [33] Cuddy SAM, Bravo PE, Falk RH, et al. Improved Quantification of Cardiac Amyloid Burden in Systemic Light Chain Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2020;13(6):1325-1336. doi:10.1016/j.jcmg.2020.02.025
- [34] Phelan D, Collier P, Thavandiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. Published online October 1, 2012. doi:10.1136/heartjnl-2012-302353
- [35] Tung-Chen Y, Arnau MÁ. Amyloid cardiomyopathy: a hidden heart failure cause that is often misdiagnosed. *Acta Clinica Belgica.* 2018;73(6):460-461. doi:10.1080/17843286.2018.1461179
- [36] Ojrzynska-Witek N, Marczak M, Mazurkiewicz Ł, et al. Role of cardiac magnetic resonance in heart failure of initially unknown etiology: A 10-year observational study. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska).* 2022;80(3):278-285. doi:10.33963/KP.a2021.0186

- [37] Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019;26(6):2065-2123. doi:10.1007/s12350-019-01760-6
- [38] Gertz M, Adams D, Ando Y, et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract*. 2020;21(1):198. doi:10.1186/s12875-020-01252-4
- [39] Buxbaum JN, Ruberg FL. Transthyretin V122I (pV142I)* cardiac amyloidosis: an age-dependent autosomal dominant cardiomyopathy too common to be overlooked as a cause of significant heart disease in elderly African Americans. *Genetics in Medicine*. 2017;19(7):733-742. doi:10.1038/gim.2016.200
- [40] 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. Accessed March 22, 2026. <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2022.11.022>
- [41] Goto S, Mahara K, Beussink-Nelson L, et al. Artificial intelligence-enabled fully automated detection of cardiac amyloidosis using electrocardiograms and echocardiograms. *Nat Commun*. 2021;12:2726. doi:10.1038/s41467-021-22877-8
- [42] Duffy G, Oikonomou EK, Easton N, et al. International Validation of Echocardiographic Artificial Intelligence Amyloid Detection Algorithm. *JACC Adv*. 2025;4(11):102067. doi:10.1016/j.jacadv.2025.102067
- [43] Zhang J, Gajjala S, Agrawal P, et al. Fully Automated Echocardiogram Interpretation in Clinical Practice. *Circulation*. 2018;138(16):1623-1635. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034338
- [44] Abdalla Ibrahim FI, Hussen Ali MG, Awad Ali MH, et al. The Role of Artificial Intelligence in the Detection of Cardiac Amyloidosis: A Systematic Review. *Cureus*. 17(2):e78488. doi:10.7759/cureus.78488
- [45] Slivnick JA, Hawkes W, Oliveira J, et al. Cardiac amyloidosis detection from a single echocardiographic video clip: a novel artificial intelligence-based screening tool. *Eur Heart J*. 2025;46(40):4090-4101. doi:10.1093/eurheartj/ehaf387
- [46] Grogan M, Lopez-Jimenez F, Guthrie S, et al. Value of Artificial Intelligence for Enhancing Suspicion of Cardiac Amyloidosis Using Electrocardiography and Echocardiography: A Narrative Review. *J Am Heart Assoc*. 2025;14(8):e036533. doi:10.1161/JAHA.124.036533
- [47] Fontana M, Ioannou A, Cuddy S, et al. The Last Decade in Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2025;18(4):478-499. doi:10.1016/j.jcmg.2024.10.011
- [48] Schlesinger RP, Felix IF, Harmon DM, et al. Artificial Intelligence-Enhanced Electrocardiogram. *JACC Case Rep*. 2025;30(6):102968. doi:10.1016/j.jaccas.2024.102968

- [49] Salimi Y, Shiri I, Mansouri Z, et al. Artificial intelligence-based cardiac transthyretin amyloidosis detection and scoring in scintigraphy imaging: multi-tracer, multi-scanner, and multi-center development and evaluation study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025;52(7):2513-2528. doi:10.1007/s00259-025-07117-1
- [50] Shiri I, Balzer S, Baj G, et al. Multi-modality artificial intelligence-based transthyretin amyloid cardiomyopathy detection in patients with severe aortic stenosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025;52(2):485-500. doi:10.1007/s00259-024-06922-4
- [51] Noble D. AI, Big Data and future healthcare. Mayo Clinic Press. July 1, 2025. Accessed March 22, 2026. <https://mcpress.mayoclinic.org/research-innovation/ai-big-data-and-future-healthcare/>
- [52] Sengupta PP, Marwick TH. Enforcing Quality in Strain Imaging Through AI-Powered Surveillance. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2021;14(2):346-349. doi:10.1016/j.jcmg.2020.09.013

ENDOSKOPIA W KARDIOCHIRURGII - PRZEGLĄD LITERATURY

Kamila Siemek, Martyna Sitek, Natalia Skuza

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

Abstrakt: Małoinwazyjna kardiochirurgia endoskopowa stanowi coraz istotniejszy element współczesnego leczenia chorób serca, oferując alternatywę dla klasycznych operacji wykonywanych z dostępu przez sternotomię. Celem pracy jest przegląd aktualnej literatury dotyczącej zastosowania technik endoskopowych w kardiochirurgii oraz ocena ich bezpieczeństwa, skuteczności i ograniczeń klinicznych. Analizie poddano procedury rewaskularyzacji mięśnia sercowego, w tym endoskopowe pomostowanie tętnic wieńcowych (ang. endoscopic coronary artery bypass grafting Endo-CABG), zabiegi zastawkowe (wymianę i plastykę zastawek), leczenie guzów serca - ze szczególnym uwzględnieniem śluzaków - oraz torakoskopowe zamykanie uszka lewego przedsionka (ang. left atrial appendage closure LAAC). Przegląd dostępnych badań klinicznych, analiz obserwacyjnych oraz metaanaliz wskazuje, że niektóre techniki endoskopowe (np. robotyczne CABG i TECAB) charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz niską śmiertelnością okołooperacyjną. Są jednak zabiegi mniej poznane (np. torakoskopowa resekcja śluzaka, torakoskopowa LAAC), których skuteczność i bezpieczeństwo wymaga potwierdzenia przez obszerniejsze badania kliniczne. W wybranych, najlepiej przebadanych, procedurach w porównaniu z klasyczną sternotomią odnotowuje się mniejszą częstość powikłań, w tym krwawień, powikłań infekcyjnych i neurologicznych, a także krótszy czas wentylacji mechanicznej, pobytu w oddziale intensywnej terapii i całkowitej hospitalizacji. W dobrze ugruntowanych wskazaniach metody te mogą zapewniać wysoką skuteczność leczenia zarówno w krótkim, jak i długim okresie obserwacji, przy zachowaniu porównywalnej trwałości efektów klinicznych. Szczególne korzyści obejmują redukcję traumatyzacji tkanek, mniejsze dolegliwości bólowe oraz szybszy powrót pacjentów do codziennej aktywności i pracy zawodowej. Techniki robotyczne stanowią rozwinięcie metod endoskopowych, umożliwiając trójwymiarową wizualizację pola operacyjnego oraz zwiększoną precyzję ruchów instrumentów. Dostępne dane wskazują jednak, że ich przewaga dotyczy głównie aspektów technicznych

i ergonomicznych, przy braku istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa w porównaniu z metodami nierobotycznymi. Ograniczenia małoinwazyjnej kardiologii obejmują wysokie wymagania techniczne, konieczność specjalistycznego szkolenia zespołu operacyjnego, dłuższą krzywą uczenia się oraz ograniczoną dostępność procedur w części ośrodków. Podsumowując, w wybranych wskazaniach oraz w ośrodkach o odpowiednim doświadczeniu dobrze ugruntowane techniki (np. robotyczne CABG, TECAB oraz wybrane operacje zastawki mitralnej) mogą stanowić bezpieczną i skuteczną alternatywę dla sternotomii, natomiast pozostałe ich zastosowania wymagają dalszej oceny w badaniach klinicznych. Dalszy rozwój tej dziedziny wymaga standaryzacji procedur, rozszerzenia danych długoterminowych oraz optymalizacji programów szkoleniowych.

Słowa kluczowe: Małoinwazyjna kardiologia, kardiologia endoskopowa, techniki robotyczne, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, chirurgia zastawkowa serca

Abstract: Minimally invasive endoscopic cardiac surgery is becoming an increasingly important component of contemporary heart disease treatment, offering an alternative to conventional procedures performed through median sternotomy. The aim of this study is to review the current literature on the application of endoscopic techniques in cardiac surgery and to assess their safety, efficacy, and clinical limitations. The analysis included myocardial revascularization procedures, including endoscopic coronary artery bypass grafting (Endo-CABG), valve surgery (repair and replacement), surgical treatment of cardiac tumors, with particular emphasis on myxomas, and thoracoscopic left atrial appendage closure (LAAC). A review of available clinical studies, observational analyses, and meta-analyses indicates that some endoscopic techniques (e.g., robotic CABG and TECAB) are associated with a favorable safety profile and low perioperative mortality. However, certain procedures (e.g., thoracoscopic myxoma resection and thoracoscopic LAAC) remain less extensively studied, and their safety and efficacy require confirmation in larger clinical trials. In selected, well-established procedures, compared with conventional sternotomy, a lower incidence of complications has been reported, including bleeding, infectious and neurological events, as well as shorter duration of mechanical ventilation, intensive care unit stay, and overall hospitalization. In well-established indications, these methods may provide high treatment efficacy in both short- and long-term follow-up, while maintaining comparable durability of clinical outcomes. Additional benefits include reduced tissue trauma, less postoperative pain, and faster return to daily activities and work. Robotic techniques represent a development of endoscopic methods, enabling three-dimensional visualization of the operative field and enhanced precision of instrument movements. Available data suggest that their advantages are primarily technical and ergonomic, with no significant differences in safety compared to non-robotic approaches. Limitations of minimally invasive cardiac surgery include high technical demands, the need for specialized team training, a prolonged learning curve, and limited availability in some centers. In conclusion, in selected indications and in experienced centers, well-established techniques (e.g., robotic CABG, TECAB, and selected mitral procedures) represent a safe and effective alternative to sternotomy, whereas other applications require further clinical investigation. Continued development of this field requires procedural standardization, expansion of long-term outcome data, and optimization of training programs.

Keywords: Minimally invasive cardiac surgery, endoscopic techniques, robotic cardiac surgery, myocardial revascularization, valve surgery

1. Wstęp

Małoinwazyjne zabiegi endoskopowe w kardiologii obejmują heterogeniczną grupę procedur o różnym stopniu zaawansowania i różnej sile dowodów klinicznych, co wpływa na zakres ich stosowania i interpretację wyników. Obecnie, dla części dobrze opisanych technik, mogą stanowić bezpieczną i skuteczną alternatywę dla tradycyjnych operacji wykonywanych z dostępu przez sternotomię. Dane z badań klinicznych wskazują, w odniesieniu do wybranych procedur małoinwazyjnych, że metody te wiążą się z niską śmiertelnością okołoperacyjną, która w wielu analizach jest bliska zeru w okresie hospitalizacji oraz w 30-dniowych obserwacjach pooperacyjnych. Jednocześnie w części publikacji obserwuje się niższą częstość powikłań w porównaniu z klasycznym dostępem poprzez sternotomię, choć skala tych korzyści różni się pomiędzy poszczególnymi procedurami oraz analizowanymi populacjami pacjentów. Obejmuje to mniejszą liczbę powikłań neurologicznych, bardzo rzadkie przypadki ostrego uszkodzenia nerek, niższą częstość reoperacji oraz rzadsze występowanie arytmii okołoperacyjnych, krwawień i zakażeń. Część tych danych pochodzi z badań dotyczących konkretnych procedur, takich jak małoinwazyjna naprawa ubytku przegrody międzyprzedsionkowej (ASD), natomiast inne odnoszą się do re-waskularyzacji wieńcowej (CABG), dlatego wyniki te nie mogą być bezpośrednio uogólniane na całą grupę zabiegów endoskopowych. [1, 2]. Dane z literatury wskazują, że w wybranych sytuacjach klinicznych chirurgia konwencjonalna wiąże się ze śmiertelnością sięgającą nawet 23,3% [3], podczas gdy w badaniach dotyczących technik małoinwazyjnych obserwuje się zazwyczaj korzystniejszy profil bezpieczeństwa, zależny od typu procedury oraz populacji chorych. Należy jednak podkreślić, że omawiane procedury różnią się stopniem dojrzałości klinicznej, siłą dostępnych dowodów naukowych oraz zakresem wskazań, dlatego ich ocena nie może być uogólniana jako jednolitej grupy zabiegów. Zakres dostępnych dowodów różni się znacząco pomiędzy poszczególnymi procedurami - od metaanaliz i dużych rejestrów dla CABG i TECAB, po pojedyncze serie przypadków w rzadziej wykonywanych technikach. Wpływa to na możliwość porównywania wyników oraz siłę formułowanych wniosków klinicznych.

Kardiologia endoskopowa wiąże się również ze skróceniem czasu pobytu pacjentów na oddziale intensywnej terapii oraz całkowitego czasu hospitalizacji. W licznych publikacjach wykazano krótszy czas wentylacji mechanicznej, krótszy pobyt na oddziale pooperacyjnym oraz szybszą rekonwalescencję operowanych. Skutkuje to mniejszym wykorzystaniem zasobów szpitalnych oraz szybszym powrotem chorych do codziennej aktywności [1]. Dostępne dane sugerują skuteczność

wybranych technik, szczególnie w leczeniu ubytków przegrody międzyprzedsionkowej (ang. atrial septal defect ASD) oraz u wybranych badanych z chorobą wieńcową. W ściśle określonych przypadkach klinicznych mogą być rozważane jako element strategii leczenia uzupełniającego wobec pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) lub przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI), zwłaszcza u chorych wysokiego ryzyka okołooperacyjnego.

W literaturze opisano także powikłania charakterystyczne dla małoinwazyjnych zabiegów endoskopowych, takie jak ryzyko uszkodzenia tętnicy okalającej czy utrudniona ocena funkcji zastawek. Ograniczenia te są jednak dobrze poznane i mogą być w znacznym stopniu zminimalizowane dzięki odpowiedniej kwalifikacji pacjentów oraz starannej technice operacyjnej [4]. Takie postępowanie pozwala dodatkowo ograniczyć ryzyko powikłań, także w przypadku konieczności reoperacji.

Wśród technik małoinwazyjnych wyróżnia się zarówno metody endoskopowe, jak i robotyczne. Mimo że techniki robotyczne, takie jak robotycznie wspomagany małoinwazyjny bezpośredni pomost aortalno-wieńcowy (ang. Robotically Assisted Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass RA-MIDCAB) i całkowicie endoskopowe pomostowanie tętnic wieńcowych (ang. Totally Endoscopic Coronary Artery Bypass TECAB), dynamicznie się rozwijają i wykazują niską śmiertelność okołozabiegową (0,6-1%) oraz korzystne wyniki kliniczne, zostaną one omówione w osobnym podrozdziale [5].

Praca ma charakter narracyjnego przeglądu literatury. Analizą objęto publikacje dotyczące kardiochirurgii małoinwazyjnej, endoskopowej i robotycznej, obejmujące okres od 2011 do 2025 roku. Włączone prace obejmują wytyczne towarzystw naukowych, przeglądy systematyczne, metaanalizy, przeglądy narracyjne, badania kliniczne, serie przypadków oraz opisy technik operacyjnych dotyczące rewaskularyzacji wieńcowej, chirurgii zastawkowej, leczenia guzów serca oraz zamykania uszka lewego przedsionka. Dobór piśmiennictwa miał charakter selektywny i obejmował publikacje o największym znaczeniu klinicznym i technicznym dla omawianych procedur.

2. Konwencjonalne pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG)

2.1 Strategie rewaskularyzacji tętnic wieńcowych

Choroba wieńcowa jest schorzeniem tętnic wieńcowych prowadzącym do zwężenia lub całkowitego zamknięcia ich światła, najczęściej w wyniku procesu miażdżycowego. Istotne zwężenie proksymalnego odcinka gałęzi międzykomorowej

przedniej lewej tętnicy wieńcowej (ang. left anterior descending artery LAD) stanowi poważny problem kliniczny, ponieważ naczynie to zaopatruje znaczny obszar mięśnia sercowego. Zwężenie zlokalizowane w tym segmencie wiąże się z wysokim ryzykiem niedokrwienia przedniej ściany serca oraz wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W leczeniu tego typu zmian stosuje się różne strategie rewaskularyzacji mięśnia sercowego [6].

Podstawowymi metodami rewaskularyzacji mięśnia sercowego są przeszkońska interwencja wieńcowa (ang. percutaneous coronary intervention PCI) oraz pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. coronary artery bypass grafting CABG). Obie strategie mają na celu przywrócenie prawidłowego przepływu w tętnicach wieńcowych, jednak różnią się stopniem inwazyjności, zakresem możliwej rewaskularyzacji oraz trwałością uzyskanego efektu. Długoterminowe wyniki leczenia w dużej mierze zależą od rozległości zmian miażdżycowych [7].

CABG jest inwazyjnym zabiegiem chirurgicznym polegającym na tworzeniu pomostów omijających zwężone lub całkowicie zamknięte fragmenty tętnic wieńcowych z wykorzystaniem graftów tętniczych lub żylnych. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wielonaczyniową, istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, rozległą miażdżycą lub cukrzycą, CABG zapewnia wyższe przeżycie długoterminowe w porównaniu z PCI lub wyłącznie leczeniem farmakologicznym. [8, 9, 10].

2.2 Wybór i pobieranie przeszczepów naczyniowych

W pomostowaniu aortalno-wieńcowym najczęściej wykorzystuje się lewą tętnicę piersiową wewnętrzną (ang. left internal mammary artery LIMA) oraz żyłę odpiszczelową. Do alternatywnych graftów tętniczych zalicza się prawą tętnicę piersiową wewnętrzną, tętnicę promieniową oraz tętnicę żołądkowo-sięciową. Wybór graftu zależy od anatomii naczyń wieńcowych, lokalizacji zmian oraz przyjętej strategii rewaskularyzacji. LIMA najczęściej wykorzystuje się do pomostowania LAD ze względu na wysoką długoterminową drożność oraz niską podatność na rozwój zmian miażdżycowych w jej ścianie. Dodatkowe grafty tętnicze lub żylnie stosuje się do rewaskularyzacji pozostałych tętnic wieńcowych [11, 12].

2.3 Technika operacyjna

Standardowy dostęp operacyjny w zabiegu CABG uzyskuje się poprzez sternotomię pośrodkową. Lewa tętnica piersiowa wewnętrzna (LIMA) jest preparowana przez głównego operatora, podczas gdy żyła odpiszczelowa jest równocześnie

pobierana przez asystenta. Po pobraniu graftów i wypreparowaniu struktur serca wprowadza się ogólnoustrojową antykoagulację heparyną niefrakcjonowaną. Następnie przeprowadza się kaniulację aorty wstępującej i prawego przedsionka w celu rozpoczęcia krążenia pozaustrojowego (ang. cardiopulmonary bypass CPB). Zatrzymanie pracy mięśnia sercowego uzyskuje się poprzez zastosowanie roztworu kardioplegicznego bogatego w potas. Zapewnia to nieruchome pole operacyjne, co umożliwia precyzyjne wykonanie zespołów tętnic wieńcowych - zarówno dystalnych, jak i proksymalnych. Po zakończeniu wszczepiania pomostów przywraca się perfuzję mięśnia sercowego, ocenia się drożność pomostów i uzyskuje hemostazę. Na koniec zamyka się mostek, a pacjent jest przenoszony na oddział intensywnej terapii w celu monitorowania stanu pooperacyjnego [12, 13].

2.4 Czas trwania zabiegu i ryzyko operacyjne

Zabieg CABG wykonywany z dostępu przez sternotomię pośrodkową cechuje się stosunkowo przewidywalnym czasem trwania zabiegu. Pomostowanie jednego naczynia trwa zwykle około 2 godzin, natomiast rewaskularyzacja wielonaczyniowa 3-3,5 godziny. Pomimo uznania tej procedury za złoty standard chirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej procedura ta wiąże się z określonym ryzykiem okołoperacyjnym. U niewielkiego odsetka pacjentów może wystąpić udar mózgu w okresie okołoperacyjnym. Rzadko obserwuje się również ostre uszkodzenie nerek wymagające leczenia. Do innych powikłań należą konieczność reoperacji z powodu krwawienia pooperacyjnego oraz zakażenie rany mostka. Śmiertelność 30-dniowa zależy od stopnia złożoności procedury oraz rozległości choroby wieńcowej. W przypadku pojedynczego pomostowania pozostaje ona niska, natomiast u badanych z chorobą wielonaczyniową ryzyko wzrasta, choć nadal utrzymuje się na umiarkowanym poziomie [14].

3. Endoskopowe pomostowanie tętnic wieńcowych (TECAB)

3.1 Wprowadzenie

Endoskopowe pomostowanie tętnic wieńcowych (ang. totally endoscopic coronary artery bypass TECAB) jest procedurą kardiochirurgiczną wykonywaną w pełni endoskopowo, zwykle z zastosowaniem systemu robotycznego [15]. Zabieg przeprowadza się przez kilka niewielkich portów wprowadzanych w przestrzenie międzyżebrowe, przez które wprowadzane są zarówno narzędzia chirurgiczne, jak i kamera

trójwymiarowa [16]. System robotyczny przekłada ruchy dłoni chirurga na mikro-ruchy instrumentów w polu operacyjnym, co zapewnia wysoką precyzję i stabilność.

W zależności od potrzeb pacjenta możliwe jest wykonanie jednego lub kilku zespołów [17]. Zabieg może być wykonywany zarówno z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego, jak i na bijącym sercu (off-pump) [18]. Procedura rozpoczyna się od wprowadzenia portów w odpowiednich miejscach klatki piersiowej oraz inspekcji śródpiersia. Pierwszy etap zabiegu polega na wypreparowaniu LIMA, która następnie doszywana jest za miejscem zwężenia, analogicznie do klasycznego CABG. Dzięki precyzji systemu robotycznego możliwe jest dokładne cięcie i szycie naczyń, co minimalizuje ryzyko powikłań takich jak krwawienie śródoperacyjne, zakrzepica czy jatrogenne uszkodzenie tętnicy wieńcowej [15]. Cały zabieg wymaga ścisłej koordynacji zespołu operacyjnego, w tym operatora robotycznego, asystentów chirurgicznych oraz personelu anestezjologicznego.

3.2 Zalety kliniczne TECAB

Zastosowanie TECAB może wiązać się z licznymi korzyściami klinicznymi, zarówno krótko jak i długoterminowymi. W dostępnych badaniach obserwuje się redukcję ryzyka okołoperacyjnego oraz szybszą rekonwalescencję, choć zakres obserwowanych korzyści różni się pomiędzy poszczególnymi analizami. Korzyści te są szczególnie istotne u osób w podeszłym wieku lub z chorobami współistniejącymi, dla których tradycyjna sternotomia wiąże się z wyższym ryzykiem powikłań [15].

Zaletą TECAB jest krótszy czas hospitalizacji w porównaniu z klasycznym CABG. W analizie dużych grup chorych średnia długość pobytu po zabiegu wynosiła 5-6 dni. Szybszy powrót do codziennych aktywności stanowi kolejny element poprawiający komfort życia pacjentów. Badania wykazały, że osoby poddane TECAB wracały do normalnej aktywności fizycznej i zawodowej 2-3 tygodnie wcześniej niż badani operowani metodą konwencjonalną [16].

Znaczenie TECAB dla jakości życia pacjentów znajduje także odzwierciedlenie w wynikach badań oceniających funkcjonowanie fizyczne i ograniczenie dolegliwości bólowych. Chorzy po operacji TECAB wykazywali wyraźną poprawę funkcji ruchowej oraz codziennego komfortu życia, co stanowi istotny wskaźnik skuteczności małoinwazyjnej rewaskularyzacji serca. Redukcja bólu i szybsze przywrócenie aktywności mogą dodatkowo skrócić okres rehabilitacji i zmniejszyć koszt opieki medycznej.

W raportach z ośrodków referencyjnych śmiertelność okołoperacyjna pozostaje na bardzo niskim poziomie, wynoszącym około 0,8%, a częstość poważnych

powikłań, takich jak udar mózgu czy ostra niewydolność nerek, wynosi odpowiednio 1,0% i 1,6%. Wyniki te świadczą o wysokim stopniu bezpieczeństwa tej procedury, porównywalnym z klasycznym CABG [15].

Równie korzystne są wyniki odległe uzyskiwane po zabiegu TECAB, jednak większość dostępnych danych pochodzi z wyspecjalizowanych ośrodków o dużym doświadczeniu operatorów. W obserwacjach wieloletnich, w wybranych kohortach, ponad 90% pacjentów pozostawało wolnych od poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu czy konieczność ponownej rewaskularyzacji [17].

4. Endoskopowe zabiegi zastawek

4.1 Wprowadzenie

Wraz ze starzeniem się populacji częstość występowania zwyrodnieniowej choroby zastawkowej serca (ang. valvular heart disease VHD), w szczególności ciężkiego zwężenia zastawki aortalnej (ang. aortic stenosis AS), stanowiące 41,2% przypadków pierwotnych VHD, stale rośnie [20]. W zaawansowanym AS leczenie zachowawcze jest nieskuteczne, dlatego jedną z metod mogącą zmienić naturalny przebieg choroby jest interwencja zastawkowa [19]. Objawowe ciężkie AS wiąże się z niekorzystnym rokowaniem, jeśli nie jest leczone, dlatego zazwyczaj zaleca się wczesną interwencję u pacjentów z przewidywaną długością życia powyżej roku. Ostra ciężka niedomykalność zastawki aortalnej (ang. aortic regurgitation AR), zazwyczaj wymaga natychmiastowej interwencji chirurgicznej, zwłaszcza w przypadku infekcyjnego zapalenia wsierdza lub w wyniku samoistnego, pourazowego bądź jatrogennego rozwarstwienia aorty. W przewlekłej ciężkiej AR decyzja ta zależy od obecności objawów oraz wpływu objętości fali zwrotnej (ang. regurgitant volume Rvol) na wielkość i funkcję lewej komory (ang. left ventricle LV) (Tabela 1.). Badani z chorobą zastawkową serca mogą być bezobjawowi lub prezentować szerokie spektrum dolegliwości, w tym ostrą lub przewlekłą niewydolność serca (ang. heart failure HF).

Stratyfikacja ryzyka u chorych z VHD została opracowana głównie w oparciu o populację pacjentów poddawanych leczeniu chirurgicznemu. Najczęściej stosowanymi systemami punktowymi do oceny ryzyka operacyjnego są Europejski System Oceny Ryzyka Operacji Kardiochirurgicznych II (EuroSCORE II) oraz skala przewidywanego ryzyka zgonu opracowana przez Towarzystwo Chirurgów Klatki Piersiowej (ang. Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality STS-PROM). Oba wskaźniki ryzyka zostały skalibrowane w celu przewidywania

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Severe aortic regurgitation		
AV surgery is recommended in symptomatic patients with severe AR regardless of LV function. ²²⁴⁻²²⁸	I	B
AV surgery is recommended in asymptomatic patients with severe AR and LVESD >50 mm or LVESDi >25 mm/m ² [especially in patients with small body size (BSA <1.68 m ²)] or resting LVEF ≤50%. ^{226,228,231,233,234}	I	B
AV surgery is recommended in symptomatic and asymptomatic patients with severe AR undergoing CABG or surgery of the ascending aorta.	I	C
AV repair should be considered in selected patients with severe AR at experienced centres, when durable results are expected. ^{220,245,246,259}	IIa	B
AV surgery may be considered in asymptomatic patients with severe AR and LVESDi >22 mm/m ² , ^{226,228,231-234} or LVESVf >45 mL/m ² [especially in patients with small body size (BSA <1.68 m ²)] ²³⁵⁻²⁴¹ or resting LVEF ≤55%, if the surgical risk is low.	IIb	B
TAVI may be considered for the treatment of severe AR in symptomatic patients ineligible for surgery according to the Heart Team, if the anatomy is suitable. ^{264,265,268,269}	IIb	B
Concomitant surgery of the ascending aorta		
Valve-sparing aortic root replacement is recommended in young patients with aortic root dilatation at experienced centres, when durable results are expected. ^{247,250-253,255}	I	B
When AV surgery is indicated and the predicted surgical risk is low, replacement of the aortic root or ascending aorta should be considered if the maximal diameter is ≥45 mm. ^d	IIa	C

© ESC/EACTS 2025

AR, aortic regurgitation; AV, aortic valve; BSA, body surface area; CABG, coronary artery bypass grafting; CMR, cardiac magnetic resonance; LV, left ventricle/left ventricular; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESD, left ventricular end-systolic diameter; LVESDi, left ventricular end-systolic diameter indexed to BSA; LVESVi, left ventricular end-systolic volume indexed to BSA; TAVI, transcatheter aortic valve implantation.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cUsing echocardiography or CMR.

^dConsidering age, BSA, the aetiology of the valvular disease, the presence of a bicuspid AV, and the intraoperative shape and thickness of the ascending aorta.

Tabela 1. Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. European Society of Cardiology ESC) dotyczące postępowania w określonych formach VHD [21]

wyników pooperacyjnych. Skala STS-PROM jest systemem dynamicznym, który uwzględnia zmiany w profilach ryzyka, rodzaj wykonywanego zabiegu (na zastawce aortalnej, mitralnej i trójdzielnej) oraz ewolucję wyników leczenia w czasie. Przestały model (logistyczny) EuroSCORE I systematycznie zawyżał szacowaną śmiertelność operacyjną [21].

Endoskopowe operacje zastawek powstały jako rozwinięcie technik małoinwazyjnych, umożliwiając przeprowadzanie skomplikowanych zabiegów na zastawkach przez niewielkie otwory w klatce piersiowej przy użyciu wysokiej rozdzielczości wizualizacji endoskopowej. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC/EACTS wybór drogi dostępu nie jest uniwersalny i powinien być podejmowany indywidualnie w oparciu o rodzaj wady, ryzyko operacyjne, warunki anatomiczne, doświadczenie ośrodka oraz decyzję zespołu Heart Team. Dzięki uniknięciu pełnej sternotomii, metody małoinwazyjne mogą wiązać się z korzyściami w wybranych punktach końcowych, takich jak mniejszy ból pooperacyjny, krótszy czas hospitalizacji oraz lepszy efekt kosmetyczny, jednak w większości analiz nie wykazano jednoznacznej przewagi w zakresie twardych punktów końcowych, takich jak śmiertelność czy powikłania okołoperacyjne [22].

4.2 Kwalifikacja przedoperacyjna

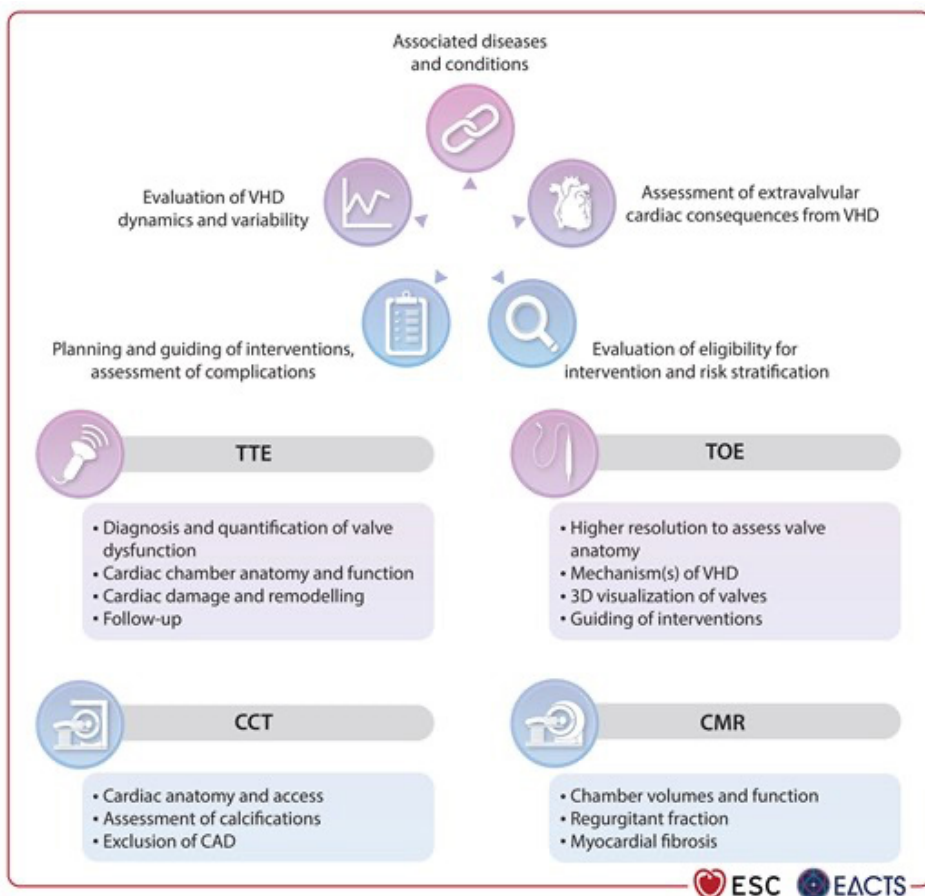
Zakwalifikowanie pacjenta do zabiegu małoinwazyjnego wymaga kompleksowej diagnostyki sercowo-naczyniowej. Obejmuje ona echokardiografię przeklatkową (ang. transthoracic echocardiography TTE) lub przezprzełykową (ang. transesophageal echocardiography TEE) - w celu oceny funkcji i morfologii zastawek - elektrokardiografię (EKG), rentgen klatki piersiowej, badania laboratoryjne oraz koronarografię w przypadku podejrzenia choroby wieńcowej. W niektórych ośrodkach wykonuje się dodatkowe badania czynnościowe płuc oraz obrazowanie naczyń i anatomii klatki piersiowej przy użyciu tomografii komputerowej (ang. computed tomography CT) lub ultrasonografii (USG). Pozwala to na szczegółową analizę warunków do zabiegu i indywidualne planowanie strategii operacyjnej [3, 21].

Złożona diagnostyka jest niezbędna do oceny anatomii oraz stopnia zwężenia lub niedomykalności zastawki. Pozwala również ocenić skutki hemodynamiczne dla funkcji i geometrii serca. Niezbędna jest ocena morfologii zastawki, w tym wypadań płatków, ich nieprawidłowych ruchów czy zwapnień pierścienia zastawkowego. Ponadto umożliwia określenie ciężkości wady, ilościową ocenę wymiarów i funkcji LV oraz lewego przedsionka (ang. left atrium LA), a także ocenę współistniejącej dysfunkcji prawej komory (ang. right ventricle RV). Dodatkowo pomaga uniknąć

uszkodzenia tętnicy wieńcowej okalającej, zapewnia odpowiednie dopasowanie pierścienia protezy oraz precyzyjne zaplanowanie zabiegu (Rycina 1.).

W przypadku stenozы mitralnej (ang. mitral stenosis MS) należy zidentyfikować stan innych zastawek, a w szczególności wtórną niedomykalność zastawki trójdzielnej (ang. tricuspid regurgitation TR).

W przypadku TR konieczna jest dokładna ocena wpływu wady na prawe jamy serca, obejmująca wielkość i funkcję RV oraz prawego przedsionka (ang. right atrium RA). Należy również ocenić ciśnienie w żyłach centralnych (ang. vena cava inferior VCI) i w krążeniu płucnym [4, 21].



Rycina 1. Zastosowanie wybranych narzędzi diagnostycznych w VHD, według ESC [21]

4.3 Endoskopowa wymiana zastawki aortalnej (TEAVR)

Postępy w małoinwazyjnej kardiochirurgii umożliwiły przejście od zabiegów niewielkiego dostępu do w pełni endoskopowych operacji zastawkowych. Chociaż techniki te zazwyczaj wymagają zatrzymania serca przy zastosowaniu krążenia pozaustrojowego, postęp technologiczny - w tym kamery 3D o wysokiej rozdzielczości, zautomatyzowane systemy szycia (RAM®, SEW-EASY®, COR-KNOT MINI®, C1®) oraz dedykowane retraktory pierścienia aortalnego (AVR-Navigator™, SOMOHA) - pozwolił na zastosowanie w pełni endoskopowych metod w coraz szerszym zakresie zabiegów na pojedynczych i wielu zastawkach. Jednocześnie może przyczyniać się do zmniejszenia czasu szycia i niedokrwienia oraz ułatwienia nauki tych technik, co potencjalnie wpływa pozytywnie na krzywą uczenia się [22].

W ramach tego podejścia w pełni endoskopowa wymiana zastawki aortalnej (ang. totally endoscopic aortic valve replacement TEAVR) jest stosowana w wybranych ośrodkach i u odpowiednio zakwalifikowanych pacjentów, a jej wyniki zależą od doświadczenia zespołu oraz właściwej selekcji chorych. Zabieg wykonuje się przez cztery porty w przedniej części prawej połowy klatki piersiowej, przy ułożeniu na plecach z odchyleniem tułowia o 30° w lewo. Krążenie pozaustrojowe jest prowadzone obwodowo przez tętnice i żyłę udową. Po otwarciu worka osierdziowego, bezpiecznym założeniu kleszczy przezklatkowych i zaklepowaniu aorty wykonuje się aortotomię, usuwa zmienione chorobowo płatki zastawki oraz przeprowadza dekalcyfikację pierścienia zastawkowego, przygotowując miejsce do implantacji protezy. Następnie zastawkę wymienia się na bioprotezę przy użyciu szycia w układzie trójkątnym i mocowania COR-KNOT. Analgezję okołoooperacyjną można wzmocnić poprzez wykonanie pojedynczej, głębokiej i powierzchownej blokady mięśnia zębatego przedniego (m. serratus anterior). Efekt zabiegu weryfikuje się w trakcie operacji za pomocą TEE, potwierdzając prawidłowe funkcjonowanie zastawki bez przecieku okołozastawkowego [23, 24, 25].

4.4 Endoskopowa plastyka zastawki mitralnej

Równolegle rozwijała się małoinwazyjna chirurgia zastawki mitralnej, której bezpieczeństwo i skuteczność są udokumentowane, jednak należy podkreślić, że większość dostępnych danych pochodzi z ośrodków referencyjnych o dużym doświadczeniu i wysokim wolumenie zabiegów, co ogranicza możliwość ich bezpośredniego uogólnienia na praktykę kliniczną. Trwałe techniki naprawy zastawki mitralnej - takie jak wstępnie odmierzane pętle ePTFE (ang. expanded polytetrafluoroethylene)

według Mohr'a oraz filozofia Carpentiera „szanuj, zamiast resekować” - są zazwyczaj preferowane. Pozwalają one zachować geometrię lewej komory i zmniejszyć ryzyko powikłań związanych z wszczepieniem protezy. Procedura operacji endoskopowej na zastawce mitralnej rozpoczyna się od wykonania atriotomii lewego przedsionka. Następnie ocenia się aparat zastawkowy i określa mechanizm niedomykalności, po czym wykonuje się rekonstrukcję poprzez implantację sztucznych nici ścięgnistych, przywracających prawidłową koaptację płatków. Po implantacji sztucznych nici ścięgnistych wykonuje się stabilizację pierścienia zastawkowego poprzez implantację pierścienia anuloplastycznego. Po weryfikacji szczelności zamyka się lewy przedsionek [4, 26, 27].

Najczęstszym zabiegiem endoskopowym jest plastyka zastawki mitralnej, która zazwyczaj wykonywana jest metodą nierobotyczną. Nowatorskim rozwiązaniem jest metoda robotyczna, która niweluje ograniczenia tradycyjnych instrumentów endoskopowych, jednak również w tym przypadku uzyskiwane wyniki są silnie zależne od stopnia specjalizacji zespołu oraz liczby wykonywanych procedur [26].

4.5 Plastyka zastawki trójdzielnej minimalnego dostępu (MATVS)

Zasady chirurgii małoinwazyjnej, w tym wybranych technik endoskopowych, mają również zastosowanie w operacjach zastawki trójdzielnej. Chirurgia zastawki trójdzielnej z dostępu małoinwazyjnego (ang. minimal access tricuspid valve surgery MATVS) jest zazwyczaj wykonywana planowo, w znieczuleniu ogólnym, przy zaawansowanym monitorowaniu, w tym TEE, oraz wentylacją jedнопłucną. Przy pacjencie w pozycji leżącej na plecach z lekkim uniesieniem prawej połowy klatki piersiowej, zabieg wykonywany jest przez niewielkie nacięcie wokół brodawki sutkowej lub prawą mini-torakotomię. Dodatkowo wprowadza się porty służące do umieszczenia endoskopu 2D/3D i instrumentów. Krążenie pozaustrojowe ustanawia się przez kaniulację żylną - głównie udową (opcjonalnie szyjną) - oraz w przeważającej części tętniczą udową. Standardowe techniki naprawy lub wymiany zastawki są w tym przypadku dostosowywane do warunków endoskopowych. W zabiegach dotyczących zastawki trójdzielnej, po wykonaniu prawostronnej atriotomii uzyskuje się ekspozycję pola operacyjnego, a następnie wykonuje plastykę pierścienia zastawkowego poprzez implantację pierścienia anuloplastycznego. Po weryfikacji szczelności zastawki, zamyka się prawy przedsionek oraz uzyskuje hemostazę.

Na zakończenie zabiegu umieszcza się elektrody stymulujące oraz dreny opłucnowe i osierdziowe. Zamknięcie worka osierdziowego dostosowuje się w zależności od tego, czy pierwszy zabieg, czy reoperacja [3, 28].

4.6 Opieka pooperacyjna

Postępy w małoinwazyjnej chirurgii zastawkowej doprowadziły do opracowania wyspecjalizowanych, dostosowanych do rodzaju zabiegu ścieżek pooperacyjnych, które optymalizują rekonwalescencję po różnych interwencjach. Kluczowe znaczenie w opiece pooperacyjnej ma celowana analgeza, którą można osiągnąć blokadą mięśnia zębatego przedniego (m. serratus anterior). Zmniejsza ona skutecznie ból pooperacyjny oraz konieczność stosowania opioidów. Ważna jest również kontrola wolemii i ocena drenażu płynów (aby zapobiec dekompensacji wolemicznej prawej komory) [3, 21, 23, 26].

5. Endoskopowe leczenie chirurgiczne guzów serca - śluzak

5.1 Charakterystyka śluzaka

Śluzak serca jest najczęstszym, łagodnym pierwotnym guzem serca. Około 75% śluzaków lokalizuje się w lewym przedsionku, natomiast 18% pojawia się w prawym przedsionku, co stanowi nietypowe umiejscowienie. Obraz kliniczny śluzaka jest zmienny - guzy mogą być wykrywane przypadkowo u pacjentów bezobjawowych. Mogą one również wywoływać zdarzenia zatorowe, które stanowią istotną przyczynę zachorowalności i śmiertelności.

Czynniki predykcyjne ryzyka zatorowego nie są dobrze określone, jednak po rozpoznaniu śluzaka zaleca się pilne leczenie chirurgiczne, niezależnie od nasilenia objawów.

Tradycyjnie guzy usuwało się przez sternotomię, która zapewnia doskonałą ekspozycję pola operacyjnego, lecz wiąże się ze znacznym obciążeniem chirurgicznym. W ostatnich latach techniki małoinwazyjne, w tym endoskopowe, zrewolucjonizowały podejście do chirurgicznego leczenia śluzaków [29, 30, 31].

5.2 Wskazania i selekcja pacjentów

Techniki endoskopowe umożliwiają resekcję guza przez niewielkie nacięcia w klatce piersiowej. Odpowiednia kwalifikacja pacjentów oraz szczegółowa diagnostyka obrazowa przed zabiegiem są kluczowe dla powodzenia takiego leczenia. Badania obrazowe, w tym TTE, TEE i CT, pozwalają na dokładną ocenę morfologii guza, miejsc jego przyczepu oraz sąsiedztwa struktur aparatów zastawkowych. CT jest również stosowana w celu wykluczenia przeciwwskazań, takich jak przepuklina

przeponowa, poprzeczne położenie serca czy niewydolność czynnościowa mięśnia sercowego. Rutynowe badania czynności płuc przed zabiegiem wykonuje się u wszystkich chorych [31, 32, 33].

Dodatkowe kryteria kwalifikacji do resekcji endoskopowej obejmują: obecność szypuły guza w lewym przedsionku, średnicę guza mniejszą niż pierścień zastawki mitralnej, skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej ≤ 60 mm Hg, brak wcześniejszych chorób płuc lub zabiegów w prawej połowie klatki piersiowej. Ważną informacją jest również brak istotnych chorób sercowo-naczyniowych oraz brak zmian miażdżycowych w obrębie aorty i tętnic biodrowych [33].

U pacjentów objawowych najczęściej obserwuje się zdarzenia zatorowe, szczególnie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, oraz objawy ogólnoustrojowe, głównie zmęczenie, przy rzadszym występowaniu innych dolegliwości [34].

Co ciekawe, odnotowano przypadki, w których ciężarne były poddawane operacji śluzaka lewego przedsionka. Postępowanie w takich przypadkach powinno być indywidualnie dostosowane, uwzględniając zarówno wiek ciąży, jak i stan kliniczny chorej. Cechy kliniczne śluzaka, w tym jego lokalizacja, wielkość, ruchomość oraz charakterystyka powierzchni, odgrywają kluczową rolę w ustalaniu odpowiedniej strategii postępowania [35].

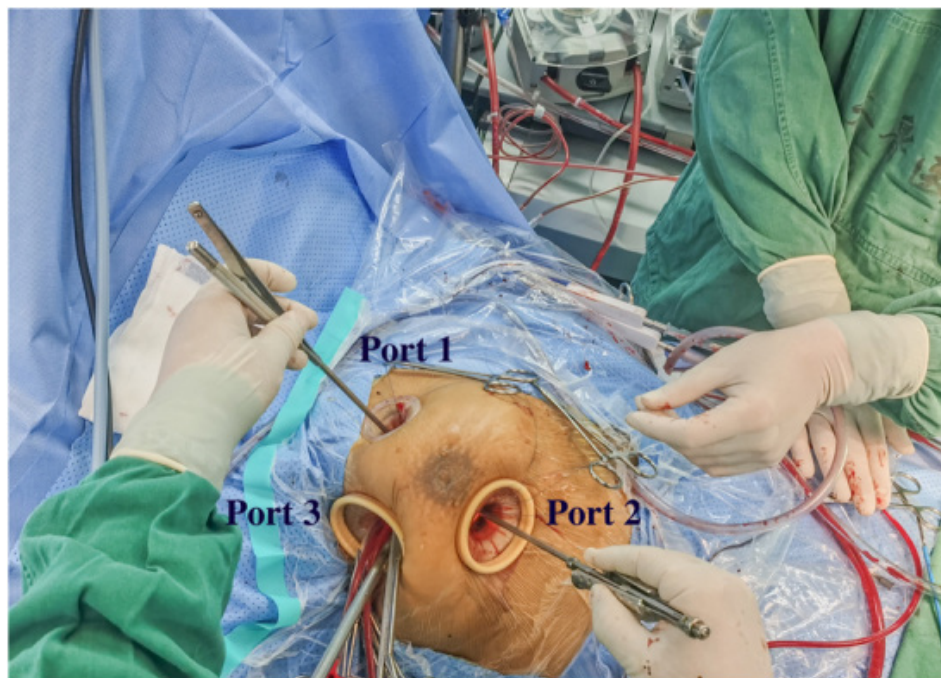
5.3 Zabieg

Śluzaki prawego przedsionka usuwa się drogą dostępu przez prawy przedsionek, natomiast śluzaki lewego przedsionka - poprzez dostęp w bruzdzie międzyprzedsionkowej. Resekcje całkowicie endoskopowe wykonywane są zazwyczaj przy użyciu czterech portów o średnicy poniżej 1,5 cm, bez wsparcia systemu robotycznego. Średni czas krążenia pozaustrojowego oraz czas założenia zacisku aortalnego wynosi odpowiednio 141 i 75 minut. Wyniki te wydają się porównywalne z rezultatami uzyskiwanymi przy stosowaniu konwencjonalnych technik w doświadczonych ośrodkach [32, 36, 37].

Zabiegi mogą być wykonywane zarówno w warunkach zatrzymania pracy serca, jak i na sercu bijącym. W grupie operowanej na niezatrzymanym sercu czasy zabiegu, krążenia pozaustrojowego oraz założenia zacisku aortalnego są krótsze. Natomiast czas wentylacji mechanicznej, pobyt na oddziale intensywnej terapii, długość hospitalizacji pooperacyjnej oraz objętość drenażu w ciągu 24 godzin nie wykazują istotnych różnic. Częstość ekstubacji w sali operacyjnej jest wyższa w przypadku zabiegów na bijącym sercu.

Jednym z wykorzystywanych systemów jest technologia Ma's Tri-Port Chest

Thoracoscopic Cardiac Surgery (MTCST) (Rycina 2.) - do torakoskopowej chirurgii serca - która w dostępnych doniesieniach obejmujących głównie niewielkie serie przypadków wykazywała skuteczność i bezpieczeństwo resekcji śluzaków zarówno w warunkach zatrzymania serca, jak i na sercu bijącym [36].



Rycina 2. Technologia MTCST, gdzie: port 1 służy do wprowadzania narzędzi chirurgicznych, takich jak kleszcze tkankowe czy igły do szycia, obsługiwanych lewą ręką (dla operatora praworęcznego); port 2 przeznaczony jest do wprowadzania narzędzi, takich jak nożyczki, obsługiwanych prawą ręką operatora; port 3 wykonuje się jako pierwszy i przygotowuje się go do wprowadzenia kamery endoskopowej lub torakoskopu, cewnika CO₂, linii trakcyjnej, drenu do lewego serca, kaniuli do górnej i dolnej jamy serca, kaniuli do lewego serca, kaniuli perfuzyjnej oraz linii trakcyjnych osierdzia i przedsionków [33]

5.4 Wyniki

Pacjenci poddawani endoskopowej lub torakoskopowej resekcji śluzaka w dostępnych badaniach zazwyczaj przechodzą okres pooperacyjny bez powikłań i szybko wracają do zdrowia. Ograniczona liczebność analizowanych grup utrudnia jednoznaczną ocenę przewagi tych technik nad leczeniem konwencjonalnym. Objętość drenażu pooperacyjnego jest niewielka, ból przy wypisie minimalny, a średni czas pobytu w szpitalu wynosi około 5-7 dni. Badani rutynowo pozostają na noc pod obserwacją na oddziale intensywnej terapii. Stosuje się wspomaganie wentylacji mechanicznej oraz okresowe badania obrazowe w celu wykluczenia powikłań okołoperacyjnych [36, 37, 38].

Należy zauważyć, że część dostępnych danych pochodzi z niedawno opublikowanych analiz, często o charakterze jednoośrodkowym, co dodatkowo ogranicza możliwość ich uogólnienia [36].

Techniki endoskopowe wiążą się z mniejszą traumatyzacją tkanek, zachowaniem stabilności klatki piersiowej, utrzymaniem funkcji oddechowej oraz korzystniejszym wynikiem estetycznym. Śmiertelność operacyjna jest raportowana jako niska, jednak dane te pochodzą głównie z małych serii przypadków. W raportach dotyczących pobytu szpitalnego oraz obserwacji średnioterminowej w dostępnych analizach jednoośrodkowych (n=36) nie odnotowano zgonów ani nawrotów guza. Badaniem TTE można potwierdzić brak pozostałych ubytków przegrody międzyprzedsionkowej, dysfunkcji zastawek oraz nawrotu śluzaka [31, 37, 38].

Powikłania występują rzadko. Sporadycznie obserwuje się zdarzenia, takie jak zator tętnicy wieńcowej, skutecznie leczony po operacji, lub w pojedynczych przypadkach konieczność konwersji na sternotomię z powodu krwawienia z pierścienia aortalnego. Pooperacyjne powikłania płucne, takie jak jednostronny obrzęk, zdarzają się sporadycznie i mogą wydłużać czas pobytu na oddziale intensywnej terapii.

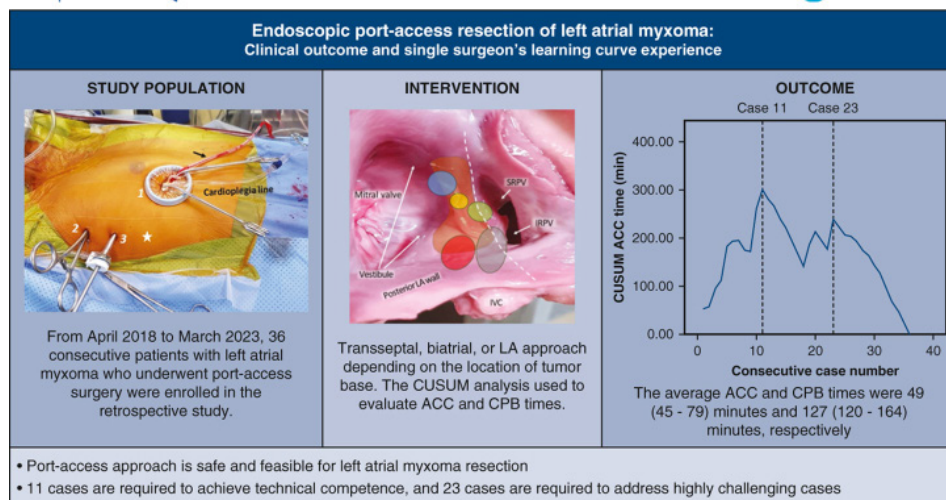
Co istotne, w trakcie średniego okresu obserwacji, przekraczającego dwa lata, w przytoczonych badaniach, nie odnotowuje się poważnych powikłań. Sugeruje to, że takie zdarzenia są rzadkie i możliwe do opanowania w ośrodkach referencyjnych. Ze względu na ograniczoną liczebność prób obserwacje te należy interpretować ostrożnie [37].

5.5 Wnioski i krzywa uczenia się

Chirurgia endoskopowa (ang. totally endoscopic surgery TES) w leczeniu guzów serca, szczególnie śluzaków lewego przedsionka, nadal ma ograniczone zastosowanie. Większość dostępnych danych pochodzi z pojedynczych opisów przypadków lub niewielkich badań. Dane te są niewystarczające do pełnej oceny bezpieczeństwa procedury, jej powtarzalności oraz krzywej uczenia się chirurgów.

Kardiochirurgia endoskopowa jest stosowana jedynie w nielicznych wyspecjalizowanych ośrodkach ze względu na wymagania techniczne oraz ograniczenia związane ze szkoleniem operatorów. Dostępne dane wskazują, że wraz ze wzrostem doświadczenia obserwuje się istotną poprawę sprawności przeprowadzania zabiegów. Dane te pochodzą głównie z wysoko wyspecjalizowanych ośrodków, sugerują brak śmiertelności okołoperacyjnej, niewielką częstość powikłań, brak nawrotów guza oraz skrócenie czasu operacji, jednak wnioski te wymagają potwierdzenia w większych, prospektywnych badaniach. TES może być potencjalnie wartościową

alternatywą dla klasycznych metod operacyjnych w leczeniu wybranych guzów serca. Przy odpowiednim szkoleniu i wystarczającej liczbie przeprowadzonych zabiegów, całkowicie endoskopowa resekcja guzów serca może być rozważana jako bezpieczna opcja w wybranych ośrodkach (Rycina 3.) [33, 37].



Rycina 3. Krzywa uczenia się resekcji śluzaka lewego przedsionka [37]

6. Endoskopowe zamykanie uszka lewego przedsionka

6.1 Definicja i znaczenie kliniczne

Uszko lewego przedsionka (ang. left atrial appendage LAA) jest uznawane za główne miejsce powstawania skrzeplin u badanych z migotaniem przedsionków i stanowi istotne źródło udarów mózgu pochodzenia sercowego. Techniki endoskopowe i torakoskopowe pojawiły się jako małoinwazyjne alternatywy wobec klasycznej sternotomii lub torakotomii, umożliwiając skuteczne zamknięcie LAA przy minimalnej traumatyzacji tkanek. Techniki te są szczególnie wskazane u pacjentów nietolerujących długotrwałej terapii doustnymi antykoagulantami lub obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia. Bezpośrednia wizualizacja zapewniana przez dostęp torakoskopowy ułatwia precyzyjną manipulację i skuteczne zamknięcie uszka [39, 40, 41]. Należy jednak podkreślić, że dostępna baza dowodowa dla torakoskopowego zamykania LAA opiera się głównie na jednoośrodkowych seriach klinicznych oraz opisach technicznych, a liczba badań porównawczych pozostaje ograniczona.

6.2 Technika operacyjna

6.2.1 Torakoskopowa resekcja za pomocą zszywacza

Pierwsze podejście endoskopowe obejmuje resekcję LAA przy użyciu zszywacza, zazwyczaj wykonywaną przez obustronny dostęp torakoskopowy. W przypadkach wymagających jednoczesnej naprawy zastawki mitralnej, procedura rozpoczyna się od lewostronnego torakoskopowego zamknięcia LAA przy użyciu zszywacza, bez zastosowania krążenia pozaustrojowego (off-pump). W kolejnym etapie przeprowadza się prawostronną, robotycznie wspomaganą operację zastawki mitralnej. Należy jednak zaznaczyć, że opis takiego postępowania pochodzi z doniesienia o charakterze pojedynczego przypadku i nie stanowi podstawy do uogólnień dotyczących przewagi tej strategii.

Odpowiednie rozmieszczenie portów pozwala na precyzyjne ustawienie zszywacza, natomiast śródoperacyjna TEE pozwala potwierdzić całkowite zamknięcie uszka [39]. Technika ta jest szczególnie przydatna w przypadku dużych LAA, ponieważ bezpośrednia wizualizacja oraz zszywanie pod kontrolą torakoskopową umożliwiają ich bezpieczną resekcję, przy jednoczesnej minimalizacji ryzyka pozostawienia reszkowego kikuta lub uszkodzenia sąsiednich struktur [40].

6.2.2 Zastosowanie klipsa epikardialnego

Drugie podejście polega na wykorzystaniu całkowicie torakoskopowego systemu do implantacji epikardialnego klipsa. Po deflacji lewego płuca wprowadza się trzy lub cztery porty torakoskopowe, a następnie ostrożnie otwiera się osierdzie w celu odsłonięcia LAA. Klips umieszcza się u podstawy uszka pod bezpośrednią wizualizacją, z możliwością jego repozycjonowania przed ostatecznym założeniem. Kontrola w badaniu TEE potwierdza dokładne i pełne zamknięcie uszka. Procedura jest wykonywana w całości w technice off-pump, co pozwala uniknąć zastosowania krążenia pozaustrojowego. Torakoskopowe podejście pozwala na dokładne ustawienie klipsa nawet przy trudnej anatomii, przy czym urządzenie może być przemieszczane śródoperacyjnie w celu zapewnienia optymalnego zamknięcia LAA [41].

6.3 Zalety metody

Endoskopowe zamknięcie LAA wykazuje liczne korzyści kliniczne. Śródoperacyjnie potwierdza się całkowite zamknięcie, przy małym ryzyku pozostawienia

resztkowego kikuta. W wybranych badaniach, procedury te charakteryzują się niewielką śródoperacyjną utratą krwi, mniejszym bólem pooperacyjnym oraz skróceniem czasu hospitalizacji, często pozwalając na wypis pacjenta w ciągu kilku dni. Torakoskopowe metody zabiegowe umożliwiają zamykanie uszek w szerokim zakresie rozmiarów i morfologii, eliminując ograniczenia związane z niektórymi urządzeniami przezskórnymi. Dzięki małoinwazyjnemu charakterowi procedur możliwe jest wcześniejsze zaprzestanie stosowania antykoagulacji, a bezpośrednia wizualizacja i manipulacja przyczyniają się do wysokiej skuteczności zamknięcia, co może skutkować niską częstością zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [40, 41]. Należy jednak podkreślić, że baza dowodowa dotycząca tych technik pozostaje ograniczona i oparta głównie na małych seriach klinicznych oraz opisach technik operacyjnych.

6.4 Ograniczenia

Pomimo tych zalet, endoskopowe zamknięcie LAA ma swoje ograniczenia. Kluczowe znaczenie ma właściwy dobór pacjentów, ponieważ procedura wymaga wentylacji jedнопłucnej, której mogą nie tolerować osoby z upośledzoną funkcją płuc. Wcześniejsze zabiegi w obrębie klatki piersiowej oraz zrosty mogą utrudniać umieszczenie portów i dostęp torakoskopowy. Same techniki są skomplikowane, wymagają starannej manipulacji w celu uniknięcia pozostawienia resztkowego kikuta lub uszkodzenia przedsionka [39]. W nielicznych przypadkach pęknięcia lub nieoptymalnego umieszczenia urządzenia konieczna może być konwersja na klasyczną operację lub podłączenie krążenia pozaustrojowego. Mimo że wyniki w średnim okresie obserwacji są obiecujące, dane dotyczące długoterminowej trwałości, bezpieczeństwa oraz skuteczności pozostają ograniczone, co wskazuje na potrzebę dalszych badań [40, 41].

7. Robotyczna chirurgia serca

7.1 Wprowadzenie

W ciągu ostatnich dwóch dekad robotycznie wspomagana endoskopowa chirurgia serca stała się jedną z najbardziej zaawansowanych małoinwazyjnych metod w kardiologii. Dzięki połączeniu niewielkiego dostępu w klatce piersiowej z bardzo precyzyjnymi narzędziami robotycznymi procedury te umożliwiają przeprowadzanie skomplikowanych operacji przy zmniejszonej rozległości zabiegu, krótszym czasie rekonwalescencji oraz lepszych wybranych parametrach pooperacyjnych w porównaniu z klasyczną sternotomią.

Systemy robotyczne, takie jak robot da Vinci, umożliwiły wykonywanie coraz szerszego zakresu procedur w ośrodkach referencyjnych, w tym całkowicie endoskopowego pomostowania tętnic wieńcowych (TECAB), robotycznie wspomaganego małoinwazyjnego pomostowania tętnic wieńcowych (ang. Robotic-Assisted Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass RA-MIDCAB), hybrydowej rewaskularyzacji wieńcowej (ang. Hybrid Coronary Revascularization HCR) oraz napraw zastawki mitralnej i trójdzielnej (Tabela 2.).

Każda z tych metod niesie ze sobą specyficzne korzyści, w tym zwiększoną zręczność manewrów chirurga, trójwymiarową wizualizację pola operacyjnego, możliwość rewaskularyzacji naczyń wieńcowych w technice off-pump oraz możliwe zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań okołoperacyjnych. W miarę rozwoju technologii i rosnącego doświadczenia chirurgów, robotyczna chirurgia endoskopowa jest coraz częściej wdrażana w ośrodkach o dużej referencyjności, stanowiąc potencjalną alternatywę wobec tradycyjnych metod małoinwazyjnych i klasycznych zabiegów.

Dla porównania, nierobotyczne techniki małoinwazyjne (MIS) wykazują niską częstość powikłań w analizowanych seriach, w tym śmiertelnością 30-dniową na poziomie około 0%, oraz małym ryzykiem wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu w okresie okołoperacyjnym [1]. Wskazuje to, że metody robotyczne, pomimo licznych korzyści technologicznych, mogą pełnić funkcję uzupełniającą i nie zastępują w pełni sprawdzonych metod nierobotycznych.

7.2 Robotyczne małoinwazyjne pomostowanie tętnic wieńcowych (RA-MIDCAB)

RA-MIDCAB stanowi zaawansowaną, małoinwazyjną metodę rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. W doświadczonych ośrodkach technika ta wykazuje duże bezpieczeństwo, ze śmiertelnością wewnątrzzpitalną na poziomie około 0,9% oraz bardzo niskimi wskaźnikami udaru i zawału mięśnia sercowego w okresie okołoperacyjnym, wynoszącymi odpowiednio poniżej 1% i 2%, na podstawie metaanalizy 17 badań obejmujących 6 152 badanych w latach 1998-2022 [42]. Pacjenci poddawani zabiegowi RA-MIDCAB są narażeni na mniejsze obciążenie organizmu, co pozwala na szybszą rekonwalescencję i krótszy pobyt w szpitalu w porównaniu z zabiegami z klasyczną sternotomią. Wczesne dane wieloośrodkowe wskazują, że większość chorych pozostaje wolna od poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych w ciągu pierwszych sześciu miesięcy po zabiegu, co sugeruje skuteczność procedury w odpowiednio dobranej populacji. Podobne bezpieczeństwo obserwuje się w nierobotycznych, małoinwazyjnych

procedurach, takich jak MIDCAB, gdzie śmiertelność wewnątrzszpitalna i w ciągu 30 dni również wynosiła bardzo niski wskaźnik, a powikłania okołoperacyjne, w tym zawał mięśnia sercowego i udar, były minimalne. Dodatkowo, małoinwazyjne podejścia cechują się niskim odsetkiem ciężkiego krwawienia (0-4%), udaru (0-3,1%) oraz ostrej niewydolności nerek (0%), porównywalnie do wyników raportowanych w wybranych seriach procedur robotycznych [1].

7.3 Hybrydowa rewaskularyzacja naczyń wieńcowych (HCR)

Robotyczna hybrydowa rewaskularyzacja wieńcowych (HCR) łączy precyzję małoinwazyjnego pomostowania tętnic wieńcowych z interwencjami przezskórnymi w przypadku naczyń innych niż LAD. Wstępne dane wykazują nieco wyższą śmiertelność okołoperacyjną w HCR (0,73%) w porównaniu z klasycznym CABG (0,64%), jednak podejście to pozwala na pełną rewaskularyzację przy mniejszej traumatyzacji tkanek [5]. Powikłania neurologiczne i sercowe pozostają niskie, a wspomaganie robotyczne zapewnia precyzyjne zespolenia, czyniąc HCR obiecującą opcją dla odpowiednio dobranych pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść zarówno z technik chirurgicznych, jak i przezskórnych [42]. Nierobotyczne podejścia MIS lub MIDCAB również umożliwiają pełną rewaskularyzację przy niskiej częstości powikłań, w tym zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu, co pokazuje, że wspomaganie robotyczne stanowi przede wszystkim ulepszenie techniczne, a nie fundamentalną poprawę bezpieczeństwa [43].

7.4 Robotyczna chirurgia zastawkowa

W pełni endoskopowa, robotyczna naprawa zastawki mitralnej jest obecnie jedną z najmniej inwazyjnych opcji chirurgicznych w leczeniu niedomykalności mitralnej w wyspecjalizowanych ośrodkach referencyjnych, z okołoperacyjną śmiertelnością poniżej 1% w wybranych ośrodkach. Osiągnięcie dobrych wyników wymaga odpowiedniego postępowania śródoperacyjnego, w tym wentylacji jedнопłucnej, drenażu żylnego oraz ochłodzenia układu krążenia do 28-30°C w celu ochrony mięśnia sercowego i wentylowanego płuca. Systemy robotyczne, takie jak da Vinci XI, mogą pokonywać ograniczenia tradycyjnych instrumentów endoskopowych, takie jak utrata percepcji głębi czy trudna kontrola aorty, poprzez zapewnienie obrazu 3D-HD oraz narzędzi nadgarstkowych wolnych od drżenia, zwiększając precyzję i jakość naprawy zastawek [26].

Małoinwazyjne operacje zastawki trójdzielnej, w tym metody robotyczne, dodatkowo podkreślają korzyści dostępu endoskopowego. Poprzez zmniejszenie bólu, utraty krwi i powikłań ran pooperacyjnych, procedury te mogą wiązać się z krótszym pobytem w szpitalu i szybszą rekonwalescencją w wybranych grupach pacjentów. Wraz z rozwojem technologii i zdobywaniem doświadczenia, rekonstrukcja zastawkowa z wykorzystaniem robotyki jest coraz częściej stosowana w ośrodkach referencyjnych [3]. Nierobotyczne, małoinwazyjne procedury zastawkowe wykazują podobnie niską śmiertelność okołoperacyjną (<1%) oraz bardzo niski odsetek udarów (~0,3%). To sugeruje, że podstawowe bezpieczeństwo takich zabiegów jest porównywalne z robotycznymi technikami, a korzyści robotyki w tym kontekście odnoszą się głównie do lepszej wizualizacji i ergonomii pracy chirurgicznej [26, 44].

7.5 Zalety techniczne i ograniczenia

We wszystkich procedurach robotycznych główne zalety obejmują lepszą wizualizację pola operacyjnego, zwiększoną zręczność ruchów oraz mniejszą rozległość zabiegu, co łącznie przekłada się na szybszą rekonwalescencję i wczesny powrót do normalnej aktywności pacjentów [45]. Robotyczne techniki przeprowadzane bez użycia krążenia pozaustrojowego (off-pump) ograniczają traumatyzację aorty, potencjalnie redukując ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego. Chirurgia robotyczna pozostaje jednak technicznie wymagająca, potrzebuje specjalistycznego wyposażenia oraz długiego okresu szkolenia personelu bloku operacyjnego. Czas trwania zabiegów może być dłuższy, a dostępność procedur wciąż ograniczona. Dodatkowo, baza dowodowa, zwłaszcza w zakresie wyników długoterminowych, jest nadal ograniczona. W związku z tym procedury robotyczne pełnią obecnie funkcję wybiórczą i uzupełniającą, podczas gdy nierobotyczne techniki endoskopowe wciąż odgrywają istotną rolę w małoinwazyjnej kardiologii.

Tabela 2. Zestawienie wyników pochodzących z przeglądów systematycznych i metaanaliz obejmujących heterogeniczne populacje pacjentów kwalifikowanych do małoinwazyjnego CABG. Kategorie procedur nie są wzajemnie rozłączne, RA-MIDCAB i TECAB mogą obejmować częściowo nakładające się grupy chorych w zależności od definicji użytej w poszczególnych badaniach. Wartości zostały zestawione opisowo, bez przeprowadzania własnej metaanalizy, w celu porównania trendów klinicznych raportowanych w literaturze [1, 42, 46, 47]

Procedura	Charakterystyka techniczna	Śmiertelność 30-dniowa (%)	MI (%)	Udar (%)	Poważne krwawienia (%)
RA-MIDCAB	Małoinwazyjne CABG z asystą robotyczną	0,9	<2,0	<1,0	0,0-4,0

Procedura	Charakterystyka techniczna	Śmiertelność 30-dniowa (%)	MI (%)	Udar (%)	Poważne krwawienia (%)
MIDCAB	Małoinwazyjne CABG, dostęp mini-torakotomijny (bez robotyki)	0,0	0,0-2,0	0,0-3,1	0,0-4,0
TECAB	W pełni endoskopowe CABG, wykonywane robotycznie	1,5	<2,0	1,7	3,1
Endoskopowe CABG	Zbiorcza kategoria: całkowicie endoskopowe CABG z użyciem systemów robotycznych	0,4	0,0-0,6	0,0-3,1	0,0-4,0
RA-MIDCAB	Małoinwazyjne CABG z asystą robotyczną	0,9	<2,0	<1,0	0,0-4,0
MIDCAB	Małoinwazyjne CABG, dostęp mini-torakotomijny (bez robotyki)	0,0	0,0-2,0	0,0-3,1	0,0-4,0
TECAB	W pełni endoskopowe CABG, wykonywane robotycznie	1,5	<2,0	1,7	3,1
Endoskopowe CABG	Zbiorcza kategoria: całkowicie endoskopowe CABG z użyciem systemów robotycznych	0,4	0,0-0,6	0,0-3,1	0,0-4,0

8. Podsumowanie

Podsumowując, małoinwazyjna kardiochirurgia endoskopowa, obejmująca część np. robotycznego CABG i TECAB, stanowi dobrze ugruntowaną alternatywę dla klasycznych operacji wykonywanych z dostępu przez sternotomię. Należy podkreślić, że nie wszystkie metody opisane w niniejszym przeglądzie mają ugruntowany profil bezpieczeństwa (np. torakoskopowa resekcja śluzaka, LAAC) a potwierdzenie go wymaga szerszych badań klinicznych w przyszłości. Metody dobrze poznane charakteryzują się pozytywnym profilem bezpieczeństwa oraz niezwykle niską śmiertelnością okołooperacyjną. Jednocześnie wiążą się z mniejszą częstością powikłań, takich jak zdarzenia neurologiczne, krwawienia, zakażenia czy ostre uszkodzenie nerek. Ich zastosowanie pozwala również skrócić czas wentylacji mechanicznej i hospitalizacji. Badani szybciej wracają do codziennej aktywności, co przekłada się na poprawę jakości ich życia.

W leczeniu choroby wieńcowej zarówno klasyczne CABG, jak i techniki małoinwazyjne, w tym TECAB oraz procedury robotyczne, wykazują wysoką skuteczność.

Wybór metody powinien być dostosowany do charakterystyki zmian oraz stanu klinicznego pacjenta. Techniki endoskopowe i robotyczne zmniejszają uraz operacyjny i przyspieszają rekonwalescencję. Zapewniają przy tym korzystniejsze wyniki krótko- i długoterminowe. Należy jednak podkreślić, że metody robotyczne mają obecnie charakter uzupełniający. Ich główne zalety dotyczą lepszej wizualizacji pola operacyjnego oraz większej precyzji, a nie istotnej poprawy bezpieczeństwa.

Rozwój technik endoskopowych obejmuje również chirurgię zastawkową, leczenie guzów serca oraz zamykanie uszka lewego przedsionka. W tych obszarach wykazano wysoką skuteczność oraz niski odsetek powikłań. Zakres badań nad tymi zabiegami jest jednak ograniczony i wymaga potwierdzenia w oparciu o szerszą populację. Kluczowe znaczenie ma odpowiednia kwalifikacja pacjentów oraz właściwe przygotowanie przedoperacyjne. Ograniczenia metod obejmują wysokie wymagania techniczne, konieczność doświadczenia operatorów oraz ograniczoną dostępność. W niektórych obszarach nadal brakuje danych długoterminowych, mimo to małoinwazyjna kardiokirurgia endoskopowa odgrywa coraz większą rolę w nowoczesnym leczeniu chorób serca.

Referencje

- [1] El-Andari R, Watkins AR, Fialka NM, et al. A Systematic Review of Minimally Invasive Approaches to Surgical Atrial Septal Defect Repair. *Heart Lung Circ.* 2025;34(8):764-776. doi:10.1016/j.hlc.2025.01.010
- [2] Cisneros Clavijo PE, Moreno Barragan AS, Hernández ML, et al. Minimally Invasive Coronary Artery Revascularization Surgery Versus Conventional Techniques in Patients With Complex Coronary Artery Disease: A Systematic Review of Cardiac Function. *Cureus.* 2026;18(1):e102275. Published 2026 Jan 25. doi:10.7759/cureus.102275
- [3] Sauvé JA, Wu YS, Ghatanatti R, Zacharias J. Minimal Access Tricuspid Valve Surgery. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(3):118. Published 2023 Mar 13. doi:10.3390/jcdd10030118
- [4] van der Merwe J, Casselman F. Circumflex Coronary Artery Injury during Modern Mitral Valve Surgery-A Review of Current Concepts and Perspectives. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(8):1470. Published 2023 Aug 16. doi:10.3390/medicina59081470
- [5] Purmessur R, Wijesena T, Ali J. Minimal-Access Coronary Revascularization: Past, Present, and Future. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(8):326. Published 2023 Jul 31. doi:10.3390/jcdd10080326
- [6] Garg, S., & Raja, S. (2020). Minimally invasive direct coronary artery bypass (MIDCAB) grafting. *AME Medical Journal*, 5. doi:10.21037/amj.2020.03.05

- [7] Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC et al. Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)*. 2024;82(III):1–120. doi:10.33963/v.phj.104944.
- [8] Dimeling G, Bakaeen L, Khatri J, Bakaeen FG. CABG: When, why, and how?. *Cleve Clin J Med*. 2021;88(5):295-303. Published 2021 May 3. doi:10.3949/ccjm.88a.20115
- [9] Ruel M, Chikwe J. Coronary Artery Bypass Grafting: Past and Future. *Circulation*. 2024;150(14):1067-1069. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.068312
- [10] Kirov H, Caldonazo T, Toshmatov S, et al. Survival Trends of Patients After Coronary Artery Bypass Grafting and Sex-Specific Differences-A Meta-Analysis of Reconstructed Time-to-Event Data. *Am J Cardiol*. 2025;253:53-58. doi:10.1016/j.amjcard.2025.06.007
- [11] Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(23):2610-2642. doi:10.1161/CIR.0b013e31823b5fee
- [12] Bachar BJ, Manna B. Coronary Artery Bypass Graft. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2023.
- [13] Lawton JS. Off-pump coronary artery bypass grafting. *Mo Med*. 2012;109(4):277-280.
- [14] Bonatti J, Wallner S, Crailsheim I, Grabenwöger M, Winkler B. Minimally invasive and robotic coronary artery bypass grafting-a 25-year review. *J Thorac Dis*. 2021;13(3):1922-1944. doi:10.21037/jtd-20-1535
- [15] Göbölös L, Ramahi J, Obeso A, et al. Robotic Totally Endoscopic Coronary Artery Bypass Grafting: Systematic Review of Clinical Outcomes from the Past two Decades. *Innovations (Phila)*. 2019;14(1):5-16. doi:10.1177/1556984519827703
- [16] Canale LS, Mick S, Mihaljevic T, Nair R, Bonatti J. Robotically assisted totally endoscopic coronary artery bypass surgery. *J Thorac Dis*. 2013;5 Suppl 6(Suppl 6):S641-S649. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.10.19
- [17] Nisivaco S, Kitahara H, Bhasin R, Patel B, Coleman C, Balkhy HH. A decade of robotic beating-heart totally endoscopic coronary bypass (TECAB) at a single institution: Outcomes with 10-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2025;169(6):1753-1760.e3. doi:10.1016/j.jtcvs.2024.07.060
- [18] Balkhy HH, Nisivaco SM, Hashimoto M, Torregrossa G, Grady K. Robotic Total Endoscopic Coronary Bypass in 570 Patients: Impact of Anastomotic Technique in Two Eras. *Ann Thorac Surg*. 2022;114(2):476-482. doi:10.1016/j.athoracsur.2021.10.049
- [19] Lu C, Zhang Y. Gastrointestinal bleeding during the transcatheter aortic valve replacement perioperative period: A Review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(48):e31953. doi:10.1097/MD.00000000000031953

- [20] Iung B, Delgado V, Rosenhek R, et al. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*. 2019;140(14):1156-1169. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080
- [21] Praz F, Borger MA, Lanz J, et al. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2025;46(44):4635-4736. doi:10.1093/eurheartj/ehaf194
- [22] Bakhtiary F, Salamate S, Eghbalzadeh K, El-Sayed Ahmad A. Endoscopic micro-invasive cardiac surgery: State-of-the-art. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2024;32(4):355-366. Published 2024 Oct 30. doi:10.5606/tgkdc.dergisi.2024.56934
- [23] Vandenbrande J, Jamaer B, Stessel B, et al. Serratus plane block versus standard of care for pain control after totally endoscopic aortic valve replacement: a double-blind, randomized controlled, superiority trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2024;49(6):429-435. Published 2024 Jun 3. doi:10.1136/rapm-2023-104439
- [24] Buttiglione G, Gollmann-Tepeköylü C, Stastny L, et al. Totally Endoscopic Aortic Valve Replacement With Triangulated Suturing: How to Do It. *Innovations (Phila)*. 2025;20(4):406-409. doi:10.1177/15569845251344614
- [25] Vola M, Fuzellier JF, Campisi S, et al. Totally endoscopic aortic valve replacement (TEAVR). *Ann Cardiothorac Surg*. 2015;4(2):196-197. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2014.09.25
- [26] Massey J, Palmer K, Al-Rawi O, et al. Robotic mitral valve surgery. *Front Cardiovasc Med*. 2024;10:1239742. Published 2024 Mar 5. doi:10.3389/fcvm.2023.1239742
- [27] Olsthoorn JR, Heuts S, Attaran S, Cornelissen S, Maessen JG, Sardari Nia P. Step-by-step guide for endoscopic mitral valve surgery. *J Vis Surg*. 2019;5:30. doi:10.21037/jovs.2019.02.02
- [28] Noda K, Takahashi Y, Morisaki A, et al. Totally endoscopic robotic repair of coronary sinus atrial septal defect with concomitant tricuspid annuloplasty. *Gen Thorac Cardiovasc Surg Cases*. 2024;3(1):42. Published 2024 Sep 11. doi:10.1186/s44215-024-00167-1
- [29] Maffè S, Paffoni P, Bergamasco L, Facchini E, Ariotti S, Prenna E, Ticozzi S, Paino A, Dellavesa P. Giant right atrial myxoma causing heart failure symptoms. *Eur Heart J Suppl*. 2024;26(Suppl 2):ii193–ii194. doi:10.1093/eurheartjsupp/suae036.464 https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/26/Supplement_2/ii193/7674664?login=true
- [30] Teixeira BL, Grazina A, Castelo A, Ferreira V, Bras P, Branco Mano T, Gil R, Moura Branco L, Galrinho A, Timoteo AT, Rio P, Pinto E, Coelho P, Fragata J, Cruz Ferreira R. Cardiac myxoma embolic events: characterization and predictors. *Eur Heart J*. 2022;43(Suppl 2):ehac544.165. doi:10.1093/eurheartj/ehac544.165

- [31] Harpa MM, Anitei ED, Al Hussein H, et al. Atrial Myxoma in Both Chambers: Biatrial or Bilateral? A Rare Case Resected via Endoscopic Approach and Literature Review. *Med Sci (Basel)*. 2025;13(4):294. Published 2025 Nov 30. doi:10.3390/medsci13040294
- [32] Nguyen CH, Mai PT, Nguyen HU, Nguyen HN. Total endoscopic resection of left atrial myxoma. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2025;41(7):887-891. doi:10.1007/s12055-025-01931-w
- [33] Xu K, Ma Z, Li B, et al. Totally thoracoscopic surgical resection of left ventricular benign tumor. *JTCVS Tech*. 2023;20:116-122. Published 2023 May 29. doi:10.1016/j.jtc.2023.04.018
- [34] Grazina A, Teixeira B, Ferreira V, Castelo A, Garcia Bras P, Viegas JM, Cardoso I, Moura Branco L, Galrinho A, Timoteo AT, Rio P, Coelho P, Fragata J, Cruz Ferreira R. Cardiac myxomas: characteristics and outcomes in a tertiary center. *Eur Heart J*. 2022;43(Suppl_2):ehac544.163. doi:10.1093/eurheartj/ehac544.163https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/Supplement_2/ehac544.163/6744326?utm_source=chatgpt.com&login=true
- [35] Liu Y, Wang H, Huang H, et al. Management of left atrial myxoma in pregnant women: a case series. *J Cardiothorac Surg*. 2024;19(1):197. Published 2024 Apr 10. doi:10.1186/s13019-024-02747-2
- [36] Wang X, Ma S, Ma B, et al. An approach of total endoscopic atrial myxoma resection without robotic assistance. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1686711. Published 2025 Dec 4. doi:10.3389/fcvm.2025.1686711
- [37] Dang HQ, Le HT, Dinh LN. Endoscopic port access resection of left atrial myxoma: Clinical outcomes and a single surgeon's learning curve experience. *JTCVS Tech*. 2023;23:52-62. Published 2023 Dec 4. doi:10.1016/j.jtc.2023.11.014
- [38] Zhao F, Chen T, Tang Y, Chen Q, Jiang N, Guo Z. Totally thoracoscopic surgery for treating left atrial myxoma. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(45):e27819. doi:10.1097/MD.00000000000027819
- [39] Seguchi R, Ohtsuka T, Ishikawa N, Watanabe G. Bilateral endoscopic technique for left atrial appendectomy and robot-assisted mitral valve repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022;34(2):326-328. doi:10.1093/icvts/ivab250
- [40] Ohtsuka T, Nonaka T, Hisagi M, Ninomiya M, Masukawa A, Ota T. Thoracoscopic stapler-and-loop technique for left atrial appendage closure in nonvalvular atrial fibrillation: Mid-term outcomes in 201 patients. *Heart Rhythm*. 2018;15(9):1314-1320. doi:10.1016/j.hrthm.2018.05.026
- [41] Ramlawi B, Bedeir K, Edgerton JR. Totally Thoracoscopic Closure of the Left Atrial Appendage. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(1):e71-e73. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.07.046
- [42] Hwang B, Ren J, Wang K, Williams ML, Yan TD. Systematic review and meta-analysis of two decades of reported outcomes for robotic coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg*. 2024;13(4):311-325. doi:10.21037/acs-2023-rcabg-0191

- [43] Van Praet KM, Kofler M, Shafit TZN, et al. Minimally Invasive Coronary Revascularisation Surgery: A Focused Review of the Available Literature. *Interv Cardiol.* 2021;16:e08. Published 2021 May 19. doi:10.15420/icr.2021.05
- [44] Ko K, de Kroon TL, Post MC, et al. Minimally invasive mitral valve surgery: a systematic safety analysis. *Open Heart.* 2020;7(2):e001393. doi:10.1136/openhrt-2020-001393
- [45] Raja SG. New Clinical Advances in Minimally Invasive Coronary Surgery. *J Clin Med.* 2025;14(9):3142. Published 2025 May 1. doi:10.3390/jcm14093142
- [46] Fatima M, Bazarbaev A, Rana A, et al. Neuroprotective Strategies in Coronary Artery Disease Interventions. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2025;12(4):143. Published 2025 Apr 8. doi:10.3390/jcdd12040143
- [47] Zoupas I, Manaki V, Tasoudis PT, Karela NR, Avgerinos DV, Mylonas KS. Totally Endoscopic Coronary Artery Bypass Graft: Systematic Review and Meta-Analysis of Reconstructed Patient-Level Data. *Innovations (Phila).* 2024;19(6):616-625. doi:10.1177/15569845241296530

NIEFARMAKOLOGICZNE METODY LECZENIA LĘKU I DEPRESJI W CHOROBY PARKINSONA

**Maja Iwańczyk, Małgorzata Grzyb, Nikodem Gębka, Wiktoria Walotek,
Adam Jaroszuk, Paweł Hercog**

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

Abstrakt: Rozdział skupia się na nefarmakologicznych metodach leczenia lęku i depresji w chorobie Parkinsona. Analizę przygotowano na podstawie przeglądu aktualnej literatury naukowej z bazy PubMed. W opracowaniu wzięto pod uwagę terapię poznawczo-behawioralną (CBT), nieinwazyjną stymulację mózgu (NIBS), terapię światłem (LT), fizyczną rehabilitację oraz terapię elektrowstrząsową (ECT). Przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat wyżej wymienionych terapii i związane z nimi przyszłe perspektywy dla praktyki klinicznej. Wykazano, że nefarmakologiczne strategie terapeutyczne mają obiecujące zastosowanie w leczeniu zaburzeń nastroju i lęku emocjonalnego w chorobie Parkinsona. Metaanalizy wskazują na skuteczność powyższych możliwości w osłabieniu objawów depresji. Terapia poznawczo-behawioralna (CBT) wykazuje skuteczność w leczeniu symptomów lęku. Pozostałe wymienione podejścia terapeutyczne nie odgrywają istotnej roli przy redukcji tej trudności. Najważniejszą zaletą tych metod jest ich niskie ryzyko dla pacjenta oraz brak lub łagodne skutki uboczne. Potrzebne są jednak dalsze badania, w tym analizy łączące różne formy terapii, w celu optymalizacji efektów leczenia.

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, depresja, lęk, nefarmakologiczne metody, terapia

Abstract: The chapter focuses on non-pharmacological methods for the treatment of anxiety and depression in Parkinson's disease. The analysis was based on a review of current scientific literature from the PubMed database. The study included cognitive behavioural therapy (CBT), non-invasive brain stimulation (NIBS), light therapy (LT), physical rehabilitation and electroconvulsive therapy. The current state of knowledge regarding these therapeutic approaches and their future perspectives for clinical practice were presented. The findings indicate that non-pharmacological strategies hold promising potential for reducing symptoms of mood disorders and emotional anxiety in Parkinson's disease. Meta-analyses suggest that these therapies are effective in alleviating depressive symptoms. Cognitive behavioural therapy (CBT) has also demonstrated effectiveness in reducing anxiety symptoms. The remaining therapeutic approaches do not play a significant role in reducing this difficulty. An important advantage of the discussed interventions is their favourable safety profile—they are associated with low risk for patients and either no or only mild adverse effects. Nevertheless, further research is needed, as well as investigations into the combined use of different therapeutic approaches to optimize treatment outcomes.

Keywords: anxiety, depression, non-pharmacological methods, Parkinson's disease, therapy

1. Wprowadzenie

U osób zmagających się z chorobą Parkinsona najbardziej charakterystyczne objawy związane są z układem ruchu (sztywność mięśniowa, drżenie spoczynkowe, bradykinezja). Jednakże, poza nimi często diagnozowane są zaburzenia depresyjne i lękowe[1]. Występują one u około 50% pacjentów zmagających się z tym problemem [2]. Pojawienie się ich jest spowodowane nieprawidłowościami w obwodach mózgowych, które są zależne od serotoniny, dopaminy i noradrenaliny [3]. Zaburzenia nastroju i lęk w chorobie Parkinsona są również ściśle związana ze zmniejszoną aktywnością szlaku korowo-prążkowiowo-wzgórzowo-korowego (CSTC)[4]. Leczenie farmakologiczne obejmuje m.in. suplementację dopaminergiczną, gdzie złotym standardem jest lewodopa [5]. Terapia lekowa ma pewne wady, jak przeszkadzające w funkcjonowaniu skutki uboczne, czy trudność w jej dobraniu przez zagrożenia związane z polipragmatyzacją [6]. Działania niepożądane mogą obejmować dyskinezę, halucynacje. W związku z tym warto wziąć pod uwagę dostępne, niefarmakologiczne metody terapii jako alternatywę dla dotychczasowych metod leczenia.

Jednym z najczęściej stosowanych sposobów leczenia jest terapia poznawczo-behawioralna, skupia się ona na modyfikacji nieadaptacyjnych myśli i zachowań, w celu wyciszenia symptomów lęku i depresji [7]. Analizowana też jest nieinwazyjna stymulacja mózgu (NIBS), obejmująca powtarzalną, przeczaskową stymulację magnetyczną (rTMS) oraz przeczaskową stymulację prądem stałym (tDCS).

Modulują one aktywność neuronalną we wcześniej wspomnianej pętli korowo-prążkowiowo-wzgórzowo-korowej [8]. Kolejną metodą jest terapia światłem (LT) stosowana jest w celu poprawy jakości snu i nastroju u pacjentów chorych na chorobę Parkinsona, może ona zmniejszać symptomy depresji i poprawiać rytmy okołodobowe, ułatwiając codzienne funkcjonowanie [9]. Wzięto pod uwagę również rehabilitację fizyczną i ogólną aktywność ruchową i wykazano, że wpływają one nie tylko na poprawę równowagi i mobilności, ale też na redukcję obniżenia nastroju i niepokoju [10]. Ostatnią nefarmakologiczną metodą jest terapia elektrowstrząsowa (ECT) polegająca na wywołaniu kontrolowanego napadu padaczkowego w mózgu za pomocą krótkiego impulsu elektrycznego, przy znieczuleniu ogólnym [11].

Celem poniższej monografii jest opis działania, pokazanie obiecujących rezultatów i przyszłe perspektywy kliniczne wszystkich wymienionych wyżej nefarmakologicznych metod terapii w chorobie Parkinsona.

2. Terapia poznawczo-behawioralna (CBT)

Terapia poznawczo behawioralna to grupa metod leczenia, które mają na celu modyfikację dysfunkcyjnych myśli oraz wzorców zachowań, aby poprawić komfort psychiczny pacjenta. Wydaje się mieć ogromną rolę szczególnie w wyciszaniu objawów lęku i depresji [12,13]. Ostatnimi czasy popularna stała się terapia akceptacji i zaangażowania (ACT), która skupia się na dwóch filarach heksafleksu elastyczności psychologicznej: akceptacji i personalnych wartości [14].

Neuronalne mechanizmy działania CBT w zaburzeniach nastroju i niepokoju w chorobie Parkinsona, ale też w ogólnej populacji nie są dobrze poznane. Istnieje hipoteza, zakładająca, że metoda ta wzmacnia obwody mózgowe, które zaangażowane są w kontrolę poznawczą (sieć czołowo-ciemieniowa) oraz regulację emocji i hamowanie reakcji (pętla korowo-prążkowiowo-wzgórzowo-korowa). W jednym z badań zaobserwowano nawet poprawę zaburzonej łączności w układzie limbicznym i wyżej wspomnianych strukturach nerwowych, co skutkowało poprawą objawów lękowych [4]. Efekty CBT są trwałe, porównywalne z efektami stosowania leków przeciwdepresyjnych [15]. Potrzebne są oczywiście dalsze badania, by lepiej zrozumieć działanie terapii poznawczo-behawioralnej na mózg osoby cierpiącej na parkinsonizm idiopatyczny.

Metaanalizy wykazały dużą heterogenność w redukcji symptomów lęku i depresji w chorobie Parkinsona, jej przyczyną mogą być, np. różnice w czasie trwania i nasileniu schorzenia, subiektywność oceny wyżej wspomnianych objawów, różnice w sposobie prowadzenia terapii przez różnych terapeutów. Mimo to stwierdzono, że

CBT ma duży wpływ na ogólną poprawę zdrowia psychicznego, funkcji poznawczych, jakości życia (QoL) u cierpiących na to neurodegeneracyjne zaburzenie [16].

Stosowanie terapii poznawczo-behawioralnej w chorobie Parkinsona staje się coraz częściej respektowane w praktyce klinicznej. Najbardziej obiecujące działanie wykazuje w leczeniu lęku, ale ma też ogromne zastosowanie w zaburzeniach nastroju [17,18]. Nie zostały jeszcze przeprowadzone wystarczające badania dotyczące nawrotów opisywanych dolegliwości.

Przeprowadzono badanie dotyczące skuteczności telemedycznej terapii poznawczo-behawioralnej (tCBT) w parkinsonizmie idiopatycznym. Psychoterapia ta prowadzona jest na odległość, w formie wideokonferencji, przy jednoczesnej możliwości obserwacji mimiki i zachowań pacjenta przez specjalistę [19]. Wykazała ona dużą skuteczność, podobną do klasycznej CBT, ale zapewniając większą elastyczność, komfort i dostępność przy związanych z zaburzeniem problemami z mobilnością [20].

Terapia poznawczo-behawioralna wykazywała pozytywne efekty w leczeniu lęku (SMD(standaryzowana różnica średnich)=-0,83), co wskazuje na jej dużą skuteczność. W depresji także zauważono zdecydowaną poprawę (SMD=-0,83) [21].

Możliwe jest doskonalenie tej terapii u osób z chorobą Parkinsona, przez opracowanie specyficznych protokołów terapeutycznych, które będą uwzględniać objawy typowe dla tego schorzenia (lęk przed upadkiem, zjawiskiem wearing-off, czyli skróceniem działania pojedynczej dawki leku, uczucie wstydu) [22]. Występowanie objawów może być różnorodne, np. lęk występujący bez objawów depresji, czy depresja bez objawów lęku.

Podsumowując, terapia poznawczo-behawioralna może mieć ogromne znaczenie w leczeniu zaburzeń psychicznych w chorobie Parkinsona, potrzebne są dalsze badania w celu optymalizacji standardów postępowania przy tej metodzie. Należy też popracować nad dostępnością, np. przez tCBT, aby poprawić komfort leczenia osób utrudnioną mobilnością.

3. Nieinwazyjna stymulacja mózgu (NIBS)

W ostatnich latach coraz częściej używane w leczeniu motorycznych i niemotorycznych objawów choroby Parkinsona stają się metody NIBS. Polegają one na wykorzystywaniu impulsów elektrycznych oraz słabych prądów elektrycznych w celu modulowania konkretnych regionów kory mózgu oraz odwracania zaburzeń fizjologicznych, wynikających z nieprawidłowości klinicznych [23]. Analizie poddane zostaną powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (rTMS) oraz przezczaszkowa stymulacja prądem stałym (tDCS).

3.1 Powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (rTMS)

Powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna jest nieinwazyjną i bezbolesną metodą modulacji ośrodkowego układu nerwowego. Podstawą jej działania jest indukcja elektromagnetyczna. Impulsy prądowe przepływają przez cewki indukcyjne umieszczone na skórze głowy, w wyniku tego generowane są impulsy magnetyczne, które przenoszone są do mózgu. Impulsy magnetyczne indukują w korze mózgowej powstanie pola elektrycznego, co prowadzi do aktywacji znajdujących się tam neuronów [24]. Stymulacja o wysokiej częstotliwości ($\geq 5\text{Hz}$) zwiększa ich pobudliwość, a ta o niskiej częstotliwości ($\leq 1\text{Hz}$) wywołuje efekt hamujący. Wraz z długością trwania rTMS rośnie czas utrzymywania się efektu. Miejscami jej stosowania są np. pierwotna kora ruchowa (M1), dodatkową korę ruchową (SMA) oraz grzbietowo-boczną korę przedczołową (DLPFC) [25]. Pobudzenie tej ostatniej wydaje się mieć największą rolę w redukcji objawów depresyjnych, szczególne znaczenie miała indukcja lewej DLPFC stymulacją magnetyczną o częstotliwości 5Hz. Według metaanalizy efektywności rTMS można stwierdzić dużą skuteczność tej metody w leczeniu zaburzeń nastroju ($\text{SMD}=-0,80$) [26].

Nowszą odmianą rTMS jest stymulacja Theta-burst (TBS), charakteryzuje się krótszym czasem pojedynczego zabiegu oraz niską intensywnością stymulacji. Wyniki przeprowadzonych badań na temat skuteczności tej formy terapii są sprzeczne, u niektórych prowadzą do zmniejszenia objawów zaburzeń emocjonalnych, dlatego potrzebne są dalsze badania w tym kierunku [27].

Wartym zauważenia jest to, że rTMS połączone z farmakoterapią głównie zmniejszały objawy depresji w chorobie Parkinsona. Nie wykryto wiele powiązań samego rTMS ze zmniejszeniem symptomów lęku, jednak w połączeniu z terapią lekową obserwowana jest redukcja obu problemów [28].

3.2 Przezczaszkowa stymulacja prądem stałym (rDCS)

Przezczaszkowa stymulacja prądem stałym jest nieinwazyjną techniką dostarczającą do mózgu prądy stałe o niskiej amplitudzie, za pomocą dwóch elektrod gąbkowych umieszczonych na powierzchni głowy, przymocowanych gumową opaską. Prąd przenika przez czaszkę i dostaje się do mózgu przez anodę, przemieszcza się do tkanki, końcowo wychodząc przez katodę. Może ona zmniejszać (stymulacja katodowa) lub zwiększać aktywność (stymulacja anodowa) aktywność neuronalną badanych regionów mózgu. Jest bezpieczna i względnie tania co stanowi jej ogromną zaletę. Tak jak w rTMS indukcja lewej DLPFC związana jest ze zmniejszeniem

symptomów depresyjnych [29]. Zauważono też pozytywny wpływ rDCS na objawy lęku w chorobie Parkinsona.

3.3 Perspektywy i ryzyko związane z NIBS

Nieinwazyjna stymulacja mózgu zdecydowanie jest obiecująca dla osób cierpiących na idiopatyczny parkinsonizm. Trzeba wziąć pod uwagę: niewielką ilość badań wpływu rDCS na symptomy zaburzeń nastroju i lęku emocjonalnego, brak ustalonych parametrów stymulacji tą metodą oraz ryzyko nawrotu po przerwaniu leczenia. Konieczne są duże randomizowane badania kontrolne i ustalenie protokołów stymulacji [1].

4. Terapia światłem (LT)

Rytm dobowy regulowany jest przez grupę około 10 000 neuronów znajdujących się w jądrze nadskrzyżowaniowym (SCN) podwzgórza. Synchronizują go czynniki środowiskowe, tzw. zeitgebery (światło, aktywność fizyczna, codzienne czynności). Za pośrednictwem drogi siatkówkowo-podwzgórzowej, przez komórki zwojowe siatkówki zawierające melanopsynę, do SCN przekazywany jest sygnał dzienny. Sygnały wychodzące z SCN przekazują informacje o rytmie okołodobowym do mózgu, co wpływa na regulację homeostazy, a co najbardziej istotne dla tej formy leczenia, na wydzielanie melatoniny przez szyszynkę, w fazie światła jej sekrecja jest hamowana [30].

U osób z chorobą Parkinsona zaburzona jest aktywność jądra nadskrzyżowaniowego podwzgórza, przez co są bardziej narażeni na zaburzenia zegara biologicznego. Stosowane leki również mogą mieć na niego negatywny wpływ. Objawy jak nadmierna senność w ciągu dnia, czy symptomy ruchowe i pozaruchowe wpływające na zaburzenia cyklu dobowego mogą być związane z rozwijaniem się depresji i lęku w tym schorzeniu [31].

Terapia światłem może być rozwiązaniem na wcześniej wymienione problemy. Polega ona na codziennej ekspozycji pacjenta na światło o wysokim natężeniu i właściwościach aktywnych (może to być światło słoneczne lub lampy terapeutyczne). Aktywowane są komórki światłoczułe na siatkówce zawierające melanopsynę (działanie takie wykazują np. krótkotrwałe światło monochromatyczne lub mieszane polichromatyczne światło białe), a tym samym stymulowane jest SCN [32]. Jej ogromną zaletą jest niewiele możliwych skutków ubocznych, głównie niewielki dyskomfort oczu i ból głowy.

U pacjentów mających objawy depresji i lęku terapia ta wykazywała dużą skuteczność, symptomy te u wielu pacjentów uległy poprawie, szczególnie podczas stosowania terapii jasnym światłem (BLT) [33].

Dane statystyczne wskazują na poprawę objawów zaburzeń nastroju ($SMD=0,34$) i znaczącą poprawę snu pacjentów z bezsennością ($SMD=1,15$), nie przeprowadzono takiego pomiaru dla lęku [34].

Udowodniono jej działanie nie tylko w leczeniu zaburzeń nastroju i niepokoju w chorobie Parkinsona, ale też często spotykanych problemów ze snem, np. bezsenności [1]. Podsumowując potrzebne są dalsze badania na większych grupach pacjentów i dostosowanie odpowiednich protokołów, ale metoda ta ma bardzo obiecującą przyszłość w praktyce klinicznej.

5. Fizyczna rehabilitacja

Aktywność fizyczna i ćwiczenia ruchowe mają pozytywny wpływ na większość schorzeń. Przeprowadzono badania analizujące oddziaływanie różnych form treningu na redukcję wyżej wymienionych symptomów.

Rehabilitacja fizyczna wpływa na ilość receptorów dopaminergicznych, a tym samym na wzrost syntezy dopaminy. Powszechnie wiadomo też, że aktywność ruchowa zwiększa neuroplastyczność mózgu, u chorych ma to ogromne znaczenie w poprawie objawów depresyjnych [35]. W parkinsonizmie idiopatycznym występuje ciągły stan zapalny w mózgu [36]. Może on być zmniejszany przez produkcję odpowiednich cytokin, w wyniku części ćwiczeń.

W jednym z badań analizowano różnicę w efektach tak zwanej „mindfullnes yogi” (90 minut raz w tygodniu) i rozciągania z treningiem siłowym (60 minut raz w tygodniu). Co ciekawe wykazano, że yoga połączona z medytacją miała podobnie pozytywny wpływ na funkcje motoryczne organizmu jak drugi typ rehabilitacji, a na objawy psychiczne wykazała bardziej obiecujące perspektywy. Osoby poddane pierwszej terapii prawdopodobnie zaczęły bardziej akceptować życie ze swoją chorobą [37].

Ćwiczenia poprawiające wydolność oddechową (aerobik) również znalazły zastosowanie w redukcji analizowanych objawów w parkinsonizmie idiopatycznym. Objawy depresyjne w tej chorobie, jak wcześniej wspomniano mogą mieć źródło w zaburzeniach wydzielania neurotransmiterów jak dopamina, serotonina, noradrenalina. Aerobik może przyczyniać się do zwiększenia syntezy dopaminy przez zwiększenie ilości jej receptorów ($D2$). Dla depresji wykazano pozytywny efekt terapeutyczny ($SMD=-0,68$), badanie wykazało również, że największe korzyści widoczne

są po 12 miesiącach ćwiczeń. Rozpoczęcie ćwiczeń we wczesnej fazie depresji jest najbardziej skuteczne w łagodzeniu symptomów [38].

W wyciszaniu wyżej wymienionego ciągłego zapalenia mózgu dużą rolę może odegrać trening interwałowy o dużej intensywności (HIIT). Powstaje ono na skutek produkcji cytokin prozapalnych i reaktywnych form tlenu przez komórki mikrogleju. Po pewnym czasie regularnego uprawiania tej aktywności fizycznej zauważono zmniejszenie poziomu czynnika martwicy nowotworów (TNF- κ), zwiększył się poziom dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) oraz delikatnie wzrosła ilość przeciwzapalnego czynnika hamującego syntezę cytokin (IL-10). Potrzebne są dalsze badania, ale ta forma rehabilitacji może mieć duże znaczenie w opóźnianiu rozwoju symptomów choroby i może być obiecującym sposobem wspierania całej terapii [39].

Podsumowując, większość przeprowadzonych badań wskazuje na pozytywne efekty rehabilitacji fizycznej w leczeniu objawów depresji, odnośnie lęku nie ma tak wiele źródeł, ale jego redukcja też bywa czasem opisywana jako skutek aktywności (najbardziej w terapiach typu „mindfulness”, dających możliwość medytacji). Ćwiczenia poprawiają nastrój i funkcje motoryczne u osób z chorobą Parkinsona. Daje też szansę na opóźnienie rozwoju symptomów związanych z dolegliwością. Prowadzi do wzrostu syntezy dopaminy, co jest kluczowe w skutecznej terapii. W połączeniu z typowym leczeniem może w przyszłości być fundamentalną metodą w poprawie samopoczucia chorych.

6. Terapia elektrowstrząsowa (ECT)

W lekoopornej depresji stosuje się terapię elektrowstrząsową, jednak badania nad ich wykorzystaniem w tym zaburzeniu w chorobie Parkinsona nadal są obiektem badań. Leczenie polega na stosowaniu krótkich elektrycznych wstrząsów, wywołujących kontrolowane ataki padaczki, w całkowitym znieczuleniu [40]. ECT najprawdopodobniej wpływa na zwiększoną neuroplastyczność mózgu, przez wzrost syntezy neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) i podwyższoną aktywność zakrętu zębatego hipokampu. Dodatkowo terapia ta nie przynosiła wiele skutków ubocznych, oprócz tych związanych z zastosowaniem anestezji [41].

Badania wykazują na pozytywny wpływ ECT w leczeniu symptomów depresji w chorobie Parkinsona. Wykazano nawet jej pozytywny wpływ na objawy motoryczne, może też powodować zmniejszenie agresji i pobudliwości. Jedną z jej wad jest krótkie działanie na zaburzenia psychiczne, potrzebne są dalsze badania do wykorzystania tego sposobu w codziennej praktyce lekarskiej [42].

Istnieje o wiele mniej źródeł wskazujących na skuteczność terapii elektrowstrząsowej w wyciszaniu lęku w parkinsonizmie idiopatycznym niż tych odnoszących się do depresji. Leczenie niepokoju tą metodą wydaje się zmniejszać negatywne symptomy. Zmniejszały się myśli katastroficzne, strach przed upadkiem i poprawiała się zdolność radzenia sobie ze stresem [43].

Metaanalizy wykazały, że terapia elektrowstrząsowa wpływa na znaczne znaczenie w zmniejszeniu apatii (SMD=1,33) oraz wpływa też na inne zaburzenia jak psychoza (SMD=1,64) i zjawisko wearing-off (SMD=0,71) [1].

ECT może być najlepszym sposobem na leczenie lekoopornej depresji w chorobie Parkinsona. Dotychczasowe opracowania naukowe wskazują też na pozytywny wpływ na nielekooporne zaburzenia nastroju i lęk. Terapia jest bezpieczna, ale jej działanie może być krótkotrwałe. Należy przeprowadzić więcej badań na większych grupach, które zoptymalizowałyby tą metodę i poprawiły jej efektywność.

7. Podsumowanie i dyskusja

Wszystkie opisane wyżej niefarmakologiczne metody leczenia mogą mieć obiecującą przyszłość w zmniejszeniu lęku i depresji w chorobie Parkinsona. Wszystkie z nich potrzebują jednak dalszych badań i testów, aby były główną terapią. Mogą też być niezwykle pomocne jako wsparcie niefarmakologiczne dla leczenia farmakologicznego. Należałoby przyrzeć się połączeniu różnych sposobów i ocena efektów takiego działania. Dostępnych jest o wiele więcej wiarygodnych badań dotyczących depresji niż lęku, oprócz CBT.

Terapia poznawczo-behawioralna okazała się skuteczna w redukcji obu symptomów. Potrzebne jest jednak stworzenie odpowiednich protokołów działania, optymalizacja standardów i zwiększenie mobilności, np. przez rozpowszechnienie tCBT, ze względu na ograniczoną charakter choroby Parkinsona.

Nieinwazyjna stymulacja mózgu również ma pozytywny wpływ. Zarówno powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (rTMS) oraz przezczaszkowa stymulacja prądem stałym wykazały obiecujące efekty. Występują ograniczenia, np. mała ilość badań o tDCS w depresji i lęku, nieustalone parametry stymulacji i możliwość nawrotu po przerwaniu leczenia.

Wykazano skuteczność terapii światłem, nie tylko w opisywanych objawach, ale też w poprawie snu i rytmu dobowego.

Fizyczna rehabilitacja ma ogromne znaczenie, rozpoczęta we wczesnym stadium może przyczynić się do poprawy nie tylko objawów psychicznych, ale też tych motorycznych.

Najbardziej kontrowersyjna terapia elektrowstrząsowa również wykazuje pozytywny wpływ głównie na objawy depresji, ale według niektórych badań może też wpływać na redukcję lęku, chociaż są to na razie przypuszczenia.

Podsumowując większość metod opiera się na indukcji syntezy dopaminy i zwiększenia neuroplastyczności mózgu. Prowadzą do zmniejszenia depresji i lęku u osób z chorobą Parkinsona i poprawy jakości ich życia.

Referencje

- [1] van Wegen EEH, van Balkom TD, Hirsch MA, Rutten S, van den Heuvel OA. Non-Pharmacological Interventions for Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2024;14(s1):S135-S146. doi: 10.3233/JPD-230228. PMID: 38607762; PMCID: PMC11380297.
- [2] Weintraub D. Management of psychiatric disorders in Parkinson's disease : Neurotherapeutics - Movement Disorders Therapeutics. *Neurotherapeutics.* 2020 Oct;17(4):1511-1524. doi: 10.1007/s13311-020-00875-w. PMID: 32514891; PMCID: PMC7851231.
- [3] Jellinger KA. The pathobiological basis of depression in Parkinson disease: challenges and outlooks. *J Neural Transm (Vienna).* 2022 Dec;129(12):1397-1418. doi: 10.1007/s00702-022-02559-5. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36322206; PMCID: PMC9628588.
- [4] Peters SK, Dunlop K, Downar J. Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Salience Network: A Central Pathway in Psychiatric Disease and Treatment. *Front Syst Neurosci.* 2016 Dec 27;10:104. doi: 10.3389/fnsys.2016.00104. PMID: 28082874; PMCID: PMC5187454.
- [5] Gao C, Liu J, Tan Y, Chen S. Freezing of gait in Parkinson's disease: pathophysiology, risk factors and treatments. *Transl Neurodegener.* 2020 Apr 15;9:12. doi: 10.1186/s40035-020-00191-5. PMID: 32322387; PMCID: PMC7161193.
- [6] Li BD, Bi ZY, Liu JF, Si WJ, Shi QQ, Xue LP, Bai J. Adverse effects produced by different drugs used in the treatment of Parkinson's disease: A mixed treatment comparison. *CNS Neurosci Ther.* 2017 Oct;23(10):827-842. doi: 10.1111/cns.12727. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28872217; PMCID: PMC6492757.
- [7] Carey G, Lopes R, Moonen AJH, Mulders AEP, de Jong JJA, Kuchcinski G, Defebvre L, Kuijff ML, Dujardin K, Leentjens AFG. Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety in Parkinson's Disease Induces Functional Brain Changes. *J Parkinsons Dis.* 2023;13(1):93-103. doi: 10.3233/JPD-223527. PMID: 36591659; PMCID: PMC9912714.
- [8] Zhang W, Deng B, Xie F, Zhou H, Guo JF, Jiang H, Sim A, Tang B, Wang Q. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *EClinicalMedicine.* 2022

- Jul 29;52:101589. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101589. PMID: 35923424; PMCID: PMC9340539.
- [9] Rutten S, Vriend C, Smit JH, Berendse HW, Hoogendoorn AW, van den Heuvel OA, van der Werf YD. A double-blind randomized controlled trial to assess the effect of bright light therapy on depression in patients with Parkinson's disease. *BMC Psychiatry*. 2016 Oct 21;16(1):355. doi: 10.1186/s12888-016-1050-z. PMID: 27769202; PMCID: PMC5073442.
- [10] Tian J, Kang Y, Liu P, Yu H. Effect of Physical Activity on Depression in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jun 3;19(11):6849. doi: 10.3390/ijerph19116849. PMID: 35682432; PMCID: PMC9180645.
- [11] Jiang J, Wang J, Li C. Potential Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Electroconvulsive Therapy. *Neurosci Bull*. 2017 Jun;33(3):339-347. doi: 10.1007/s12264-016-0094-x. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28032314; PMCID: PMC5567510.
- [12] Carpenter JK, Andrews LA, Witcraft SM, Powers MB, Smits JA, Hofmann SG. Cognitive behavioral therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Depress Anxiety*. 2018 Jun;35(6):502-514. doi: 10.1002/da.22728. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29451967; PMCID: PMC5992015.
- [13] Hofmann SG, Gómez AF. Mindfulness-Based Interventions for Anxiety and Depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2017 Dec;40(4):739-749. doi: 10.1016/j.psc.2017.08.008. Epub 2017 Sep 18. PMID: 29080597; PMCID: PMC5679245.
- [14] McCracken LM. Psychological Flexibility, Chronic Pain, and Health. *Annu Rev Psychol*. 2024 Jan 18;75:601-624. doi: 10.1146/annurev-psych-020223-124335. Epub 2023 Aug 16. PMID: 37585667.
- [15] Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF 3rd. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry*. 2013 Jun;12(2):137-48. doi: 10.1002/wps.20038. PMID: 23737423; PMCID: PMC3683266.
- [16] Wu X, Shi M, Lian Y, Zhang H. Cognitive behavioral therapy approaches to the improvement of mental health in Parkinson's disease patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2024 Sep 19;24(1):352. doi: 10.1186/s12883-024-03859-x. PMID: 39300337; PMCID: PMC11411832.
- [17] Moonen AJH, Mulders AEP, Defebvre L, Duits A, Flinois B, Köhler S, Kuijf ML, Leterme AC, Servant D, de Vugt M, Dujardin K, Leentjens AFG. Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Mov Disord*. 2021 Nov;36(11):2539-2548. doi: 10.1002/mds.28533. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33617699; PMCID: PMC9290129.
- [18] Dobkin RD, Menza M, Allen LA, Gara MA, Mark MH, Tiu J, Bienfait KL, Friedman J. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2011 Oct;168(10):1066-74. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10111669. Epub 2011 Jun 15. PMID: 21676990; PMCID: PMC3186855.

- [19] Krzystanek M, Stolarczyk A, Borkowski M, Murawiec S. Telemedyczna terapia poznawczo-behawioralna. *Psychiatria*. 2018;15(2):110–116. doi:10.5603/psych.58001.
- [20] Dobkin RD, Mann SL, Gara MA, Interian A, Rodriguez KM, Menza M. Telephone-based cognitive behavioral therapy for depression in Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2020 Apr 21;94(16):e1764-e1773. doi: 10.1212/WNL.0000000000009292. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32238507; PMCID: PMC7282876.
- [21] Hong CT, Tan S, Huang TW. Psychotherapy for the Treatment of Anxiety and Depression in Patients with Parkinson Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Med Dir Assoc*. 2021 Nov;22(11):2289-2295.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2021.03.031. Epub 2021 May 3. PMID: 33957132.
- [22] Wan Y, Yuan C, Hou X, Chen W, Wang C, Gao S, Wang Y, Jin L, Liu Z. Wearing-off Identification in Parkinson's Disease: The shapd-woq Study. *Front Neurol*. 2020 Mar 13;11:116. doi: 10.3389/fneur.2020.00116. PMID: 32231634; PMCID: PMC7083219.
- [23] Zheng HB, Liu B, Shen J, Xie F, Ji QM, Zhu XY. Non-invasive brain stimulation for treating psychiatric symptoms in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2022 Dec;106:83-90. doi: 10.1016/j.jocn.2022.10.013. Epub 2022 Oct 20. PMID: 36274298.
- [24] Pan LJ, Zhu HQ, Zhang XA, Wang XQ. The mechanism and effect of repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke pain. *Front Mol Neurosci*. 2023 Jan 6;15:1091402. doi: 10.3389/fnmol.2022.1091402. PMID: 36683849; PMCID: PMC9855274.
- [25] Zhang W, Deng B, Xie F, Zhou H, Guo JF, Jiang H, Sim A, Tang B, Wang Q. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *EClinicalMedicine*. 2022 Jul 29;52:101589. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101589. PMID: 35923424; PMCID: PMC9340539.
- [26] Zhou L, Guo Z, Xing G, Peng H, Cai M, Chen H, McClure MA, He L, Xiong L, He B, Du F, Mu Q. Antidepressant Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over Prefrontal Cortex of Parkinson's Disease Patients With Depression: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2019 Jan 29;9:769. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00769. PMID: 30761029; PMCID: PMC6362497.
- [27] Cheng B, Zhu T, Zhao W, Sun L, Shen Y, Xiao W, Zhang S. Effect of Theta Burst Stimulation-Patterned rTMS on Motor and Nonmotor Dysfunction of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Metaanalysis. *Front Neurol*. 2022 Jan 12;12:762100. doi: 10.3389/fneur.2021.762100. PMID: 35095722; PMCID: PMC8790062.
- [28] Zheng HB, Liu B, Shen J, Xie F, Ji QM, Zhu XY. Non-invasive brain stimulation for treating psychiatric symptoms in Parkinson's disease: A systematic review

- and meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2022 Dec;106:83-90. doi: 10.1016/j.jocn.2022.10.013. Epub 2022 Oct 20. PMID: 36274298.
- [29] Kekic M, Boysen E, Campbell IC, Schmidt U. A systematic review of the clinical efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in psychiatric disorders. *J Psychiatr Res.* 2016 Mar;74:70-86. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.12.018. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26765514.
- [30] Rutten S, Vriend C, van den Heuvel OA, Smit JH, Berendse HW, van der Werf YD. Bright light therapy in Parkinson's disease: an overview of the background and evidence. *Parkinsons Dis.* 2012;2012:767105. doi: 10.1155/2012/767105. Epub 2012 Dec 23. PMID: 23320250; PMCID: PMC3540893.
- [31] Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells.* 2023 Nov 29;12(23):2726. doi: 10.3390/cells12232726. PMID: 38067154; PMCID: PMC10706127.
- [32] Sun W, Yan J, Wu J, Ma H. Efficacy and Safety of Light Therapy as a Home Treatment for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson Disease: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2022 Jan 7;28:e935074. doi: 10.12659/MSM.935074. PMID: 34992207; PMCID: PMC8750655.
- [33] Xie WY, Lou H, Liu JY, Yin JY, Zhang TQ, Mao CJ, Wang F, Liu CF, Shen Y. Bright light therapy in Parkinson's disease: a pilot study on visual pathway improvements. *BMC Psychiatry.* 2025 May 12;25(1):476. doi: 10.1186/s12888-025-06915-z. PMID: 40355852; PMCID: PMC12070497.
- [34] Lin F, Su Y, Weng Y, Lin X, Weng H, Cai G, Cai G. The effects of bright light therapy on depression and sleep disturbances in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med.* 2021 Jul;83:280-289. doi: 10.1016/j.sleep.2021.03.035. Epub 2021 Apr 3. PMID: 34052783.
- [35] de Sousa Fernandes MS, Ordônio TF, Santos GCJ, Santos LER, Calazans CT, Gomes DA, Santos TM. Effects of Physical Exercise on Neuroplasticity and Brain Function: A Systematic Review in Human and Animal Studies. *Neural Plast.* 2020 Dec 14;2020:8856621. doi: 10.1155/2020/8856621. PMID: 33414823; PMCID: PMC7752270.
- [36] Xie M, Wang T, Feng J, Ma D, Feng L, Hao Y. Roles of Microglia in Synaptogenesis, Synaptic Pruning, and Synaptic Plasticity in Physiological Conditions and Central Nervous System Disorders. *Curr Neuropharmacol.* 2026;24(1):2-35. doi: 10.2174/1570159X23666250225091729. PMID: 40012396; PMCID: PMC13054735.
- [37] Kwok JYY, Kwan JCY, Auyeung M, Mok VCT, Lau CKY, Choi KC, Chan HYL. Effects of Mindfulness Yoga vs Stretching and Resistance Training Exercises on Anxiety and Depression for People With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019 Jul 1;76(7):755-763. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0534. PMID: 30958514; PMCID: PMC6583059.

- [38] Ren H, Zhou Y, Lv Y, Liu X, He L, Yu L. Effects of Aerobic Exercise on Depressive Symptoms in People with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Brain Sci.* 2025 Jul 25;15(8):792. doi: 10.3390/brainsci15080792. PMID: 40867124; PMCID: PMC12384485.
- [39] Malczynska-Sims P, Chalimoniuk M, Wronski Z, Marusiak J, Sulek A. High-intensity interval training modulates inflammatory response in Parkinson's disease. *Aging Clin Exp Res.* 2022 Sep;34(9):2165-2176. doi: 10.1007/s40520-022-02153-5. Epub 2022 Jun 14. Erratum in: *Aging Clin Exp Res.* 2022 Sep;34(9):2243. doi: 10.1007/s40520-022-02208-7. PMID: 35699838; PMCID: PMC9192928.
- [40] Kritzer MD, Peterchev AV, Camprodon JA. Electroconvulsive Therapy: Mechanisms of Action, Clinical Considerations, and Future Directions. *Harv Rev Psychiatry.* 2023 May-Jun 01;31(3):101-113. doi: 10.1097/HRP.0000000000000365. PMID: 37171471; PMCID: PMC10198476.
- [41] Cojocaru AM, Vasile AI, Trifu SC. Neurobiological mechanisms and therapeutic impact of electroconvulsive therapy (ECT). *Rom J Morphol Embryol.* 2024 Jan-Mar;65(1):13-17. doi: 10.47162/RJME.65.1.02. PMID: 38527979; PMCID: PMC11146450.
- [42] Muhammad N, Brooks Iii N, Chatham L, Chatham A, Muthukanagaraj P. Efficacy of Electroconvulsive Therapy for the Treatment of Movement Disorders: A Literature Review. *Cureus.* 2023 Mar 24;15(3):e36634. doi: 10.7759/cureus.36634. PMID: 36968685; PMCID: PMC10038173.
- [43] Moonen AJH, Mulders AEP, Defebvre L, Duits A, Flinois B, Köhler S, Kuijff ML, Leterme AC, Servant D, de Vugt M, Dujardin K, Leentjens AFG. Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Mov Disord.* 2021 Nov;36(11):2539-2548. doi: 10.1002/mds.28533. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33617699; PMCID: PMC9290129.



Z przyjemnością oddajemy w Państwa ręce dwudziesty dziewiąty tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Niniejsze wydanie poświęcone jest nowoczesnym metodom diagnostyki i terapii, które zmieniają współczesne oblicze medycyny. Przedstawione rozdziały ukazują, jak postęp biologii molekularnej, inżynierii biomedycznej, immunologii, medycyny regeneracyjnej oraz technologii cyfrowych przyczynia się do opracowywania coraz skuteczniejszych i bardziej spersonalizowanych metod leczenia.

Dwudziesty dziewiąty tom kierujemy do lekarzy, naukowców, studentów kierunków medycznych oraz wszystkich osób zainteresowanych najnowszymi osiągnięciami współczesnej medycyny. Mamy nadzieję, że przedstawione zagadnienia pozwolą lepiej zrozumieć kierunki rozwoju innowacyjnych terapii oraz staną się inspiracją do dalszych badań i wdrażania nowych rozwiązań w praktyce klinicznej.

Ze wstępu

ISBN: 978-83-68410-87-7