



INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXXI

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

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

Tom 31

Redakcja

Jakub Kufel

Piotr Lewandowski

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXXI

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

Lek. dent. mgr Kamila Kuśpiel-Krystek

Lek. Marcin Rojek

Lek. Piotr Lewandowski

Lek. Patrycja Piłat

Lek. Radosław Dutczak

Lek. Katarzyna Bargieł-Łączek

Mgr farm. Karol Krystek

Korekta redaktorska, skład i projekt okładki

Karol Łukomiak

© Copyright by authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-68410-95-2

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

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ - STAROWA GÓRA, CZERWIEC 2026

SPIS TREŚCI

Przedmowa	8
Zastosowanie biosensorów w dynamicznej ocenie rytmu dobowego kortyzolu	10
Aleksandra Skóra, Nikola Szyller, Maja Pluta, Wiktoria Skwierczyńska, Kacper Artykiewicz, Alicja Pluta	
Zastosowanie sztucznej inteligencji w patologii: przegląd aktualnej literatury	27
Maja Dreger, Krzysztof Żerdziński, Daria Gliwa, Anna Łajczak, Przemysław Nowakowski	
Wykorzystanie sztucznej inteligencji w diagnostyce raka podstawnomórkowego skóry – aktualne zastosowania, wyzwania i perspektywy	36
Martyna Górską, Arkadiusz Jawień, Paulina Głąda, Natalia Grzemska	
Femtech jako odpowiedź na luki w badaniach medycznych: rola danych generowanych przez użytkowniczkę w personalizacji opieki zdrowotnej kobiet w obszarze reprodukcyjnym	52
Kornelia Gawarecka, Katarzyna Gałka	
Cyfrowe fenotypowanie w diagnostyce psychiatrycznej	64
Maria Zimoń, Tymoteusz Borowski, Amelia Piwowska, Nina Jankowska, Mateusz Gołębiowski, Joanna Bogacz	
Terapia cyfrowa w leczeniu depresji i bezsenności	78
Arkadiusz Jawień, Paulina Głąda, Natalia Grzemska, Małgorzata Radzion	

Modulacja układu glutaminergicznego w leczeniu depresji lekoopornej: ketamina w aspekcie neuroplastyczności i szybkiej poprawy klinicznej	102
Amelia Zielińska-Motyka, Liwia Szerszeń, Wiktoria Baron, Jakub Kancerek	
Zastosowanie agonistów GLP-1 w kontekście psychiatrii	127
Maria Zimoń, Amelia Piwowarska, Tymoteusz Borowski, Nina Jankowska, Mateusz Gołębiowski, Joanna Bogacz	
Autoimmunologiczna astrocytopatia GFAP jako wyzwanie diagnostyczne współczesnej neurologii – obraz kliniczny, immunopatogeneza oraz strategie diagnostyczno-terapeutyczne	142
Wiktoria Baron, Jakub Kancerek, Amelia Zielińska-Motyka, Liwia Szerszeń	
Zastosowanie Virtual Reality (VR) jako nefarmakologicznej metody łagodzenia bólu porodowego i lęku przed porodem (tokofobii)	159
Kamila Kotarska, Patryk Ostrowski, Adam Muszalski, Martyna Dyla, Marcin Michałowski, Aleksandra Maśłowska	
Zastosowanie małoinwazyjnych technik przy leczeniu operacyjnym podśluzówkowych mięśniaków macicy	183
Liwia Szerszeń, Amelia Zielińska-Motyka, Jakub Kancerek, Wiktoria Baron	
Inhibitory PARP jako innowacyjna strategia terapeutyczna w leczeniu raka jajnika – podstawy molekularne i znaczenie kliniczne	200
Natalia Bogacz, Kinga Półgrabia, Aleksandra Borkowska, Kamil Janczyk, Kinga Abrachamczyk	
Terapie komórkowe CAR-T jako przełom w onkohematologii XXI wieku: mechanizmy, skuteczność i perspektywy rozwoju	247
Maja Pluta, Wiktoria Skwierczyńska, Kacper Artykiewicz, Alicja Pluta, Aleksandra Skóra, Nikola Szyller	
Nanoprzełączniki leków w celowanej terapii nowotworów	272
Nikola Szyller, Maja Pluta, Alicja Pluta, Kacper Artykiewicz, Aleksandra Skóra, Wiktoria Skwierczyńska	

Rola nanomateriałów w nowoczesnym leczeniu bakteryjnego zapalenia płuc	289
Alicja Pluta, Aleksandra Skóra, Nikola Szyller, Maja Pluta, Wiktoria Skwierczyńska, Kacper Artykiewicz	
Fitusiran (QFITLIA™) – pierwszy lek oparty na technologii siRNA w terapii hemofilii A i B	310
Adam Jaroszek, Wiktoria Walotek, Paweł Hercog, Małgorzata Grzyb, Nikodem Gębka, Maja Iwańczyk	
Kanakinumab – nowa perspektywa w prewencji wtórnej zawatu mięśnia sercowego	326
Aleksandra Skóra, Nikola Szyller, Maja Pluta, Wiktoria Skwierczyńska, Kacper Artykiewicz, Alicja Pluta	
Lipoproteina(a) we współczesnej medycynie sercowo-naczyniowej, od biomarkera ryzyka do celu terapeutycznego	339
Nina Jankowska, Mateusz Gołębiowski	
Makrofagi jako element nowoczesnych rozwiązań nanotechnologicznych w leczeniu zawatu serca	357
Alicja Pluta, Aleksandra Skóra, Nikola Szyller, Maja Pluta, Wiktoria Skwierczyńska, Kacper Artykiewicz	
Ewolucja leczenia obturacyjnego bezdechu sennego: od klasycznej terapii CPAP do precyzyjnych rozwiązań technologicznych i implantów	388
Wiktoria Skwierczyńska, Kacper Artykiewicz, Alicja Pluta, Aleksandra Skóra, Nikola Szyller, Maja Pluta	

Szanowni Czytelnicy,

Z przyjemnością oddajemy w Państwa ręce trzydziesty pierwszy tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Niniejsze wydanie prezentuje szerokie spektrum najnowszych osiągnięć współczesnej medycyny – od sztucznej inteligencji i cyfrowych technologii wspierających diagnostykę oraz terapię, przez medycynę precyzyjną i nanotechnologię, aż po przełomowe terapie molekularne, komórkowe i oparte na kwasach nukleinowych. Zgromadzone rozdziały pokazują, że współczesna opieka zdrowotna coraz wyraźniej zmierza w kierunku personalizacji leczenia oraz integracji rozwiązań biologicznych, informatycznych i inżynierskich.

Tom otwierają rozdziały poświęcone nowoczesnym technologiom diagnostycznym. Autorzy przedstawiają możliwości zastosowania biosensorów w dynamicznej ocenie rytmu dobowego kortyzolu oraz rosnącą rolę sztucznej inteligencji w diagnostyce patomorfologicznej i rozpoznawaniu raka podstawnomórkowego skóry. Uzupełnieniem tej tematyki jest analiza znaczenia technologii FemTech oraz danych generowanych przez pacjentki w personalizacji opieki zdrowotnej kobiet. Rozdziały te podkreślają, że rozwój cyfrowych narzędzi diagnostycznych i analitycznych staje się jednym z najważniejszych kierunków współczesnej medycyny.

Kolejna część publikacji koncentruje się na psychiatrii i neurologii, gdzie innowacje technologiczne oraz nowe strategie farmakologiczne otwierają możliwości skuteczniejszego leczenia chorób psychicznych i neurologicznych. Omówiono wykorzystanie cyfrowego fenotypowania w diagnostyce psychiatrycznej, rozwój terapii cyfrowych w leczeniu depresji i bezsenności, zastosowanie agonistów receptora GLP-1 w psychiatrii oraz rolę ketaminy jako szybko działającego leku przeciwdepresyjnego. Czytelnik znajdzie również kompleksowe opracowanie dotyczące autoimmunologicznej astrocypatii GFAP, będącej jednym z nowych wyzwań diagnostycznych współczesnej neurologii.

Istotne miejsce zajmują zagadnienia związane ze zdrowiem kobiet. Przedstawiono współczesne małoinwazyjne techniki leczenia mięśniaków macicy oraz zastosowanie technologii Virtual Reality jako niefarmakologicznej metody ograniczania bólu porodowego i lęku przed porodem. Rozdziały te pokazują, że

nowoczesne technologie coraz częściej służą nie tylko zwiększeniu skuteczności leczenia, lecz także poprawie komfortu i jakości opieki nad pacjentkami.

Znaczną część tomu poświęcono onkologii, która pozostaje jednym z najbardziej dynamicznie rozwijających się obszarów medycyny. Autorzy omawiają inhibitory PARP w leczeniu raka jajnika, terapię komórkowe CAR-T w onkematologii oraz wykorzystanie nanoprzekaźników leków w terapii nowotworów. Publikacje te ukazują, jak rozwój biologii molekularnej i immunologii przekłada się na powstawanie coraz bardziej precyzyjnych metod leczenia chorób nowotworowych.

Nie zabrakło również rozdziałów poświęconych innowacjom w leczeniu chorób zakaźnych i hematologicznych. Czytelnik znajdzie analizę potencjału nanomateriałów w terapii bakteryjnego zapalenia płuc oraz omówienie fitusiranu – pierwszego leku opartego na technologii siRNA stosowanego w leczeniu hemofilii A i B. Prace te stanowią przykład rosnącego znaczenia nowoczesnych platform terapeutycznych wykorzystujących osiągnięcia biologii molekularnej.

Ostatnia część tomu skupia się na współczesnej kardiologii i medycynie układu sercowo-naczyniowego. Omówiono zastosowanie kanakinumabu w prewencji wtórnej zawału mięśnia sercowego, znaczenie lipoproteiny(a) jako biomarkera i celu terapeutycznego oraz wykorzystanie makrofagów w nanotechnologicznych strategiach leczenia zawału serca. Publikację zamyka rozdział przedstawiający ewolucję leczenia obturacyjnego bezdechu sennego – od klasycznej terapii CPAP po nowoczesne rozwiązania technologiczne i implanty.

Trzydziesty pierwszy tom kierujemy do lekarzy, naukowców, studentów kierunków medycznych oraz wszystkich osób zainteresowanych najnowszymi osiągnięciami nauk biomedycznych. Mamy nadzieję, że przedstawione zagadnienia pozwolą lepiej zrozumieć kierunki rozwoju współczesnej medycyny oraz staną się inspiracją do dalszych badań i wdrażania innowacyjnych rozwiązań w praktyce klinicznej.

Serdecznie dziękujemy Autorom za przygotowanie rozdziałów oraz podzielenie się swoją wiedzą i doświadczeniem. To dzięki ich zaangażowaniu możliwe jest tworzenie kolejnych tomów prezentujących najbardziej aktualne osiągnięcia nauk medycznych. Czytelnikom życzymy inspirującej lektury oraz wielu nowych odkryć pokazujących, jak dynamicznie rozwija się medycyna XXI wieku.

Z wyrazami szacunku,

*Jakub Kufel
Piotr Lewandowski
Redaktorzy naukowci*

ZASTOSOWANIE BIOSENSORÓW W DYNAMICZNEJ OCENIE RYTMU DOBOWEGO KORTYZOLU

**Aleksandra Skóra^{1,2}, Nikola Szyller¹, Maja Pluta¹,
Wiktoria Skwierczyńska¹, Kacper Artykiewicz^{1,2}, Alicja Pluta^{1,2}**

1. Studenckie Koło Naukowe IMPAKT- Interdyscyplinarne Studenckie Koło Immunologii, Alergologii, Parazytologii i Medycyny Molekularne, Collegium Medicum im. dr.W. Biegańskiego, Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
2. Studenckie Koło Naukowe Chorób Układu Krążenia, Collegium Medicum im. dr.W. Biegańskiego, Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie

Abstrakt: Kortyzol jest kluczowym hormonem steroidowym regulującym odpowiedź organizmu na stres i utrzymanie homeostazy. Jego wydzielanie jest kontrolowane przez oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, a stężenie hormonu podlega wyraźnym wahaniom dobowym. Zaburzenia rytmu wydzielania kortyzolu są powiązane z wieloma chorobami, w tym zaburzeniami psychicznymi, chorobami metabolicznymi oraz dysfunkcją układu odpornościowego. Tradycyjne metody oznaczania poziomu kortyzolu takie jak testy immunoenzymatyczne, chromatografia cieczowa czy analiza próbek krwi, śliny lub moczu mimo wysokiej dokładności mają istotne ograniczenia. W odpowiedzi opracowywane są biosensory umożliwiające nieinwazyjne i ciągłe monitorowanie biomarkerów. W ostatnich latach szczególnie zainteresowanie wzbudzają biosensory wykorzystujące molekularnie imprintowane polimery, stanowiące syntetyczne odpowiedniki receptorów biologicznych. W porównaniu z naturalnymi elementami rozpoznającymi, charakteryzują się one większą stabilnością i niższymi kosztami produkcji. W pracy omówiono fizjologię rytmu dobowego kortyzolu i znaczenie jego poziomu w regulacji procesów stresowych. Szczególną uwagę poświęcono budowie i zasadzie działania biosensorów typu wearable przeznaczonych do analizy stężeń kortyzolu w pocie, ze szczególnym uwzględnieniem sensorów elektrochemicznych opartych na technologii molekularnie imprintowanych polimerów. Rozwój biosensorów otwiera nowe możliwości w zakresie diagnostyki nieinwazyjnej, monitorowania stresu oraz medycyny spersonalizowanej. Integracja tych systemów z technologiami mobilnymi

i algorytmami analizy danych może w przyszłości umożliwić ciągłą ocenę stanu fizjologicznego organizmu oraz wczesne wykrywanie zaburzeń hormonalnych.

Słowa kluczowe: biosensory, kortyzol, wearable, nanomateriały, stres

Abstract: Cortisol is a key steroid hormone that regulates the body's response to stress and maintains homeostasis. Its secretion is controlled by the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, and the hormone's concentration is subject to distinct daily fluctuations. Disorders in the cortisol secretion rhythm are associated with many diseases, including mental disorders, metabolic diseases, and immune system dysfunction. Traditional methods of cortisol level determination, such as enzyme immunoassays, liquid chromatography, or analysis of blood, saliva, or urine samples, despite their high accuracy, have significant limitations. In response, biosensors are being developed to enable non-invasive and continuous monitoring of biomarkers. In recent years, molecularly imprinted polymers, synthetic counterparts of biological receptors, have garnered particular interest as biosensors. Compared to natural recognition elements, they are more stable and have lower production costs. The paper discusses the physiology of the circadian rhythm of cortisol and the importance of its level in regulating stress processes. Special attention was given to the construction and operating principles of wearable biosensors designed for analysing cortisol concentrations in sweat, with a particular focus on electrochemical sensors based on molecularly imprinted polymer technology. The development of biosensors opens up new possibilities in the field of non-invasive diagnostics, stress monitoring, and personalised medicine. Integrating these systems with mobile technologies and data analysis algorithms may enable continuous assessment of the physiological state of the body and early detection of hormonal disorders in the future.

Keywords: biosensors, cortisol, wearable, nanomaterials, stress

1. Wstęp

Kortyzol jest hormonem steroidowym produkowanym w warstwie pasmowatej kory nadnerczy, a jego wydzielanie jest regulowane przez oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. hypothalamic-pituitary-adrenal axis HPA). Podwzgórze wydziela kortykoliberynę (ang. corticotropin releasing hormone CRH), stymulując przysadkę do produkcji kortykotropiny (ang. adrenocorticotrophic hormone ACTH), która pobudza nadnercza do uwalniania kortyzolu. Receptory kortyzolowe są zlokalizowane niemal we wszystkich tkankach organizmu, co tłumaczy wielopłaszczyznowe działanie hormonu. Jego działanie ma kluczowe znaczenie w utrzymaniu homeostazy organizmu poprzez wpływ na metabolizm, równowagę elektrolitową, regulację ciśnienia krwi, czy też modulację układu odpornościowego. Hormon ten jest również uważany za kluczowy biomarker stresu, jego stężenie w organizmie jest ściśle powiązane z lękiem, depresją i zdrowiem psychicznym [1,2].

Tradycyjne metody oznaczania poziomu kortyzolu są czasochłonne, wykonywane w laboratorium, wymagają skomplikowanego przygotowania próbek, przez co utrudniają pomiar w czasie rzeczywistym. Ze względu na dobowe wahania poziomu kortyzolu, dynamiczne monitorowanie jest niezbędne w profilowaniu reakcji na stres, kontroli stanu psychicznego, czy też przeciwdziałaniu wystąpienia chorób w wyniku chronicznej ekspozycji na stres [3].

Wraz z rozwojem technologii opracowano wiele skutecznych biosensorów, które czule i selektywnie wykrywają zmiany stężenia biomarkera. Ponadto pozwalają one na nieinwazyjne i bezpośrednie pobranie próbki poprzez kontakt ze skórą, zastępując klasyczne metody diagnostyczne. Możliwość noszenia biosensorów otwiera możliwość monitorowania kortyzolu w czasie rzeczywistym, co usprawnia profilaktykę, leczenie i obserwację stanu zdrowia. Stanowi to rewolucję w ocenie funkcjonowania osi HPA, zarządzaniu stresem oraz diagnostyce klinicznej.

2. Fizjologia rytmu dobowego kortyzolu

Rytm dobowy to endogenne, około 24-godzinny cykl biologiczny, w którym naprzemienne fazy światła i ciemności synchronizują procesy fizjologiczne z warunkami środowiskowymi. Układ okołodobowy koordynuje funkcje organizmu i zachowanie w stosunku do otoczenia. Centralnym generatorem rytmu jest jądro nadskrzyżowaniowe podwzgórza, które synchronizuje dobowe cykle fizjologiczne organizmu. W prawidłowych warunkach w nocy indukuje sen oraz procesy anaboliczne, takie jak wydzielanie określonych hormonów czy aktywacja układu odpornościowego, oraz czuwanie i funkcje kataboliczne w ciągu dnia [4].

Regulacja syntezy i wydzielania kortyzolu opiera się na mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego, w którym ważną rolę odgrywają receptory mineralokortykoidowe i glukokortykoidowe zlokalizowane w podwzgórzu oraz w przednim płacie przysadki mózgowej. Podwyższone stężenie kortyzolu w surowicy hamuje wydzielanie CRH i ACTH, ograniczając dalszą aktywność osi HPA. Natomiast obniżony poziom kortyzolu prowadzi do nasilenia sekrecji CRH i ACTH, co skutkuje zwiększoną produkcją tego hormonu przez nadnercza [5].

Rytm dobowy, stan świadomości oraz cykl snu i czuwania, a także sygnały związane z aktywnością układu nerwowego stanowią istotne czynniki modulujące wydzielanie kortyzolu. Fizjologiczna sekrecja tego hormonu przebiega zgodnie z charakterystycznym profilem dobowym o ujemnym nachyleniu, w którym najwyższe wartości obserwuje się w godzinach porannych, a następnie stopniowy spadek w ciągu dnia. W trakcie snu wydzielanie kortyzolu ulega dynamicznym zmianom.

Podczas fazy 1 snu jego poziom jest relatywnie niski, natomiast podczas fazy 2 obserwuje się stopniowy wzrost stężenia. Fizjologicznie szczytowe stężenie kortyzolu występuje po przebudzeniu. W godzinach porannych, między 8:00 a 10:00 prawidłowe stężenie kortyzolu w surowicy mieści się w zakresie około 250-850 nmol/l, co sprzyja zachowaniu sprawności poznawczej w ciągu dnia. W ciągu dnia poziom hormonu stopniowo się obniża. W godzinach nocnych stężenie kortyzolu wynosi około połowy wartości dziennych i mieści się w zakresie 110-390 nmol/l, przy czym najniższe wartości odnotowuje się około godziny 4:00 rano [6].

3. Deregulacja osi HPA i jej konsekwencje kliniczne

Dobowy zakres zmienności stężenia kortyzolu pozostaje względnie stabilny u osób zdrowych. Jednak w warunkach stresu fizycznego lub psychicznego dochodzi do aktywacji osi HPA i wtórnego przejściowego wzrostu stężenia hormonu ponad typowe wartości. W przypadku dysfunkcji osi HPA nieregularne wydzielanie kortyzolu może zaburzać rytm dobowy i negatywnie wpływać na zachowanie, regulację emocji, a także na sprawność fizyczną i funkcje poznawcze.

Niewydolność nadnerczy lub niedobór ACTH skutkuje obniżonym poziomem kortyzolu, co może być przyczyną rozwoju choroby Addisona. Hipokortyzolizm jest stanem, w którym występuje zwiększone ryzyko zaburzeń neurologicznych i neurorozwojowych takich jak dysleksja, autyzm i zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. attention deficit hyperactivity disorder ADHD) [7].

Przewlekłe podwyższony poziom kortyzolu ma działanie neurotoksyczne, zaburza mechanizmy neuroadaptacyjne i jest związane z występowaniem depresji. Natomiast nadmiar hormonu powiązany z nieskuteczną regulacją osi HPA i rozregulowanym rytmem dobowym może być przyczyną rozwoju zespołu Cushinga, a także istotnych zaburzeń metabolicznych [8].

3. Klasyczne metody oznaczania poziomu kortyzolu i ich ograniczenia

Klasyczne techniki oznaczania kortyzolu obejmują metody kolorymetryczne i fluorescencyjne, wysokosprawną chromatografię cieczową, chromatografię w układzie odwróconych faz, testy immunoenzymatyczne (ang. enzyme linked immunosorbent assay ELISA), testy konkurencyjnego wiązania białek. Mimo ich powszechnego zastosowania w praktyce laboratoryjnej, metody te wiążą się z ograniczeniami takimi jak czasochłonność procedur pomiarowych, niewystarczająca czułość w niektórych zakresach stężeń oraz wysokie koszty aparatury i odczynników. W praktyce

klinicznej standardowo oznacza się całkowite stężenie kortyzolu w surowicy lub osoczu, obejmujące zarówno frakcję wolną, jak i związaną z białkami transportowymi. Wyłącznie frakcja wolna wykazuje aktywność biologiczną i odpowiada za efekty fizjologiczne w tkankach docelowych. Konwencjonalne metody takie jak pomiar kortyzolu w surowicy, krwi, ślinie, czy płynie śródmiąższowym zapewniają jednak nieoptymalny poziom hormonu w momencie pobrania próbki, nie biorąc pod uwagę dynamicznych zmian zależnych od pory dnia. Z tego powodu często preferowaną metodą jest 24-godzinna analiza kortyzolu w moczu [9].

Jedną z najwcześniejszych metod stosowanych do pomiaru kortyzolu jest badanie krwi. Poziom hormonu we krwi zmienia się zgodnie z rytmem dobowym, dlatego ważnym aspektem jest pora dnia podczas której wykonuje się badanie. Pobieranie próbek wiąże się z potencjalnym ryzykiem infekcji, a samo przechowanie próbek wymaga staranności ze względu na niestabilność kortyzolu w temperaturze pokojowej. Dodatkowo inwazyjny charakter pobrania krwi może wywoływać niepokój u pacjenta, co może wpłynąć na wynik badania [10].

Ślina stanowi popularny i wygodny biomarker. Charakteryzuje się łatwością pobierania, przechowywania i przygotowania próbek. Sposób jej pobrania pozwala ograniczyć wpływ czynników stresowych związanych z nakłuciem w odróżnieniu od pobrania krwi żyłnej [11]. W przeciwieństwie do krwi, w ślinie kortyzol występuje wyłącznie w postaci wolnej, przez co całkowite stężenie kortyzolu jest znacznie niższe i wymaga zastosowania czułych metod w celu uzyskania dokładnych pomiarów. Stanowi to główne ograniczenie tej metody. Ponadto zanieczyszczenie śliny może powodować niedokładności w pomiarach [12].

W płynie śródmiąższowym kortyzol występuje w proporcjach podobnych do osocza krwi. Próbkę pobiera się specjalnymi mikroigłami, jednak jest to bardzo czasochłonny proces. Płyn śródmiąższowy w celu oznaczenia stężenia kortyzolu musi być pobierany w tempie 10 $\mu\text{l/h}$ [13]. Kolejne ograniczenia stanowią ryzyko infekcji, biokompatybilność mikroigieł i wymagania dotyczące sterylizacji.

Dobowe wydalenie wolnego kortyzolu z moczem odzwierciedla stężenie wolnego kortyzolu we krwi w danym przedziale czasowym. Chociaż pobranie moczu jest nieinwazyjne, wiąże się z wyzwaniem związanym z pobieraniem, przechowywaniem i transportem próbek. Metoda ta nie nadaje się do monitorowania kortyzolu w czasie rzeczywistym. Ponadto istnieją czynniki mogące wykazywać wpływ na poziom hormonu w moczu. Należą do nich między innymi ciąża [14] i leki [15,16].

4. Biosensory jako narzędzie analityczne

Biosensory stanowią nowoczesną grupę narzędzi analitycznych wykorzystywanych do oznaczania i wykrywania związków chemicznych i biomolekuł w próbkach biologicznych. Biosensor jest urządzeniem umożliwiającym przekształcenie zdarzenia biologicznego w mierzalny sygnał fizyczny lub chemiczny. Umożliwia to szybkie, czułe i selektywne oznaczenie biomarkerów bez konieczności stosowania złożonych procedur laboratoryjnych. Typowy biosensor składa się z trzech podstawowych elementów: warstwy rozpoznającej, transduktora oraz układu przetwarzania sygnału. Warstwa rozpoznająca odpowiada za selektywne wiązanie analitu, natomiast transduktor przekształca to zdarzenie na sygnał elektryczny, optyczny lub mechaniczny [17]. W zależności od powstałego sygnału transduktory dzielimy na elektrochemiczne, optyczne, piezoelektryczne oraz termiczne. Tradycyjnie w biosensorach stosuje się elementy rozpoznające pochodzenia biologicznego, takie jak przeciwciała i enzymy, jednak ze względu na ich ograniczoną stabilność coraz częściej poszukuje się syntetycznych materiałów zdolnych do selektywnego rozpoznawania analitów. Jednym z najbardziej obiecujących rozwiązań są molekularnie imprintowane polimery (ang. molecularly imprinted polymer MIP), mogące pełnić funkcję sztucznych receptorów biomolekularnych [18,19].

5. Biosensory typu wearable

Biosensory typu wearable stanowią jedną z najszybciej rozwijających się grup technologii w obszarze diagnostyki nieinwazyjnej i monitorowania parametrów fizjologicznych w czasie rzeczywistym. Urządzenia te są projektowane w taki sposób, aby mogły być noszone bezpośrednio na ciele użytkownika w postaci plastrów, opasek, inteligentnych tekstyliów lub elastycznych modułów przyklejanych do skóry [20].

Pot stanowi atrakcyjną matrycę biologiczną do oznaczania kortyzolu, jest obecny na powierzchni skóry i może być zbierany w sposób ciągły bez ingerencji w tkanki organizmu. Wydzielany przez gruczoły potowe płyn zawiera wodę, elektrolity, metabolity, a także niewielkie ilości hormonów steroidowych, w tym kortyzolu. Chociaż stężenie tego hormonu w pocie jest zwykle niższe niż w osoczu krwi, liczne badania wskazują na to, że jego zmiany odzwierciedlają dynamikę zmian hormonalnych zachodzących w organizmie [21].

Biosensory typu wearable przeznaczone do analizy potu są konstruowane jako elastyczne, cienkowarstwowe systemy analityczne przylegające bezpośrednio do skóry. Ich budowa obejmuje kilka podstawowych komponentów funkcjonalnych.

Pierwszym z nich jest warstwa zbierająca pot, często wykonana z materiałów hydrofiliowych lub porowatych membran. Kolejnym elementem jest układ odpowiedzialny za transport próbki do strefy detekcyjnej, do którego wykonania używa się elastycznych polimerów. Centralnym elementem biosensora jest strefa detekcyjna zawierająca receptor umieszczony na elektrodzie odpowiedzialny za selektywne rozpoznanie cząsteczki kortyzolu. Po związaniu cząsteczki hormonu z receptorem dochodzi do zmiany właściwości elektrochemicznych powierzchni elektrody, co prowadzi do powstania sygnału elektrycznego możliwego do zarejestrowania przez układ pomiarowy. W nowoczesnych systemach biosensor jest zazwyczaj zintegrowany z miniaturowym układem elektronicznym odpowiedzialnym za przetwarzanie sygnału, jego cyfryzację oraz transmisję danych. Komunikacja z urządzeniami zewnętrznymi odbywa się najczęściej za pomocą technologii bezprzewodowych, takich jak Bluetooth lub NFC. Umożliwia to przesyłanie wyników pomiarów do smartfonów, zegarków inteligentnych lub systemów analitycznych w chmurze, gdzie dane mogą ulegać dalszej analizie w celu identyfikacji wzorców zmian poziomu kortyzolu [22,23].

6. Molekularnie imprintowane polimery

Molekularnie imprintowane polimery są syntetycznymi materiałami polimerowymi zawierającymi w swojej strukturze specyficzne miejsca wiązania dla określonej cząsteczki. Proces ich otrzymywania polega na polimeryzacji monomerów funkcjonalnych w obecności cząsteczki wzorcowej. W trakcie syntezy monomery oddziałują z cząsteczką wzorcową poprzez różnego rodzaju oddziaływanie niekowalencyjne, takie jak wiązania wodorowe, oddziaływania elektrostatyczne, czy siły van der Waalsa. Po zakończeniu procesu polimeryzacji cząsteczka wzorcową jest usuwana z powstałej struktury polimerowej. W efekcie powstają wnęki molekularne dopasowane kształtem, rozmiarem oraz rozmieszczeniem grup funkcyjnych do cząsteczki analitu. Tak utworzone miejsca wiązania mogą ponownie selektywnie wiązać cząsteczki docelowe. W przypadku zastosowania MIP do oznaczania poziomu kortyzolu jako wzorzec podczas syntezy polimeru stosuje się cząsteczkę tego hormonu. Dzięki temu powstałe wnęki są dopasowane do jego struktury przestrzennej i właściwości chemicznych.

Technologia imprintingu molekularnego została opracowana jako alternatywa dla naturalnych receptorów biologicznych stosowanych w biosensorach. W porównaniu z przeciwciałami czy enzymami materiały MIP charakteryzują się większą stabilnością chemiczną i termiczną, a także odpornością na zmiany pH oraz działanie rozpuszczalników organicznych. Dzięki temu mogą być stosowane w szerokim zakresie warunków środowiskowych bez utraty właściwości analitycznych.

Ponadto ich synteza jest stosunkowo prosta i tańsza niż produkcja biologicznych elementów rozpoznawczych, są one bardziej trwałe i umożliwiają wielokrotne użycie sensora [24,25].

W zależności od metody syntezy można wyróżnić kilka rodzajów MIP. Do najczęściej stosowanych należą: polimery objętościowe, cienkowarstwowe polimery imprintowane na powierzchni elektrody oraz nanoMIP, czyli nanopartykularne formy imprintowanych polimerów. W ostatnich latach obserwuje się intensywny rozwój biosensorów opartych na MIP w połączeniu z technikami elektrochemicznymi. W przypadku biosensorów elektrochemicznych szczególnie korzystne jest stosowanie cienkich warstw MIP osadzonych bezpośrednio na powierzchni elektrody. Taka konfiguracja umożliwia szybką kinetykę wiązania analitu oraz efektywną transdukcję sygnału [26]. Po związaniu cząsteczki analitu w strukturze polimeru dochodzi do zmian właściwości elektrochemicznych powierzchni elektrody, które mogą być rejestrowane jako sygnał analityczny. Umożliwia to detekcję bardzo niskich stężeń biomarkerów. Oprócz biosensorów elektrochemicznych opracowywane są również biosensory optyczne wykorzystujące MIP. W takich sytuacjach detekcja analitu opiera się na zmianach właściwości optycznych materiału, takich jak fluorescencja, absorpcja lub współczynnik załamania światła. Takie biosensory charakteryzują się wysoką selektywnością oraz możliwością prowadzenia pomiarów w czasie rzeczywistym, jednak ich konstrukcja jest często bardziej złożona niż w przypadku sensorów elektrochemicznych [27,28].

7. Mechanizm detekcji kortyzolu w biosensorach MIP

Skuteczność działania biosensorów opartych na molekularnie imprintowanych polimerach zależy w dużej mierze od mechanizmu detekcji, który umożliwia przekształcenie procesu wiązania analitu w mierzalny sygnał analityczny. Proces detekcji rozpoczyna się od selektywnego związania cząsteczki kortyzolu w miejscach rozpoznawczych. Wnętki powstałe w strukturze polimeru podczas syntezy są dopasowane do cząsteczki hormonu zarówno pod względem geometrii przestrzennej, jak i rozmieszczenia grup funkcyjnych. Dzięki temu możliwe jest selektywne wiązanie kortyzolu nawet w obecności innych związków steroidowych występujących w próbkach biologicznych. Mechanizm detekcji może mieć charakter bezpośredni lub pośredni. W przypadku detekcji bezpośredniej zmiana sygnału wynika z oddziaływania analitu z warstwą polimerową. Natomiast w detekcji pośredniej wykorzystuje się dodatkowe cząsteczki wskaźnikowe, które reagują na zmiany zachodzące w strukturze polimeru po związaniu analitu. Po związaniu analitu w strukturze polimeru dochodzi

do zmian właściwości fizykochemicznych warstwy MIP. W biosensorach elektrochemicznych zmiany te dotyczą przede wszystkim transportu elektronów pomiędzy elektrodą a roztworem elektrolitu. Obecność cząsteczki kortyzolu w miejscach rozpoznawczych może prowadzić do częściowej blokady powierzchni elektrody, co skutkuje zmniejszeniem intensywności sygnału elektrochemicznego [29].

W celu rejestracji tych zmian stosuje się różne techniki elektrochemiczne. Jedną z najczęściej wykorzystywanych metod jest woltamperometria cykliczna, która pozwala na analizę procesów redoks zachodzących na powierzchni elektrody. W tej metodzie potencjał elektrody zmieniany jest w sposób cykliczny, a rejestrowany sygnał dostarcza informacje o właściwościach elektrochemicznych warstwy polimerowej. Zmniejszenie natężenia prądu w obecności kortyzolu wskazuje na ograniczenie transportu elektronów przez warstwę MIP.

Inną często stosowaną techniką jest woltamperometria impulsowa różnicowa, która charakteryzuje się wyższą czułością w porównaniu z klasyczną woltamperometrią. Metoda ta umożliwia oznaczanie bardzo niskich stężeń analitu dzięki eliminacji zakłóceń sygnału. W wielu badaniach wykazano, że biosensory wykorzystujące tą metodę są zdolne do detekcji kortyzolu w zakresie stężeń odpowiadającym jego fizjologicznym poziomom w ślinie lub pocie.

Istotną rolę odgrywa również spektroskopia impedancyjna. Technika ta polega na pomiarze impedancji elektrochemicznej układu w szerokim zakresie częstotliwości. Parametry takie jak opór transferu ładunku czy pojemność warstwy mogą dostarczyć informacji o zmianach zachodzących na powierzchni elektrody po związaniu analitu. Wzrost oporu transferu ładunku po związaniu kortyzolu jest interpretowany jako dowód skutecznego wypełnienia wnęk polimerowych przez cząsteczki hormonu [30].

W wielu nowoczesnych biosensorach stosuje się również tzw. sondy redoks, takie jak układ ferro-/ ferricyjaniek. Cząsteczki tych związków uczestniczą w reakcjach redoks na powierzchni elektrody i umożliwiają monitorowanie zmian transportu elektronów przez warstwę polimerową. W obecności kortyzolu dostęp sondy redoks do powierzchni elektrody zostaje częściowo ograniczony, co prowadzi do zmniejszenia sygnału elektrochemicznego.

Mechanizm detekcji może być dodatkowo wzmacniany poprzez zastosowanie nanomateriałów przewodzących. Należą do nich grafen, nanorurki węglowe czy metale szlachetne. Ich zastosowanie umożliwia uzyskanie biosensorów o bardzo niskiej granicy detekcji i szerokim zakresie pomiarów [31,32].

8. Zastosowanie nanomateriałów w biosensorach MIP

Nanomateriały odgrywają kluczową rolę w rozwoju nowoczesnych biosensorów opartych na molekularnie imprintowanych polimerach. Ich zastosowanie umożliwia znaczną poprawę właściwości analitycznych, takich jak czułość, selektywność oraz szybkość odpowiedzi. Jest to wynikiem unikalnej struktury nanomateriałów, które charakteryzują się bardzo dużą powierzchnią właściwą, wysokim przewodnictwem elektrycznym oraz możliwością łatwej modyfikacji chemicznej powierzchni.

W klasycznych biosensorach elektrochemicznych warstwa polimerowa odpowiedzialna za rozpoznawanie analitu może ograniczać transport elektronów pomiędzy elektrodą a analizowaną cząsteczką. Zastosowanie nanomateriałów pozwala zminimalizować ten problem poprzez zwiększenie przewodności elektrycznej układu pomiarowego oraz poprawę właściwości elektrochemicznych powierzchni elektrody. Dzięki temu biosensory zawierające nanomateriały wykazują znacznie niższą granicę detekcji oraz większą czułość w porównaniu z konwencjonalnymi sensorami [33].

Jedną z najważniejszych grup nanomateriałów wykorzystywanych w konstrukcji biosensorów MIP są nanomateriały węglowe, do których zaliczają się przede wszystkim grafen, tlenek grafenu i nanorurki węglowe. Charakteryzują się one bardzo wysoką przewodnością elektryczną oraz dużą powierzchnią właściwą, co umożliwia efektywne immobilizowanie warstwy polimerowej oraz zwiększenie liczby miejsc wiążących dla analizowanej cząsteczki. Dodatkowo ich zastosowanie ułatwia rejestrację sygnału elektrochemicznego wygenerowanego podczas wiązania analitu przez układ pomiarowy, co ma znaczenie w detekcji bardzo niskich stężeń. Grafen, będący jednowarstwową strukturą atomów węgla ułożonych w sieć heksagonalną, wykazuje szczególne właściwości mechaniczne i elektryczne, dlatego jest szeroko stosowany w konstrukcji elektrochemicznych biosensorów przeznaczonych do wykrywania biomarkerów w płynach biologicznych [34].

Drugą ważną grupą nanomateriałów stosowanych w biosensorach MIP są nanocząsteczki metali szlachetnych, takich jak złoto, srebro czy platyna. Nanocząsteczki złota są szczególnie popularne w konstrukcji biosensorów elektrochemicznych ze względu na ich wysoką przewodność elektryczną, stabilność chemiczną oraz możliwość kontrolowanej modyfikacji powierzchni. Metale pełnią rolę katalizatorów reakcji elektrochemicznych, poprawiają przewodnictwo elektryczne układu pomiarowego i stabilizują sygnał analityczny.

Oprócz nanomateriałów węglowych i nanocząsteczek metali coraz większe znaczenie w projektowaniu biosensorów MIP mają nanostruktury półprzewodnikowe, takie jak nanocząsteczki tlenków metali, między innymi tlenku cynku, tlenku tytanu

czy tlenku żelaza. Materiały te wykazują interesujące właściwości optyczne i elektrochemiczne, dzięki czemu mogą być stosowane zarówno w biosensorach elektrochemicznych, jak i optycznych [35].

9. Walidacja kliniczna biosensorów kortyzolu i ograniczenia interpretacyjne

Pomimo rosnącego zainteresowania biosensorami przeznaczonymi do oznaczania kortyzolu, ich walidacja kliniczna pozostaje ograniczona. Większość dostępnych badań koncentruje się na charakterystyce analitycznej sensorów w warunkach laboratoryjnych, natomiast stosunkowo niewiele prac odnosi się do oceny ich przydatności w rzeczywistych warunkach klinicznych. Szczególnie istotnym zagadnieniem jest zgodność wyników uzyskiwanych za pomocą biosensorów z metodami referencyjnym i powszechnie stosowanymi w diagnostyce laboratoryjnej, takimi jak testy immunoenzymatyczne oraz chromatografia cieczowa sprzężona ze spektrometrią mas. Dostępne dane wskazują, że choć biosensory mogą charakteryzować się wysoką czułością analityczną, ich dokładność ilościowa oraz swoistość diagnostyczna w warunkach klinicznych bywają zmienne, szczególnie przy niskich stężeniach hormonu oraz w złożonych matrycach biologicznych.

Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, że stężenie kortyzolu oznaczane w pocie nie zawsze bezpośrednio koreluje z jego poziomem w surowicy lub ślinie. Różnice w mechanizmach transportu hormonu do poszczególnych płynów ustrojowych oraz wpływ czynników lokalnych sprawiają, że interpretacja wyników biosensorów wymaga dalszych badań translacyjnych oraz standaryzacji procedur pomiarowych. Istotnym wyzwaniem klinicznym pozostają również biologiczne ograniczenia interpretacji stężeń kortyzolu. Poziom tego hormonu wykazuje znaczną zmienność osobniczą i zależy od wielu czynników takich jak rytm snu i czuwania, stres psychiczny, aktywność fizyczna, wiek, płeć, przyjmowane leki oraz czynniki środowiskowe. W związku z tym pojedyncze pomiary stężenia kortyzolu, nawet realizowane w sposób ciągły mają ograniczoną wartość diagnostyczną bez odniesienia do indywidualnych profili dobowych pacjenta.

Potencjalne zastosowania kliniczne biosensorów kortyzolu obejmują monitorowanie zaburzeń osi HPA, ocenę przewlekłego stresu, zaburzeń snu oraz wspomaganie diagnostyki wybranych chorób endokrynologicznych i psychiatrycznych. Jednak przed ich rutynowym wdrożeniem do praktyki klinicznej niezbędne są szeroko zakrojone badania kliniczne oceniające ich powtarzalność, wartość diagnostyczną oraz realny wpływ na podejmowanie decyzji terapeutycznych.

10. Perspektywy rozwoju technologii

Jednym z kluczowych wyzwań technologicznych w oznaczaniu kortyzolu w pocie jest jego niskie stężenie w tej matrycy biologicznej. W związku z tym prowadzone są badania mające na celu zwiększenie czułości biosensorów MIP. W najnowszych rozwiązaniach osiągnięto szeroki zakres detekcji przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej selektywności wobec substancji obecnych w pocie.

Rozwój biosensorów MIP do oznaczania kortyzolu otwiera nowe możliwości w zakresie medycyny spersonalizowanej oraz monitorowania zdrowia w czasie rzeczywistym. Ciągły pomiar kortyzolu może dostarczać informacji o stanie fizjologicznym organizmu, poziomie stresu, rytmie dobowym, czy reakcji organizmu na wysiłek fizyczny. Zastosowania tej technologii obejmują monitorowanie zaburzeń osi HPA, diagnostykę przewlekłego stresu i zaburzeń psychicznych, monitorowanie efektywności terapii farmakologicznej, jak i również ocenę przeciążenia treningowego u sportowców. W przyszłości systemy biosensorów wearable mogą zostać zintegrowane z algorytmami sztucznej inteligencji analizującymi długoterminowe dane fizjologiczne użytkownika, co umożliwi przewidywanie epizodów stresowych lub wczesne wykrywanie zaburzeń hormonalnych [36].

Do najważniejszych wyzwań technologicznych w rozwoju biosensorów stosowanych w oznaczaniu kortyzolu należą poprawa stabilności warstw imprintowanych podczas długotrwałego użytkowania, zwiększenie selektywności w złożonych matrycach biologicznych, ograniczenie wpływu zmienności składu potu na wynik analizy, opracowanie metod regeneracji powierzchni MIP umożliwiających wielokrotne pomiary. Pomimo intensywnego rozwoju technologii biosensorowych, praktyczne zastosowanie systemów typu wearable do ciągłego monitorowania kortyzolu napotyka szereg istotnych ograniczeń. Jednym z kluczowych problemów pozostaje powtarzalność pomiarów oraz stabilność sygnału w czasie, szczególnie w warunkach długotrwałego użytkowania. Dryft sygnału wynikający z degradacji warstw aktywnych, biofoulingu powierzchni elektrod oraz zmian właściwości fizykochemicznych molekularnie imprintowanych polimerów może prowadzić do stopniowego pogorszenia dokładności oznaczeń. Istotnym wyzwaniem jest również wpływ zmiennego składu potu na wynik analizy. Różnice w pH, stężeniu elektrolitów, tempie wydzielania potu oraz obecności innych metabolitów mogą powodować zakłócenia sygnału analitycznego i utrudniać jednoznaczną interpretację stężenia kortyzolu. W konsekwencji konieczne staje się stosowanie indywidualnej kalibracji sensorów oraz algorytmów kompensujących zmienność warunków pomiarowych, co zwiększa złożoność systemów analitycznych. Dodatkowe bariery we wdrażaniu biosensorów

do praktyki klinicznej stanowią ograniczona trwałość sensorów podczas długotrwałego użytkowania, trudności związane z miniaturyzacją układów pomiarowych i system zasilania, a także wysokie koszty produkcji zaawansowanych platform wearable. Należy również podkreślić, że zastosowanie biosensorów w diagnostyce medycznej podlega restrykcyjnym regulacjom dotyczącym wyrobów medycznych, a większość opisywanych rozwiązań znajduje się obecnie na etapie badań laboratoryjnych lub wczesnych badań pilotażowych.

Mimo istniejących ograniczeń technologicznych, rozwój technologii materiałowych i mikroelektroniki wskazuje na wysoki potencjał zastosowania w przyszłości biosensorów jako podstawowych urządzeń diagnostycznych umożliwiających ciągłe monitorowanie biomarkerów [37].

11. Podsumowanie

Kortyzol jest kluczowym hormonem steroidowym regulującym wiele procesów fizjologicznych w organizmie, w tym metabolizm, odpowiedź immunologiczną oraz reakcje na stres. Jego wydzielanie kontrolowane jest przez oś podwzgórze-przysadka-nadnercza i podlega wyraźnemu rytmowi dobowemu. Zaburzenia funkcjonowania tej osi mogą prowadzić do szeregu konsekwencji klinicznych, takich jak choroba Addisona, zespół Cushinga, zaburzenia metaboliczne czy problemy neuropsychiczne. Z tego względu monitorowanie poziomu kortyzolu ma istotne znaczenie zarówno w diagnostyce klinicznej, jak i ocenie wpływu stresu na organizm. Mimo wysokiej dokładności tradycyjne metody oznaczania kortyzolu takie jak testy immunoenzymatyczne czy techniki chromatograficzne są czasochłonne i wymagają specjalistycznej aparatury laboratoryjnej. Dodatkowo nie umożliwiają one ciągłego monitorowania zmian stężenie hormonu w czasie rzeczywistym. Ograniczenia te przyczyniły się do poszukiwania alternatywnych metod analitycznych, wśród których szczególne znaczenie zyskały biosensory. Biosensory stanowią nowoczesne urządzenia analityczne umożliwiające szybkie i selektywne wykrywanie biomarkerów w próbkach biologicznych. Biosensory typu wearable mogą być noszone bezpośrednio na ciele użytkownika i umożliwiają nieinwazyjne monitorowanie biomarkerów. W kontekście oznaczania kortyzolu korzystną matrycą analityczną jest pot, który może być pobierany w sposób ciągły bez ingerencji w tkanki organizmu. Istotnym kierunkiem rozwoju biosensorów jest zastosowanie molekularnie imprintowanych polimerów, które pełnią funkcję syntetycznych receptorów zdolnych do selektywnego rozpoznawanie cząsteczek analitu. Materiały te powstają w procesie imprintingu molekularnego, w którym w strukturze polimeru tworzone są wnęki dopasowane do cząsteczki

wzorcowej, w tym przypadku kortyzolu. W porównaniu z biologicznymi elementami rozpoznającymi takimi jak przeciwciała czy enzymy, MIP charakteryzują się większą stabilnością chemiczną i termiczną, odpornością na zmiany pH oraz niższymi kosztami produkcji. Mechanizm detekcji kortyzolu w biosensorach MIP opiera się na zmianach właściwości fizykochemicznych warstwy polimerowej po związaniu cząsteczki hormonu w miejscach rozpoznawczych. Zmiany te mogą być rejestrowane za pomocą różnych technik elektrochemicznych. Zastosowanie nanomateriałów takich jak grafen, nanorurki węglowe czy nanocząsteczki metali szlachetnych pozwala zwiększyć czułość i selektywność biosensorów. Rozwój biosensorów opartych na MIP otwiera nowe możliwości w zakresie diagnostyki medycznej i monitorowania zdrowia. Znajdują one zastosowanie w ocenie reakcji organizmu na stres, monitorowaniu zaburzeń osi HPA czy w medycynie spersonalizowanej. Integracja biosensorów z technologiami bezprzewodowej transmisji danych oraz zaawansowanymi metodami analizy danych stwarza perspektywy opracowania systemów umożliwiających długoterminowe monitorowanie stanu fizjologicznego organizmu. Pomimo znacznego postępu technologicznego biosensory nadal wymagają dalszych badań, szczególnie w zakresie zwiększenia stabilności warstw polimerowych, poprawy selektywności w złożonych matrycach biologicznych oraz optymalizacji konstrukcji sensorów przeznaczonych do długotrwałego użytkowania. Jednak rozwój nanotechnologii, materiałów funkcjonalnych i mikroelektroniki wskazuje na potencjał użycia biosensorów w nowoczesnej diagnostyce biomedycznej i monitorowaniu zdrowia w czasie rzeczywistym.

Referencje

- [1] Tang P, He F. A Wearable Electrochemical Sensor Based on a Molecularly Imprinted Polymer Integrated with a Copper Benzene-1,3,5-Tricarboxylate Metal-Organic Framework for the On-Body Monitoring of Cortisol in Sweat. *Polymers*. 2024;16(16):2289. doi:10.3390/polym16162289
- [2] Song Z, Yin M, Rui B, et al. A novel molecularly imprinted polymer sensor for sweat cortisol with embedded probe based on the co-deposition of Prussian Blue and Polypyrrole. *Sensors and Actuators Reports*. 2024;8:100217. doi:10.1016/j.snr.2024.100217
- [3] Mugo SM, Lu W, Robertson S. A Wearable, Textile-Based Polyacrylate Imprinted Electrochemical Sensor for Cortisol Detection in Sweat. *Biosensors*. 2022;12(10):854. doi:10.3390/bios12100854

- [4] Mohd Azmi NAS, Juliana N, Mohd Fahmi Teng NI, Azmani S, Das S, Effendy N. Consequences of Circadian Disruption in Shift Workers on Chrononutrition and their Psychosocial Well-Being. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(6):2043. doi:10.3390/ijerph17062043
- [5] Jones IC. *The Adrenal Cortex*. Cambridge University Press; 2015.
- [6] Ranjit N, Young EA, Raghunathan TE, Kaplan GA. Modeling cortisol rhythms in a population-based study. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(7):615-624. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.02.003
- [7] Huang Y, Xu C, He M, Huang W, Wu K. Saliva cortisol, melatonin levels and circadian rhythm alterations in Chinese primary school children with dyslexia. *Medicine*. 2020;99(6):e19098. doi:10.1097/MD.00000000000019098
- [8] Mohd Azmi NAS, Juliana N, Azmani S, et al. Cortisol on Circadian Rhythm and Its Effect on Cardiovascular System. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(2):676. doi:10.3390/ijerph18020676
- [9] Sekar M, Sriramprabha R, Sekhar PK, et al. Review—Towards Wearable Sensor Platforms for the Electrochemical Detection of Cortisol. *J Electrochem Soc*. 2020;167(6):067508. doi:10.1149/1945-7111/ab7e24
- [10] Iqbal T, Elahi A, Wijns W, Shahzad A. Cortisol detection methods for stress monitoring in connected health. *Health Sciences Review*. 2023;6:100079. doi:10.1016/j.hsr.2023.100079
- [11] Miočević O, Cole CR, Laughlin MJ, Buck RL, Slowey PD, Shirtcliff EA. Quantitative Lateral Flow Assays for Salivary Biomarker Assessment: A Review. *Front Public Health*. 2017;5. doi:10.3389/fpubh.2017.00133
- [12] Choi MH. Clinical and Technical Aspects in Free Cortisol Measurement. *Endocrinol Metab*. 2022;37(4):599-607. doi:10.3803/EnM.2022.1549
- [13] Zhou Y, He L, Zhang M, et al. An aptamer-responsive microneedle patch sensor platform combining with hybridization chain reaction amplification for detection of steroid hormone cortisol in skin interstitial fluid. *Biosensors and Bioelectronics*. 2025;269:116935. doi:10.1016/j.bios.2024.116935
- [14] Shriyan P, Sudhir P, Schayck OCP van, Babu GR. Association of high cortisol levels in pregnancy and altered fetal growth. Results from the MAASTHI, a prospective cohort study, Bengaluru. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia*. 2023;14. doi:10.1016/j.lansea.2023.100196
- [15] Subramaniam A, LoPilato A, Walker EF. Psychotropic medication effects on cortisol: Implications for research and mechanisms of drug action. *Schizophrenia Research*. 2019;213:6-14. doi:10.1016/j.schres.2019.06.023
- [16] Beck KR, Thompson GR, Odermatt A. Drug-induced endocrine blood pressure elevation. *Pharmacological Research*. 2020;154:104311. doi:10.1016/j.phrs.2019.104311

- [17] Kusov PA, Kotelevtsev YV, Drachev VP. Cortisol Monitoring Devices toward Implementation for Clinically Relevant Biosensing In Vivo. *Molecules*. 2023;28(5):2353. doi:10.3390/molecules28052353
- [18] Song Z, Yin M, Rui B, et al. A novel molecularly imprinted polymer sensor for sweat cortisol with embedded probe based on the co-deposition of Prussian Blue and Polypyrrole. *Sensors and Actuators Reports*. 2024;8:100217. doi:10.1016/j.snr.2024.100217
- [19] A Wearable Electrochemical Sensor Based on a Molecularly Imprinted Polymer Integrated with a Copper Benzene-1,3,5-Tricarboxylate Metal-Organic Framework for the On-Body Monitoring of Cortisol in Sweat. Accessed March 9, 2026. <https://www.mdpi.com/2073-4360/16/16/2289>
- [20] Kang X, Luo A, Khan N, et al. Non-invasive wearable electrochemical biosensors for personalized applications in health management. *Sensors International*. 2026;7:100381. doi:10.1016/j.sintl.2026.100381
- [21] Rind S, Zhang N, Khan WU, Zhang Q. Sweat-based wearable biosensors: A new era of continuous, noninvasive health monitoring and diagnostics. *Wearable Electronics*. 2025;2:323-343. doi:10.1016/j.wees.2025.08.002
- [22] Liu Y, Su X, Fan P, Liu X, Pan Y, Ping J. Computationally-assisted wearable system for continuous cortisol monitoring. *Science Bulletin*. 2025;70(12):2004-2013. doi:10.1016/j.scib.2025.03.060
- [23] Garg M, Guo H, Maclam E, et al. Molecularly Imprinted Wearable Sensor with Paper Microfluidics for Real-Time Sweat Biomarker Analysis. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2024;16(35):46113-46122. doi:10.1021/acsami.4c10033
- [24] Electrochemical sensing of macromolecules based on molecularly imprinted polymers: challenges, successful strategies, and opportunities | Analytical and Bioanalytical Chemistry | Springer Nature Link. Accessed March 8, 2026.
- [25] Abdel-Hamied M, Rajpal S, Mishra P, Kranz C, Mizaikoff B. Molecularly imprinted polymers for biomarker detection: Advances in design, modeling, and sensing strategies. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2026;194:118487. doi:10.1016/j.trac.2025.118487
- [26] Kadhém AJ, Gentile GJ, Fidalgo de Cortalezzi MM. Molecularly Imprinted Polymers (MIPs) in Sensors for Environmental and Biomedical Applications: A Review. *Molecules*. 2021;26(20):6233. doi:10.3390/molecules26206233
- [27] L. Mustafa Y, Keirouz A, S. Leese H. Molecularly imprinted polymers in diagnostics: accessing analytes in biofluids. *Journal of Materials Chemistry B*. 2022;10(37):7418-7449. doi:10.1039/D2TB00703G
- [28] El-Schich Z, Zhang Y, Feith M, et al. Molecularly Imprinted Polymers in Biological Applications. *BioTechniques*. 2020;69(6):407-420. doi:10.2144/btn-2020-0091
- [29] Chen Y, He Z, Wu Y, et al. A Wearable Molecularly Imprinted Electrochemical Sensor for Cortisol Stable Monitoring in Sweat. *Biosensors*. 2025;15(3):194. doi:10.3390/bios15030194

- [30] Nampeng J, Vongmanee N, Pintavirooj C, Chiu WT, Visitsattapongse S. Electrochemical Biosensors by Means of Molecularly Imprinted Polymers (MIPs) Cortisol Recognition. *Polymers*. 2025;17(4):545. doi:10.3390/polym17040545
- [31] Yulianti ES, Rahman SF, Whulanza Y. Molecularly Imprinted Polymer-Based Sensor for Electrochemical Detection of Cortisol. *Biosensors*. 2022;12(12):1090. doi:10.3390/bios12121090
- [32] Iqbal T, Elahi A, Wijns W, Shahzad A. Cortisol detection methods for stress monitoring in connected health. *Health Sciences Review*. 2023;6:100079. doi:10.1016/j.hsr.2023.100079
- [33] Nanostructured wearable electrochemical and biosensor towards healthcare management: a review. *RSC Advances*. 2023;13(33):22973-22997. doi:10.1039/d3ra03440b
- [34] Sullivan MV, Klein M, Mohan JM, Shen AQ. Highly sensitive, real-time cortisol sensing with molecularly imprinted polymer nanoparticles on graphene electrodes in a microfluidic biosensor. *Talanta*. 2026;299:129141. doi:10.1016/j.talanta.2025.129141
- [35] Isa A, Cetinkaya A, Ozkan SA. Recent developments and innovations in nanomaterials-supported biosensors for health monitoring. *Biosensors and Bioelectronics: X*. 2026;29:100761. doi:10.1016/j.biosx.2026.100761
- [36] Wang C, Wang Z, Wei W, et al. High-precision flexible sweat self-collection sensor for mental stress evaluation. *npj Flex Electron*. 2024;8(1):47. doi:10.1038/s41528-024-00333-z
- [37] Wang L, Hu Y, Jiang N, Yetisen AK. Biosensors for psychiatric biomarkers in mental health monitoring. *Biosensors and Bioelectronics*. 2024;256:116242. doi:10.1016/j.bios.2024.116242

ZASTOSOWANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W PATOLOGII: PRZEGLĄD AKTUALNEJ LITERATURY

**Maja Dreger^{1,2}, Krzysztof Żerdziński¹, Daria Gliwa¹,
Anna Łajczak¹, Przemysław Nowakowski¹**

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

2. SKN Analiz Komputerowych i Sztucznej Inteligencji przy Katedrze Radiologii
i Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Sztuczna inteligencja (AI) znajduje coraz to nowsze zastosowania we wspieraniu decyzji klinicznych lekarzy. Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie wybranych zastosowań AI w dziedzinie patologii. Tekst przybliży niektóre elementy tzw. patologii cyfrowej oraz zestawia jej cechy z klasyczną mikroskopią analogową, kładąc szczególny nacisk na technologię skanowania całych preparatów (WSI). Na podstawie analizy wybranych prac badawczych w rozdziale omówiono niektóre zastosowania algorytmów uczenia maszynowego (ML) i głębokiego (DL) w diagnostyce onkologicznej raka prostaty oraz raka piersi, a także poruszono temat automatyzacji analizy badań obrazowych (takich jak tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny) w kontekście procedur post mortem. Temat AI analizowany jest głównie jako “druga opinia” lekarza prowadzącego badania – czego przykładami są kwestie użyteczności AI w ocenie stopnia zaawansowania raka prostaty według skali Gleasona oraz w zliczaniu komórek cechujących się aktywnością mitotyczną, co wykorzystywane jest do obliczania indeksu Ki-67, stosowanego w ocenie poziomu agresywności guza. Przedstawiono także zastosowanie nowoczesnych algorytmów w ocenie limfocytów naciekających

guz (TILs) - jednego z kluczowych parametrów decydujących o rokowaniach pacjenta oraz sposobie leczenia. W pracy odniesiono się między innymi do dużego badania porównawczego PANDA (Prostate Cancer Diagnosis and Grading Challenge), które kompleksowo oceniało skuteczność tradycyjnej pracy lekarzy oraz nowoczesnych algorytmów w klasyfikowaniu gradingu nowotworów. Niniejszy przegląd literatury jasno wskazuje na ogromny potencjał sztucznej inteligencji w odciążaniu pracy lekarzy patologów, jednak podkreśla, że zastosowanie tego typu narzędzi najprawdopodobniej zawsze będzie miało charakter hybrydowy, będąc jedynie istotnym punktem odniesienia przy podejmowaniu ostatecznych decyzji medycznych. Obecnie algorytmy sztucznej inteligencji, pomimo coraz wyższej skuteczności, mierzą się z szeregiem problemów wynikających między innymi z niedoskonałości danych, na których są szkolone. AI może stać się jednym z filarów nowoczesnej medycyny, ograniczając błędy wynikające z subiektywności oceny diagnostycznej, jednak nigdy w pełni nie zastąpi holistycznej, ludzkiej oceny stanu klinicznego pacjenta ani nie wyeliminuje całkowicie konieczności przeprowadzania klasycznych autopsji.

Słowa kluczowe: sztuczna inteligencja, patologia, diagnostyka onkologiczna, wirtopsja

Abstract: Artificial intelligence (AI) is finding an increasing number of applications in clinical decision support for physicians. The aim of this chapter is to present selected applications of AI in the field of pathology. It introduces elements of so-called digital pathology and compares its features with traditional analog microscopy, placing particular emphasis on Whole Slide Imaging (WSI) technology. Based on an analysis of selected research papers, the chapter discusses applications of machine learning (ML) and deep learning (DL) algorithms in the oncological diagnostics of prostate and breast cancer and addresses the automation of medical imaging analysis (such as computed tomography or magnetic resonance imaging) in the context of post-mortem procedures. The subject of AI was primarily considered as a “second opinion” for the examining physician—addressing the utility of AI in grading prostate cancer according to the Gleason scale and in counting cells characterized by mitotic activity, which is used to calculate the Ki-67 index for assessing tumor aggressiveness. Furthermore, the application of modern algorithms in the assessment of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs)—one of the key parameters determining patient prognosis and treatment strategy—is presented. The work refers, among others, to the large-scale comparative study PANDA (Prostate Cancer Diagnosis and Grading Challenge), which comprehensively evaluated the effectiveness of traditional pathology workflows versus modern algorithms in tumor grading. This literature review clearly indicates the enormous potential of artificial intelligence in reducing the workload of pathologists; however, it emphasizes that the implementation of such tools will likely remain hybrid in nature, serving as a vital reference point in making final medical decisions. Currently, AI algorithms, despite their increasing effectiveness, face several challenges resulting from, among other things, the imperfections of the data on which they are trained. AI may become one of the pillars of modern medicine by limiting errors arising from the subjectivity of diagnostic assessment, yet it will never fully replace a holistic human evaluation of a patient’s clinical condition, nor will it entirely eliminate the necessity of performing traditional autopsies.

Keywords: artificial intelligence, pathology, oncological diagnostics, vortopsy

1. Wprowadzenie

Sztuczna inteligencja (ang. *artificial intelligence*, AI) jest dynamicznie rozwijającą się dziedziną, znajdującą coraz to bardziej zaawansowane zastosowania w rozwoju nowoczesnej medycyny. Nie jest ona już jedynie domeną nauk informatycznych, lecz staje się integralnym elementem systemów wspierania decyzji klinicznych, pozwalając na przetwarzanie ogromnych zbiorów danych, których analiza przez człowieka byłaby niemożliwa w tak krótkim czasie [1]. Gwałtowny przyrost mocy obliczeniowej jednostek GPU oraz dostępność ogromnych zbiorów danych medycznych stanowią doskonałe podstawy do rozwoju wydajnych algorytmów, wspierających pracę lekarzy między innymi w diagnostyce onkologicznej [2].

Fundamentem nowoczesnych systemów AI są mechanizmy uczenia maszynowego (ang. *machine learning*, ML), pozwalające na formułowanie wniosków i prognoz poprzez proces aktywnej analizy danych wsadowych. W ramach tej dziedziny szczególną rolę przypisuje się sieciom głębokiego uczenia (ang. *deep learning*, DL), które imitują biologiczną strukturę mózgu dzięki zastosowaniu kaskadowych warstw przetwarzania informacji, łączących punkt wejścia danych z finalnym wynikiem analizy [3,4]. W odróżnieniu od klasycznych algorytmów programistycznych, systemy ML posiadają unikalną zdolność do samoopptymalizacji – w dużym uproszczeniu, im więcej danych (np. obrazów histopatologicznych czy wyników sekcji) system przetworzy, tym wyższa staje się jego precyzja diagnostyczna [5].

Oczywiście mechanizm ten jest bardziej złożony, ale w szczególności należy pamiętać o ograniczeniach wynikających z jakości danych, na których dany model był szkolony. Zjawisko „przeuczenia” modelu (ang. *overfitting*) jest realnym problemem, który wymaga od badaczy zastosowania środków ostrożności w zarówno trenowaniu, jak i interpretowaniu wyników sztucznej inteligencji [6].

W dziedzinie patologii istnieje wiele pomysłów oraz już wprowadzonych rozwiązań umożliwiających pewną automatyzację pracy lekarzy, co może przekładać się na zwiększenie powtarzalności wyników oraz ograniczenie błędów ludzkich. Wprowadzenie systemów skanowania całych preparatów (ang. *Whole Slide Imaging*, WSI) pozwoliło na przejście od analogowego mikroskopu do tzw. patologii cyfrowej. W tym kontekście AI pełni rolę „drugiej opinii”, redukując zjawisko zmienności międzyobserwacyjnej (ang. *inter-observer variability*) i pozwalając na obiektywizację kryteriów diagnostycznych, które dotychczas były obciążone pewnym stopniem subiektywizmu [7]. Szczególne pole do optymalizacji procedur badawczych upatruje się w mikroskopowej ocenie morfologii tkanek i struktur komórkowych. AI obecnie zyskuje na znaczeniu w histopatologicznym diagnozowaniu nowotworów,

umożliwiając lepszą i bardziej precyzyjną ocenę rokowań pacjentów [8]. Ciekawym zagadnieniem wydaje się być również rola nowoczesnych algorytmów w badaniach post mortem. Niniejszy rozdział koncentruje się na przedstawieniu wybranych zastosowań sztucznej inteligencji w specjalistycznej pracy lekarzy patologów.

2. Patologia cyfrowa i technologia skanowania całych preparatów (WSI)

Przejsie od tradycyjnej mikroskopii optycznej do patologii cyfrowej stanowi kamień milowy w rozwoju współczesnej diagnostyki tkankowej. Kluczowym elementem tej transformacji jest technologia skanowania całych preparatów, która umożliwia konwersję preparatu histologicznego umieszczonego na szklanym nośniku w wysokorozdzielczy obraz cyfrowy. W przeciwieństwie do tradycyjnej fotografii mikroskopowej, która pozwalała jedynie na rejestrację wybranych pól widzenia, nowoczesne systemy WSI skanują całą powierzchnię preparatu, tworząc jego kompletny, wirtualny odpowiednik o ogromnej szczegółowości, co pozwala na płynną nawigację po obrazie w sposób zbliżony do pracy z fizycznym mikroskopem [9]. Technologia WSI stwarza również warunki do łatwiejszej współpracy z innymi specjalistami, dzięki możliwości wygodnego dzielenia się utworzonymi obrazami [10]. Wybrane cechy mikroskopii klasycznej oraz patologii cyfrowej zestawiono ze sobą w Tabeli 1.

Tabela 1. Porównanie wybranych cech mikroskopii tradycyjnej z patologią cyfrową [11]

Cecha/aspekt pracy	Mikroskopia tradycyjna	Patologia cyfrowa wspierana przez AI
Nośnik danych	Fizyczne szkiełko podstawowe z preparatem tkankowym.	Cyfrowy obraz całego szkiełka (WSI) o wysokiej rozdzielczości.
Sposób analizy	Subiektywna ocena wzrokowa lekarza.	Obiektywna analiza algorytmiczna wspierająca ocenę lekarza.
Analiza ilościowa	Szacunkowa.	Precyzyjna (automatyczne liczenie każdej komórki w czasie rzeczywistym).
Czas trwania analizy	Zależny od doświadczenia i stopnia zmęczenia diagnosty.	Błyskawiczna obróbka wstępna i szybka detekcja obszarów podejrzanych.

2.1 Sztuczna inteligencja w diagnostyce raka prostaty

Rak prostaty jest jednym z najczęściej występujących u mężczyzn nowotworów. Wiele badań potwierdziło wysoką skuteczność AI w ocenie stopnia zaawansowania

raka prostaty według skali Gleasona, która pozostaje najważniejszym czynnikiem prognostycznym determinującym strategię leczenia [12,13]. Tradycyjna ocena w skali Gleasona jest jednak procesem wysoce subiektywnym i charakteryzuje się znaczną zmiennością międzyobserwacyjną, szczególnie w rozróżnianiu wzorców 3 i 4, co ma kluczowe znaczenie dla decyzji o wdrożeniu aktywnego nadzoru lub radykalnego leczenia chirurgicznego. W dużym badaniu PANDA (Prostate Cancer Diagnosis and Grading Challenge) z 2022 roku porównano skuteczność lekarzy oraz algorytmów AI - wykazano między innymi, że AI nie rozpoznała 1% nowotworów, podczas gdy patolodzy pominęli 1,8% zmian [14]. Dowodzi to, że sztuczna inteligencja nie tylko dorównuje medykom skuteczności, ale także w niektórych aspektach może być skuteczniejsza. Badania wskazują, że mimo iż współczesne algorytmy wspomagające diagnostykę raka prostaty wymagają dalszego doskonalenia (szczególnie w zakresie miniaturyzacji systemów czy synergii pomiarów radiologicznych i histopatologicznych), to obrany kierunek jest niezwykle obiecujący i w przyszłości najprawdopodobniej znacząco odciążą kadry medyczne [15].

2.2. Wsparcie AI w patomorfologicznej ocenie raka piersi

W codziennej praktyce lekarzy patologów diagnostyka raka gruczołu piersiowego wiąże się z koniecznością wykonania szeregu żmudnych analiz ilościowych, które są kluczowe dla ustalenia stopnia złośliwości histologicznej (ang. *grading*). Algorytmy głębokiego uczenia znajdują tu zastosowanie przede wszystkim w automatyzacji zliczania komórek w trakcie podziału mitotycznego, co w tradycyjnej mikroskopii jest procesem czasochłonnym i obciążonym ryzykiem wynikającym z subiektywnej oceny lekarza [16]. Systemy AI potrafią między innymi precyzyjnie zidentyfikować „gorące punkty” (ang. *hotspots*) o największej aktywności mitotycznej, co pozwala lekarzowi na szybką i powtarzalną ocenę wskaźnika Ki-67, który jest kluczowym parametrem oceny proliferacji nowotworu [17].

Sztuczna inteligencja znajduje także zastosowanie w ocenie limfocytów naciekających guz (ang. *tumor-infiltrating lymphocytes*, TILs), gdzie również pomaga ograniczyć subiektywizm ludzkiego oka. Algorytmy mapują zagęszczenia TILs, co ułatwia przewidywanie rokowań pacjentek między innymi w kontekście zastosowania chemioterapii przedoperacyjnej. Nowoczesne narzędzia cyfrowe analizują także rozmieszczenie limfocytów na styku guza i zdrowej tkanki, dostarczając istotnych danych prognostycznych, które często przewyższają dokładnością standardowe metody patomorfologiczne [16,18].

3. Wykorzystanie sztucznej inteligencji w procedurach pośmiertnych

Współczesna medycyna sądowa stoi u progu fundamentalnej transformacji, w której obrazowanie pośmiertne oraz automatyzacja analizy śladów stają się standardem w weryfikacji przyczyn zgonu [19]. Tradycyjna metoda sekcyjna, choć nadal kluczowa, jest coraz częściej wspierana przez algorytmy sztucznej inteligencji. Pozwala to na przejście od wyłącznie opisowej analizy zmian pośmiertnych do ich zautomatyzowanej weryfikacji, co stanowi nowy fundament jakości w procesie ustalania mechanizmu śmierci i rekonstrukcji zdarzeń [20].

3.1. Automatyzacja analizy obrazowej

Wdrożenie algorytmów głębokiego uczenia w wirtualnej sekcji zwłok pozwala na automatyczną segmentację tkanek i identyfikację zmian urazowych [21]. Systemy AI, łącząc techniki obrazowania radiologicznego (takie jak tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny), są w stanie między innymi wykrywać złamania kości, ich odłamki oraz oszacowywać uszkodzenia tkanek miękkich powstałe w wyniku śmiertelnych urazów [22]. Wykorzystanie trójwymiarowych odwzorowań całego ciała pozwala na nieinwazyjną wizualizację struktur wewnętrznych, co umożliwia dokonywanie precyzyjnych pomiarów oraz dokumentowanie obrażeń bez konieczności naruszania ciągłości powłok. Metoda ta znajduje szerokie zastosowanie nie tylko w lokalizowaniu metalicznych ciał obcych i klasyfikacji skomplikowanych złamań, ale również pomaga w wykrywaniu zatorów gazowych czy planowaniu samej sekcji, stanowiąc istotne wsparcie diagnostyczne [23,24]. Co ciekawe, badanie z 2025 roku sprawdziło również użyteczność modelu typu Large Language Models (LLMs) w ocenie ran postrzałowych, jednak wyniki wskazały, że narzędzie to (ChatGPT-4) okazało się być obarczone istotnym ryzykiem błędu w postaci nadmiernej pewności siebie oraz tak zwanych halucynacji [25]. Pomimo ograniczeń modeli ogólnego przeznaczenia, specjalistyczne systemy analizy obrazowej stają się kluczowym narzędziem nowoczesnej patologii, znacząco podnosząc precyzję i powtarzalność badań pośmiertnych.

4. Podsumowanie

Podsumowując powyższy rozdział, można stwierdzić, że integracja sztucznej inteligencji z obszarem patologii stanowi obecnie proces nieunikniony, determinowany przez gwałtowny przyrost danych medycznych oraz mocy obliczeniowej. Kluczowym

wnioskiem wynikającym z niniejszego przeglądu jest fakt, że technologia Whole Slide Imaging (WSI) zmieniła fundamentalnie charakter pracy diagnostycznej – preparat tkankowy przestał być wyłącznie obiektem optycznym, a stał się cyfrowym zbiorem danych. Transformacja ta umożliwiła implementację algorytmów głębokiego uczenia, które pozwalają na przetwarzanie informacji w skali i tempie niemożliwym do osiągnięcia przez człowieka.

Analizując zastosowania nowoczesnych algorytmów w diagnostyce nowotworów prostaty i piersi, należy podkreślić, że AI pełni w niej przede wszystkim funkcję narzędzia standaryzującego. Głównym problemem współczesnej patologii pozostaje zmienność międzyobserwacyjna, która wynika z subiektywizmu oceny lekarzy między innymi w klasyfikacji stopnia złośliwości nowotworów czy przy zliczaniu komórek proliferujących, stanowiących podstawę do obliczania indeksów takich jak Ki-67. Wyniki przełomowego badania PANDA wskazują, że współczesne algorytmy potrafią nie tylko dorównać lekarzom skuteczności, ale wręcz ją przewyższać, redukując odsetek nierozpoznanych nowotworów. Można zatem wysunąć ostrożny wniosek, że w najbliższych latach AI stanie się standardem tzw. „drugiej opinii”, pełniąc rolę filtra wychytującego błędy wynikające z rutyny lub zmęczenia diagnosty.

Sztuczna inteligencja stanowi również bardzo wartościowe narzędzie diagnostyczne w obszarze procedur pośmiertnych. Automatyzacja analizy obrazowej wykonywana przez specjalistyczne algorytmy pozwala na istotną obiektywizację potwierdzania hipotetycznych przyczyn zgonu, znacząco wspierając pracę lekarzy. Jednak przytoczone badanie, w którym sprawdzono użyteczność modelu typu LLMs do oceny ran postrzałowych, wskazuje na konieczność postawienia wyraźnej granicy zaufania wobec technologii, szczególnie w przypadku ogólnych systemów AI. Ryzyko halucynacji oraz nadmierna pewność siebie takich modeli wymusza odnoszenie się do nich z dużą dozą ostrożności.

Formułując końcową konkluzję, należy jeszcze raz zwrócić uwagę na ograniczenia omawianych technologii, takie jak między innymi ryzyko wystąpienia overfittingu oraz krytyczna zależność wiarygodności wyników sztucznej inteligencji od jakości danych treningowych, na których była ona szkolona. Najbliższa przyszłość patologii najprawdopodobniej nie leży w autonomicznych systemach decyzyjnych, lecz w modelu hybrydowym, w którym AI przejmuje głównie żmudne analizy ilościowe, takie jak mapowanie TILs czy zliczanie komórek proliferujących, pozostawiając lekarzowi pełną autonomię w podejmowaniu ostatecznych decyzji diagnostycznych. Mimo to, sztuczna inteligencja pozostaje niezwykle obiecującą dziedzina, której rozwój daje realistyczną nadzieję na znaczące poprawienie i ustandaryzowanie poziomu współczesnej medycyny.

Referencje

- [1] Xu Z, Biswas B, Li L, Amzal B. AI/ML in Precision Medicine: A Look Beyond the Hype. *Ther Innov Regul Sci*. 2023;57(5):957-962. doi:10.1007/s43441-023-00541-1
- [2] Montazer F, Mehdikhani B, Noroozi N, et al. GPU-Accelerated Artificial Intelligence Applications in Cancer Diagnosis, Imaging, and Treatment Planning. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2025;26(8):2725-2739. Published 2025 Aug 1. doi:10.31557/APJCP.2025.26.8.2725
- [3] Tran KA, Kondrashova O, Bradley A, Williams ED, Pearson JV, Waddell N. Deep learning in cancer diagnosis, prognosis and treatment selection. *Genome Med*. 2021;13(1):152. Published 2021 Sep 27. doi:10.1186/s13073-021-00968-x
- [4] Shafi S, Parwani AV. Artificial intelligence in diagnostic pathology. *Diagn Pathol*. 2023;18(1):109. Published 2023 Oct 3. doi:10.1186/s13000-023-01375-z
- [5] Esteva A, Robicquet A, Ramsundar B, et al. A guide to deep learning in healthcare. *Nat Med*. 2019;25(1):24-29. doi:10.1038/s41591-018-0316-z
- [6] Mutasa S, Sun S, Ha R. Understanding artificial intelligence based radiology studies: What is overfitting?. *Clin Imaging*. 2020;65:96-99. doi:10.1016/j.clinimag.2020.04.025
- [7] Zhang XM, Gao TH, Cai QY, et al. Artificial intelligence in digital pathology diagnosis and analysis: technologies, challenges, and future prospects. *Mil Med Res*. 2026;12(1):93. Published 2026 Jan 4. doi:10.1186/s40779-025-00680-6
- [8] Rajpurkar P, Chen E, Banerjee O, Topol EJ. AI in health and medicine. *Nat Med*. 2022;28(1):31-38. doi:10.1038/s41591-021-01614-0
- [9] Kumar N, Gupta R, Gupta S. Whole Slide Imaging (WSI) in Pathology: Current Perspectives and Future Directions. *J Digit Imaging*. 2020;33(4):1034-1040. doi:10.1007/s10278-020-00351-z
- [10] Duenweg SR, Bobholz SA, Lowman AK, et al. Whole slide imaging (WSI) scanner differences influence optical and computed properties of digitized prostate cancer histology. *J Pathol Inform*. 2023;14:100321. Published 2023 Jul 4. doi:10.1016/j.jpi.2023.100321
- [11] Zarella MD, Bowman D, Aeffer F, et al. A Practical Guide to Whole Slide Imaging: A White Paper From the Digital Pathology Association. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(2):222-234. doi:10.5858/arpa.2018-0343-RA
- [12] Schatten H. Brief Overview of Prostate Cancer Statistics, Grading, Diagnosis and Treatment Strategies. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1095:1-14. doi:10.1007/978-3-319-95693-0_1
- [13] Mittmann G, Laiouar-Pedari S, Mehrstens HA, et al. Pathologist-like explainable AI for interpretable Gleason grading in prostate cancer. *Nat Commun*. 2025;16(1):8959. Published 2025 Oct 8. doi:10.1038/s41467-025-64712-4
- [14] Bulten W, Kartasalo K, Chen PC, et al. Artificial intelligence for diagnosis and Gleason

- p>grading of prostate cancer: the PANDA challenge.
- Nat Med.*
- 2022;28(1):154-163. doi:10.1038/s41591-021-01620-2
- [15] Ayyad SM, Shehata M, Shalaby A, et al. Role of AI and Histopathological Images in Detecting Prostate Cancer: A Survey. *Sensors (Basel).* 2021;21(8):2586. Published 2021 Apr 7. doi:10.3390/s21082586
 - [16] Yousif M, van Diest PJ, Laurinavicius A, et al. Artificial intelligence applied to breast pathology. *Virchows Arch.* 2022;480(1):191-209. doi:10.1007/s00428-021-03213-3
 - [17] Li L, Han D, Yu Y, Li J, Liu Y. Artificial intelligence-assisted interpretation of Ki-67 expression and repeatability in breast cancer. *Diagn Pathol.* 2022;17(1):20. Published 2022 Jan 30. doi:10.1186/s13000-022-01196-6
 - [18] Liu Y, Kohlberger T, Norouzi M, et al. Artificial Intelligence-Based Breast Cancer Nodal Metastasis Detection: Insights Into the Black Box for Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(7):859-868. doi:10.5858/arpa.2018-0147-OA
 - [19] Galante N, Cotroneo R, Furci D, Lodetti G, Casali MB. Applications of artificial intelligence in forensic sciences: Current potential benefits, limitations and perspectives. *Int J Legal Med.* 2023;137(2):445-458. doi:10.1007/s00414-022-02928-5
 - [20] Sacco MA, Tarzia P, Tarda L, La Russa R, Cordasco F, Aquila I. The artificial intelligence in autopsy and crime scene analysis. *Clin Ter.* 2024;175(Suppl 2(4)):192-195. doi:10.7417/CT.2024.5114
 - [21] Dobay A, Ford J, Decker S, et al. Potential use of deep learning techniques for postmortem imaging. *Forensic Sci Med Pathol.* 2020;16(4):671-679. doi:10.1007/s12024-020-00307-3
 - [22] Badam RK, Sownetha T, Babu DBG, et al. Virtopsy: Touch-free autopsy. *J Forensic Dent Sci.* 2017;9(1):42. doi:10.4103/jfo.jfds_7_16
 - [23] Joseph TI, Girish KL, Sathyan P, Kiran MS, Vidya S. Virtopsy: An integration of forensic science and imageology. *J Forensic Dent Sci.* 2017;9(3):111-114. doi:10.4103/jfo.jfds_52_16
 - [24] Gascho D. VIRTual autOPSY-applying CT and MRI for modern forensic death investigations. *Front Radiol.* 2025;5:1557636. Published 2025 May 12. doi:10.3389/fradi.2025.1557636
 - [25] Sessa F, Guardo E, Esposito M, et al. From Description to Diagnostics: Assessing AI's Capabilities in Forensic Gunshot Wound Classification. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(16):2094. Published 2025 Aug 20. doi:10.3390/diagnostics15162094

WYKORZYSTANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W DIAGNOSTYCE RAKA PODSTAWNOKOMÓRKOWEGO SKÓRY - AKTUALNE ZASTOSOWANIA, WYZWANIA I PERSPEKTYWY

Martyna Górską, Arkadiusz Jawień, Paulina Gładą, Natalia Grzemska

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

Abstrakt: Rak podstawnocomórkowy skóry (BCC) jest najbardziej rozpowszechnionym nowotworem skóry, którego częstość zachorowań w ostatnich latach systematycznie wzrasta. Wczesne wykrycie zmian nowotworowych ma kluczowe znaczenie dla skuteczności leczenia oraz ograniczenia ryzyka powikłań. Dynamiczny rozwój technologii cyfrowych, w szczególności sztucznej inteligencji (AI), otwiera nowe możliwości w zakresie wspomagania diagnostyki chorób dermatologicznych. Niniejsza praca koncentruje się na aktualnych zastosowaniach, wyzwaniach oraz perspektywach związanych z włączeniem AI do diagnostyki BCC. Szczególną uwagę poświęcono zastosowaniu algorytmów uczenia maszynowego oraz głębokiego uczenia, które coraz częściej są wykorzystywane do analizy obrazów klinicznych i dermatoskopowych, umożliwiając identyfikację zmian nowotworowych, w tym raka podstawnocomórkowego skóry. Przedstawiono potencjalne korzyści wynikające z wykorzystania AI, w tym zwiększenie dokładności diagnostycznej oraz przyspieszenie procesu rozpoznawania. Jednocześnie wskazano istotne wyzwania związane z implementacją tych technologii w praktyce klinicznej, takie jak konieczność walidacji algorytmów w zróżnicowanych populacjach pacjentów. Sztuczna inteligencja stanowi obiecujące narzędzie wspomagające diagnostykę BCC, jednak jej skuteczne wdrożenie w praktyce klinicznej wymaga dalszych badań, standaryzacji metod oraz integracji z istniejącymi procedurami diagnostycznymi.

Słowa kluczowe: rak podstawnocomórkowy skóry, sztuczna inteligencja, diagnostyka, uczenie maszynowe

Abstract: Basal cell carcinoma of the skin (BCC) is the most prevalent form of skin cancer, and its incidence has been steadily increasing in recent years. Early detection of neoplastic lesions is crucial for effective treatment and for reducing the risk of complications. The dynamic development of digital technologies, particularly artificial intelligence (AI), opens new possibilities for supporting the diagnosis of dermatological diseases. This paper focuses on current applications, challenges, and future perspectives related to the integration of AI into the diagnosis of BCC. Particular attention is given to the use of machine learning and deep learning algorithms, which are increasingly employed for the analysis of clinical and dermoscopic images, enabling the identification of neoplastic lesions, including basal cell carcinoma of the skin. The potential benefits of using AI are presented, including increased diagnostic accuracy and acceleration of the diagnostic process. At the same time, significant challenges related to the implementation of these technologies in clinical practice are highlighted, such as the need to validate algorithms across diverse patient populations. Artificial intelligence represents a promising tool for supporting the diagnosis of BCC; however, its effective implementation in clinical practice requires further research, standardization of methods, and integration with existing diagnostic procedures.

Keywords: basal cell carcinoma, artificial intelligence, diagnosis, machine learning

1. Wstęp

Rak podstawnocomórkowy skóry (basal cell carcinoma, BCC) jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym skóry u osób o jasnej karnacji i stanowi około 80% nowotworów skóry innych niż czerniak [1]. Pomimo niskiego potencjału przerzutowego zmiany te mogą prowadzić do miejscowego naciekania oraz znacznego uszkodzenia tkanek, szczególnie w obrębie twarzy i szyi, co podkreśla znaczenie wczesnego rozpoznania oraz właściwego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój metod diagnostycznych opartych na analizie obrazów medycznych. Szczególne znaczenie zyskała sztuczna inteligencja (artificial intelligence, AI), która dzięki zdolności do przetwarzania dużych zbiorów danych oraz identyfikowania złożonych wzorców znajduje coraz szersze zastosowanie w diagnostyce raka podstawnocomórkowego skóry [13]. Narzędzia wykorzystujące AI są rozwijane między innymi w celu wspomagania oceny obrazów klinicznych, dermatoskopowych, histopatologicznych oraz pochodzących z nowoczesnych technik obrazowania skóry.

Istotnym kierunkiem rozwoju pozostaje również integracja AI z zaawansowanymi metodami diagnostycznymi, takimi jak line-field confocal optical coherence tomography (LC-OCT), umożliwiającą nieinwazyjną ocenę struktur skóry w wysokiej rozdzielczości. Dotychczasowe wyniki badań wskazują na potencjalną przydatność

połączenia nowoczesnych technologii obrazowania z algorytmami uczenia maszynowego we wspomaganiu diagnostyki BCC, jednak ich rzeczywista wartość kliniczna wymaga dalszej walidacji w badaniach wieloośrodkowych.

W związku z dynamicznym rozwojem metod sztucznej inteligencji w dermatologii zasadne jest przeanalizowanie ich aktualnego zastosowania w diagnostyce raka podstawnokomórkowego skóry oraz krytyczna ocena potencjalnych korzyści, ograniczeń i perspektyw wdrożenia tych technologii do praktyki klinicznej. Szczególną uwagę poświęcono zastosowaniom AI w dermatoskopii, histopatologii oraz LC-OCT, które reprezentują odmienne źródła danych diagnostycznych i różny poziom gotowości do wykorzystania klinicznego.

2. Metodyka przeglądu piśmiennictwa

Przegląd piśmiennictwa przeprowadzono zgodnie z narracyjnym charakterem pracy. Wyszukiwanie publikacji przeprowadzono w bazach PubMed, Scopus oraz Google Scholar. Do analizy włączano przede wszystkim prace opublikowane w latach 2015–2026. Zastosowano słowa kluczowe obejmujące między innymi: „basal cell carcinoma”, „artificial intelligence”, „machine learning”, „deep learning”, „dermoscopy”, „histopathology”, „LC-OCT” oraz „explainable artificial intelligence”. Do analizy włączano publikacje dotyczące zastosowania sztucznej inteligencji w diagnostyce raka podstawnokomórkowego skóry oraz wybrane prace stanowiące podstawę teoretyczną zagadnień związanych z uczeniem maszynowym, głębokim uczeniem i wyjaśnialną sztuczną inteligencją. Wykluczono publikacje niezwiązane z diagnostyką BCC, doniesienia o charakterze wyłącznie terapeutycznym oraz prace niedostępne w pełnym tekście.

3. Rak podstawnokomórkowy skóry

Rak podstawnokomórkowy skóry wywodzi się z komórek warstwy podstawnej naskórka oraz struktur przydatków skóry. Charakteryzuje się powolnym wzrostem oraz niskim potencjałem przerzutowym, jednak zdolność do miejscowego naciekania może prowadzić do znacznego uszkodzenia tkanek, szczególnie w obrębie głowy i szyi. Jego patogenеза jest wynikiem wzajemnego oddziaływania czynników środowiskowych oraz cech osobniczych pacjenta. Jedną z typowych mutacji występujących w BCC jest mutacja obejmująca specyficzne dla promieniowania UV defekty w genie p53. Mutacja ta jest obecna w około połowie przypadków BCC [1].

Epidemiologia BCC wskazuje na systematyczny wzrost zachorowań na całym świecie, co związane jest głównie z ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe oraz starzeniem się populacji. Głównym czynnikiem środowiskowym BCC jest przewlekła ekspozycja na promienie słoneczne. Ryzyko wystąpienia BCC może zależeć od charakteru tego narażenia. Badanie populacyjne przeprowadzone w Albercie (Kanada) wykazało zwiększone ryzyko wystąpienia BCC związane z rekreacyjną ekspozycją na słońce w dzieciństwie i okresie dojrzewania, co sugeruje, że okresy te mogą mieć kluczowe znaczenie dla kształtowania ryzyka rozwoju raka podstawnokomórkowego w wieku dorosłym. Do istotnych czynników ryzyka należą również jasny fototyp skóry, immunosupresja oraz predyspozycje genetyczne [2,5].

Obraz kliniczny BCC jest zróżnicowany i obejmuje postacie guzkową, powierzchnową oraz naciekającą. Najczęściej występująca forma guzkowa manifestuje się jako perłowy guzek z obecnością teleangiektazji [3]. Podstawą rozpoznania pozostaje badanie kliniczne wspomagane badaniem dermoskopowym, które umożliwia uwidocznienie charakterystycznych struktur naczyniowych i pigmentacyjnych. Metoda ta istotnie zwiększa trafność diagnostyczną, jednak jej skuteczność zależy od doświadczenia lekarza [4].

Ostateczne potwierdzenie rozpoznania uzyskuje się na podstawie badania histopatologicznego materiału pobranego drogą biopsji, które stanowi złoty standard diagnostyczny. Analiza mikroskopowa pozwala również na określenie podtypu nowotworu. Wyróżnia się dwa podtypy histologiczne: podtyp niższego i wyższego ryzyka. Do podtypów niższego ryzyka należą: powierzchnowy, guzkowaty i barwnikowy BCC, natomiast do grupy wysokiego ryzyka zalicza się: mikronodularny, stwardniający i naciekowy BCC. Prawidłowe rozpoznanie podtypu ma znaczenie prognostyczne i terapeutyczne [1].

Pomimo wysokiej skuteczności dostępnych metod diagnostycznych proces rozpoznawania BCC obarczony jest ograniczeniami, takimi jak zmienność oceny klinicznej oraz konieczność stosowania procedur inwazyjnych. Dodatkowo czas oczekiwania na wyniki histopatologii może opóźniać wdrożenie leczenia. W związku z powyższymi ograniczeniami rośnie potrzeba opracowania bardziej precyzyjnych, powtarzalnych oraz mniej inwazyjnych metod diagnostycznych, które pozwolą na wcześniejsze wykrycie zmian nowotworowych oraz ograniczenie zależności od subiektywnej oceny klinicznej.

4. Sztuczna inteligencja

Koncepcja sztucznej inteligencji została po raz pierwszy zaprezentowany w 1950 roku przez Alana Turinga [6]. W 1956 roku John McCarthy wprowadził termin “sztuczna inteligencja”, który opisuje wykorzystanie komputerów do naśladowania inteligencji i krytycznego myślenia porównywalnego z ludzkim [8]. W kolejnych dekadach rozwój AI przebiegał etapowo, natomiast przełom nastąpił wraz z rozwojem metod uczenia maszynowego (ML). Uczenie maszynowe definiuje się jako zdolność systemu do uczenia się na podstawie danych szkoleniowych oraz dostępnej wiedzy w celu formułowania przewidywań dotyczących nowych danych. Uczenie maszynowe wykorzystuje metody statystyczne do budowy modeli matematycznych, których głównym zadaniem jest wyciąganie wniosków na podstawie dostępnych próbek danych [8,9]. Uczenie maszynowe obejmuje różne podejścia, w tym uczenie nadzorowane (supervised learning), nienadzorowane (unsupervised learning) oraz uczenie ze wzmocnieniem (reinforcement learning). W kontekście zastosowań medycznych, szczególnie w analizie obrazów, najczęściej wykorzystywane jest uczenie nadzorowane oparte na danych oznaczonych przez ekspertów [9].

Szczególnym rozwinięciem uczenia maszynowego jest głębokie uczenie (deep learning), które w ostatnich latach odegrało kluczową rolę w rozwoju sztucznej inteligencji, zwłaszcza w analizie danych o dużej złożoności, takich jak obrazy medyczne. W odróżnieniu od klasycznych metod wymagających ręcznego definiowania cech podejście to opiera się na automatycznym wydobywaniu istotnych informacji bezpośrednio z danych wejściowych.

Uczenie reprezentacji (representation learning) obejmuje zbiór metod umożliwiających przetwarzanie surowych danych w taki sposób, aby system mógł samodzielnie identyfikować cechy istotne dla wykrywania lub klasyfikacji. Podejście to eliminuje konieczność ręcznego definiowania cech i pozwala modelowi na automatyczne wydobywanie informacji z danych. Uczenie głębokie stanowi rozwinięcie tej koncepcji i opiera się na wykorzystaniu wielowarstwowych struktur, w których kolejne poziomy przekształcają dane wejściowe w coraz bardziej abstrakcyjne reprezentacje. Proces ten zachodzi poprzez sekwencyjne zastosowanie prostych, nieliniowych modułów, które stopniowo zwiększają poziom złożoności analizowanych danych [10].

Ważną rolę w analizie danych obrazowych odgrywają konwolucyjne sieci neuronowe (CNN), które zostały zaprojektowane do przetwarzania informacji wizualnych. Dzięki zdolności do automatycznego wykrywania wzorców i struktur przestrzennych znajdują one szerokie zastosowanie w analizie obrazów medycznych [11].

Zastosowanie opisanych metod sztucznej inteligencji w analizie obrazów medycznych stworzyło podstawy do ich wykorzystania w diagnostyce chorób skóry, w tym nowotworów skóry, takich jak rak podstawnocomórkowy skóry.

5. Nowoczesne zastosowania AI w diagnostyce BCC

5.1. AI w dermatoskopii

Dermatoskopia jest jedną z najczęściej stosowanych metod diagnostycznych w rozpoznawaniu BCC. Jest to nieinwazyjna technika obrazowania, która poprawia widoczność podpowierzchniowych struktur zmian skórnych poprzez powiększenie i oświetlenie [12]. Dermatoskopia umożliwia rozpoznanie najczęściej występujących cech BCC, takich jak naczynia krwionośne, zwłaszcza naczynia drzewiaste oraz krótkie, drobne teleangiektazje. Pigmentowe struktury występują zazwyczaj tylko w zmianach barwnikowych. Struktury te mogą być łatwiejsze do zidentyfikowania niż inne cechy BCC, co może wyjaśniać, dlaczego dermatoskopia ma wyższą dokładność diagnostyczną w przypadku barwnikowego BCC w porównaniu z BCC niebarwnikowym [13].

Rosnąca dostępność cyfrowych obrazów dermatoskopowych stworzyła warunki do wdrażania narzędzi opartych na AI. Algorytmy uczenia maszynowego, a szczególnie modele głębokiego uczenia, są trenowane na dużych zbiorach obrazów oznaczonych przez ekspertów, dzięki czemu mogą automatycznie rozpoznawać wzorce odpowiadające określonym jednostkom chorobowym [14].

Szerokie zastosowanie w analizie obrazów dermatoskopowych znajdują konwulucyjne sieci neuronowe (CNN), które wykazują wysoką skuteczność w klasyfikacji zmian skórnych. Modele te analizują obraz wieloetapowo, identyfikując zarówno proste cechy wizualne, jak i bardziej złożone zależności przestrzenne, co wspomaga różnicowanie zmian łagodnych od złośliwych [10].

W praktyce klinicznej systemy oparte na sztucznej inteligencji mogą wspierać wykrywanie raka podstawnocomórkowego skóry oraz różnicowanie BCC z innymi zmianami nowotworowymi i nienowotworowymi na podstawie obrazów dermatoskopowych. Szczególne znaczenie może to mieć w przypadku zmian o niejednoznacznym obrazie klinicznym oraz w warunkach ograniczonego dostępu do specjalistycznej diagnostyki [14].

Zastosowanie sztucznej inteligencji w dermatoskopii koncentruje się przede wszystkim na analizie cech morfologicznych widocznych w obrębie powierzchniowych warstw zmiany skórnej i zmiany nowotworowej [11]. Rozwój nowoczesnych

metod diagnostycznych obejmuje jednak również technologie umożliwiające ocenę głębiej położonych struktur tkankowych oraz analizę materiału mikroskopowego, co znajduje odzwierciedlenie w rosnącym znaczeniu AI w histopatologii i zaawansowanych technikach obrazowania skóry.

5.2. AI w LC-OCT

LC-OCT jest nieinwazyjną metodą obrazowania skóry, która integruje zasady odbiciowej mikroskopii konfokalnej i optycznej tomografii koherentnej. Technika ta umożliwia wizualizację struktur skóry w czasie rzeczywistym z wysoką rozdzielczością, osiągając rozdzielczość przestrzenną około 1 μm oraz głębokość penetracji sięgającą 500 μm , co pozwala na szczegółową ocenę zarówno naskórka, jak i skóry właściwej (rycina 1.) [15]. Mapowanie *in vivo* za pomocą LC-OCT umożliwia skanowanie całej zmiany oraz identyfikację poszczególnych składników guzów mieszanych, co stanowi przewagę nad standardową biopsją wycinkową [16].

Ze względu na swoje właściwości LC-OCT stało się cennym narzędziem w dermatologii, szczególnie w wykrywaniu i charakteryzowaniu nowotworów skóry, takich jak BCC, w przypadku którego wykazano wysoką czułość i swoistość w odróżnianiu BCC od innych nowotworów skóry [17]. W przypadku BCC charakterystyczne cechy obrazu LC-OCT obejmują struktury zrazikowe o zróżnicowanym kształcie, rozmiarze i położeniu w skórze właściwej. Naczynia krwionośne są widoczne jako struktury hiporefleksyjne o różnym kształcie i rozmiarze, zawierające przepływające elementy hiperrefleksyjne.

Rosnąca liczba danych obrazowych generowanych przez LC-OCT stworzyła warunki do zastosowania narzędzi opartych na sztucznej inteligencji w diagnostyce raka podstawnokomórkowego skóry. W wieloośrodkowym badaniu retrospektywnym Fischman i wsp. ocenili skuteczność systemu AI wspomagającego rozpoznawanie BCC na podstawie obrazów LC-OCT. Wykazano, że wykorzystanie algorytmu poprawiało trafność diagnostyczną lekarzy, zwiększając czułość oraz swoistość rozpoznania w porównaniu z oceną opartą wyłącznie na analizie obrazów klinicznych i dermatoskopowych. Szczególne korzyści obserwowano wśród lekarzy z mniejszym doświadczeniem w interpretacji LC-OCT, co sugeruje, że systemy AI mogą skracać krzywą uczenia tej technologii oraz ułatwiać jej wdrażanie do codziennej praktyki klinicznej [18].

Zastosowanie sztucznej inteligencji w połączeniu z LC-OCT stanowi obiecujący kierunek rozwoju nowoczesnej diagnostyki dermatologicznej. Dotychczasowe wyniki badań sugerują możliwość zwiększenia trafności diagnostycznej oraz usprawnienia

interpretacji obrazów, jednak większość dostępnych badań ma charakter retrospektywny i opiera się na ograniczonych zbiorach danych. W przyszłości integracja LC-OCT z narzędziami AI może znaleźć zastosowanie nie tylko w diagnostyce BCC, lecz również w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie, ocenie marginesów zmian przed zabiegiem oraz personalizacji postępowania terapeutycznego. Konieczne są jednak dalsze badania prospektywne oraz walidacja wieloośrodkowa przed pełnym wdrożeniem tych rozwiązań do rutynowej praktyki klinicznej [19].

5.3. AI w histopatologii

Klasyczna ocena histopatologiczna opiera się na manualnej analizie preparatów barwionych hematoksyliną i eozyną (H+E), wykonywanej przez patomorfologa (rycina 1.). Proces ten, choć uznawany za standard referencyjny, jest czasochłonny, obciążony subiektywnością oraz podatny na zmienność międzyobserwacyjną.

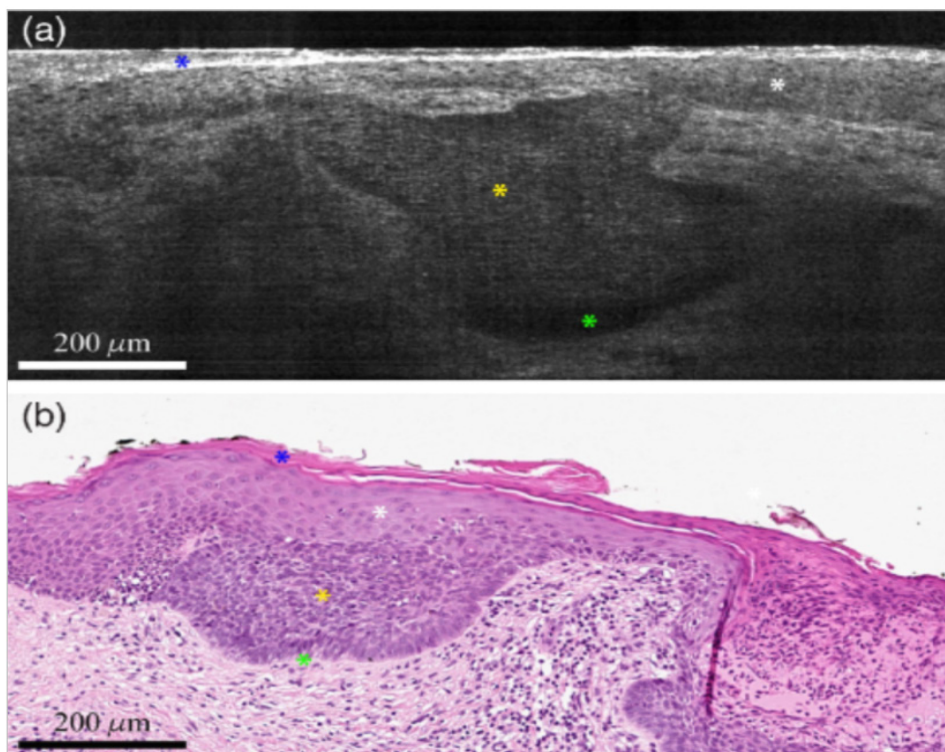
Badanie histopatologiczne potwierdza rozpoznanie postawione na podstawie badania dermatoskopowego. Potwierdzenie to jest konieczne w przypadku BCC o wysokim ryzyku, jak również w przypadku zmian niejednoznacznych [20].

Rozwój patologii cyfrowej oraz możliwość skanowania preparatów histologicznych w postaci obrazów całych preparatów mikroskopowych (WSI) stworzyły warunki do wdrażania narzędzi opartych na sztucznej inteligencji w diagnostyce histopatologicznej. Algorytmy uczenia maszynowego, a w szczególności modele głębokiego uczenia, umożliwiają automatyczną analizę obrazów mikroskopowych oraz identyfikację wzorców morfologicznych charakterystycznych dla zmian nowotworowych z wysoką powtarzalnością [21].

W przypadku raka podstawnokomórkowego skóry systemy AI mogą wspomagać wykrywanie ognisk nowotworowych, różnicowanie podtypów histologicznych oraz odróżnianie BCC od zmian o podobnym obrazie mikroskopowym. Ma to szczególne znaczenie w diagnostyce zmian niejednoznacznych, w których klasyczna ocena preparatu może wymagać poszerzonej analizy różnicowej. W badaniu poświęconym zastosowaniu sztucznej inteligencji w diagnostyce BCC wykazano, że modele oparte na głębokim uczeniu mogą skutecznie rozpoznawać BCC oraz odróżniać go od jego histologicznych imitatorów, wspierając trafność diagnostyczną patomorfologów [21].

Należy podkreślić, że zastosowanie sztucznej inteligencji w dermatoskopii, LC-OCT oraz histopatologii opiera się na analizie odmiennych typów danych, co przekłada się na różnice w możliwościach diagnostycznych, ograniczeniach oraz poziomie gotowości klinicznej poszczególnych metod. W dermatoskopii algorytmy

analizują obrazy powierzchniowych struktur zmian skórnych, wspomagając wykrywanie i różnicowanie zmian nowotworowych [12,14]. W przypadku LC-OCT sztuczna inteligencja wykorzystywana jest do wspomagania rozpoznawania BCC na podstawie wysokorozdzielczych obrazów przekrojowych skóry oraz poprawy trafności diagnostycznej użytkowników tej technologii [18,19]. Z kolei w histopatologii AI analizuje cyfrowe obrazy preparatów mikroskopowych typu whole slide imaging (WSI), wspomagając wykrywanie ognisk nowotworowych oraz klasyfikację podtypów histologicznych BCC [21]. Metody te różnią się również poziomem gotowości klinicznej. Najbardziej rozwinięte są obecnie rozwiązania oparte na analizie obrazów dermatoskopowych, podczas gdy zastosowania AI w LC-OCT i histopatologii wymagają dalszej walidacji, szczególnie w badaniach wielośrodkowych [18,19,21]. Wspólnym wyzwaniem pozostają reprezentatywność danych treningowych, różnice międzyśrodkowe oraz zapewnienie odpowiedniej interpretowalności modeli [22,24–26].



Rycina 1. (a) Obraz LC-OCT powierzchniowego BCC oraz (b) odpowiadające mu badanie hematoksylina i eozyną. Proliferujące skupiska komórek nowotworowych są połączone z naskórkiem i sięgają do powierzchniowej skóry właściwej. Niebieska gwiazdka: warstwa rogowata naskórka; biała gwiazdka: naskórek; żółta gwiazdka: skupiska komórek nowotworowych słabo odbijające światło na obrazie LC-OCT; zielona gwiazdka: szczelina między wyspami nowotworowymi a skórą właściwą [15]

Sztuczna inteligencja w histopatologii nie zastępuje oceny specjalisty, lecz może pełnić funkcję narzędzia wspomagającego proces diagnostyczny. Rozwój tego typu technologii potwierdza rosnącą rolę patologii cyfrowej jako istotnego elementu nowoczesnej diagnostyki dermatologicznej.

6. Explainable Artificial Intelligence

Rosnące wykorzystanie sztucznej inteligencji w medycynie wiąże się z potrzebą zapewnienia przejrzystości działania algorytmów. Wiele nowoczesnych modeli, szczególnie opartych na głębokim uczeniu, osiąga wysoką skuteczność diagnostyczną, jednak sposób podejmowania przez nie decyzji bywa trudny do jednoznacznego zinterpretowania. Zjawisko to określane jest mianem problemu „black box”, czyli modelu funkcjonującego jako trudna do wyjaśnienia „czarna skrzynka” [22].

W medycynie konieczne jest umożliwienie lekarzowi zrozumienia, dlaczego algorytm doprowadził do określonego wyniku. W rezultacie wyjaśnialna sztuczna inteligencja (XAI) szybko wzbudziła zainteresowanie w różnych dziedzinach, szczególnie w medycynie. XAI koncentruje się na zwiększeniu przejrzystości trudnych do interpretacji modeli AI oraz tworzeniu systemów zrozumiałych dla użytkownika i możliwych do zweryfikowania w kontekście klinicznym [22,23].

W diagnostyce raka podstawnokomórkowego skóry xAI może być wykorzystywana do analizy obrazów dermatoskopowych, histopatologicznych oraz innych badań obrazowych stosowanych w dermatologii. Modele wyjaśnialne potrafią wskazywać, które fragmenty obrazu miały największy wpływ na końcową klasyfikację zmiany. Najczęściej odbywa się to poprzez generowanie map aktywacji, map cieplnych (heatmaps) lub wizualizacji obszarów zainteresowania, co umożliwi lekarzowi ocenę czy algorytm opiera decyzję na cechach istotnych diagnostycznie oraz zgodnych z wiedzą kliniczną [22,30].

7. Ograniczenia i wyzwania

Pomimo dynamicznego rozwoju metod sztucznej inteligencji w diagnostyce raka podstawnokomórkowego skóry ich zastosowanie w praktyce klinicznej nadal napotyka istotne ograniczenia. Problem reprezentatywności danych treningowych stanowi jedno z najważniejszych ograniczeń klinicznego wdrażania sztucznej inteligencji w dermatologii. Modele uczenia maszynowego uczą się rozpoznawania wzorców na podstawie danych, na których zostały wytrenowane, dlatego ich skuteczność jest bezpośrednio zależna od jakości i różnorodności zbiorów treningowych.

W przypadku obrazów zmian skórnych wiele powszechnie wykorzystywanych baz danych zawiera przewagę obrazów pochodzących od osób o jasnym fototypie skóry, podczas gdy pacjenci z ciemniejszym fototypem są niedostatecznie reprezentowani [24–26]. W konsekwencji algorytmy uczą się cech charakterystycznych głównie dla zmian występujących na jasnej skórze, co może ograniczać ich zdolność do prawidłowej identyfikacji zmian u osób o ciemniejszym kolorze skóry. Różnice w zawartości melaniny wpływają bowiem na wygląd zmian skórnych oraz kontrast pomiędzy zmianą a otaczającą tkanką, co może utrudniać prawidłową ekstrakcję cech przez model [24,25]. Ponadto algorytmy mogą nieświadomie wykorzystywać cechy związane z kolorem skóry zamiast rzeczywistych cech patologicznych, prowadząc do systematycznych błędów klasyfikacyjnych i pogorszenia skuteczności diagnostycznej w grupach niedoreprezentowanych [26]. Z tego względu przyszłe badania nad AI w diagnostyce BCC powinny uwzględniać bardziej zróżnicowane populacje pacjentów, a także obejmować walidację modeli w grupach reprezentujących różne fototypy skóry.

Problem ograniczonej zdolności generalizacji modeli dotyczy również obrazów klinicznych, histopatologicznych oraz danych pochodzących z metod obrazowania, takich jak LC-OCT. Różnice w jakości obrazów, sposobie ich pozyskiwania, parametrach urządzeń, metodach barwienia preparatów histopatologicznych czy standardach diagnostycznych między ośrodkami mogą prowadzić do zjawiska określanego jako domain shift. Oznacza to, że model osiągający wysoką skuteczność w jednym zbiorze danych może wykazywać niższą trafność diagnostyczną po zastosowaniu w innym środowisku klinicznym [27,29].

Istotnym wyzwaniem pozostaje również analiza obrazów histopatologicznych typu whole slide imaging (WSI), które charakteryzują się bardzo wysoką rozdzielczością oraz znaczną złożonością strukturalną. W praktyce wymusza to stosowanie metod dzielenia obrazów na mniejsze fragmenty, co może prowadzić do częściowej utraty kontekstu tkankowego oraz konieczności analizy wieloskalowej. Dodatkowo zmienność barwienia preparatów oraz różnice między ośrodkami diagnostycznymi mogą ograniczać zdolność generalizacji modeli uczenia maszynowego [27].

Wyniki dotychczasowych badań wskazują na potencjalną przydatność sztucznej inteligencji w analizie obrazów LC-OCT w diagnostyce BCC, jednak obecny poziom dowodów pozostaje ograniczony. Wynika to z relatywnie niedawnego wprowadzenia tej technologii do praktyki klinicznej oraz ograniczonej dostępności urządzeń, co utrudnia budowę dużych, heterogenicznych zbiorów danych obrazowych [18]. W konsekwencji aktualne badania mają często charakter pilotażowy lub retrospektywny, co ogranicza możliwość pełnej oceny ich przydatności w rutynowej diagnostyce BCC.

Dodatkowym ograniczeniem pozostaje niska interpretowalność modeli głębokiego uczenia, określana jako problem “black box”, co utrudnia ich wdrażanie w diagnostyce klinicznej oraz ogranicza zaufanie użytkowników do podejmowania przez algorytm decyzji [22].

8. Kierunki rozwoju

Dalszy rozwój sztucznej inteligencji w diagnostyce raka podstawnokomórkowego skóry koncentruje się przede wszystkim na doskonaleniu modeli uczenia maszynowego poprzez zwiększenie jakości i różnorodności danych treningowych oraz lepsze wykorzystanie istniejących zasobów obrazowych. W literaturze podkreśla się, że jednym z kluczowych czynników warunkujących skuteczność systemów AI jest nie tylko architektura modeli, ale przede wszystkim jakość, reprezentatywność i dostępność danych medycznych wykorzystywanych do ich trenowania, które bezpośrednio wpływają na zdolność generalizacji algorytmów [14,28].

Istotnym obszarem przyszłych badań pozostaje również rozwój metod interpretowalnych (Explainable AI, XAI), które umożliwiają lepsze zrozumienie decyzji podejmowanych przez modele głębokiego uczenia. W kontekście diagnostyki medycznej, w tym BCC, przejrzystość algorytmów jest kluczowa dla ich akceptacji klinicznej, ponieważ umożliwia weryfikację podstaw decyzji diagnostycznych i zwiększa zaufanie użytkowników systemu. Metody takie jak mapy istotności pozwalają na identyfikację obszarów obrazu mających największy wpływ na klasyfikację, co stanowi istotny krok w kierunku zwiększenia przejrzystości systemów AI [29].

W przypadku technologii LC-OCT oraz systemów AI wspomagających interpretację tych obrazów konieczne są dalsze badania prospektywne oraz walidacja wielośrodkowa obejmująca zróżnicowanie populacyjne pacjentów. Aktualne doniesienia wskazują na istotny potencjał diagnostyczny tych rozwiązań, jednak większość dostępnych badań ma charakter retrospektywny lub pilotażowy, co ogranicza możliwość pełnej oceny ich przydatności w rutynowej praktyce klinicznej [18,19].

Docelowo rozwój sztucznej inteligencji w diagnostyce BCC zmierza w kierunku systemów wspomagania decyzji klinicznej, które będą integrowane z rutynowym procesem diagnostycznym. Systemy te nie mają zastępować lekarza, lecz stanowić narzędzie wspierające analizę obrazów oraz zwiększające powtarzalność i obiektywność oceny zmian skórnych. W perspektywie długoterminowej rozwój takich technologii może się przyczynić do poprawy efektywności diagnostyki dermatologicznej oraz usprawnienia wczesnego wykrywania nowotworów skóry, jednak ich szerokie wdrożenie kliniczne wymaga dalszej standaryzacji i potwierdzenia skuteczności w badaniach klinicznych [14,18,28].

9. Podsumowanie

BCC pozostaje najczęściej rozpoznawanym nowotworem skóry, a stale rosnąca częstość jego występowania sprawia, że doskonalenie metod wczesnej diagnostyki ma istotne znaczenie kliniczne. Mimo niskiego potencjału przerzutowego BCC może prowadzić do znacznego miejscowego uszkodzenia tkanek, szczególnie w okolicach anatomicznie i estetycznie istotnych. Z tego względu szybkie i trafne rozpoznanie stanowi kluczowy element skutecznego leczenia oraz ograniczania następstw choroby.

Przeprowadzona analiza wskazuje, że AI staje się coraz istotniejszym narzędziem wspomagającym diagnostykę BCC. Najlepiej udokumentowane zastosowania obejmują analizę obrazów dermatoskopowych, w których modele głębokiego uczenia osiągają wysoką skuteczność klasyfikacyjną i mogą wspierać różnicowanie zmian łagodnych oraz złośliwych. Równocześnie rozwój patologii cyfrowej otworzył nowe możliwości wykorzystania AI w histopatologii, gdzie algorytmy wspomagają wykrywanie ognisk nowotworowych, ocenę podtypów histologicznych oraz redukcję zmienności międzyobserwacyjnej.

Szczególnie obiecującym kierunkiem rozwoju jest integracja AI z zaawansowanymi metodami obrazowania, takimi jak LC-OCT. Połączenie wysokorozdzielczego obrazowania skóry in vivo z automatyczną analizą danych może zwiększać trafność diagnostyczną, skracać czas interpretacji badań oraz ułatwiać korzystanie z tej technologii przez lekarzy o różnym poziomie doświadczenia. Wskazuje to, że przyszłość diagnostyki dermatologicznej będzie opierała się na synergii nowoczesnych metod obrazowania i inteligentnych systemów analitycznych.

Jednocześnie wdrażanie AI do praktyki klinicznej wymaga przezwyciężenia szeregu ograniczeń, takich jak niewystarczająca jakość i reprezentatywność danych treningowych, ryzyko stronniczości algorytmicznej, ograniczona interpretowalność modeli oraz potrzeba walidacji wielośrodkowej. Istotne znaczenie ma również rozwój wyjaśnialnej sztucznej inteligencji (xAI), która może zwiększyć transparentność modeli i zaufanie użytkowników klinicznych.

Podsumowując, sztuczna inteligencja nie stanowi alternatywy dla lekarza, lecz jest coraz bardziej zaawansowanym narzędziem wspierającym proces diagnostyczny. Jej dalszy rozwój może przyczynić się do zwiększenia dokładności, szybkości i dostępności diagnostyki raka podstawnokomórkowego skóry, a tym samym do poprawy jakości opieki nad pacjentem.

Referencje

- [1] Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. Basal Cell Carcinoma Review. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(1):13-24. doi:10.1016/j.hoc.2018.09.004
- [2] Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88(2):167-179. Published 2015 Jun 1.
- [3] Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al. Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):321-339. doi:10.1016/j.jaad.2018.02.083
- [4] Gürsel Ürün Y, Fiğicioğlu S, Ürün M, Can N. Clinical, Dermoscopic and Histopathological Evaluation of Basal Cell Carcinoma Subtypes. *Dermatol Pract Concept.* 2023;13(1):e2023004. doi:10.5826/dpc.1301a4
- [5] Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 1995;131(2):157-163.
- [6] Turing AM. Computing machinery and intelligence. *Mind.* 1950;59(236):433-460. doi:10.1093/mind/LIX.236.433
- [7] Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2019;28(2):73-81. doi:10.1080/13645706.2019.1575882
- [8] Ting Sim JZ, Fong QW, Huang W, Tan CH. Machine learning in medicine: what clinicians should know. *Singapore Med J.* 2023;64(2):91-97. doi:10.11622/smedj.2021054
- [9] Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline TL. Machine Learning for Medical Imaging. *Radiographics.* 2017;37(2):505-515. doi:10.1148/rg.2017160130
- [10] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015;521(7553):436-444. doi:10.1038/nature14539
- [11] Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, et al. A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal.* 2017;42:60-88. doi:10.1016/j.media.2017.07.005
- [12] Liu H, Shang G, Shan Q. Deep Learning Algorithms in the Diagnosis of Basal Cell Carcinoma Using Dermatoscopy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res.* 2025;27:e73541. Published 2025 Oct 3. doi:10.2196/73541
- [13] Reiter O, Mimouni I, Dusza S, Halpern AC, Leshem YA, Marghoob AA. Dermoscopic features of basal cell carcinoma and its subtypes: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(3):653-664. doi:10.1016/j.jaad.2019.11.008
- [14] Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017;542(7639):115-118. doi:10.1038/nature21056

- [15] Dubois A, Levecq O, Azimani H, et al. Line-field confocal optical coherence tomography for high-resolution noninvasive imaging of skin tumors. *J Biomed Opt.* 2018;23(10):1-9. doi:10.1117/1.JBO.23.10.106007
- [16] Ruini C, Schuh S, Gust C, et al. Line-field optical coherence tomography: in vivo diagnosis of basal cell carcinoma subtypes compared with histopathology. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(8):1471-1481. doi:10.1111/ced.14762
- [17] Cinotti E, Brunetti T, Cartocci A, et al. Diagnostic Accuracy of Line-Field Confocal Optical Coherence Tomography for the Diagnosis of Skin Carcinomas. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(3):361. Published 2023 Jan 18. doi:10.3390/diagnostics13030361
- [18] Fischman S, Viel T, Perrot JL, et al. AI-assisted basal cell carcinoma diagnosis with LC-OCT: A multicentric retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Published online October 19, 2025. doi:10.1111/jdv.70099
- [19] Mozaffari M, Tavernier C, Ogien J, et al. Co-Localized Dermoscopy and LC-OCT for AI-Assisted Margin Assessment of Basal Cell Carcinoma: Development of a “BCC-One-Stop-Shop” Workflow. *Diagnostics (Basel).* 2026;16(5):750. Published 2026 Mar 3. doi:10.3390/diagnostics16050750
- [20] Kaya G, Ataman K, Güleşçi S, Yabaci Tak A. Correlation of dermoscopic and histopathological features in basal cell carcinoma using computerized image analysis. *Front Med (Lausanne).* 2025;12:1581601. Published 2025 Apr 30. doi:10.3389/fmed.2025.1581601
- [21] O’Brien B, Zhao K, Gibson TA, et al. Artificial intelligence for basal cell carcinoma: diagnosis and distinction from histological mimics. *Pathology.* 2023;55(3):342-349. doi:10.1016/j.pathol.2022.10.004
- [22] Holzinger A, Langs G, Denk H, Zatloukal K, Müller H. Causability and explainability of artificial intelligence in medicine. *Wiley Interdiscip Rev Data Min Knowl Discov.* 2019;9(4):e1312. doi:10.1002/widm.1312
- [23] Holzinger A, Carrington A, Müller H. Measuring the Quality of Explanations: The System Causability Scale (SCS): Comparing Human and Machine Explanations. *Kunstliche Intell (Oldenbourg).* 2020;34(2):193-198. doi:10.1007/s13218-020-00636-z
- [24] Aggarwal P, Papay FA. Artificial intelligence image recognition of melanoma and basal cell carcinoma in racially diverse populations. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(4):2257-2262. doi:10.1080/09546634.2021.1944970
- [25] Liu Y, Primiero CA, Kulkarni V, Soyer HP, Betz-Stablein B. Artificial Intelligence for the Classification of Pigmented Skin Lesions in Populations with Skin of Color: A Systematic Review. *Dermatology.* 2023;239(4):499-513. doi:10.1159/000530225
- [26] Pope J, Hassanuzzaman M, Sherpa M, et al. Skin Cancer Machine Learning Model Tone Bias. arXiv preprint arXiv:2410.06385. Published October 8, 2024. Accessed April 12, 2026.

- [27] Komura D, Ishikawa S. Machine learning methods for histopathological image analysis. *Comput Struct Biotechnol J*. 2018;16:34-42. doi:10.1016/j.csbj.2018.01.001
- [28] Tschandl P, Rosendahl C, Kittler H. Data quality and data sharing for dermatological AI. *J Invest Dermatol*. 2020;140(3):492-498. doi:10.1016/j.jid.2019.07.685
- [29] Lundberg SM, Lee SI. A unified approach to interpreting model predictions. *Adv Neural Inf Process Systems*. 2017;30:4765-4774.
- [30] Tjoa E, Guan C. A survey on explainable artificial intelligence (XAI): toward medical XAI. *IEEE Trans Neural Netw Learn Syst*. 2021;32(11):4793-4813. doi:10.1109/TNNLS.2020.3027314

FEMTECH JAKO ODPOWIEDŹ NA LUKI W BADANIACH MEDYCZNYCH: ROLA DANYCH GENEROWANYCH PRZEZ UŻYTKOWNICZKI W PERSONALIZACJI OPIEKI ZDROWOTNEJ Kobiet w obszarze reprodukcyjnym

Kornelia Gawarecka¹, Katarzyna Gałka²

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

Abstrakt: Niniejszy rozdział stanowi przegląd wybranych technologii FemTech wspierających personalizację opieki zdrowotnej kobiet. Uzasadnieniem podjęcia tematu jest utrzymująca się luka badawcza wynikająca z niedostatecznego udziału kobiet w badaniach klinicznych oraz niewystarczającego uwzględniania zmienności hormonalnej w projektowaniu narzędzi diagnostycznych i modeli opieki. Celem pracy jest zaprezentowanie technologii FemTech jako mechanizmu uzupełniającego braki danych w badaniach klinicznych na rzecz personalizacji opieki. Omówiono zalety aplikacji mobilnych, urządzeń wearable oraz nowych metod diagnostycznych, takich jak analiza krwi menstruacyjnej. Szczególną uwagę zwrócono na badanie Women's Health Study, wskazując zarówno jego potencjał, jak i ograniczenia metodologiczne (np. samoselekcja próby). Wyniki wskazują, że FemTech stanowi obiecujące wsparcie medycyny spersonalizowanej, jednak wymaga dalszej walidacji i uwzględnienia kwestii prywatności.

Słowa kluczowe: FemTech, zdrowie kobiet, medycyna spersonalizowana, zdrowie reprodukcyjne, dane generowane przez pacjentki

Abstract: This chapter provides a review of selected FemTech technologies that support the personalization of women's healthcare. The rationale for addressing this topic is the persistent research gap resulting from the insufficient participation of women in clinical trials and the inadequate consideration of hormonal variability in the design of diagnostic tools and healthcare models. The aim of the study is to present FemTech technologies as a mechanism that helps compensate for data gaps in clinical research in favor of personalized care. The advantages of mobile applications, wearable devices, and novel diagnostic methods such as menstrual blood analysis are discussed. Particular attention is given to the Women's Health Study, highlighting both its potential and its methodological limitations (e.g., sample self-selection). The findings indicate that FemTech is a promising support for personalized medicine; however, it requires further validation and consideration of privacy issues.

Keywords: FemTech, women's health, personalized medicine, reproductive health, patient-generated health data

1. WSTĘP

Zdrowie kobiet przez dekady pozostawało obszarem niedostatecznie uwzględnianym w badaniach i praktyce klinicznej, co przekładało się na ograniczoną liczbę danych dotyczących specyfiki fizjologicznej kobiet oraz na model opieki projektowany często w sposób niewystarczająco wrażliwy na różnice związane m.in. z cyklem hormonalnym. Jednocześnie postępująca cyfryzacja medycyny sprawiła, że coraz większa część procesów fizjologicznych może być obserwowana poza gabinetem lekarskim - w środowisku życia codziennego - dzięki narzędziom cyfrowym, aplikacjom mobilnym, telemedycynie i rozwiązaniom z zakresu zdalnego monitorowania. W literaturze podkreśla się, że technologia już teraz realnie wpływa na komunikację między pacjentką a personelem medycznym, edukację kliniczną oraz organizację i jakość świadczeń w obszarze opieki ginekologiczno-położniczej [1].

W tym kontekście dynamicznie rozwija się sektor FemTech- technologii projektowanych z myślą o potrzebach zdrowotnych kobiet. Obejmuje on zarówno aplikacje służące do prowadzenia kalendarza cyklu menstruacyjnego, jak i bardziej zaawansowane rozwiązania służące do monitorowania płodności, objawów, skutków ubocznych terapii czy parametrów fizjologicznych. Kluczowe znaczenie w tym obszarze mają dane generowane przez użytkowniczki (person-generated health data, PGHD), czyli informacje gromadzone poza tradycyjnym systemem ochrony zdrowia: dane deklaratywne (np. nasilenie objawów, krwawienie, ból, nastrój) oraz dane obiektywne z urządzeń połączonych (np. aktywność, sen, temperatura, tętno). PGHD mogą wspierać profilaktykę, samoobserwację i personalizację informacji

zdrowotnej, ale jednocześnie wymagają oceny akceptowalności, użyteczności i barier wdrożenia w populacji kobiet [2].

Coraz większą rolę w FemTech odgrywają urządzenia typu wearables, które dostarczają pomiarów o wysokiej częstotliwości i potencjalnie ograniczają błąd pamięci czy nieregularność ręcznego raportowania. Przykładem są rozwiązania do estymacji owulacji i okna płodności oparte na sygnałach fizjologicznych rejestrowanych przez pierścionki lub inne czujniki noszone. W badaniu walidacyjnym wykazano, że algorytmy oparte na danych fizjologicznych z urządzenia noszonego mogą istotnie poprawiać dokładność estymacji owulacji w porównaniu z metodami kalendarzykowymi, co ma znaczenie zarówno w kontekście planowania ciąży, jak i metod niehormonalnej kontroli płodności [3]. Równolegle rozwijane są rozwiązania biosensoryczne, które poszerzają zakres monitorowanych zmiennych o markery biochemiczne. Szczególnie obiecującym kierunkiem są czujniki analizujące skład potu, umożliwiające nieinwazyjny pomiar hormonów płciowych. W pracy opublikowanej w *Nature Nanotechnology* zaprezentowano bezprzewodowy sensor noszony, zdolny do automatycznego i nieinwazyjnego obserwowania estradiolu w pocie oraz wykazano cykliczne wahania stężenia estradiolu zgodne z przebiegiem cyklu menstruacyjnego, a także korelację pomiarów z poziomem estradiolu we krwi [4]. Tego rodzaju technologie wskazują na rosnący potencjał FemTech jako narzędzia, które może wspierać medycynę spersonalizowaną poprzez ciągłe, dane pochodzące z codziennego funkcjonowania pacjentek, uzupełniające klasyczne pomiary kliniczne.

2. METODYKA BADAŃ

Celem niniejszego rozdziału jest pogłębiona analiza technologii FemTech jako odpowiedzi na utrzymujące się luki w badaniach medycznych dotyczących zdrowia kobiet, ze szczególnym uwzględnieniem roli danych generowanych przez użytkowniczki (person-generated health data, PGHD) w procesach personalizacji opieki zdrowotnej. Praca koncentruje się na cyfrowych rozwiązaniach rozwijanych w XXI wieku, obejmujących aplikacje mobilne, urządzenia noszone (wearables) oraz innowacyjne technologie diagnostyczne, które umożliwiają pozyskiwanie danych fizjologicznych i deklaracyjnych poza tradycyjnym środowiskiem klinicznym. Zakres tematyczny pracy obejmuje kluczowe obszary zdrowia kobiet, w tym zdrowie reprodukcyjne, monitorowanie cyklu menstruacyjnego i płodności, a także okres ciąży i porodu, ze szczególnym uwzględnieniem potencjału nowych źródeł danych biologicznych – takich jak krew menstruacyjna – w kontekście rozwoju medycyny spersonalizowanej. Analizę oparto na publikacjach naukowych indeksowanych w międzynarodowych

bazach danych (m.in. PubMed, JMIR, Nature Portfolio), a także raporty z badań kohortowych i walidacyjnych oraz opisy technologii publikowane w czasopiśmie o ugruntowanej renomie naukowej. Uwzględniono przede wszystkim prace opublikowane w latach 2020-2025, co umożliwiło identyfikację aktualnych trendów rozwoju sektora FemTech oraz medycyny spersonalizowanej. W analizie uwzględniono zarówno dane deklaratywne raportowane przez użytkowników, jak i dane obiektywne generowane automatycznie przez urządzenia noszone oraz technologie biosensoryczne. Praca opiera się na analizie wtórnej danych i literatury. Wiąże się to z ograniczeniami typowymi dla badań przeglądowych, takimi jak heterogeniczność stosowanych metod badawczych, zróżnicowanie definicji i jakości danych PGHD oraz ograniczona możliwość bezpośredniego porównywania wyników uzyskiwanych z wykorzystaniem odmiennych technologii i algorytmów. Dodatkowo część omawianych rozwiązań FemTech znajduje się na wczesnym etapie rozwoju, co uzasadnia potrzebę dalszej walidacji klinicznej oraz oceny długoterminowych efektów ich wdrażania.

3. LUKA BADAWCZA I ROLA DANYCH GENEROWANYCH PRZEZ UŻYTKOWNICZKI W ROZWOJU FEMTECH

Jednym z kluczowych powodów dynamicznego rozwoju rozwiązań FemTech jest utrzymująca się luka w zakresie danych i narzędzi klinicznych adekwatnych do specyfiki zdrowia kobiet. W literaturze zwraca się uwagę, że technologie cyfrowe (mHealth, telemedycyna, zdalne monitorowanie) mogą wspierać opiekę zdrowotną kobiet poprzez ułatwienie kontaktu z personelem medycznym, poprawę edukacji zdrowotnej oraz usprawnienie organizacji świadczeń, szczególnie w obszarze ginekologii i położnictwa [1]. W tym kontekście szczególne znaczenie zyskują dane generowane przez użytkowników (person-generated health data, PGHD), czyli informacje zbierane poza gabinetem lekarskim: zarówno dane deklaratywne (np. nasilenie objawów, krwawienie, ból, nastrój), jak i dane obiektywne z urządzeń połączonych (np. sen, aktywność, parametry temperatury i tętna). Zgodnie z założeniami przeglądu planowanego w protokole scoping review, PGHD w zdrowiu kobiet stanowią rosnące źródło wiedzy, które może wspierać personalizację opieki, ale wymaga jednocześnie oceny jakości danych, użyteczności klinicznej oraz barier wdrożeniowych (m.in. równości dostępu, kompetencji cyfrowych i prywatności) [2]. Warto podkreślić, że dane z aplikacji i urządzeń noszonych mogą mieć nie tylko wymiar indywidualny, lecz także populacyjny. Dobrym przykładem jest Women's Health Study- cyfrowe, długoterminowe badanie kohortowe rekrutowane za pomocą aplikacji

(Research app). Autorzy wskazują, że już pierwsze 10 000 uczestniczek było zróżnicowanych pod względem rasy i etniczności, wykształcenia oraz sytuacji ekonomicznej (mimo ograniczenia do użytkowników iPhone'a), a przyszłe wielowymiarowe analizy danych mogą wspierać odkrycia dotyczące zależności między ekspozycją a wynikiem i trendami populacyjnymi w zdrowiu kobiet [5]. Warto jednak zauważyć istotne ograniczenia tego projektu. Badanie rekrutowało uczestniczki wyłącznie poprzez aplikację na urządzenia Apple, co niesie ryzyko selekcji populacji (tzw. sampling bias), wyłączając kobiety korzystające z systemów Android lub posiadające starsze modele telefonów. Ogranicza to także reprezentatywność demograficzną. Choć autorzy raportu wskazują na wysiłki w kierunku dywersyfikacji próby, samoistnie dobór grupy (samoselekcja) może ograniczać uogólnianie wniosków na całą populację. Przykładem praktycznego wykorzystania takich danych jest analiza zmian długości cyklu po szczepieniu przeciw COVID-19: w ramach kohorty opartej na ręcznie logowanych cyklach wykazano, że szczepienie może wiązać się z niewielkim, przejściowym wydłużeniem cyklu, zależnym m.in. od fazy cyklu w momencie szczepienia; autorzy podkreślają, że obserwowany efekt jest mały i tymczasowy [6]. Równolegle intensywnie rozwija się segment wearables w zdrowiu reprodukcyjnym. Systematyczny przegląd dotyczący technologii noszonych do monitorowania menstruacji i płodności wskazuje, że urządzenia te przewidują etapy cyklu na podstawie zmian fizjologicznych i pozwalają różnicować m.in. fazę lutealną, owulację i menstruację [7]. Uzupełnieniem tego obrazu są wyniki analizy walidacyjnej algorytmu estymacji owulacji na podstawie fizjologii z pierścionka Oura: metoda „fizjologiczna” wykryła 96,4% owulacji (1113/1155) ze średnim błędem 1,26 dnia i była istotnie dokładniejsza niż metoda kalendarzykowa (średni błąd 3,44 dnia) [3]. W pracy zaznaczono jednocześnie ograniczenia wynikające m.in. z samoreportowania testów LH (jako punktu odniesienia) oraz możliwych różnic u osób z zaburzeniami cyklu [3]. Obiecującym kierunkiem FemTech są także technologie biosensoryczne, które poszerzają zakres monitorowanych danych poza obserwacje objawów i pomiary behawioralne. Przegląd dotyczący postępów w biomonitoringu dla zdrowia kobiet omawia różne klasy urządzeń i podejść do monitorowania parametrów powiązanych ze zdrowiem reprodukcyjnym (w tym technologie ubieralne) [8]. Z kolei praca opisana w PubMed jako „wearable aptamer nanobiosensor” przedstawia podejście do nieinwazyjnego monitorowania hormonów żeńskich z wykorzystaniem czujnika noszonego [4]. Istotnym rozszerzeniem perspektywy FemTech poza klasyczne „trackery cyklu” są rozwiązania diagnostyczne oparte na alternatywnych materiałach biologicznych. Przykładem jest koncepcja diagnostyki z krwi menstruacyjnej: w badaniu opisano mikropiętywową platformę zintegrowaną z podpaską, umożliwiającą półilościową,

„gołym okiem” detekcję wybranych biomarkerów we krwi menstruacyjnej (m.in. CRP oraz markerów nowotworowych, w tym CA-125) [9]. Tego typu podejście może w przyszłości zwiększać dostępność przesiewu i monitorowania wybranych stanów chorobowych, jednak wymaga dalszej walidacji klinicznej, standaryzacji pobierania materiału i oceny akceptowalności w populacji użytkowniczek. Z perspektywy opieki okołociążowej i poporodowej rośnie również znaczenie rozwiązań bazujących na czujnikach i smartfonach. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie RCT oceniono skuteczność interwencji IoT (wykorzystanie inteligentnych urządzeń do zdalnego monitorowania stanu zdrowia matki i płodu w czasie rzeczywistym) u kobiet w ciąży i po porodzie w krajach wysokorozwiniętych; uwzględniono 7 badań (łącznie 1638 uczestniczek), a metaanaliza sugerowała możliwą redukcję przyrostu masy ciała w ciąży u kobiet z otyłością (średnia różnica ok. -3,35 kg) [10]. Wyniki te wzmacniają tezę, że dane zbierane „w tle” (sensor-based) mogą wspierać interwencje zdrowotne także poza obszarem stricte płodności.

3.1. Dane generowane przez użytkowniczki (PGHD) - jakość, użyteczność kliniczna i rzetelność

Dane generowane przez użytkowniczki (person-generated health data, PGHD) są coraz częściej wskazywane jako jedno z kluczowych źródeł informacji umożliwiających personalizację opieki zdrowotnej kobiet. Obejmują one zarówno dane deklaratywne (np. ból, krwawienie, nastrój, objawy towarzyszące), jak i dane zbierane automatycznie przez urządzenia połączone, takie jak smartwatche czy pierścionki pomiarowe. W protokole przeglądu zakresowego dotyczącym PGHD w zdrowiu kobiet podkreślono, że są to dane pozyskiwane poza tradycyjnym środowiskiem opieki zdrowotnej, które mogą wspierać samoobserwację, komunikację pacjenta - personel medyczny oraz potencjalnie decyzje terapeutyczne, o ile spełniają kryteria jakości i użyteczności. Jednocześnie autorzy zwracają uwagę na konieczność oceny sposobów gromadzenia danych, ich spójności oraz barier wdrożenia (m.in. prywatność i bezpieczeństwo informacji) [2]. Praktyczna wartość PGHD zależy w dużej mierze od jakości, kompletności i regularności danych. W przypadku aplikacji opartych na samoraportowaniu pojawia się ryzyko błędów wynikających z nieregularnego wprowadzania informacji, różnic w interpretacji pytań oraz selekcji użytkowniczek (np. częstsze korzystanie z rozwiązań cyfrowych przez osoby młodsze lub o wyższych kompetencjach cyfrowych). Z perspektywy klinicznej kluczowe jest więc rozróżnienie danych o charakterze edukacyjnym i wspierającym od danych, które mogą stanowić wiarygodne uzupełnienie oceny medycznej. W literaturze dotyczącej wykorzystania

technologii w opiece nad zdrowiem kobiet wskazuje się, że rozwiązania cyfrowe mogą poprawiać organizację opieki oraz dostęp do informacji, ale ich skuteczność i bezpieczeństwo zależą od sposobu wdrożenia i integracji z systemem ochrony zdrowia [1]. W tym kontekście rośnie znaczenie urządzeń noszonych (wearables), które mogą ograniczać część problemów związanych z ręcznym raportowaniem, dostarczając pomiarów ciągłych i bardziej obiektywnych (np. parametry snu, temperatury, tętna czy zmienności rytmu serca). Przykładem podejścia opartego na fizjologii jest analiza walidacyjna wykorzystania pierścionka Oura do estymacji owulacji. Autorzy wykazali przewagę algorytmu opartego na danych fizjologicznych nad metodą kalendarzykową, podkreślając jednocześnie ograniczenia wynikające m.in. z przyjętego punktu odniesienia (samoraportowane testy LH) oraz potencjalnych różnic u osób z nieregularnymi cyklami [3]. Podsumowując, PGHD mogą uzupełniać dane kliniczne i wspierać personalizację opieki zdrowotnej kobiet, jednak ich wykorzystanie w praktyce wymaga: oceny jakości i kompletności danych, transparentności metod analitycznych i algorytmów, walidacji w zróżnicowanych populacjach oraz uwzględnienia kwestii prywatności i równości dostępu do technologii [2,3].

3.2. Wearables i nowe rozwiązania diagnostyczne w FemTech

Rozwój FemTech coraz częściej wykracza poza klasyczne aplikacje oparte na ręcznym wpisywaniu danych i obejmuje technologie, które automatycznie rejestrują parametry fizjologiczne oraz wspierają wnioskowanie o etapach cyklu. W systematycznym przeglądzie poświęconym urządzeniom ubieralnym wykazano, że rozwiązania do monitorowania cyklu i płodności przyjmują różne formy: od urządzeń noszonych na nadgarstku i palcu, po czujniki dopochwowe czy umieszczane w uchu. W badaniach włączonych do przeglądu oceniano m.in. użyteczność temperatury, tętna, zmienności rytmu serca (HRV) i częstości oddechów do różnicowania faz cyklu (np. okna płodnego, fazy lutealnej czy menstruacji), a autorzy podkreślili, że choć wiele rozwiązań osiąga obiecujące wyniki, nadal potrzebne są szersze porównania dokładności oraz standaryzacja walidacji (np. z jasnym wskazaniem punktu odniesienia dla owulacji) [7]. W praktyce klinicznej i badawczej szczególnie wartościowe są takie technologie, które ograniczają obciążenie użytkowniczki i zmniejszają ryzyko błędów wynikających z nieregularnego samoraportowania. Jednym z przykładów wykorzystania pomiarów fizjologicznych jest walidacja estymacji owulacji przy użyciu pierścionka Oura, w której wykazano większą skuteczność algorytmu opartego na danych biologicznych w porównaniu z metodą kalendarzykową. Autorzy zaznaczają jednak, że nawet przy wysokiej trafności predykcji niezbędne jest uwzględnienie

ograniczeń metodologicznych, takich jak wybór odpowiedniego „złotego standardu” czy zróżnicowanie przebiegu cykli w populacji [4]. W ujęciu systemowym oznacza to, że wearables mogą wspierać personalizację i wczesne wykrywanie odchyłeń od „własnej normy” pacjentki, ale ich interpretacja powinna być osadzona w kontekście klinicznym i opierać się na transparentnych zasadach walidacji [7,8]. Równoległe do rozwoju wearables rośnie znaczenie rozwiązań, które proponują zupełnie nowe źródła danych biologicznych. Szczególnie interesującym kierunkiem jest analiza krwi menstruacyjnej jako materiału diagnostycznego, która potencjalnie umożliwi uzyskanie informacji klinicznej bez konieczności pobrania krwi żyłnej. W pracy opisującej platformę MenstruAI zaprezentowano mikroprzepływowy system zintegrowany ze standardową podpaską, umożliwiającą półilościową, niewymagającą elektroniki i możliwą do odczytu gołym okiem detekcję biomarkerów w krwi menstruacyjnej (m.in. CRP, CEA i CA-125). Autorzy wskazują też możliwość wspomagania odczytu za pomocą aplikacji (analiza półilościowa), co może zwiększać powtarzalność wyniku w warunkach domowych [9]. Tego typu podejście jest obiecujące z perspektywy wczesnego wykrywania stanów zapalnych lub monitorowania wybranych jednostek chorobowych, jednak w praktyce wymaga dalszych badań: standaryzacji pobrania materiału, oceny wpływu zmienności cyklu na wyniki, walidacji klinicznej w dużych populacjach oraz oceny akceptowalności i bezpieczeństwa danych [9]. Warto podkreślić, że technologie zbierające dane generowane automatycznie przez czujniki znajdują zastosowanie nie tylko w kontekście płodności, ale także w szerszym obszarze zdrowia kobiet, np. w okresie ciąży i porodu. W systematycznym przeglądzie i metaanalizie randomizowanych badań oceniono skuteczność interwencji IoT (wykorzystujących smartfony i/lub urządzenia noszone do zbierania danych) u kobiet ciężarnych i poporodowych w krajach wysokorozwiniętych. Autorzy wykazali, że interwencje IoT mogą sprzyjać ograniczeniu przyrostu masy ciała w ciąży u kobiet z otyłością, choć jednocześnie podkreślili ograniczoną liczbę badań i potrzebę dalszych analiz długoterminowych efektów dla zdrowia matki i dziecka [10]. Wyniki te wspierają tezę, że FemTech - rozumiany szerzej jako ekosystem aplikacji i czujników - może wspomagać personalizację opieki w różnych etapach życia kobiety, o ile jest oparty na dowodach naukowych i właściwie zintegrowany z opieką medyczną [10].

Tabela 1. Porównanie głównych kategorii rozwiązań FemTech i typów danych generowanych przez użytkowniczkę (PGHD), [opracowanie własne], [1,2,3,7,9,10]

Kategoria	Przykład	Typ danych	Co mierzy	Zastosowanie	Ograniczenia
Aplikacje mobilne	Aplikacje wspierające opiekę nad zdrowiem kobiet [1]	Samoraport	Objawy, ból, cykl, krwawienie, antykoncepcja	Samoobserwacja, edukacja	Nieregularne wpisy [2]
Wearables	Oura Ring [3]	Sensory	Parametry fizjologiczne	Zarządzanie płodnością	Uogólnianie wyników [3]
„in-pad”	MenstrualAI [9]	Biomarkery	Biomarkery z krwi menstruacyjnej np. CA-125	Potencjał w monitoringu	Wymaga standaryzacji [9]

4. PRZEKSZTAŁCENIE DANYCH ZDROWOTNYCH W DECYZJE KLINICZNE

Dynamiczny rozwój technologii FemTech doprowadził do istotnego zwiększenia ilości danych generowanych przez użytkowniczki poza tradycyjnym środowiskiem klinicznym. Dane te, obejmujące zarówno informacje deklaratywne, jak i pomiary fizjologiczne zbierane automatycznie przez urządzenia noszone same w sobie nie stanowią jeszcze podstawy decyzji klinicznych [2]. Ich wartość ujawnia się dopiero na etapie przetwarzania, interpretacji i integracji z wiedzą medyczną oraz kontekstem indywidualnej sytuacji zdrowotnej pacjentki. Jednym z głównych wyzwań w obszarze FemTech jest zatem przejście od surowych danych do informacji klinicznie użytecznej, a następnie do decyzji wspierających personalizację opieki zdrowotnej. Pierwszym etapem tego procesu jest zapewnienie jakości i spójności danych. W przypadku danych deklaratywnych istotne znaczenie mają regularność raportowania, jednoznaczność kategorii oraz minimalizacja błędów wynikających z subiektywnej interpretacji objawów [2]. Z kolei dane pochodzące z urządzeń noszonych wymagają walidacji sensorów, kontroli artefaktów pomiarowych oraz odpowiedniego doboru parametrów fizjologicznych. Dopiero dane spełniające podstawowe kryteria jakości mogą stanowić wiarygodną podstawę dalszej analizy. Kolejnym krokiem jest przekształcenie danych w informacje kliniczne poprzez zastosowanie algorytmów analitycznych i modeli predykcyjnych. W kontekście zdrowia reprodukcyjnego oznacza to m.in. identyfikację faz cyklu menstruacyjnego, estymację momentu owulacji czy wykrywanie odchyłań od indywidualnego wzorca fizjologicznego. Przykłady walidowanych algorytmów opartych na danych fizjologicznych z urządzeń noszonych pokazują, że takie podejście może być dokładniejsze niż

metody oparte wyłącznie na obserwacji kalendarza cyklu, jednak skuteczność predykcji zależy od przejrzystości modeli oraz jasno zdefiniowanego punktu odniesienia [3,7,8]. Na etapie przejścia od informacji do decyzji szczególnie istotny jest kontekst kliniczny. PGHD mogą wspierać decyzje dotyczące dalszej diagnostyki, modyfikacji stylu życia, planowania ciąży czy monitorowania efektów interwencji, ale nie powinny być interpretowane w oderwaniu od wywiadu medycznego, badań laboratoryjnych i oceny specjalistycznej [1,2]. W tym sensie technologie FemTech pełnią przede wszystkim funkcję narzędzi wspomagających decyzje, a nie autonomicznych systemów decyzyjnych. Istotnym aspektem procesu „od danych do decyzji” jest także komunikacja między pacjentką a personelem medycznym. Dane generowane przez użytkowniczki mogą stanowić punkt wyjścia do bardziej precyzyjnej rozmowy klinicznej, ułatwiać identyfikację wzorców objawów w czasie oraz wspierać podejmowanie decyzji opartych na indywidualnej historii zdrowotnej, a nie wyłącznie na wartościach populacyjnych [1,2]. Jednocześnie skuteczne wykorzystanie PGHD wymaga odpowiednich kompetencji cyfrowych zarówno po stronie pacjentek, jak i pracowników ochrony zdrowia, a także integracji danych z systemami opieki zdrowotnej. Podsumowując, przejście od danych generowanych przez użytkowniczki do decyzji klinicznych stanowi wieloetapowy proces obejmujący zapewnienie jakości danych, ich analityczne przetwarzanie, osadzenie w kontekście klinicznym oraz właściwą komunikację. FemTech, traktowany jako element ekosystemu medycyny spersonalizowanej, ma potencjał wspierać ten proces, o ile jego rozwój opiera się na dowodach naukowych, przejrzystych algorytmach oraz odpowiedzialnej integracji z praktyką kliniczną. Kluczowym wyzwaniem jest przejście od obserwacji i samomonitorowania do wiarygodnego wsparcia decyzji klinicznych, co wymaga walidacji, ograniczenia błędów systematycznych oraz bezpiecznej integracji PGHD z praktyką medyczną.

5. WNIOSKI

- FemTech stanowi dynamicznie rozwijający się obszar technologii medycznych, który może wspierać personalizację opieki zdrowotnej kobiet poprzez wykorzystanie danych generowanych przez użytkowniczki (PGHD), pozyskiwanych poza tradycyjnym środowiskiem klinicznym [1,2].
- Analizowane badania wskazują, że rozwiązania wykorzystujące dane z urządzeń noszonych mogą zwiększać dokładność oceny wybranych procesów fizjologicznych, takich jak owulacja czy przebieg cyklu menstruacyjnego, jednak ich zastosowanie kliniczne wymaga dalszej walidacji oraz oceny skuteczności w zróżnicowanych populacjach [7,8].

- Nowe kierunki, takie jak diagnostyka oparta na krwi menstruacyjnej, zwiększają potencjał FemTech, jednak są na etapie wymagającym dalszych badań, standaryzacji i oceny wdrożeniowej [10].
- Warunkiem odpowiedzialnego wykorzystania FemTech jest poprawa jakości danych, transparentność algorytmów, ochrona prywatności oraz ograniczanie nierówności dostępu do technologii [2].
- FemTech powinien rozwijać się szerzej niż tylko wokół płodności np. jako ekosystem narzędzi wspierających zdrowie kobiet na różnych etapach życia, w tym w ciąży i połogu [10].
- Dalszy rozwój FemTech wymaga standaryzacji metod gromadzenia i analizy PGHD, transparentności algorytmów oraz walidacji w zróżnicowanych populacjach, co stanowi warunek ich wiarygodności naukowej i użyteczności klinicznej [2,3,7,8].
- Potrzebne są badania, które potwierdzą skuteczność i dokładność FemTech w różnych grupach kobiet oraz pokażą, jak bezpiecznie włączyć te narzędzia i nowe metody, np. diagnostykę z krwi menstruacyjnej, do standardowej opieki [2,7,8,10].

REFERENCJE

- [1] Corey L, Vezina A, Gala RB. Using Technology to Improve Women's Health Care. *Ochsner J.* 2020;20(4):422-425. doi:10.31486/toj.19.0113
- [2] Karim JL, Talhouk A. Person-Generated Health Data in Women's Health: Protocol for a Scoping Review. *JMIR Res Protoc.* 2021;10(5):e26110. Published 2021 May 28. doi:10.2196/26110
- [3] Thigpen N, Patel S, Zhang X. Oura Ring as a Tool for Ovulation Detection: Validation Analysis. *J Med Internet Res.* 2025;27:e60667. Published 2025 Jan 31. doi:10.2196/60667
- [4] Ye C, Wang M, Min J, et al. A wearable aptamer nanobiosensor for non-invasive female hormone monitoring. *Nat Nanotechnol.* 2024;19(3):330-337. doi:10.1038/s41565-023-01513-0
- [5] Mahalingaiah S, Fruh V, Rodriguez E, et al. Design and methods of the Women's Health Study: a digital longitudinal cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(4):545.e1-545.e29. doi:10.1016/j.ajog.2021.09.041
- [6] Gibson EA, Li H, Fruh V, et al. Covid-19 vaccination and menstrual cycle length in the Women's Health Study. *NPJ Digit Med.* 2022;5(1):165. Published 2022 Nov 2. doi:10.1038/s41746-022-00711-9

- [7] Lyzwinski L, Elgendi M, Menon C. Innovative Approaches to Menstruation and Fertility Tracking Using Wearable Reproductive Health Technology: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2024;26:e45139. Published 2024 Feb 15. doi:10.2196/45139
- [8] Moghimikandelousi S, Najm L, Lee Y, et al. Advances in biomonitoring technologies for women's health. *Nat Commun.* 2025;16(1):8507. Published 2025 Sep 26. doi:10.1038/s41467-025-63501-3
- [9] Dosnon L, Rduch T, Meyer C, Herrmann IK. A Wearable In-Pad Diagnostic for the Detection of Disease Biomarkers in Menstruation Blood. *Adv Sci (Weinh).* 2025;12(32):e05170. doi:10.1002/advs.202505170
- [10] Nishimura E, Yamaji N, Sasayama K, et al. Effectiveness of the Internet of Things for Improving Pregnancy and Postpartum Women's Health in High-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Healthcare (Basel).* 2025;13(17):2103. Published 2025 Aug 23. doi:10.3390/healthcare13172103

CYFROWE FENOTYPOWANIE W DIAGNOSTYCE PSYCHIATRYCZNEJ

**Maria Zimoń¹, Tymoteusz Borowski¹, Amelia Piwowarska²,
Nina Jankowska¹, Mateusz Gołębiowski¹, Joanna Bogacz¹**

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

Abstrakt: Cyfrowe fenotypowanie stanowi nowoczesne podejście do oceny stanu psychicznego poprzez analizę danych pozyskiwanych z urządzeń mobilnych, takich jak smartfony. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie możliwości zastosowania tej metody w diagnostyce i monitorowaniu zaburzeń psychicznych oraz omówienie jej ograniczeń. Analizie poddano różnorodne kategorie danych, takie jak aktywność fizyczna, mobilność przestrzenna, wzorce snu, parametry fizjologiczne, aktywność komunikacyjna oraz cechy językowe i behawioralne użytkowników urządzeń cyfrowych. Badania wskazują, że dane te mogą być wykorzystywane do identyfikacji wzorców zachowań powiązanych z depresją, zaburzeniami lękowymi, schizofrenią oraz chorobą afektywną dwubiegunową. Wyniki przeglądu sugerują, że cyfrowe fenotypowanie wykazuje istotny potencjał w zakresie wczesnego wykrywania zmian stanu psychicznego oraz wspierania spersonalizowanego podejścia terapeutycznego. Jednocześnie podkreślono istotne ograniczenia tej metody, w tym brak standaryzacji procedur, niewielkie liczebności prób badawczych, problemy związane z ochroną prywatności oraz trudności w interpretacji klinicznej uzyskiwanych danych. Wnioski wskazują, że mimo istniejących wyzwań cyfrowe fenotypowanie może w przyszłości stanowić wartościowe narzędzie wspierające diagnostykę psychiatryczną i monitorowanie przebiegu zaburzeń psychicznych, pod warunkiem dalszego rozwoju metodologicznego i integracji z praktyką kliniczną.

Słowa kluczowe: cyfrowe fenotypowanie, psychiatria

Abstract: Digital phenotyping represents a novel approach to assessing mental health through the analysis of data collected from mobile devices, such as smartphones. The aim of this paper is to present the potential applications of this method in the diagnosis and monitoring of mental disorders, as well as to discuss its limitations. A range of data categories were analyzed, including physical activity, spatial mobility, sleep patterns, physiological parameters, communication activity, and linguistic and behavioral features of digital device users. Existing studies indicate that these data may be used to identify behavioral patterns associated with depression, anxiety disorders, schizophrenia, and bipolar disorder. The findings of the review suggest that digital phenotyping demonstrates significant potential for the early detection of changes in mental state and for supporting personalized therapeutic approaches. At the same time, important limitations of this method have been identified, including the lack of methodological standardization, small sample sizes, privacy concerns, and challenges related to the clinical interpretation of the collected data. The conclusions indicate that, despite existing challenges, digital phenotyping may in the future become a valuable tool supporting psychiatric diagnosis and the monitoring of mental disorders, provided that further methodological development and integration into clinical practice are achieved.

Keywords: digital phenotyping, psychiatry

1. Wstęp

Depresja jest uznawana przez World Health Organization za jeden z najistotniejszych globalnych czynników przyczyniających się do niepełnosprawności [1]. W ostatnich latach pandemia COVID-19 przyczyniła się do wyraźnego wzrostu zapadalności na liczne schorzenia niezwiązane bezpośrednio z zakażeniem, w tym do istotnego zwiększenia częstości występowania zaburzeń zdrowia psychicznego [2]. Jednocześnie zaobserwowano dynamiczny rozwój i wzrost zainteresowania technologiami mobilnymi wspierającymi zdrowie psychiczne, takimi jak aplikacje na smartfony, rozwiązania oparte na rzeczywistości wirtualnej, chatboty czy platformy mediów społecznościowych. Rosnąca dostępność technologii cyfrowych w medycynie oraz ich rozwijająca się funkcjonalność stwarzają nowe możliwości rozszerzenia tradycyjnych modeli opieki psychiatrycznej, w tym zmniejszenia luki pomiędzy zapotrzebowaniem na świadczenia a ich dostępnością. Poza bezpośrednimi interwencjami terapeutycznymi realizowanymi za pośrednictwem aplikacji mobilnych, technologie te mogą wspierać opiekę psychiatryczną również w sposób pośredni, m.in. poprzez ułatwianie dostępu do specjalistycznych usług medycznych, wsparcia społecznego, spersonalizowanych materiałów psychoedukacyjnych, interwencji kryzysowych oraz innowacyjnych form terapii. Istotnym aspektem wykorzystania technologii mobilnych

jest możliwość długoterminowego i wielomodalnego gromadzenia danych dotyczących funkcjonowania jednostki w warunkach życia codziennego. Dane te mogą być następnie analizowane z wykorzystaniem zaawansowanych metod statystycznych oraz technik uczenia maszynowego, co umożliwia generowanie spersonalizowanych wniosków klinicznych oraz predykcji o potencjalnym znaczeniu praktycznym [3].

Podejście to określane jest mianem fenotypowania cyfrowego i odnosi się do systematycznego, ciągłego oraz prowadzonego w naturalnym środowisku pomiaru cech behawioralnych i funkcjonalnych jednostki z wykorzystaniem danych pozyskiwanych z osobistych urządzeń cyfrowych [4]. Fenotypowanie cyfrowe opiera się na analizie zarówno danych aktywnych, świadomie dostarczanych przez użytkownika (np. samoopisów), jak i danych pasywnych, rejestrowanych automatycznie przez czujniki urządzeń bez konieczności bezpośredniej interakcji. W ramach tego podejścia wykorzystywane są różnorodne cyfrowe biomarkery odzwierciedlające wzorce zachowania i funkcjonowania jednostki. Obejmują one m.in. dane geolokalizacyjne, aktywność komunikacyjną (np. liczba i czas trwania połączeń), wzorce korzystania z wiadomości tekstowych, charakterystykę interakcji z urządzeniem (np. dynamikę dotyku ekranu), a także informacje środowiskowe i fizjologiczne, takie jak aktywność fizyczna, wzorce snu czy zmienność rytmu serca. Analizie mogą podlegać również bardziej subtelne wskaźniki behawioralne, takie jak tempo pisania, sposób przewijania treści czy cechy mowy [5].

Znaczenie fenotypowania cyfrowego jest szczególnie widoczne w psychiatrii, która w odróżnieniu od wielu innych dziedzin medycyny nie dysponuje powszechnie uznanymi markerami diagnostycznymi ani jednoznacznym „złotym standardem” diagnostycznym. Proces rozpoznawania zaburzeń psychicznych opiera się głównie na kryteriach klinicznych, obejmujących ocenę objawów oraz funkcjonowania pacjenta, co wiąże się z istotnym stopniem subiektywności. Dodatkowo złożoność zaburzeń psychicznych, brak pełnego konsensusu dotyczącego ich patofizjologii oraz znaczna zmienność odpowiedzi na leczenie zarówno farmakologiczne, jak i psychofarmakologiczne stanowią istotne wyzwania dla praktyki klinicznej. W konsekwencji interwencje skuteczne u jednych pacjentów mogą okazać się nieskuteczne u innych, co podkreśla potrzebę pracy nad spersonalizowanymi podejściami terapeutycznymi [6]. W tym kontekście fenotypowanie cyfrowe, poprzez dostarczanie ilościowych i potencjalnie bardziej obiektywnych danych dotyczących funkcjonowania pacjentów, może przyczyniać się do zwiększenia precyzji diagnostyki, poprawy monitorowania przebiegu chorób oraz optymalizacji strategii terapeutycznych [7]. Obecnie zastosowanie fenotypowania cyfrowego jest intensywnie badane w odniesieniu do szerokiego zakresu zaburzeń psychicznych i problemów behawioralnych, w tym uzależnień,

zaburzeń ze spektrum autyzmu, zespołu stresu pourazowego, schizofrenii, zaburzeń nastroju, zaburzeń snu oraz problemów zdrowia psychicznego dzieci i młodzieży, a także w kontekście prewencji zachowań samobójczych. Wyniki badań wskazują ponadto, że niektóre parametry interakcji z urządzeniami cyfrowymi mogą stanowić pośrednie wskaźniki funkcjonowania poznawczego i emocjonalnego. Przykładowo, czas latencji pomiędzy kolejnymi naciśnięciami klawiszy czy dynamika interakcji dotykowych mogą odzwierciedlać zmiany w zakresie procesów poznawczych oraz stanów afektywnych, co otwiera nowe perspektywy dla rozwoju narzędzi diagnostycznych i monitorujących w psychiatrii [5].

2. Cyfrowe fenotypowanie w predykcji wybranych zaburzeń psychicznych

2.1. Fenotypowanie cyfrowe w depresji i zaburzeniach lękowych

Fenotypowanie cyfrowe wykazuje istotny potencjał w zwiększaniu trafności diagnostycznej depresji poprzez identyfikację obiektywnie mierzalnych wskaźników endofenotypowych. Chociaż tradycyjne narzędzia oceny, takie jak standaryzowane kwestionariusze depresji, pozostają ważnym elementem procesu diagnostycznego, ich zastosowanie opiera się na subiektywnym samoopisie, co ogranicza ich obiektywność oraz użyteczność jako niezależnych wskaźników klinicznych. Dotychczasowe badania koncentrują się m.in. na analizie danych behawioralnych i językowych pozyskiwanych z platform mediów społecznościowych w celu predykcji nasilenia objawów depresyjnych. Analizie podlegają dane z różnych serwisów, takich jak Twitter, Facebook, Instagram czy Reddit, obejmujące m.in. długość postów, cechy lingwistyczne wypowiedzi, natężenie treści odzwierciedlających emocje, takie jak lęk czy gniew, częstotliwość publikowania treści, wzorce interakcji społecznych, a także informacje wizualne z udostępnianych obrazów.

Wybrane wskaźniki cyfrowe pozostają istotnie związane z dobrostanem psychicznym. Przykładowo, obserwowano ujemną zależność między subiektywną oceną nastroju a czasem korzystania z urządzenia oraz udziałem aplikacji społecznościowych i rozrywkowych w całkowitym czasie użytkowania [8]. Intensywniejsze korzystanie z telefonu pozostaje w dodatniej korelacji z nasileniem objawów depresji, lęku, impulsywności oraz obniżonym subiektywnym samopoczuciem [8,9]. Użytkowanie telefonu w ciągu dnia może stanowić predyktor nasilenia depresji. Ponadto częstsze blokowanie i odblokowywanie urządzenia wiązało się z wyższym poziomem objawów depresyjnych i impulsywnością [9]. Z kolei w części badań klinicznych, dodatkowo z zaburzeniami nastroju korelowały parametry połączeń przychodzących,

natomiast ujemnie liczba odebranych wiadomości SMS oraz częstość i czas trwania połączeń wychodzących. Parametry te mogą być wykorzystywane do bieżącego monitorowania objawów, przy czym ich zastosowanie zależy od założeń metodologicznych danego badania.

Istotne znaczenie przypisuje się także wskaźnikom mobilności przestrzennej. W badaniach prowadzonych w populacjach nieklinicznych wykazano dodatnie korelacje pomiędzy nasileniem objawów depresyjnych a czasem spędzonym w domu [8]. Z kolei ujemną zależność zaobserwowano pomiędzy zmiennością odwiedzanych lokalizacji a nasileniem objawów depresyjnych, co sugeruje, że wyższy poziom aktywności środowiskowej może być związany z niższym nasileniem symptomów (potencjalnie w związku z większą liczbą interakcji społecznych) [8,10]. Niższy poziom aktywności fizycznej w połączeniu z podwyższonym tętnem wiąże się z większym nasileniem objawów depresyjnych i lękowych, podczas gdy wyższa aktywność koreluje z ich redukcją. Nasilenie depresji pozostaje również związane z niższą liczbą kroków, krótszym czasem aktywności oraz wolniejszym tempem chodu.

W zakresie wzorców snu, większa zmienność oraz późniejsze pory zasypiania były powiązane z nasileniem objawów depresji. Podobne zależności zaobserwowano w przypadku lęku, co może wynikać z częstego współwystępowania zaburzeń lękowych i depresyjnych [11]. Czas trwania snu, zarówno w dni powszednie, jak i w weekendy, jego zakres oraz liczba nocy charakteryzujących się hiposomnią były najbardziej wpływowymi zmiennymi dotyczącymi wzorców snu. Uzyskane wyniki pozostają generalnie zgodne z dotychczasową wiedzą wskazującą na ścisły związek między jakością snu, poziomem aktywności fizycznej a nasileniem objawów depresyjnych [12]. Dodatkowo, zwiększona aktywność, wyższe spożycie kalorii oraz liczba kroków w godzinach nocnych, a także opóźniony szczyt kroków wskazujące na zaburzenia snu i rytmu dobowego były związane z większym nasileniem depresji. W zakresie parametrów fizjologicznych wykazano dodatnią korelację nasilenia objawów depresyjnych z nocnym tętnem oraz minimalnym tętnem dziennym, a także ujemną zależność z dziennym zakresem i zmiennością tętna. Podwyższone wartości nocnego i minimalnego dziennego tętna mogą odzwierciedlać zaburzenia snu, podczas gdy większy dzienny zakres i zmienność tętna mogą oznaczać wyższą aktywność fizyczną i lepszą jakość snu [13]. Zaburzenia snu, zwłaszcza przewlekłe lub bardziej nasilone, korelowały z nasileniem objawów depresyjnych, natomiast sporadyczne zaburzenia snu niekoniecznie wykazują charakter predykcyjny. W niektórych przypadkach, np. u osób z lękiem społecznym, nocna aktywność związana ze snem może wręcz odzwierciedlać interakcje społeczne, co może mieć pozytywny wpływ na funkcjonowanie społeczne jednostki [9].

Ogólnie rzecz biorąc, wyniki sugerują także, że analiza mowy również może stanowić istotne narzędzie w wykrywaniu oraz ocenie nasilenia depresji [14]. Odnotowano m.in. częstsze stosowanie zaimków pierwszoosobowych w wypowiedziach językowych. Wykazano również, że pierwszy epizod depresyjny może wiązać się z obniżeniem płynności semantycznej i fonemicznej [5].

2.2. Fenotypowanie cyfrowe w schizofrenii

Fenotypowanie cyfrowe, pomimo ograniczonej liczby dostępnych badań, wykazuje istotny potencjał w monitorowaniu przebiegu schizofrenii, obejmującego nasilenie objawów pozytywnych i negatywnych, funkcjonowanie psychospołeczne, a także predykcję ryzyka nawrotów i ocenę funkcji poznawczych przy wykorzystaniu danych pochodzących z urządzeń mobilnych [15,16]. Integracja danych aktywnych (np. samoopisów) i pasywnych (np. danych behawioralnych i fizjologicznych) umożliwia bardziej kompleksowe uchwycenie dynamiki choroby oraz identyfikację wzorców o potencjalnym znaczeniu klinicznym [17].

Dotychczasowe badania wskazują na istotne korelacje pomiędzy cyfrowymi wskaźnikami behawioralnymi a objawami psychiatrycznymi, szczególnie w zakresie objawów negatywnych, funkcjonowania społecznego oraz sprawności poznawczej. Zredukowana aktywność fizyczna, ograniczona mobilność przestrzenna oraz niższa intensywność interakcji społecznych, takich jak rzadsze wysyłanie wiadomości, są skorelowane z nasileniem objawów negatywnych, w tym anhedonii, awolucji oraz wycofania społecznego [18].

Wskaźniki dotyczące funkcjonowania poznawczego i społecznego również wykazują znaczenie kliniczne. Wydłużony czas przebywania w domu jest powiązany z obniżonym poziomem funkcjonowania społecznego, szczególnie w zakresie rozpoznawania faux-pas [19]. Ponadto wykazano korelacje pomiędzy funkcjonowaniem poznawczym a długością oraz jakością snu [16,17]. Jednocześnie wyniki dotyczące zależności między kontekstem środowiskowym a nasileniem objawów pozostają częściowo niejednoznaczne [17, 20].

Deficyty ekspresyjne, takie jak stopień afektu i alogia, wykazują ujemną korelację z liczbą kroków, a alogia jest dodatkowo powiązana z parametrami snu, obejmującymi całkowity czas snu oraz czas trwania snu płytkiego i fazy REM. Przyspieszenie akcji serca w trakcie snu wiąże się z wyższym nasileniem objawów pozytywnych oraz obniżoną sprawnością poznawczą. Spośród analizowanych wskaźników cyfrowych tętno nocne wykazuje najsilniejsze powiązania z wynikami Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) oraz

Krótkiej Skali Objawów Negatywnych (ang. Brief Negative Symptom Scale, BNSS), a także z funkcjonowaniem społecznym i poznawczym. Podobne zależności obserwuje się również w odniesieniu do czasu spędzanego w łóżku bez snu oraz przebytego dystansu. Interpretacja danych pochodzących z fenotypowania cyfrowego pozostaje jednak złożona i wymaga uwzględnienia wielu czynników zakłócających, takich jak heterogeniczność kliniczna badanych populacji czy wpływ farmakoterapii na parametry fizjologiczne, w tym rytm serca i sen [18].

Analiza danych pochodzących z mediów społecznościowych może dostarczać dodatkowych informacji na temat funkcjonowania społecznego, stylów komunikacji oraz procesów poznawczych. Obserwowane zależności są jednak zazwyczaj słabsze niż w przypadku danych behawioralnych i fizjologicznych pozyskiwanych bezpośrednio z urządzeń mobilnych. Wykorzystanie tego typu danych wiąże się także z istotnymi wyzwaniami metodologicznymi i etycznymi, w tym ryzykiem błędów systematycznych oraz koniecznością zapewnienia ochrony prywatności i uzyskania świadomej zgody uczestników badań [21].

3. Fenotypowanie cyfrowe w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych

Fenotypowanie cyfrowe wykazuje potencjał w zakresie wspierania wczesnej identyfikacji oraz interwencji w stanach potencjalnie zagrażających życiu, takich jak fluktuacje myśli samobójczych czy myśli o śmierci. Może ono również odgrywać ważną rolę w monitorowaniu niestabilności afektywnej, obejmującej intensywność i labilność emocjonalną oraz zdolność regulacji nastroju u osób z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) [22].

Badania wskazują, że epizody maniakalne w ChAD charakteryzują się zwiększoną złożonością oraz krótkoterminową zmiennością wzorców aktywności i rytmów biologicznych, które mogą pełnić funkcję predyktorów nawrotów choroby. Zaburzenia wzorców odpoczynku i aktywności obserwowane są również w okresach euty-mii. Ponadto pojawiają się doniesienia sugerujące, że specyficzne wzorce aktywności mogą różnicować ChAD od innych zaburzeń nastroju i zaburzeń psychiatrycznych, a także pozwalać na rozróżnianie podtypów choroby. Jeden z przeglądów systematycznych wskazuje, że ChAD wiąże się z istotnymi zaburzeniami wzorców odpoczynku i aktywności, w tym wydłużonym czasem snu, zwiększoną latencją zasypiania oraz obniżonym poziomem aktywności dziennej, co może być szczególnie związane z epizodami depresyjnymi [23]. Wykazano również większą zmienność czasu snu oraz skrócenie snu w godzinach nocnych (między północą a 6:00), przy czym nocna ekspozycja na światło w sypialni była powiązana ze stanem hipomaniakalnym [24].

Dane geolokalizacyjne pozyskiwane za pomocą systemów GPS mogą wspierać identyfikację epizodów depresyjnych, natomiast monitoring aktywności fizycznej przy użyciu urządzeń mobilnych może pełnić funkcję wczesnego sygnału ostrzegawczego wskazującego na potencjalne przejścia między fazami choroby [22]. W badaniach wykorzystujących dane ze smartfonów wykazano, że nasilenie objawów depresyjnych wiąże się z dłuższym czasem spędzanym przed ekranem, mniejszą liczbą połączeń wychodzących oraz niższą aktywnością fizyczną ocenianą na podstawie lokalizacji telefonu. Z kolei nasilenie objawów maniakalnych było powiązane z większą liczbą wysyłanych wiadomości tekstowych, krótszymi wiadomościami przychodzącymi oraz zwiększoną aktywnością fizyczną. Ponadto osoby z ChAD wykazywały krótszy czas trwania połączeń w okresie eutymii w porównaniu ze stanami depresyjnymi lub mieszanymi [24].

Zarówno interwencje farmakologiczne, jak i nefarmakologiczne wykazują zdolność do stabilizowania wzorców odpoczynku i aktywności, co wiąże się z poprawą objawów związanych z regulacją emocji i ich zmiennością [23].

Zauważono także, że dynamika interakcji z klawiaturą smartfona ulega zmianom w zależności od aktualnego stanu emocjonalnego użytkownika, co sugeruje jej potencjalną użyteczność jako wskaźnika behawioralnego [22]. W badaniach stwierdzono wyższą entropię szybkości pisania u osób z ChAD w porównaniu z grupą kontrolną, przy czym była ona dodatkowo związana ze zmiennością objawów depresyjnych oraz samooceną impulsywności. Jednocześnie niższa entropia zachowań motorycznych wiązała się z lepszym planowaniem. Wykazano również, że niestabilność tempa pisania oraz niestabilność nastroju mogą przewidywać przyszłe nasilenie objawów depresyjnych, co podkreśla potencjał prospektywnego wykorzystania tych wskaźników w zapobieganiu nawrotom choroby. Entropia pisania była związana z niestabilnością impulsywności i objawów nastroju, co odzwierciedla szerszy związek między impulsywnością a dysregulacją emocjonalną obserwowany transdiagnostycznie. Dodatkowo badania populacyjne wskazują na możliwość biernego wykrywania impulsywności na podstawie wzorców korzystania ze smartfona (np. dzienników połączeń, ładowania baterii czy aktywności ekranu), przy czym impulsywność motoryczna była dodatnio skorelowana z częstotliwością sprawdzania urządzenia, co sugeruje złe planowanie. Zmienność funkcji poznawczych była natomiast powiązana z nasileniem negatywnego afektu [25].

Analizie poddawano również sygnały głosowe rejestrowane podczas rozmów. Wykazano, że cechy głosu mogą potencjalnie pełnić funkcję markerów predykcyjnych nastroju oraz umożliwiać różnicowanie stanów hipomaniakalnych, depresyjnych i eutymicznych na podstawie danych pasywnych [22]. W przeglądach dotyczących

zastosowania narzędzi cyfrowych w dużej depresji opisano zmiany w charakterystyce mowy, takie jak skrócenie pauz oraz obniżenie częstotliwości podstawowej podczas epizodów depresyjnych, podczas gdy w stanach hipomaniakalnych obserwuje się nasilenie tych parametrów [26].

Należy jednak podkreślić ograniczenia dotychczasowych badań, w tym znaczną zmienność metodologiczną, niewielkie liczebności prób oraz wpływ czynników zakłócających, takich jak farmakoterapia czy zróżnicowanie demograficzne uczestników. Czynniki te mogą utrudniać prowadzenie metaanaliz. Ponadto przyszłe badania powinny uwzględniać zmienność dobowych wzorców funkcjonowania wynikającą z uwarunkowań społecznych, takich jak praca zmianowa [23].

4. Ograniczenia i wyzwania

Pomimo znaczącego potencjału transformacyjnego, rozwój fenotypowania cyfrowego wymaga przezwyciężenia szeregu ograniczeń. Należą do nich m.in. brak jasno określonych podstaw teoretycznych łączących wskaźniki cyfrowe z przebiegiem chorób, niedoskonałości stosowanych narzędzi, problemy związane z bezpieczeństwem danych i ochroną prywatności, a także wyzwania dotyczące integracji tych technologii z istniejącymi systemami opieki zdrowotnej [27].

Dotychczas nie wypracowano jednoznacznego konsensusu w zakresie optymalnych metod akwizycji i analizy danych w obszarze fenotypowania cyfrowego. W celu pełnego wykorzystania jego potencjału oraz umożliwienia realizacji badań klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, niezbędne jest zacieśnienie współpracy interdyscyplinarnej, obejmującej zarówno środowisko medyczne, jak i ekspertów z zakresu nauk technicznych oraz analitycznych [7]. Adekwatne zarządzanie dużą ilością generowanych danych stanowi warunek konieczny dla utrzymania zaufania społecznego wobec badań w tym obszarze. Szczególnym wyzwaniem pozostaje zapewnienie bezpiecznej akwizycji danych wrażliwych oraz ich metodologicznie poprawnej analizy w odniesieniu do konkretnych pytań badawczych. Dane te pozostają ponadto podatne na błędy i czynniki zakłócające typowe dla innych metod gromadzenia informacji, w tym zmienne społeczno-ekonomiczne, które mogą istotnie wpływać na ich interpretację [28]. Projektowanie badań powinno uwzględniać konieczność zachowania równowagi pomiędzy wysoką jakością danych a ochroną prywatności uczestników. Istotnym zagadnieniem pozostaje również właściwa kwalifikacja prawna gromadzonych informacji w kontekście obowiązujących regulacji [29]. Ponadto dotychczasowe ramy etyczne dotyczące zwracania indywidualnych wyników badań uczestnikom okazują się niewystarczające jako narzędzie wspierające

proces decyzyjny badaczy. W szczególności dotyczy to oceny zasadności, czasu oraz sposobu przekazywania złożonych i potencjalnie wrażliwych danych odnoszących się do funkcjonowania jednostki w warunkach życia codziennego [30].

Należy podkreślić, że dane pozyskiwane w ramach fenotypowania cyfrowego odzwierciedlają przede wszystkim zewnętrzne wzorce zachowania oraz reakcje fizjologiczne, które mogą być rejestrowane pasywnie przez urządzenia. Metoda ta nie umożliwia bezpośredniego wnioskowania o subiektywnych doświadczeniach ani motywach jednostki, o ile nie zostanie uzupełniona o techniki takie jak Ecological Momentary Assessment (EMA) lub inne formy samoopisu [31]. Fenotyp cyfrowy jednostki może pozostawać w sprzeczności z jej subiektywnymi relacjami dotyczącymi stanów psychicznych. W konsekwencji istnieje ryzyko, że wykorzystanie fenotypowania cyfrowego w psychiatrii może prowadzić do deprecjonowania świadectw pacjentów oraz marginalizacji ich preferencji terapeutycznych, co można interpretować w kategoriach niesprawiedliwości epistemicznej. Pacjenci powinni być postrzegani jako podmioty dysponujące istotną wiedzą na temat własnych doświadczeń chorobowych. W związku z tym fenotypowanie cyfrowe należy traktować nie jako narzędzie o charakterze jednoznacznie obiektywnym, lecz jako jeden z wielu instrumentów epistemicznych wspierających proces diagnostyczno-terapeutyczny. Jego zastosowanie powinno inicjować dialog kliniczny, a nie stanowić wyłącznej podstawy podejmowania decyzji o charakterze przymusowym, takich jak hospitalizacja czy leczenie bez zgody [32]. Jednocześnie należy rozważyć potencjalne obowiązki prawne i etyczne związane z identyfikacją sytuacji zagrożenia zdrowia lub życia uczestników badań oraz opracować przejrzyste procedury postępowania w takich przypadkach [29]. Zasadne jest również włączanie pacjentów w proces projektowania i rozwoju technologii fenotypowania cyfrowego od najwcześniejszych etapów, w tym w formułowanie rekomendacji dotyczących zakresu i warunków ich stosowania [32]. Do kluczowych problemów należy także określenie rzeczywistej użyteczności fenotypowania cyfrowego w praktyce klinicznej, w tym identyfikacja warunków, w których generowane dane mają wartość diagnostyczną lub terapeutyczną. Istotna pozostaje również rozpoznanie potencjalnych źródeł błędów oraz krytyczna refleksja nad założeniem, że dane cyfrowe charakteryzują się wyższym poziomem obiektywizmu niż tradycyjne metody oceny psychiatrycznej [33].

Badania w obszarze fenotypowania cyfrowego są również często ograniczane przez niekompletność danych, spadek zaangażowania uczestników oraz rosnący odsetek rezygnacji w trakcie trwania projektów. Czynniki te stanowią istotne wyzwania metodologiczne, mogące prowadzić do obniżenia mocy statystycznej analiz, powstawania błędów systematycznych oraz trudności w identyfikacji zależności

o charakterze longitudinalnym. Przyczyny tych zjawisk mają charakter wieloczynnikowy i obejmują zarówno problemy techniczne, jak i czynniki związane z obciążeniem badanych oraz ich stanem zdrowia [34].

5. Podsumowanie

Fenotypowanie cyfrowe stanowi rozwijające się podejście badawcze i kliniczne, wykorzystujące dane pochodzące z osobistych urządzeń cyfrowych do ciągłego, wielowymiarowego monitorowania funkcjonowania jednostki w warunkach życia codziennego. W kontekście rosnącego obciążenia zaburzeniami psychicznymi oraz ograniczonej dostępności świadczeń psychiatrycznych podejście to oferuje dostępność nowych danych mogących pomagać w predykcji stanów psychicznych.

Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że różnorodne wskaźniki cyfrowe obejmujące aktywność fizyczną, mobilność przestrzenną, wzorce snu, parametry fizjologiczne, aktywność komunikacyjną oraz cechy językowe i behawioralne wykazują istotne związki z nasileniem objawów oraz dynamiką zaburzeń psychicznych, takich jak depresja, zaburzenia lękowe, schizofrenia czy choroba afektywna dwubiegunowa. W szczególności obserwowane zależności sugerują możliwość wykorzystania danych pasywnych do wczesnej identyfikacji zmian stanu psychicznego, predykcji nawrotów oraz monitorowania odpowiedzi na leczenie. Integracja danych aktywnych i pasywnych umożliwia bardziej kompleksowe uchwycenie przebiegu choroby, a zastosowanie metod analizy danych, w tym uczenia maszynowego, stwarza perspektywę rozwoju personalizowanych modeli opieki.

Jednocześnie należy podkreślić, że pomimo obiecujących wyników, zastosowanie fenotypowania cyfrowego wiąże się z istotnymi ograniczeniami metodologicznymi i konceptualnymi. Obejmują one m.in. brak standaryzacji metod gromadzenia i analizy danych, heterogeniczność badanych populacji, podatność wskaźników na czynniki zakłócające oraz ograniczoną możliwość bezpośredniego wnioskowania o subiektywnych doświadczeniach jednostki na podstawie danych pasywnych. Dodatkowo istotne wyzwania dotyczą kwestii etycznych i prawnych, w tym ochrony prywatności, bezpieczeństwa danych, transparentności algorytmów oraz sposobu wykorzystania uzyskanych informacji w praktyce klinicznej. Zwraca się również uwagę na ryzyko nadmiernej obiektywizacji danych cyfrowych oraz marginalizacji perspektywy pacjenta w procesie diagnostyczno-terapeutycznym.

Dalszy rozwój tego obszaru wymaga prowadzenia badań o wysokiej jakości metodologicznej, wypracowania standardów analitycznych oraz zacieśnienia współpracy interdyscyplinarnej. Kluczowe znaczenie ma również uwzględnienie aspektów

etycznych oraz aktywne włączanie pacjentów w proces projektowania i wdrażania rozwiązań cyfrowych. Spełnienie tych warunków może umożliwić efektywne wykorzystanie potencjału fenotypowania cyfrowego w kierunku bardziej precyzyjnej, spersonalizowanej i dostępnej opieki psychiatrycznej.

Referencje

- [1] Depression and Other Common Mental Disorders. Accessed April 4, 2026. <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>
- [2] Chen C, Zhou W, Cui Y, et al. Global, regional, and national characteristics of the main causes of increased disease burden due to the covid-19 pandemic: time-series modelling analysis of global burden of disease study 2021. *BMJ*. 2025;390:e083868. doi:10.1136/bmj-2024-083868
- [3] The growing field of digital psychiatry: current evidence and the future of apps, social media, chatbots, and virtual reality - PubMed. Accessed April 4, 2026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34505369/>
- [4] Torous J, Kiang MV, Lorme J, Onnela JP. New Tools for New Research in Psychiatry: A Scalable and Customizable Platform to Empower Data Driven Smartphone Research. *JMIR Ment Health*. 2016;3(2):e16. doi:10.2196/mental.5165
- [5] Prakash J, Chaudhury S, Chatterjee K. Digital phenotyping in psychiatry: When mental health goes binary. *Ind Psychiatry J*. 2021;30(2):191. doi:10.4103/ipj.ipj_223_21
- [6] Oudin A, Maatoug R, Bourla A, et al. Digital Phenotyping: Data-Driven Psychiatry to Redefine Mental Health. *J Med Internet Res*. 2023;25:e44502. doi:10.2196/44502
- [7] Chia AZR, Zhang MWB. Digital phenotyping in psychiatry: A scoping review. *Technol Health Care Off J Eur Soc Eng Med*. 2022;30(6):1331-1342. doi:10.3233/THC-213648
- [8] Kamath J, Leon Barriera R, Jain N, Keisari E, Wang B. Digital phenotyping in depression diagnostics: Integrating psychiatric and engineering perspectives. *World J Psychiatry*. 2022;12(3):393-409. doi:10.5498/wjp.v12.i3.393
- [9] Digital Phenotyping for Stress, Anxiety, and Mild Depression: Systematic Literature Review - PubMed. Accessed April 4, 2026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38780995/>
- [10] JMIR mHealth and uHealth - Distinguishing Common Digital Phenotyping and Self-Report Parameters for Monitoring and Predicting Depression: Scoping Review. Accessed April 4, 2026. <https://mhealth.jmir.org/2026/1/e70840>
- [11] Large-scale digital phenotyping: Identifying depression and anxiety indicators in a general UK population with over 10,000 participants - PubMed. Accessed April 4, 2026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39892753/>

- [12] Price GD, Heinz MV, Song SH, Nemesure MD, Jacobson NC. Using digital phenotyping to capture depression symptom variability: detecting naturalistic variability in depression symptoms across one year using passively collected wearable movement and sleep data. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):381. doi:10.1038/s41398-023-02669-y
- [13] Zhang Y, Stewart C, Ranjan Y, et al. Large-scale digital phenotyping: Identifying depression and anxiety indicators in a general UK population with over 10,000 participants. *J Affect Disord*. 2025;375:412-422. doi:10.1016/j.jad.2025.01.124
- [14] Karlin B, Henry D, Anderson R, et al. Digital Phenotyping for Detecting Depression Severity in a Large Payor-Provider System: Retrospective Study of Speech and Language Model Performance. *Jmir Ai*. 2025;4:e69149. doi:10.2196/69149
- [15] Lane E, D'Arcey J, Kidd S, et al. Digital Phenotyping in Adults with Schizophrenia: A Narrative Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2023;25(11):699-706. doi:10.1007/s11920-023-01467-z
- [16] Cohen A, Joshi D, Bondre A, et al. Digital phenotyping correlates of mobile cognitive measures in schizophrenia: A multisite global mental health feasibility trial. *PLOS Digit Health*. 2024;3(6):e0000526. doi:10.1371/journal.pdig.0000526
- [17] Hau C, Xia W, Ryan S, Firth J, Linardon J, Torous J. Smartphone monitoring and digital phenotyping apps for schizophrenia: A review of the academic literature. *Schizophr Res*. 2025;281:237-248. doi:10.1016/j.schres.2025.05.019
- [18] Yang Z, Heaukulani C, Sim A, et al. Utility of Digital Phenotyping Based on Wrist Wearables and Smartphones in Psychosis: Observational Study. *JMIR MHealth UHealth*. 2025;13:e56185. doi:10.2196/56185
- [19] Das N, Choudhary S, Nagendra S, et al. Digital phenotyping correlates of cognitive performance in schizophrenia spectrum disorders from a longitudinal study. *Schizophr Res*. 2025;283:130-136. doi:10.1016/j.schres.2025.07.009
- [20] Ranjan T, Melcher J, Keshavan M, Smith M, Torous J. Longitudinal symptom changes and association with home time in people with schizophrenia: An observational digital phenotyping study. *Schizophr Res*. 2022;243:64-69. doi:10.1016/j.schres.2022.02.031
- [21] Vecchio I, Mifsud L, Castro E Almeida S, Passecker J. Diagnostic digital phenotyping in schizophrenia-spectrum disorders: a systematic review. *NPJ Digit Med*. 2025;9(1):16. doi:10.1038/s41746-025-02194-w
- [22] Orsolini L, Fiorani M, Volpe U. Digital Phenotyping in Bipolar Disorder: Which Integration with Clinical Endophenotypes and Biomarkers? *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7684. doi:10.3390/ijms21207684
- [23] Panchal P, de Queiroz Campos G, Goldman DA, et al. Toward a Digital Future in Bipolar Disorder Assessment: A Systematic Review of Disruptions in the Rest-Activity Cycle as Measured by Actigraphy. *Front Psychiatry*. 2022;13:780726. doi:10.3389/fpsyt.2022.780726

- [24] Tonon AC, Nexha A, Mendonça da Silva M, Gomes FA, Hidalgo MP, Frey BN. Sleep and circadian disruption in bipolar disorders: From psychopathology to digital phenotyping in clinical practice. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2024;78(11):654-666. doi:10.1111/pcn.13729
- [25] Ajilore O, Bark JS, Demos AP, et al. Assessment of cognitive function in bipolar disorder with passive smartphone keystroke metadata: a BiAffect digital phenotyping study. *Front Psychiatry*. 2025;16:1430303. doi:10.3389/fpsyt.2025.1430303
- [26] de Azevedo Cardoso T, Kochhar S, Torous J, Morton E. Digital Tools to Facilitate the Detection and Treatment of Bipolar Disorder: Key Developments and Future Directions. *JMIR Ment Health*. 2024;11:e58631. doi:10.2196/58631
- [27] Davidson BI. The crossroads of digital phenotyping. *Gen Hosp Psychiatry*. 2022;74:126-132. doi:10.1016/j.genhosppsy.2020.11.009
- [28] Montag C, Quintana DS. Digital phenotyping in molecular psychiatry-a missed opportunity? *Mol Psychiatry*. 2023;28(1):6-9. doi:10.1038/s41380-022-01795-1
- [29] Shen FX, Silverman BC, Monette P, Kimble S, Rauch SL, Baker JT. An Ethics Checklist for Digital Health Research in Psychiatry: Viewpoint. *J Med Internet Res*. 2022;24(2):e31146. doi:10.2196/31146
- [30] Shen FX, Baum ML, Martinez-Martin N, et al. Returning Individual Research Results from Digital Phenotyping in Psychiatry. *Am J Bioeth AJOB*. 2024;24(2):69-90. doi:10.1080/15265161.2023.2180109
- [31] Leaning IE, Ikani N, Savage HS, et al. From smartphone data to clinically relevant predictions: A systematic review of digital phenotyping methods in depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024;158:105541. doi:10.1016/j.neubiorev.2024.105541
- [32] Slack SK, Barclay L. First-person disavowals of digital phenotyping and epistemic injustice in psychiatry. *Med Health Care Philos*. 2023;26(4):605-614. doi:10.1007/s11019-023-10174-8
- [33] Birk RH, Samuel G. Digital Phenotyping for Mental Health: Reviewing the Challenges of Using Data to Monitor and Predict Mental Health Problems. *Curr Psychiatry Rep*. 2022;24(10):523-528. doi:10.1007/s11920-022-01358-9
- [34] Aledavood T, Luong N, Baryshnikov I, et al. Multimodal Digital Phenotyping Study in Patients With Major Depressive Episodes and Healthy Controls (Mobile Monitoring of Mood): Observational Longitudinal Study. *JMIR Ment Health*. 2025;12:e63622. doi:10.2196/63622

TERAPIA CYFROWA W LECZENIU DEPRESJI I BEZSENNOŚCI

Arkadiusz Jawień, Paulina Głądała, Natalia Grzemska, Małgorzata Radzion

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

Abstrakt: Depresja, będąc najczęściej rozpoznawanym zaburzeniem psychicznym na świecie, stanowi istotny problem zdrowia publicznego ze względu na swój przewlekły, nawrotowy przebieg oraz wysokie ryzyko pogorszenia funkcjonowania psychospołecznego pacjentów. Współwystępująca bezsenność dodatkowo pogarsza stan pacjentów, wpływa na skuteczność leczenia i zwiększa ryzyko nawrotów objawów. Ograniczenia standardowych metod terapeutycznych oraz rosnące zapotrzebowanie na opiekę psychiatryczną przyczyniają się do rozwoju nowoczesnych technologii wykorzystywanych w psychiatrii. Terapia cyfrowa (ang. *Digital Therapeutics, DTx*) obejmuje oparte na dowodach naukowych interwencje wykorzystujące oprogramowanie medyczne do wspomagania leczenia zaburzeń psychicznych i zaburzeń snu. Rozwiązania te wykorzystują między innymi internetową terapię poznawczo-behawioralną, aplikacje mobilne, telepsychiatrię oraz systemy monitorowania objawów. W badaniach klinicznych wykazano ich skuteczność w redukcji objawów depresji, poprawie jakości snu oraz wspieraniu procesu terapeutycznego. Celem pracy jest przedstawienie roli terapii cyfrowej w leczeniu depresji i bezsenności, omówienie najważniejszych technologii stosowanych we współczesnej psychiatrii oraz zaprezentowanie przykładów konkretnych interwencji cyfrowych wykorzystywanych w praktyce klinicznej. W pracy dokonano również analizy korzyści i ograniczeń związanych z wykorzystaniem terapii cyfrowych, a także przedstawiono zalety i wady współczesnych modeli leczenia depresji, obejmujących farmakoterapię, psychoterapię oraz interwencje cyfrowe.

Słowa kluczowe: bezsenność, depresja, innowacje cyfrowe, psychiatria, terapia cyfrowa

Abstract: Depression, being the most frequently diagnosed mental disorder worldwide, constitutes a significant public health issue due to its chronic, recurrent nature and the high risk of impairing patients' psychosocial functioning. Co-occurring insomnia further exacerbates patients' conditions, impacts treatment efficacy, and increases the risk of symptom relapse. The limitations of standard therapeutic methods, combined with the growing demand for psychiatric care, are driving the development of modern technologies utilized in psychiatry. Digital Therapeutics (DTx) encompass evidence-based interventions that leverage medical software to support the treatment of mental health and sleep disorders. These solutions utilize, among other things, internet-based cognitive behavioral therapy, mobile applications, telepsychiatry, and symptom monitoring systems. Clinical trials have demonstrated their efficacy in reducing depressive symptoms, improving sleep quality, and supporting the therapeutic process. The purpose of this paper is to present the role of digital therapeutics in the treatment of depression and insomnia, discuss the key technologies used in contemporary psychiatry, and provide examples of specific digital interventions applied in clinical practice. Furthermore, this work analyzes the benefits and limitations associated with the use of digital therapeutics, while also outlining the advantages and disadvantages of modern depression treatment models, including pharmacotherapy, psychotherapy, and digital interventions.

Keywords: depression, digital innovation, digital therapeutics, insomnia, psychiatry

1. Wstęp

Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się dynamiczną transformację cyfrową w ochronie zdrowia, która istotnie zmienia sposób organizacji opieki medycznej, proces diagnostyczny oraz strategie terapeutyczne. Rozwój technologii informacyjno-komunikacyjnych, w tym narzędzi e-health i m-health, umożliwił wdrożenie nowych modeli opieki opartych na zdalnym monitorowaniu pacjenta, analizie danych w czasie rzeczywistym, a także zwiększonej dostępności świadczeń [1]. Wdrożenie rozwiązań cyfrowych w chorobach przewlekłych pozwala na redukcję kosztów i wzrost zaangażowania pacjentów, jednak ich realna efektywność zależy od poziomu kompetencji cyfrowych użytkowników. Ponadto bariery techniczne oraz niska intuicyjność narzędzi mogą w praktyce ograniczać zakładane korzyści kliniczne [2].

Znaczenie innowacji technologicznych staje się kluczowe w przypadku zaburzeń o przebiegu długotrwałym i nawrotowym, takich jak depresja oraz współwystępująca z nią bezsenność. Klasyczne modele opieki psychiatrycznej, skoncentrowane na bezpośrednim kontakcie z lekarzem, wykazują ograniczoną wydolność wobec systemowego deficytu specjalistów oraz rosnącej fali zachorowań. W odpowiedzi na te ograniczenia rozwijana jest terapia cyfrowa (ang. *Digital Therapeutics, DTx*), definiowana jako oparta na dowodach naukowych (ang. *evidence-based medicine, EBM*)

forma interwencji wykorzystująca certyfikowane oprogramowanie medyczne w celach prewencyjnych, profilaktycznych lub leczniczych [4].

Wdrożenie systemów DTx, w tym internetowej terapii poznawczo-behawioralnej (iCBT), aplikacji mobilnych oraz rozwiązań telepsychiatrycznych, pozwala na personalizację opieki przy jednoczesnym zachowaniu wysokiego potencjału jej masowego upowszechniania, co zostało potwierdzone w badaniach.

Zastosowanie iCBT pozwala na mierzalną redukcję objawów afektywnych i lękowych w standaryzowanych skalach (PHQ-9 i GAD-7) [3], podczas gdy badania III fazy nad nowymi aplikacjami DTx wykazują wyższą skuteczność terapii skojarzonej w porównaniu z samym leczeniem klasycznym [4]. Narzędzia te poprawiają zaangażowanie pacjentów w proces leczenia i oferują ciągły nadzór nad stanem zdrowia pomimo barier geograficznych [3, 5]. Dzięki integracji danych w czasie rzeczywistym, rozwiązania te optymalizują wykorzystanie zasobów ochrony zdrowia, stanowiąc kluczowy kierunek rozwoju współczesnej psychiatrii [5].

Niniejsza analiza służy ustrukturyzowaniu roli rozwiązań cyfrowych w terapii depresji i zaburzeń snu, poprzez przegląd technologii wdrożonych do praktyki klinicznej, a także zestawienie ich z tradycyjnymi metodami leczenia zaburzeń psychicznych.

2. Charakterystyka i epidemiologia zaburzeń depresyjnych

Współczesna medycyna definiuje zaburzenia depresyjne (ang. *Major Depressive Disorder, MDD*) nie jako przejściowy kryzys afektywny, lecz jako wieloukładową jednostkę chorobową o charakterze przewlekłym i nawrotowym [6]. Osiowymi objawami klinicznymi MDD są uporczywe obniżenie nastroju oraz anhedonia, definiowana jako utrata zdolności do odczuwania przyjemności. Zgodnie z kryteriami diagnostycznymi, symptomy te muszą utrzymywać się przez minimum dwa tygodnie i wyraźnie odbiegać od naturalnych wahań emocjonalnych pacjenta. Przebieg tego zaburzenia wpływa na sferę psychospołeczną, prowadząc do mierzalnego pogorszenia relacji społecznych oraz obniżenia efektywności w obszarze zawodowym i edukacyjnym.

Analiza danych epidemiologicznych wskazuje na wysoką estymację rozpowszechnienia tego zaburzenia na świecie. Według oficjalnych danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), depresja dotyka około 4% populacji globalnej, co w wartościach bezwzględnych odpowiada liczbie około 332 milionów osób [7]. Wskaźniki chorobowości wykazują istotną dysproporcję w odniesieniu do płci, gdyż zaburzenie to jest diagnozowane 1,5 raza częściej u kobiet (6,9%) niż u mężczyzn

(4,6%) [7]. W ujęciu zdrowia publicznego MDD stanowi jedną z głównych przyczyn lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *Years Lived with Disability, YLD*) [8]. Ryzyko nawrotu choroby wynosi od 50% po pierwszym epizodzie do 90% po wystąpieniu kilku kolejnych faz zaostrzenia, co generuje istotne obciążenia społeczne i ekonomiczne. Krytycznym następstwem braku skutecznej interwencji terapeutycznej jest ryzyko zachowań samobójczych. Dane za rok 2021 wskazują na ponad 727 000 zgonów w wyniku samobójstw na świecie, co klasyfikuje tę przyczynę jako trzecią pod względem częstości w grupie wiekowej 15–29 lat [7].

Etiopatogeneza MDD ma charakter wieloczynnikowy i wynika ze złożonych interakcji zmiennych biologicznych, psychologicznych oraz środowiskowych. Czynniki takie jak przewlekły stres, doświadczenia traumatyczne oraz współistniejące schorzenia somatyczne (w tym cukrzyca czy choroby układu krążenia) tworzą dwukierunkową zależność patofizjologiczną. Depresja negatywnie wpływa na rokowanie i przebieg chorób fizycznych, podczas gdy obecność schorzeń somatycznych utrudnia osiągnięcie pełnej remisji klinicznej. Poza sferą afektywną, w obrazie klinicznym MDD istotne znaczenie mają objawy wegetatywne i poznawcze, w tym zaburzenia koncentracji uwagi, chroniczne wyczerpanie energetyczne oraz zakłócenia dobowego rytmu snu i czuwania. Pomimo dostępności metod terapeutycznych, bariery strukturalne, obejmujące stygmatyzację społeczną oraz ograniczoną dostępność kadr medycznych, sprawiają, że w krajach wysokorozwiniętych jedynie jedna trzecia pacjentów otrzymuje adekwatną pomoc medyczną [7]. Stanowi to uzasadnienie dla wdrażania i weryfikacji nowych, uzupełniających metod wsparcia terapeutycznego.

3. Bezsenność jako dominująca współchorobowość w zaburzeniach afektywnych

Bezsenność, definiowana jako subiektywne i obiektywne trudności w inicjowaniu lub utrzymaniu snu, występujące minimum trzy razy w tygodniu przez okres co najmniej trzech miesięcy, stanowi najczęstszy objaw współwystępujący z zaburzeniami depresyjnymi [9]. Dane epidemiologiczne wskazują, że zaburzenia snu dotyczą około 75% pacjentów z rozpoznaniem depresji [10]. Choć trudności w zasypianiu i ciągłości snu stanowią główną skargę kliniczną, u około 40% młodszych dorosłych oraz 10% pacjentów w wieku geriatrycznym (ze szczególnym uwzględnieniem populacji kobiet) obserwuje się współwystępowanie hipersomnii. Analizy prospektywne potwierdzają, że bezsenność nie ogranicza się do roli wtórnego symptomu afektywnego, lecz u osób zdrowych stanowi niezależny czynnik predykcyjny wystąpienia epizodu depresyjnego w przyszłości. Istotnym problemem klinicznym jest fakt, że

deficyty snu często utrzymują się również w fazie remisji innych symptomów depresji, co koreluje ze wzrostem wskaźnika nawrotu choroby oraz obniżeniem ogólnych parametrów jakości życia pacjentów [11].

Wyjaśnienie dwukierunkowej zależności między depresją a bezsennością wymaga analizy wspólnych podłoży neurobiologicznych. Kluczowym mechanizmem patofizjologicznym jest dysregulacja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza [12]. W obu jednostkach chorobowych stwierdza się stan nadaktywności tej osi, przejawiający się m.in. podwyższonym wieczornym stężeniem kortyzolu we krwi. Stan ten indukuje wzmożone wzbudzenie fizjologiczne i ośrodkowe, co utrudnia inicjację snu, skraca czas trwania fazy głębokiej (NREM) oraz nasila komponentę lękową.

Kolejnym wspólnym czynnikiem patomechanizmu są zaburzenia rytmów okołodobowych. Dysfunkcja jądra nadskrzyżowaniowego podwzgórza prowadzi do desynchronizacji faz snu i czuwania oraz do zaburzeń profilu sekrecji melatoniny. W obszarze neuroplastyczności mózgu, zarówno przewlekła deprywacja snu, jak i epizody depresyjne, korelują ze spadkiem stężenia neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF). Obniżenie poziomu tego białka upośledza zdolności adaptacyjne oraz procesy regeneracji neuronalnej w ośrodkowym układzie nerwowym [13].

4. Wpływ deficytów snu na przebieg leczenia depresji

Obecność bezsenności przed rozpoczęciem terapii przeciwdepresyjnej (ang. *pre-treatment insomnia*) stanowi jeden z najpoważniejszych modyfikatorów przebiegu leczenia MDD. Stan ten dotyczy blisko 90% pacjentów z przewlekłą lub nawracającą postacią depresji i koreluje z wyższym nasileniem lęku, częstszym występowaniem myśli samobójczych oraz głębszym upośledzeniem funkcjonowania psychospołecznego. W praktyce klinicznej bezsenność nie jest jedynie objawem towarzyszącym, lecz barierą biologiczną, która istotnie komplikuje proces zdrowienia. Choć sama w sobie nie musi determinować braku odpowiedzi na leki, to jej obecność wymusza bardziej złożone podejście terapeutyczne, gdyż standardowa monoterapia często okazuje się niewystarczająca do pełnej stabilizacji stanu pacjenta.

Istotnym wyzwaniem farmakologicznym jest fakt, że leki pierwszego rzutu, takie jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) oraz inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI), mogą paradoksalnie pogarszać przebieg snu [14, 15]. Mechanizm ten objawia się wydłużeniem latencji snu, redukcją fazy REM oraz zwiększoną liczbą wybudzeń, co w początkowej fazie leczenia może nasilać dystres pacjenta. Nawet w przypadku uzyskania poprawy

nastroju, zaburzenia snu drastycznie podnoszą ryzyko nawrotu epizodu depresyjnego. Z tego względu optymalizacja rokowania wymaga wczesnego wdrażania interwencji ukierunkowanych bezpośrednio na regulację snu, zarówno poprzez dobór leków o profilu uspokajającym, jak i zastosowanie celowanych terapii nefarmakologicznych, w tym innowacyjnych rozwiązań cyfrowych.

5. Ograniczenia tradycyjnych metod leczenia depresji i bezsenności

Tradycyjne podejście terapeutyczne w przypadku współwystępowania zaburzeń depresyjnych oraz bezsenności opiera się na algorytmach łączących farmakoterapię oraz konwencjonalną psychoterapię. Obie te metody charakteryzują się wysoką, udokumentowaną empirycznie skutecznością i stanowią fundament współczesnej psychiatrii. Jednakże ich realizacja w rutynowej praktyce klinicznej ujawnia określone wyzwania o charakterze biologicznym i logistycznym, które mogą ograniczać odsetek pacjentów osiągających pełną, długofalową remisję.

Głównym filarem leczenia pozostaje farmakoterapia, wykorzystująca przede wszystkim selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) oraz inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI) [15]. Choć leki te są wysoce efektywne w redukcji osiowych objawów afektywnych, ich wpływ na architekturę snu bywa ambiwalentny. Inicjacja leczenia wiąże się z gwałtownym podwyższeniem transmisji serotoninergicznej i noradrenergicznej w synapsach ośrodkowego układu nerwowego, co u części pacjentów może indukować jatrogenną fragmentację snu, redukcję fazy REM oraz wydłużenie latencji snu. Powoduje to niekiedy utrwalenie mechanizmu sprzężenia zwrotnego, w którym utrzymujące się deficyty snu obniżają dynamikę poprawy klinicznej [16]. Dodatkowo profil działań niepożądanych niektórych substancji (np. dysfunkcje metaboliczne) bywa obciążeniem dla pacjenta, co w niektórych kohortach obniża wskaźnik długofalowego przestrzegania zaleceń lekarskich.

Równolegle, psychoterapia poznawczo-behawioralna (CBT) oraz jej wyspecjalizowany protokół dla bezsenności (CBT-I), uznawane za standardy terapeutyczne, wykazują wysoką skuteczność, mierzoną siłą efektu (na poziomie d Cohena od 0,8 do 1,0) w randomizowanych badaniach kontrolowanych [17, 18]. Głównym ograniczeniem wdrożeniowym tej metody na poziomie populacyjnym pozostają jednak bariery strukturalne: ograniczona dostępność certyfikowanych kadr, wysokie koszty bezpośrednie oraz czas oczekiwania na rozpoczęcie sesji. Ponadto specyfika objawowa MDD, przejawiająca się deficytami wolicjonalnymi i poznawczymi, może utrudniać pacjentom samodzielne i skrupulatne realizowanie wymagających komponentów

behawioralnych (takich jak protokół restrykcji czasu snu). Spadek motywacji w trakcie leczenia generuje w badaniach klinicznych wskaźnik rezygnacji (ang. *drop-out rate*) na poziomie od 20% do 40% [19].

Istotnym wyzwaniem konwencjonalnego modelu opieki pozostaje również jego okresowość. Interwencje opierają się na rutynowych wizytach kontrolnych odbywających się w odstępach wielotygodniowych, co ogranicza możliwość ciągłego monitorowania dobowych fluktuacji nastroju czy parametrów snu w naturalnym środowisku pacjenta [20].

Wprowadzenie technologii cyfrowych do obszaru zdrowia psychicznego nie ma na celu zastąpienia tych sprawdzonych i efektywnych metod konwencjonalnych, lecz stanowi próbę odpowiedzi na opisane wyżej wyzwania operacyjne. Rozwiązania cyfrowe pozwalają na ciągłą agregację danych behawioralnych i dostarczanie interwencji w czasie rzeczywistym, co może stanowić cenne uzupełnienie tradycyjnego warsztatu lekarskiego. Należy jednak zaznaczyć, że systemy DTx nie są pozbawione własnych, istotnych ograniczeń. Zmagają się one m.in. z wysokim wskaźnikiem przedwczesnego porzucania aplikacji przez użytkowników (często przekraczającym wskaźniki rezygnacji z klasycznej psychoterapii) oraz brakiem czynnika ludzkiego w postaci sojuszu terapeutycznego, co w populacji pacjentów z głęboką depresją bywa barierą krytyczną. W bezpośrednich porównaniach z tradycyjną psychoterapią, formy cyfrowe wykazują niekiedy mniejszą siłę efektu (z różnicą SMD rzędu -0.32 do -0.50 na korzyść formy konwencjonalnej) [28].

W związku z tym medycyna konwencjonalna pozostaje niezastąpioną bazą terapeutyczną, a technologie cyfrowe powinny być rozpatrywane nie jako alternatywa o wyższej skuteczności, lecz jako narzędzia komplementarne, optymalizujące dotychczasowe, sprawdzone schematy leczenia skojarzonego.

6. Definicja terapii cyfrowej i jej rodzaje

Terapia cyfrowa to dynamicznie rozwijająca się innowacja medyczna, definiowana jako kategoria interwencji wykorzystujących zaawansowane oprogramowanie komputerowe do bezpośredniego leczenia, zapobiegania lub wspomagania terapii konkretnych schorzeń. W przeciwieństwie do powszechnie dostępnych aplikacji zdrowotnych o charakterze rekreacyjnym (tzw. aplikacji *wellness*), rozwiązania DTx bezwzględnie wymagają udowodnienia skuteczności i bezpieczeństwa w rygorystycznych badaniach klinicznych, zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM). Z tego względu w świetle obowiązującego prawa są one klasyfikowane jako oprogramowanie będące wyrobem medycznym typu Software as a Medical Device (SaMD) [21, 22].

Prezentowaną analizę pojęciową oparto na sformalizowanym przeglądzie narycyjnym piśmiennictwa. Kryteria doboru literatury z lat 2018–2025 obejmowały publikacje zawierające ilościowe punkty końcowe z randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) oraz dotyczące oprogramowania certyfikowanego jako wyrób medyczny. Strategia wyszukiwania koncentrowała się na pracach weryfikujących skuteczność kliniczną algorytmów oraz mechanizmy ich międzynarodowej certyfikacji prawnej, co pozwoliło na obiektywne wyodrębnienie omawianych kategorii badawczych.

Kryterium podziału systemów DTx opiera się na ich funkcji operacyjnej oraz stopniu autonomii w procesie terapeutycznym. Na tej podstawie wyróżnia się trzy kategorie:

1. **Terapie samodzielne (ang. *standalone DTx*)** - autonomiczne programy realizujące pełny protokół leczniczy bez udziału personelu (np. cyfrowa CBT-I w bezsenności),
2. **Terapie wspomagające (ang. *adjunctive DTx*)** - stosowane równolegle z konwencjonalną farmakoterapią lub psychoterapią w celu uzyskania efektu synergistycznego,
3. **Terapie na receptę (ang. *prescription digital therapeutics, PDT*)** - rozwiązania wymagające wystawienia recepty przez lekarza oraz nadzoru klinicznego z poziomu panelu medycznego [23-25].

Zróznicowanie pojęć e-health, m-health oraz DTx wynika z ich odmiennego przeznaczenia funkcjonalnego oraz poziomu odpowiedzialności rygoru medycznego. E-health stanowi najszerszą kategorię, obejmującą systemy teleinformatyczne do zarządzania ochroną zdrowia, takie jak elektroniczna dokumentacja medyczna (EDM) czy systemy e-recept [26]. M-health to podkategoria e-health, ograniczona do aplikacji mobilnych oraz urządzeń ubieralnych (ang. *wearables*), których celem jest profilaktyka, edukacja lub ogólne monitorowanie parametrów życiowych, bez bezpośredniej funkcji leczniczej [26]. DTx reprezentuje najwyższy poziom w tej hierarchii. W przeciwieństwie do e-health i m-health, oprogramowanie DTx realizuje celowany algorytm nakierowany na modyfikację patomechanizmu konkretnej choroby, podlegając analogicznym rygorom rejestracyjnym jak produkty farmaceutyczne [21, 22].

Weryfikację skuteczności klinicznej tej innowacji medycznej ilustrują dane z badań nad cyfryzacją protokołów terapeutycznych, w których zautomatyzowane programy wykazują mierzalną skuteczność w poprawie parametrów zdrowotnych pacjentów [27, 28]. W badaniach klinicznych wykazano jednak, że choć interwencje

cyfrowe skutecznie redukują nasilenie objawów chorobowych, to wyniki te bywają niższe w porównaniu do tradycyjnych form leczenia prowadzonych bezpośrednio przez personel medyczny [28].

Status prawny DTx jako wyrobu medycznego typu SaMD determinuje konieczność przejścia procedur certyfikacyjnych. Na rynku amerykańskim Food and Drug Administration (FDA) klasyfikuje te rozwiązania na podstawie oceny ryzyka oraz danych z prospektywnych badań klinicznych, wymagając wdrożenia zaawansowanych systemów zarządzania bezpieczeństwem danych przed dopuszczeniem produktu do obrotu [29]. W Unii Europejskiej ramy prawne definiuje Rozporządzenie MDR 2017/745 [30]. Klasyfikacja oprogramowania według reguły 11 MDR nakłada na producentów obowiązek przedstawienia jednoznacznych dowodów klinicznych w celu uzyskania certyfikatu CE (ang. *Conformité Européenne*). Integracja DTx z systemami opieki zdrowotnej wymaga ponadto pełnego spełnienia wymogów RODO w zakresie bezpieczeństwa transmisji danych. Współczesnym standardem staje się także implementacja modeli oceny opartych na danych z warunków rzeczywistych (ang. *Real-World Evidence, RWE*), które służą do weryfikacji stabilności i powtarzalności efektu terapeutycznego już po wprowadzeniu wyrobu medycznego na rynek [30].

7. Technologie wykorzystywane w terapii cyfrowej

Dynamiczny rozwój DTx opiera się na integracji nowoczesnych technologii informatycznych z wiedzą kliniczną i psychologiczną. W praktyce wykorzystywane są różnorodne narzędzia, takie jak aplikacje mobilne i platformy internetowe, internetowa terapia poznawczo-behawioralna (iCBT), rozwiązania oparte na sztucznej inteligencji oraz telepsychiatria. Umożliwiają one zarówno prowadzenie interwencji terapeutycznych, jak i monitorowanie stanu pacjenta w czasie rzeczywistym. Ich wspólną cechą jest możliwość zwiększenia dostępności leczenia, personalizacji terapii oraz poprawy ciągłości opieki, co zostanie szczegółowo omówione w dalszej części pracy.

7.1. Aplikacje mobilne i platformy internetowe

Aplikacje mobilne oraz platformy internetowe stanowią podstawę współczesnych terapii cyfrowych. Umożliwiają one dostarczanie treści, prowadzenie ćwiczeń, monitorowanie objawów oraz komunikację z pacjentem. W przypadku depresji i bezsenności narzędzia te najczęściej integrują cyfrowe dzienniki nastroju, moduły psychoedukacyjne oraz techniki regulacji emocji.

Badania kliniczne potwierdzają, że interwencje oparte na aplikacjach mobilnych pozwalają uzyskać mierzalną redukcję objawów depresyjnych, w metaanalizach wielkość tego efektu (SMD) wynosi średnio od -0,33 do -0,50, co oznacza małą lub umiarkowaną skuteczność kliniczną. Z kolei platformy internetowe umożliwiają wdrożenie bardziej rozbudowanych programów, które pod względem struktury są zbliżone do klasycznej psychoterapii i pozwalają na uzyskanie stabilniejszych wyników w długofalowej obserwacji pacjentów [31].

7.2. Internetowa terapia poznawczo-behawioralna (iCBT)

Internetowa terapia poznawczo-behawioralna (iCBT) jest jedną z najważniejszych i najlepiej rozwiniętych form terapii cyfrowej stosowanej w leczeniu depresji. Opiera się na tych samych zasadach co klasyczna terapia poznawczo-behawioralna, jednak realizowana jest za pomocą platform internetowych lub aplikacji. Jej głównym celem jest pomoc pacjentowi w rozpoznawaniu i zmianie negatywnych schematów myślenia oraz wprowadzeniu bardziej adaptacyjnych zachowań [32]. Programy iCBT zazwyczaj składają się z uporządkowanych modułów, które pacjent realizuje samodzielnie, często w swoim tempie, co zwiększa dostępność i elastyczność leczenia.

W ramach iCBT szczególne znaczenie mają konkretne techniki terapeutyczne, takie jak aktywizacja behawioralna, polegająca na stopniowym zwiększaniu aktywności i zaangażowania w codzienne życie, oraz restrukturyzacja poznawcza, czyli praca nad zmianą negatywnych i zniekształconych przekonań. Programy te często zawierają również elementy psychoedukacji, ćwiczenia praktyczne oraz narzędzia do monitorowania nastroju i postępów. W zależności od formy, terapia może być całkowicie zautomatyzowana lub wspierana przez specjalistę, który nadzoruje przebieg leczenia i udziela informacji zwrotnej.

Istotną zaletą iCBT jest możliwość dostosowania terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta. Współczesne rozwiązania coraz częściej umożliwiają personalizację treści i tempa pracy, co zwiększa skuteczność interwencji. Dzięki swojej dostępności, standaryzacji oraz oparciu na sprawdzonych metodach psychoterapeutycznych, iCBT stanowi wartościowe uzupełnienie tradycyjnych form leczenia depresji, a w niektórych przypadkach może być stosowana jako samodzielna metoda terapeutyczna.

7.3. Sztuczna inteligencja i algorytmy predykcyjne

Sztuczna inteligencja (ang. *Artificial Intelligence, AI*) stanowi jedno z kluczowych narzędzi wspierających rozwój terapii cyfrowych w psychiatrii. Jej zastosowanie

opiera się na analizie dużych zbiorów danych pochodzących m.in. z urządzeń mobilnych, aplikacji zdrowotnych czy systemów monitorujących sen i aktywność pacjenta. Dzięki temu możliwe jest wykrywanie subtelnych zmian w zachowaniu i funkcjonowaniu, które mogą wskazywać na pogorszenie stanu psychicznego [33].

Szczególne znaczenie mają algorytmy predykcyjne, umożliwiające wczesne rozpoznanie ryzyka nawrotu depresji lub nasilenia bezsenności. Analiza wzorców snu, aktywności czy sposobu korzystania z technologii pozwala na identyfikację niepokojących zmian jeszcze przed pojawieniem się pełnoobjawowego epizodu choroby. W praktyce klinicznej umożliwia to szybszą modyfikację postępowania terapeutycznego i bardziej proaktywne podejście do leczenia.

AI znajduje również zastosowanie w personalizacji terapii, dostosowując treści i interwencje do indywidualnych potrzeb pacjenta. Systemy mogą rekomendować konkretne techniki terapeutyczne lub wspierać pacjenta poprzez automatyczne komunikaty i przypomnienia. Jednocześnie konieczne pozostaje zapewnienie bezpieczeństwa danych oraz nadzoru klinicznego, aby technologie te stanowiły wsparcie dla procesu leczenia, a nie jego zastępstwo.

7.4. Telepsychiatria

Telepsychiatria stanowi istotny element współczesnych terapii cyfrowych, umożliwiając świadczenie opieki psychiatrycznej na odległość z wykorzystaniem technologii komunikacyjnych, takich jak videokonsultacje, platformy internetowe czy aplikacje mobilne [34]. W kontekście leczenia depresji rozwiązania te pozwalają na utrzymanie ciągłości kontaktu terapeutycznego, co ma szczególne znaczenie w chorobie o przebiegu przewlekłym i nawrotowym. Zdalne interwencje ułatwiają dostęp do specjalistycznej opieki osobom zamieszkującym obszary o ograniczonej dostępności usług psychiatrycznych oraz pacjentom, którzy z różnych powodów nie korzystają z tradycyjnych form terapii. Badania wskazują, że skuteczność telepsychiatrii w leczeniu depresji jest porównywalna z opieką stacjonarną, zarówno pod względem redukcji objawów, jak i satysfakcji pacjentów.

Zdalne formy terapii obejmują nie tylko konsultacje lekarskie, ale również psychoterapię prowadzoną online, monitorowanie objawów oraz interwencje kryzysowe. Regularne korzystanie z narzędzi cyfrowych umożliwia bieżącą ocenę stanu psychicznego pacjenta i szybszą reakcję na jego pogorszenie. Telepsychiatria sprzyja także większemu zaangażowaniu pacjenta w proces leczenia poprzez łatwiejszy kontakt z terapeutą i większą elastyczność organizacyjną. Jednocześnie podkreśla się konieczność zachowania standardów bezpieczeństwa danych oraz odpowiedniej kwalifikacji

pacjentów do tego typu opieki, aby zapewnić jej skuteczność i zgodność z zasadami praktyki klinicznej.

8. Przykłady terapii cyfrowych stosowanych w leczeniu depresji

Przejście od teoretycznych założeń terapii cyfrowych do ich praktycznego zastosowania ilustrują konkretne systemy wdrożone w międzynarodowych systemach opieki zdrowotnej. W obszarze leczenia zaburzeń depresyjnych, wiodącymi i najszerzej przebadanymi narzędziami o udowodnionej skuteczności są platformy Deprexis, MoodGYM oraz iFightDepression. Poniższy przegląd przybliży ich strukturę, mechanizmy operacyjne oraz specyfikę kliniczną.

8.1. Deprexis

Deprexis jest internetowym programem terapeutycznym wspierającym leczenie depresji u osób dorosłych (rycina 1.). Funkcjonuje w formie aplikacji webowej i opiera się na założeniach terapii poznawczo-behawioralnej, wykorzystując takie techniki jak aktywizacja behawioralna, restrukturyzacja poznawcza oraz elementy uważności. Program ma charakter spersonalizowany, dostosowując treści i przebieg interwencji do odpowiedzi użytkownika, co pozwala na bardziej indywidualne podejście niż w przypadku standardowych, sztywno zaprojektowanych programów online. Zazwyczaj realizowany jest w formie kilkutygodniowego, uporządkowanego procesu terapeutycznego i może stanowić uzupełnienie leczenia farmakologicznego lub psychoterapii.

Skuteczność Deprexis została potwierdzona w metaanalizach obejmujących randomizowane badania kliniczne. Wykazano redukcję nasilenia objawów depresyjnych po zakończeniu interwencji ze średnią wielkością efektu $SMD = -0,54$ (95% przedział ufności, 95% CI: $-0,70$ do $-0,39$), co klasyfikuje tę interwencję w obszarze umiarkowanej skuteczności klinicznej [35]. Co istotne, wyniki te pozostawały stabilne niezależnie od jakości metodologicznej badań czy sposobu ich prowadzenia. Analizy nie wykazały statystycznie znamiennych różnic pomiędzy badaniami prowadzonymi przez twórców programu a niezależnymi zespołami badawczymi, ani wpływu poziomu wsparcia ze strony terapeuty na uzyskiwane parametry poprawy. Dane te wskazują, że Deprexis zachowuje skuteczność także przy minimalnym nadzorze klinicznym [35].

Program znajduje zastosowanie u pacjentów z depresją o różnym nasileniu, w tym w postaciach przewlekłych i nawracających. Jego efektywność została potwierdzona

także w badaniach typu *real-world evidence* (w warunkach naturalistycznych). Jednocześnie, podobnie jak w przypadku innych terapii cyfrowych, obserwuje się średni odsetek rezygnacji z udziału w programie. Deprexis stanowi przykład nowoczesnego narzędzia terapeutycznego, które może zwiększać dostępność leczenia depresji i stanowić wartościowe uzupełnienie standardowej opieki psychiatrycznej.

deprexis

Digital Therapy That Works. deprexis is clinically proven to significantly reduce depressive symptoms.

deprexis® is a 12-week online program that can help people create more positive thoughts and behaviors. It uses proven counseling techniques like what you might get from a therapist or other healthcare provider, without having to connect with a live person.^{1,3,5}

GET ACCESS



Rycina 1. Panel startowy strony internetowej Deprexis w języku angielskim [opracowanie własne]

8.2. MoodGYM

MoodGYM to jeden z najwcześniej opracowanych i szeroko dostępnych programów terapeutycznych online (rycina 2.), przeznaczony do redukcji objawów depresji oraz zaburzeń lękowych. Funkcjonuje w formie platformy internetowej i składa się z modułów edukacyjno-terapeutycznych, które użytkownik realizuje samodzielnie. Jego działanie opiera się na założeniach terapii poznawczo-behawioralnej, koncentrując się na identyfikacji i modyfikacji nieadaptacyjnych schematów myślenia oraz rozwijaniu umiejętności radzenia sobie ze stresem i negatywnymi emocjami. Program ma charakter standaryzowany i przypomina uporządkowany kurs psychoedukacyjny, w którym użytkownik przechodzi przez kolejne etapy pracy nad własnymi przekonaniami i zachowaniami.

Skuteczność MoodGYM została oceniona w badaniach klinicznych, których wyniki wskazują na mniejszą siłę działania w redukcji objawów depresyjnych

bezpośrednio po zakończeniu interwencji, mierzoną wielkością efektu $SMD = -0,36$ (95% CI: -0,47 do -0,25) [36]. Wyniki te wskazują na małe lub umiarkowane zmniejszenie objawów depresji, rzadko prowadzące do pełnej remisji klinicznej. Wyższe parametry skuteczności obserwowano w odniesieniu do objawów lękowych, gdzie wielkość efektywności była bardziej wyraźna. Po uwzględnieniu heterogeniczności badań oraz efektu błędu publikacji, skorygowana wielkość efektu dla objawów depresyjnych uległa obniżeniu do poziomu $SMD = -0,16$ (95% CI: -0,29 do -0,03), co nakazuje interpretować dostępne dane epidemiologiczne z ostrożnością.

Istotną zaletą MoodGYM jest jego powszechna dostępność oraz brak barier finansowych, co zwiększa jego znaczenie w kontekście zdrowia publicznego. Program może być stosowany jako forma wczesnej interwencji lub wsparcia u osób z łagodnymi i umiarkowanymi objawami depresji. Ograniczeniem pozostaje jednak niski poziom zaangażowania użytkowników oraz wysoki odsetek przerwania terapii, typowy dla interwencji realizowanych w pełni samodzielnie. W praktyce klinicznej MoodGYM znajduje zastosowanie głównie jako narzędzie wspomagające, którego największą wartością jest możliwość dotarcia do szerokiej populacji przy minimalnych kosztach wdrożenia.



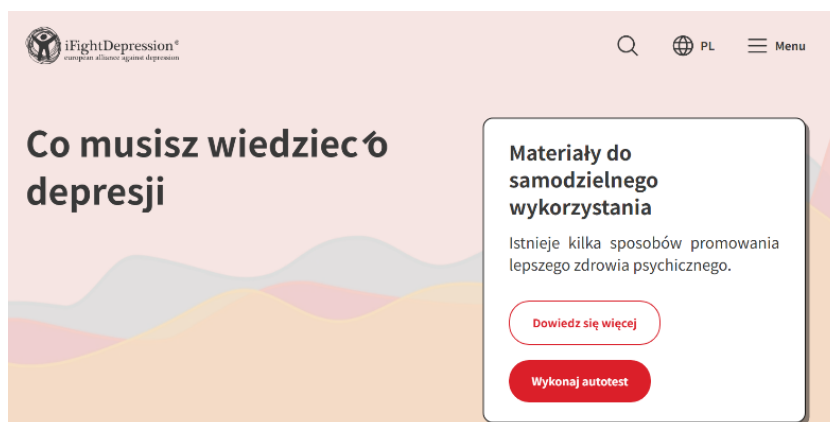
Rycina 2. Panel startowy strony internetowej MoodGYM w języku angielskim [opracowanie własne]

8.3. iFightDepression

iFightDepression stanowi internetową platformę edukacyjno-terapeutyczną ukierunkowaną na poprawę rozpoznawania oraz leczenia depresji (rycina 3.). Projekt został opracowany z inicjatywy Europejskiego Sojuszu Przeciw Depresji (EAAD), w ramach europejskich działań na rzecz ograniczenia rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych oraz zachowań samobójczych. Kluczowym elementem platformy jest dostarczanie rzetelnych, opartych na dowodach informacji dotyczących objawów, przyczyn i konsekwencji depresji, co sprzyja jej wcześniejszemu rozpoznaniu i szybszemu wdrożeniu odpowiedniego postępowania.

Oprócz funkcji informacyjnej, iFightDepression oferuje również internetowy program samopomocowy z przewodnikiem, przeznaczony głównie dla osób z łagodną i umiarkowaną depresją. Program ten opiera się na technikach terapii poznawczo-behawioralnej i koncentrując się na rozwijaniu umiejętności samoregulacji, generuje w badaniach pilotażowych redukcję punktową w skalach depresji (np. PHQ-9) ze wskaźnikami skuteczności wewnątrzgrupowej na poziomie od $d = 0,55$ do $d = 0,81$ [37]. Istotnym elementem jest także promowanie aktywnej roli pacjenta w procesie leczenia oraz dostarczanie narzędzi wspierających codzienną pracę nad zdrowiem psychicznym.

Platforma pełni również funkcję systemową, dostarczając materiałów edukacyjnych dla profesjonalistów medycznych, takich jak lekarze czy farmaceuci, którzy mogą wspierać pacjentów w procesie diagnostycznym i terapeutycznym. Dzięki temu iFightDepression wpisuje się w model interwencji populacyjnych, łączących edukację, profilaktykę oraz elementy terapii cyfrowej, ukierunkowanych na poprawę dostępności opieki psychiatrycznej oraz redukcję stygmatyzacji związanej z depresją.



Rycina 3. Strona początkowa platformy iFightDepression w języku polskim [opracowanie własne]

9. Przykłady terapii cyfrowych stosowanych w leczeniu bezsenności

W obszarze cyfrowego leczenia zaburzeń snu wdrożone systemy terapeutyczne opierają się przede wszystkim na ustrukturyzowanych protokołach cyfrowej terapii poznawczo-behawioralnej bezsenności (CBT-I). Do wiodących rozwiązań technologicznych o najlepiej udokumentowanej skuteczności klinicznej i ugruntowanej pozycji w międzynarodowych systemach opieki zdrowotnej należą programy Somryst oraz Sleepio.

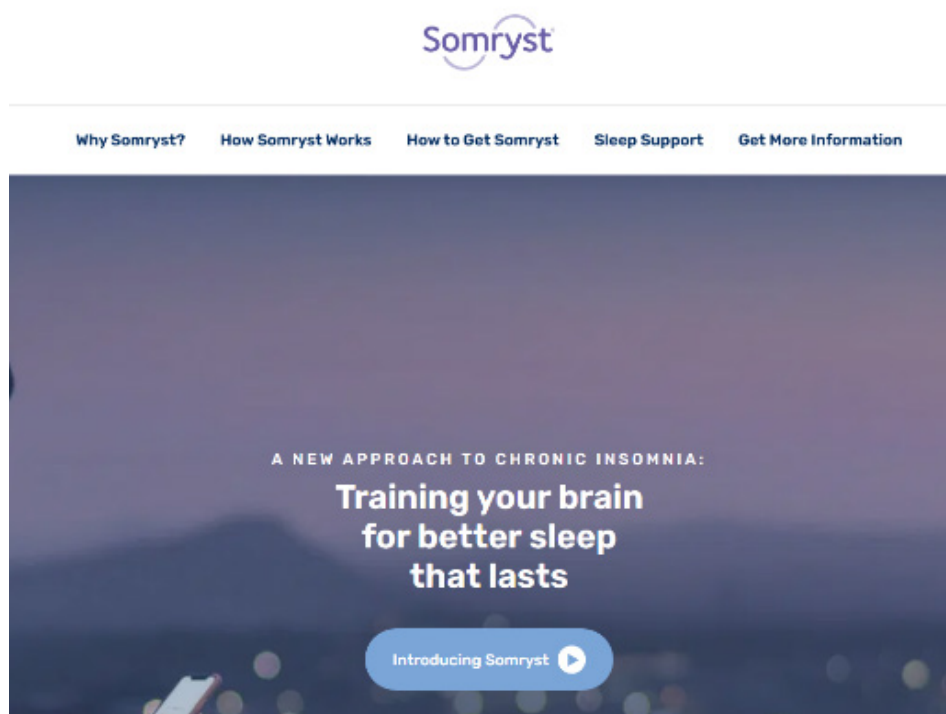
9.1. Somryst

Somryst stanowi przykład cyfrowego wyrobu medycznego wydawanego na receptę lekarską (PDT), przeznaczonego do leczenia przewlekłej bezsenności u pacjentów dorosłych. Jest to certyfikowane oprogramowanie medyczne na urządzenia mobilne, które w pełni realizuje ustrukturyzowany protokół poznawczo-behawioralnej terapii bezsenności (CBT-I) (rycina 4.). Metoda ta jest rekomendowana jako interwencja pierwszego wyboru, jednak ograniczenia w powszechnym dostępie do formy konwencjonalnej uzasadniają implementację jej cyfrowych odpowiedników.

Mechanizm działania programu Somryst opiera się na modyfikacji behawioralnych i poznawczych czynników podtrzymujących zaburzenia snu. Algorytm wykorzystuje trzy kluczowe komponenty: kontrolę bodźców, restrykcję czasu snu ukierunkowaną na jego konsolidację oraz restrukturyzację poznawczą zmieniającą dysfunkcjonalne przekonania na temat snu. Interwencje te podlegają indywidualizacji na podstawie danych wejściowych z dobowych dzienników snu pacjenta. Struktura programu obejmuje kolejno realizowane moduły terapeutyczne, wdrażane w okresie od 6 do 9 tygodni. System na bieżąco analizuje parametry, takie jak czas latencji snu (ang. *Sleep Onset Latency, SOL*) czy liczba wybudzeń śródnocnych (ang. *Wake After Sleep Onset, WASO*), dostosowując do nich zalecenia. Istotną cechą systemu jest możliwość zdalnego monitorowania postępów przez lekarza prowadzącego, co integruje narzędzie z tradycyjną opieką kliniczną.

Skuteczność Somryst została potwierdzona w badaniach klinicznych, które stanowiły podstawę do uzyskania autoryzacji FDA. W randomizowanych badaniach kontrolowanych wykazano redukcję nasilenia bezsenności mierzoną Wskaźnikiem Nasilenia Bezsenności (ISI) średnio o ponad 7 punktów, a efekty te utrzymywały się w długofalowej obserwacji trwającej do 12 miesięcy [21]. Wskaźniki poprawy klinicznej oraz remisji osiągnięte w grupach badawczych wykazują równoważność terapeutyczną w odniesieniu do tradycyjnej formy CBT-I z udziałem terapeuty, przy

jednoczesnym odnotowaniu wskaźnika rezygnacji na poziomie zbliżonym do średniej dla aplikacji klinicznych [21, 38].



Rycina 4. Panel startowy strony internetowej Somryst w języku angielskim [opracowanie własne]

9.2. Sleepio

Sleepio jest w pełni zautomatyzowanym programem cyfrowym przeznaczonym do poprawy jakości snu oraz leczenia bezsenności u osób dorosłych. Narzędzie to opiera się na algorytmach poznawczo-behawioralnych i może być stosowane zarówno jako interwencja samodzielna przy łagodnych zaburzeniach snu, jak i w charakterze dopełnienia standardowej opieki medycznej pod nadzorem specjalisty.

Program składa się z sześciu cotygodniowych sesji interaktywnych prowadzonych przez animowanego przewodnika. Treści są personalizowane na podstawie kwestionariuszy wstępnych oraz bieżących wpisów użytkownika. Sleepio operuje kluczowymi technikami behawioralnymi, w tym restrykcją snu podnoszącą jego wydajność (rozumianą jako stosunek całkowitego czasu snu do czasu spędzonego w łóżku powyżej poziomu 85%), kontrolą bodźców oraz technikami poznawczymi.

Proces opiera się na aktywnej współpracy pacjenta, a dynamika uzyskiwanych zmian jest skorelowana z systematycznością realizowania zaleceń.

Efektywność Sleepio została zweryfikowana m.in. w badaniach pragmatycznych w strukturach podstawowej opieki zdrowotnej. W analizach typu przerwane szeregi czasowe wykazano, że wdrożenie programu wiąże się nie tylko z redukcją wskaźników bezsenności, ale również z wymiernym odciążeniem systemu ochrony zdrowia. Dane wskazują na spadek liczby rutynowych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu z powodu zaburzeń snu, co w skali populacyjnej wygenerowało redukcję kosztów opieki medycznej (w badaniach brytyjskich oszczędności netto wyniosły średnio kilkadziesiąt funtów szterlingów w przeliczeniu na jednego pacjenta już w pierwszych miesiącach od wdrożenia), potwierdzając potencjał kliniczny i systemowy tej technologii [39].

10. Wyzwania i ograniczenia innowacji cyfrowych w psychiatrii

Pomimo udokumentowanego potencjału wdrożeniowego DTx, ich integracja z protokołami leczenia zaburzeń depresyjnych oraz bezsenności ujawnia specyficzne ograniczenia natury klinicznej, technologicznej i systemowej. Wyzwania te sprawiają, że tradycyjne, konwencjonalne formy leczenia psychiatrycznego i psychoterapeutycznego pozostają niezastąpionym fundamentem opieki, wykazując w wielu obszarach wyższą stabilność i elastyczność kliniczną niż systemy zautomatyzowane.

Jedną z głównych barier pozostaje heterogeniczność metodologiczna oraz zróżnicowany poziom walidacji dostępnych na rynku rozwiązań. Wiele powszechnie dystrybuowanych aplikacji mobilnych nie spełnia kryteriów medycyny opartej na dowodach naukowych. Znaczna część oprogramowania bazuje wyłącznie na ogólnych założeniach teoretycznych, nie przechodząc rygorystycznych, wielośrodkowych randomizowanych badań kontrolowanych [40]. Ponadto, nawet w przypadku systemów DTx o potwierdzonej skuteczności, redukcja symptomów rzadko prowadzi do pełnej normalizacji funkcjonowania pacjentów. Analizy kliniczne wskazują, że choć cyfrowa terapia poznawczo-behawioralna generuje redukcję wskaźników bezsenności i depresji, to odsetek pacjentów osiągających stan pełnego zdrowia i całkowitej remisji pozostaje ograniczony, a uzyskane parametry rzadko dorównują wartościom referencyjnym dla populacji zdrowej [41].

Kolejnym istotnym wyzwaniem o charakterze klinicznym jest utrzymanie zaangażowania pacjentów oraz wysoki wskaźnik przedwczesnego przerywania terapii. Zjawisko to jest szczególnie nasilone w populacji pacjentów z rozpoznaniem MDD, gdzie osiowe objawy chorobowe, takie jak anhedonia, chroniczne wyczerpanie

energetyczne oraz deficyty wolicjonalne, bezpośrednio ograniczają zdolność do systematycznej, samodzielnej interakcji z interfejsem cyfrowym. Badania oraz wywiady z pacjentami potwierdzają, że w warunkach naturalistycznych rzeczywiste zaangażowanie i stopień ukończenia pełnych protokołów terapeutycznych są istotnie niższe niż w rygorystycznie monitorowanych warunkach badań klinicznych, co wynika m.in. z braku bezpośredniego sojuszu terapeutycznego, będącego kluczowym atutem psychoterapii konwencjonalnej [42].

W obszarze zaawansowanych rozwiązań technologicznych, w tym systemów opartych na dużych modelach językowych (ang. *Large Language Model, LLM*) oraz algorytmach predykcyjnych AI, istotnym ograniczeniem pozostaje ryzyko błędów decyzyjnych oraz zjawisko tzw. konfabulacji (halucynacji algorytmicznych). Przeglądy systematyczne zastosowań LLM w zdrowiu psychicznym wskazują na fundamentalne problemy związane z brakiem przejrzystości operacyjnej (problem „czarnej skrzynki”), uprzedzeniami algorytmicznymi oraz brakiem zdolności modeli do adekwatnego reagowania na dynamiczne sytuacje kryzysowe [43]. W takich przypadkach sztywne ramy algorytmu ustępują elastyczności i doświadczeniu lekarza psychiatry, który w ramach tradycyjnego modelu leczenia jest w stanie natychmiastowo zmodyfikować farmakoterapię lub podjąć interwencję kryzysową. Dodatkowo, masowe przetwarzanie danych wrażliwych przez systemy cyfrowe generuje ryzyka etyczne i prawne związane z bezpieczeństwem informacji medycznych.

W wymiarze systemowym integracja DTx z istniejącymi strukturami publicznej ochrony zdrowia napotyka opór organizacyjny. Aktualnie brakuje jednolitych, międzynarodowych standardów kwalifikacji pacjentów do iCBT, transparentnych modeli refundacyjnych oraz precyzyjnie określonego miejsca narzędzi cyfrowych w oficjalnych ścieżkach terapeutycznych. Wnioski z dotychczasowych analiz epidemiologicznych i klinicznych jednoznacznie wskazują, że rozwiązania cyfrowe powinny być pozycjonowane wyłącznie jako narzędzia komplementarne (wspomagające), a nie substytut konwencjonalnych metod leczenia, zwłaszcza w przypadkach umiarkowanych i ciężkich postaci zaburzeń afektywnych, gdzie tradycyjna opieka lekarska pozostaje standardem nadrzędnym.

11. Podsumowanie

Terapia cyfrowa stanowi istotne uzupełnienie współczesnych metod leczenia depresji i bezsenności, wpisując się w proces transformacji systemów ochrony zdrowia w kierunku rozwiązań technologicznych. Wykazano, że interwencje bazujące na terapii poznawczo-behawioralnej, realizowane w formie cyfrowej, prowadzą do

redukcji objawów depresyjnych oraz poprawy jakości snu. Główną wartością tych rozwiązań jest ich dostępność niezależnie od miejsca i czasu oraz potencjał objęcia opieką większej liczby pacjentów niż w przypadku tradycyjnych form terapii.

Analiza danych wskazuje, że najwyższą skuteczność osiągają rozwiązania oparte na ustrukturyzowanych programach terapeutycznych, takich jak internetowa terapia poznawczo-behawioralna (iCBT) oraz cyfrowe programy leczenia bezsenności (dCBT-I). Ich działanie opiera się na udokumentowanych mechanizmach psychologicznych, obejmujących modyfikację dysfunkcjonalnych schematów poznawczych i behawioralnych. Równocześnie rośnie znaczenie technologii umożliwiających personalizację leczenia, w tym systemów adaptujących przebieg terapii do indywidualnych parametrów pacjenta w czasie rzeczywistym.

Pomimo udokumentowanej skuteczności, terapia cyfrowa pozostaje rozwiązaniem obciążonym ograniczeniami. Na uwagę zasługuje wysoki odsetek rezygnacji użytkowników, który bezpośrednio wpływa na efektywność leczenia, a także zróżnicowana jakość metodologiczna dostępnych narzędzi. Interwencje cyfrowe nie stanowią pełnej alternatywy dla kompleksowej opieki psychiatrycznej w przypadkach ciężkich zaburzeń, gdzie tradycyjne metody leczenia pozostają standardem nadrzędnym, lecz powinny być traktowane jako element modelu leczenia zintegrowanego. Wyzwania obejmują również kwestie regulacyjne, bezpieczeństwo danych oraz potrzebę dalszej standaryzacji.

DTx wyznacza kierunek rozwoju nowoczesnej psychiatrii, szczególnie w obszarze leczenia depresji i bezsenności. Jej kluczową wartością jest zwiększenie dostępności skutecznych interwencji oraz możliwość ciągłego wsparcia procesu terapeutycznego. Dalszy rozwój tej dziedziny wymaga wzmocnienia podstaw naukowych w oparciu o kryteria EBM, poprawy jakości dostępnych narzędzi oraz ich skutecznej integracji z istniejącymi systemami ochrony zdrowia.

Referencje

- [1] Wah JNK. Revolutionizing e-health: the transformative role of AI-powered hybrid chatbots in healthcare solutions. *Front Public Health*. 2025;13:1530799. Published 2025 Feb 13. doi:10.3389/fpubh.2025.1530799
- [2] Stoumpos AI, Kitsios F, Talias MA. Digital Transformation in Healthcare: Technology Acceptance and Its Applications. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):3407. Published 2023 Feb 15. doi:10.3390/ijerph20043407
- [3] Carl JR, Miller CB, Henry AL, et al. Efficacy of digital cognitive behavioral therapy for moderate-to-severe symptoms of generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2020;37(12):1168-1178. doi:10.1002/da.23079

- [4] Rothman B, Slomkowski M, Speier A, et al. A digital therapeutic (CT-152) as adjunct to antidepressant medication: A phase 3 randomized controlled trial (the Mirai study). *J Affect Disord.* 2025;388:119409. doi:10.1016/j.jad.2025.119409
- [5] Sidani L, Nadar SM, Tfaili J, et al. Digital Psychiatry: Opportunities, Challenges, and Future Directions. *J Psychiatr Pract.* 2024;30(6):400-410. Published 2024 Nov 1. doi:10.1097/PRA.0000000000000819
- [6] Rice F, Riglin L, Lomax T, et al. Adolescent and adult differences in major depression symptom profiles. *J Affect Disord.* 2019;243:175-181. doi:10.1016/j.jad.2018.09.015
- [7] World Health Organization. Depressive disorder (depression). World Health Organization website. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Published March 31, 2023. Accessed October 23, 2024.
- [8] GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry.* 2022;9(2):137-150. doi:10.1016/S2215-0366(21)00395-3
- [9] Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387-1394. doi:10.1378/chest.14-0970
- [10] Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(3):329-336. doi:10.31887/DCNS.2008.10.3/dnutt
- [11] Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analysis of cohort studies. *J Affect Disord.* 2011;135(1-3):10-19. doi:10.1016/j.jad.2011.01.011
- [12] Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev.* 2010;14(1):19-31. doi:10.1016/j.smr.2009.04.002
- [13] Giese M, Unternährer E, Hüttig H, et al. BDNF: an indicator of insomnia?. *Mol Psychiatry.* 2014;19(2):151-152. doi:10.1038/mp.2013.10
- [14] Sung SC, Wisniewski SR, Luther JF, Trivedi MH, Rush AJ; COMED Study Team. Pre-treatment insomnia as a predictor of single and combination antidepressant outcomes: a CO-MED report. *J Affect Disord.* 2015;174:157-164. doi:10.1016/j.jad.2014.11.026
- [15] Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, Jernajczyk W. Effects of Antidepressants on Sleep. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(9):63. Published 2017 Aug 9. doi:10.1007/s11920-017-0816-4
- [16] Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of Insomnia: Prevalence, Course, Risk Factors, and Public Health Burden. *Sleep Med Clin.* 2022;17(2):173-191. doi:10.1016/j.jsmc.2022.03.003

- [17] Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJ, Sawyer AT, Fang A. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognit Ther Res.* 2012;36(5):427-440. doi:10.1007/s10608-012-9476-1
- [18] Walker J, Muench A, Perlis ML, Vargas I. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I): A Primer. *Klin Spec Psihol.* 2022;11(2):123-137. doi:10.17759/cpse.2022110208
- [19] Eysenbach G. The law of attrition. *J Med Internet Res.* 2005;7(1):e11. doi:10.2196/jmir.7.1.e11
- [20] Insel TR, Cuthbert BN. Medicine. Brain disorders? Precisely. *Science.* 2015;348(6234):499-500. doi:10.1126/science.aab2358
- [21] Morin CM. Profile of Somryst Prescription Digital Therapeutic for Chronic Insomnia: Overview of Safety and Efficacy. *Expert Rev Med Devices.* 2020;17(12):1239-1248. doi:10.1080/17434440.2020.1852929
- [22] Ebad SA, Alhashmi A, Amara M, Miled AB, Saqib M. Artificial Intelligence-Based Software as a Medical Device (AI-SaMD): A Systematic Review. *Healthcare (Basel).* 2025;13(7):817. Published 2025 Apr 3. doi:10.3390/healthcare13070817
- [23] Courtet P, Amiot O, Baca-Garcia E, et al. Understanding the potential of digital therapies in implementing the standard of care for depression in Europe. *Eur Psychiatry.* 2023;66(1):e82. Published 2023 Oct 24. doi:10.1192/j.eurpsy.2023.2453
- [24] Rothman B, Slomkowski M, Speier A, et al. A digital therapeutic (CT-152) as adjunct to antidepressant medication: A phase 3 randomized controlled trial (the Mirai study). *J Affect Disord.* 2025;388:119409. doi:10.1016/j.jad.2025.119409
- [25] Shafai G, Aungst TD. Prescription digital therapeutics: A new frontier for pharmacists and the future of treatment. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2023;63(4):1030-1034. doi:10.1016/j.japh.2023.03.012
- [26] Vukovic V, Favaretti C, Ricciardi W, de Waure C. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT EVIDENCE ON E-HEALTH/M-HEALTH TECHNOLOGIES: EVALUATING THE TRANSPARENCY AND THOROUGHNESS. *Int J Technol Assess Health Care.* 2018;34(1):87-96. doi:10.1017/S0266462317004512
- [27] Hosono T, Niwa Y, Kondoh M. Comparison of Product Features and Clinical Trial Designs for the DTx Products with the Indication of Insomnia Authorized by Regulatory Authorities. *Ther Innov Regul Sci.* 2024;58(6):1138-1147. doi:10.1007/s43441-024-00684-9
- [28] Park KM, Lee S, Lee Y, Moon DU, Lee E. Validating the Efficacy of a Mobile Digital Therapeutic for Insomnia (WELT-I): Randomized Controlled Decentralized Clinical Trial. *J Med Internet Res.* 2025;27:e70722. Published 2025 Sep 23. doi:10.2196/70722
- [29] Watson A, Chapman R, Shafai G, Maricich YA. FDA regulations and prescription digital therapeutics: Evolving with the technologies they regulate. *Front Digit Health.* 2023;5:1086219. Published 2023 Apr 17. doi:10.3389/fdgth.2023.1086219

- [30] Koller C, Blanchard M, Hügler T. Navigating through regulatory frameworks for digital therapeutics and biomarkers. *Health Informatics J.* 2025;31(4):14604582251387656. doi:10.1177/14604582251387656
- [31] Cho CH, Lee HJ, Kim YK. The New Emerging Treatment Choice for Major Depressive Disorders: Digital Therapeutics. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1456:307-331. doi:10.1007/978-981-97-4402-2_16
- [32] Furukawa TA, Suganuma A, Ostinelli EG, et al. Dismantling, optimising, and personalising internet cognitive behavioural therapy for depression: a systematic review and component network meta-analysis using individual participant data. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(6):500-511. doi:10.1016/S2215-0366(21)00077-8
- [33] Klein F, Müller-Von Aschwege F, Elfert P, et al. Developing Advanced AI Ecosystems to Enhance Diagnosis and Care for Patients with Depression. *Stud Health Technol Inform.* 2023;309:18-22. doi:10.3233/SHTI230731
- [34] Gutiérrez-Rojas L, Alvarez-Mon MA, Andreu-Bernabeu Á, et al. Telepsychiatry: The future is already present. *Span J Psychiatry Ment Health.* 2023;16(1):51-57. doi:10.1016/j.rpsm.2022.09.001
- [35] Twomey C, O'Reilly G, Meyer B. Effectiveness of an individually-tailored computerised CBT programme (Deprexis) for depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2017;256:371-377. doi:10.1016/j.psychres.2017.06.081
- [36] Twomey C, O'Reilly G. Effectiveness of a freely available computerised cognitive behavioural therapy programme (MoodGYM) for depression: Meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2017;51(3):260-269. doi:10.1177/0004867416656258
- [37] Varga A, Czeglédi E, Tóth MD, Purebl G. Effectiveness of iFightDepression® online guided self-help tool in depression: A pilot study. *J Telemed Telecare.* 2024;30(4):696-705. doi:10.1177/1357633X221084584
- [38] Kim WJ, Kim HS. Emerging and upcoming therapies in insomnia. *Transl Clin Pharmacol.* 2024;32(1):1-17. doi:10.12793/tcp.2024.32.e5
- [39] Sampson C, Bell E, Cole A, et al. Digital cognitive behavioural therapy for insomnia and primary care costs in England: an interrupted time series analysis. *BJGP Open.* 2022;6(2):BJGPO.2021.0146. Published 2022 Aug 30. doi:10.3399/BJGPO.2021.0146
- [40] Wang K, Varma DS, Prosperi M. A systematic review of the effectiveness of mobile apps for monitoring and management of mental health symptoms or disorders. *J Psychiatr Res.* 2018 Dec;107:73-78. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.10.006. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30347316.
- [41] Okajima I, Suzuki M, Tanizawa N, Kajiyama I, Ichikawa R, Akitomi J. Does digital cognitive behavioral therapy improve the insomnia and depression of workers to healthy levels? An open trial. *Biopsychosoc Med.* 2025;19(1):13. Published 2025 Jul 21. doi:10.1186/s13030-025-00334-y

- [42] Kim J, Park KM, Lee S, et al. Understanding patient perspectives on digital therapeutics and its platform for insomnia: insights from focused group interviews. *BMC Health Serv Res.* 2024;24(1):859. Published 2024 Jul 29. doi:10.1186/s12913-024-11286-4
- [43] Guo Z, Lai A, Thygesen JH, Farrington J, Keen T, Li K. Large Language Models for Mental Health Applications: Systematic Review. *JMIR Ment Health.* 2024;11:e57400. Published 2024 Oct 18. doi:10.2196/57400

MODULACJA UKŁADU GLUTAMINERGICZNEGO W LECZENIU DEPRESJI LEKOOPORNEJ: KETAMINA W ASPEKcie NEUROPLASTYCZNOŚCI I SZYBKIEJ POPRAWY KLINICZNEJ

Amelia Zielińska-Motyka¹, Liwia Szerszeń¹,
Wiktoria Baron^{1,2}, Jakub Kancerek^{1,2}

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

Abstrakt: Zaburzenia depresyjne (MDD) stanowią jedno z kluczowych wyzwań współczesnej psychiatrii, zwłaszcza w kontekście depresji lekoopornej (TRD), która dotyka ponad 30% pacjentów. Tradycyjne leki, oparte na hipotezie monoaminowej, charakteryzują się opóźnionym działaniem, co ogranicza ich skuteczność w stanach ostrych. Celem niniejszej pracy jest analiza ketaminy jako przełomowej alternatywy terapeutycznej. Ketamina, będąca antagonistą receptora NMDA, działa poprzez unikalną modulację układu glutaminergicznego. Badania wykazują, że blokada receptorów NMDA prowadzi do stymulacji receptorów AMPA oraz aktywacji szlaków sygnałowych czynnika neurotroficznego BDNF i kinazy mTOR. Skutkuje to szybką odbudową połączeń synaptycznych w obszarach mózgu odpowiedzialnych za nastrój, co sugeruje, że u podłoża depresji leżą zaburzenia homeostazy glutaminianu i deficyty neuroplastyczności. Klinicznie ketamina oferuje gwałtowną redukcję objawów i myśli samobójczych. Mimo kontrowersji związanych z objawami dysocjacyjnymi i potencjałem uzależniającym, jej mechanizm działania redefiniuje podejście do leczenia MDD. Otwiera to drogę dla nowej generacji leków o szybkim początku działania (RAAD), celujących w plastyczność synaptyczną, co stanowi fundamentalną zmianę paradygmatu w psychofarmakologii.

Słowa kluczowe: czynnik BDNF, depresja lekooporna, ketamina, receptor NMDA

Abstract: Major depressive disorder (MDD) is one of the main challenges of today's psychiatry, especially in the context of treatment-resistant depression (TRD), which affects over 30% of patients. Conventional antidepressants, based on the monoaminergic hypothesis of depression, are characterized by a delayed onset of action, which limits their effectiveness in acute clinical states. The aim of this paper is to analyse ketamine as a breakthrough therapeutic alternative. Ketamine, an antagonist of the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR), exerts its effects through a unique modulation of the glutamatergic system. Evidence indicates that blockade of NMDARs leads to increased stimulation of the AMPA glutamate receptors and downstream activation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and mammalian target of rapamycin (mTOR) signalling pathways. This results in rapid restoration of synaptic connectivity in brain regions implicated in mood regulation, suggesting that pathophysiological mechanisms of depression are based on disturbances in glutamate homeostasis and deficits in neuroplasticity. Clinically, ketamine provides a rapid reduction in depressive symptoms and suicidal ideation. Despite controversies related to dissociative side effects and abuse potential, its mechanism of action redefines the therapeutic framework of MDD management. This has paved the way for a new generation of rapid-acting antidepressants (RAADs) targeting synaptic plasticity, which represents a fundamental paradigm shift in psychopharmacology.

Key words: BDNF, ketamine, NMDA receptor, treatment-resistant depression

1. Wstęp

Depresja (ang. *major depressive disorder* – *MDD*) jest najczęściej występującym na świecie zaburzeniem psychiatrycznym, dotyczącym aż 5,7% dorosłych. W 2025 roku łącznie 332 miliony ludzi chorowało na depresję [1]. Epizod depresyjny charakteryzuje się obniżonym nastrojem i samooceną, anhedonią, apatią, nieuzasadnionym zmęczeniem oraz zaburzeniami koncentracji i snu, które w skrajnych przypadkach mogą prowadzić do prób samobójczych. Na całym świecie około 800 000 ludzi rocznie traci życie na skutek samobójstwa [2].

Istnieje wiele teorii na temat patogenezy zaburzeń depresyjnych. Od lat 50. ubiegłego wieku największą popularnością cieszy się hipoteza monoaminowa, zgodnie z którą u podłoża depresji leżą niedobory w przekazywaniu serotoniny i noradrenergicznym oraz w mniejszym stopniu dopaminergicznym [3]. Z tego powodu w leczeniu farmakologicznym depresji stosowane są najczęściej leki, zwiększające stężenie monoamin w szczelinie synaptycznej – najczęściej trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TCA), selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i noradrenaliny (SNRI) oraz inhibitory oksydazy monoaminowej (MAOI) [4]. Depresja lekooporna (ang. *treatment-resistant depression* – *TRD*) jest najczęściej definiowana jako brak reakcji ze strony pacjenta na terapię 2-3 lekami

przeciwdepresyjnymi i dotyczy aż 1/3 przypadków MDD [5], co sugeruje ograniczoną rolę układu monoaminergicznego w patofizjologii schorzenia oraz istnienie innych mechanizmów molekularnych, warunkujących rozwój zaburzeń depresyjnych. Dane zgromadzone na przestrzeni ostatnich trzech dekad wykazują, że u podłoża objawów lekoopornych może leżeć również dysregulacja gospodarki glutaminergicznej oraz zaburzenia neuroplastyczności, będące wynikiem złożonych interakcji układu endokrynnego, immunologicznego i nerwowego [6]. Ketamina poprzez blokowanie receptorów NMDA przyczynia się do gwałtownej indukcji synaptogenezy, warunkującej szybką poprawę objawów, oraz w kontekście długoterminowym do przywrócenia homeostazy neuroimmunoendokrynną u pacjentów z TRD [7].

Ketamina została zsyntetyzowana z fencyklidyny (PCP) w 1962 roku i po raz pierwszy zastosowana u ludzi dwa lata później [8]. Wówczas była stosowana wyłącznie w postaci równomolowej mieszaniny racemicznej lewoskrętnej (S)-ketaminy i prawoskrętnej (R)-ketaminy. Ketamina racemiczna została zatwierdzona przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration – FDA*) w 1970 r. jako środek znieczulający do użytku w krótkich zabiegach chirurgicznych [9]. Spekulacje nad przeciwdepresyjnym działaniem substancji, będących antagonistami NMDAR, miały swój początek w latach 90., a pierwsze randomizowane badanie kliniczne nad efektami ketaminy zostało przeprowadzone w roku 2000 [10]. Lewoskrętny enancjomer ketaminy – (S)-ketamina, wykazująca znacznie silniejszy antagonizm wobec NMDAR, została zatwierdzona przez FDA do leczenia TRD w 2019 roku jako pierwszy lek przeciwdepresyjny o mechanizmie nieopartym na modulacji układu monoaminergicznego [11]. Ketamina jest obecnie najważniejszym przedstawicielem nowej generacji leków przeciwdepresyjnych o szybkim początku działania (ang. *rapid-acting antidepressants – RAAD*), zwanych również „psychoplastogenami”, których działanie opiera się przede wszystkim na indukcji procesów związanych z neuroplastycznością [12].

Współcześnie stosowanie ketaminy zarówno w dziedzinie anestezjologii, jak i psychiatrii wciąż wiąże się dużymi kontrowersjami ze względu na towarzyszące poczucie dysocjacji i halucynacje, które zazwyczaj trwają do dwóch godzin od podania. Badania kliniczne wykazują jednak, że doświadczenia psychodeliczne, występujące chwilowo podaniu ketaminy, nie są szkodliwe w perspektywie długoterminowej [13]. Niniejszy przegląd ma na celu podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat mechanizmów działania i skuteczności klinicznej ketaminy oraz wskazanie nowych możliwości leczenia depresji z wykorzystaniem szybko działających leków przeciwdepresyjnych.

2. Patogeneza depresji lekoopornej

2.1. Hipoteza sieci neuroimmunologicznej

Obniżona efektywność leków przeciwdepresyjnych, wpływających na zwiększenie synaptycznej dostępności monoamin, może być związana z obecnością neuroinflamacji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z depresją lekooporną. Na podstawie badań klinicznych stwierdzono znaczny wzrost stężenia m.in. kachektyny (TNF- α) oraz interleukiny 6 i 1 β (IL-6, IL-1 β) u pacjentów z MDD [14]. Istnieje wiele teorii, dotyczących przyczyny zwiększonego stężenia cytokin prozapalnych [6].

Zgodnie z założeniami „hipotezy sieci neuroimmunologicznej” (ang. *neuroimmune network hypothesis – NIN*) rozwój depresji jest ściśle związany z przewlekłym stresem [15]. W wyniku długotrwałego wydzielania nadmiernych ilości kortyzolu przez korę nadnerczy dochodzi do adaptacyjnej regulacji w dół receptorów glikokortykoidowych (GR) na neuronach podwzgórza i przysadki, co osłabia ujemne sprzężenie zwrotne na osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (ang. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis – HPA*). Osłabiona stymulacja GR skutkuje zwiększonym wydzielaniem kortykoliberyny (CRH) i kortykotropiny (ACTH), a w konsekwencji utrzymywaniem się stężenia kortyzolu we krwi na wysokim poziomie przez długi okres [16].

Glikokortykoidy pełnią kluczową rolę w regulacji stanu zapalnego. U osób zdrowych przejściowy wzrost stężenia kortyzolu hamuje ekspresję genów dla cytokin prozapalnych m.in. poprzez tłumienie aktywności czynnika jądrowego κB (NF- κB) [17]. Jednak w wyniku adaptacji do przewlekłego stresu działanie kortyzolu ulega osłabieniu, co skutkuje chronicznym wzrostem wydzielania TNF- α , IL-6 oraz IL-1 β przez makrofagi i komórki mikrogleju. W konsekwencji dochodzi do zaburzonego funkcjonowania astrocytów, pełniących przewodnią rolę w ochronie neuronów przed uszkodzeniem [18]. Podejrzewa się, że długoterminowe efekty przeciwdepresyjne ketaminy mogą być związane z obniżeniem stężenia kortyzolu, przywróceniem wrażliwości receptorów glikokortykoidowych oraz normalizacją osi HPA [19].

2.2. Neuroprotekcyjna rola astrocytów

Homeostaza glutaminianu jest całkowicie zależna od astrocytów, których wypustki otaczają synapsy neuronów. Większość pozakomórkowego glutaminianu jest transportowana do wnętrza astrocytów, gdzie neuroprzebieżnik jest przekształcany

do glutaminy (Gln) przy udziale syntetazy glutaminowej (GS) – enzymu, występującego wyłącznie w astrocytach. Zależnie od zapotrzebowania neuronów glutamina jest magazynowana lub uwalniana na zewnątrz komórki, a następnie pobierana przez neurony glutaminergiczne lub GABA-ergiczne, gdzie zostaje przekształcona w odpowiednie mediatorzy: glutaminian lub kwas γ -aminomasłowy (GABA) [20].

W warunkach fizjologicznych około 80-90% pozakomórkowego glutaminianu [21] jest transportowana do cytoplazmy astrocytów za pomocą transportera pobudzających aminokwasów typu 2 (ang. *excitatory aminoacid transporter 2* – EAAT2). W wyniku przewlekłej neuroinflammacji może dojść do odwrócenia kierunku działania EAAT2 i wypływu glutaminianu z astrocytów z powrotem do przestrzeni zewnątrzkomórkowej [22]. Na dodatek badania wykazują, że mediator zapalenia TNF- α aktywuje szlak sygnałowy związany z czynnikiem transkrypcyjnym NF- κ B, który obniża ekspresję genu dla EAAT2, utrudniając usuwanie i detoksyfikację Glu przez astrocyty [23].

2.3. Szlak kinureinowy

Poprzez regulację funkcji komórek glejowych cytokiny prozapalne wpływają również na gospodarkę tryptofanu (Thr), pośrednio modulując aktywność receptorów glutaminergicznych. Cytokiny, takie jak IFN- γ oraz TNF- α , nasilają aktywację 2,3-dioksygenazy indolaminy (IDO), która uczestniczy w katabolizmie tryptofanu do kinureiny (KYN). W związku z tym u pacjentów z MDD można zaobserwować znaczny wzrost stężenia kinureiny we krwi obwodowej [24].

Po przekroczeniu bariery krew-mózg KYN jest pobierana i metabolizowana w różny sposób przez astrocyty lub przez mikroglej. Astrocyty preferencyjnie syntetyzują neuroprotektyny kwas kinureinowy (KYNA), podczas gdy w komórkach mikrogleju produktem przemian kinureiny jest w większości kwas chinolinowy (QUIN). QUIN jest silnym agonistą receptorów glutaminergicznych NMDA oraz promuje uwalnianie glutaminianu z astrocytów, w związku z czym wykazuje działanie ekscytotoksyczne (neurodegeneracyjne). Produkowany w astrocytach KYNA wykazuje odwrotny mechanizm działania [25].

W depresji można zaobserwować podwyższony stosunek stężeń QUIN/KYNA [26], co sugeruje, iż atrofia astrocytów wywołana neuroinflammacją nasila również dysregulację szlaku kinureinowego. Pacjenci poddani terapii ketaminowej wykazują wyższe stężenie neuroprotektynowego kwasu kinureinowego oraz niższy wskaźnik QUIN/KYNA niż przed terapią, choć mechanizm działania leku na komórki glejowe nie jest do końca poznany [27]. Badania *in vitro* wskazują, że ketamina wpływa

na obniżenie poziomów cytokin prozapalnych, co osłabia aktywnośćIDO i zmniejsza syntezę kinureniny [28].

2.4. Ekscytotoksyczność glutaminergiczna

U pacjentów z MDD obserwujemy zmniejszoną gęstość neuronalną w obszarach związanych z funkcjami poznawczymi, m.in. w obrębie kory przedczołowej, hipokampu, zakrętu obręczy oraz ciała migdałowatego [7]. Coraz więcej dowodów wskazuje, iż objawy te są związane z ekscytotoksycznością, zwaną inaczej toksycznością z nadmiernego pobudzenia, wywołaną wzrostem stężenia pozakomórkowego glutaminianu i kwasu chinolinowego oraz nadmierną stymulacją glutaminergicznych receptorów N-metylo-D-asparaginianowych (NMDAR) [29]. Rola receptorów NMDA w atrofii neuronów jest jednak paradoksalna i wydaje się być zależna od ich położenia.

Najnowsze badania sugerują, że receptory zlokalizowane w obrębie synapsy mają działanie neuroprotekcyjne, natomiast receptory ekstrasynaptyczne (eNMDAR), znajdujące się poza szczeliną synaptyczną, preferencyjnie inicjują apoptozę [30]. Receptory ekstrasynaptyczne ulegają aktywacji pod wpływem przewlekłe podwyższonego stężenia mediatora w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, będącego wynikiem „glutamate spillover” z astrocytów [31, 32]. W przeciwieństwie do receptorów synaptycznych, wynikiem stymulacji eNMDAR jest obniżenie aktywności białka CREB (ang. *cyclic-AMP response element binding protein*), czyli czynnika transkrypcyjnego, regulującego syntezę wielu białek, niezbędnych do poprawnego funkcjonowania neuronów [30, 33]. Finalnie dochodzi do upośledzenia funkcji neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor* – *BDNF*) oraz szlaków sygnałowych, leżących u podstaw potencjacji długoterminowej i synaptogenezy [34].

Potencjacja długoterminowa (ang. *long-term potentiation* – *LTP*) jest rodzajem tzw. plastyczności Hebb’a, związanym z procesami uczenia się i tworzenia pamięci [35]. LTP wiąże się przede wszystkim z przebudową kolców dendrytycznych – wzrostem ich gęstości i poprawą stabilności [36]. Zgodnie z hipotezą neurotroficzną zaburzenia tego procesu leżą u podłoża zaburzeń funkcji kognitywnych w depresji lekoopornej [6]. Neuroplastyczność (synaptogeneza) jest całkowicie zależna od BDNF, którego stężenie jest wyraźnie obniżone w hipokampie i korze przedczołowej u pacjentów z MDD [37]. Na dodatek pacjenci z TRD wykazują niższe stężenie BDNF, niż pacjenci, reagujący na leczenie – nowe badania wskazują, że czynnik BDNF może być dobrym markerem depresji lekoopornej [38]. W związku z tym

wysoką skuteczność i natychmiastowy początek działania ketaminy w leczeniu TRD przypisuje się jej unikalnej zdolności do wywołania gwałtownego wzrostu stężenia czynnika BDNF [7].

3. Mechanizmy działania ketaminy

3.1. Antagonizm NMDAR

Receptory N-metylo-D-asparaginianowe to rodzina pobudzających receptorów jonotropowych, wiążących glutaminian i zbudowanych z trzech rodzajów podjednostek – GluN1, GluN2 i GluN3 [39]. Choć ketamina uważana jest za nieselektywnego antagonistę tych receptorów, w badaniach tomograficznych można zaobserwować znaczny wzrost aktywności w korze przedczołowej u osób po infuzji leku w dawce subanestetycznej [40]. W związku z tym podejrzewa się, iż ketamina wykazuje różnice w powinowactwie do NMDAR, zależne najprawdopodobniej od składu podjednostkowego receptorów [41].

Zgodnie z hipotezą dysinhibicji wzmożona aktywność neuronów piramidowych jest efektem preferencyjnego blokowania NMDAR obecnych na hamujących interneuronach GABA-ergicznych [6, 42], co może wynikać z powinowactwa ketaminy do receptorów, zawierających podjednostkę GluN2D [41, 43]. Wskutek zmniejszonego uwalniania kwasu γ -aminomasłowego (GABA) dochodzi do dysinhibicji (odhamowania) presynaptycznych zakończeń glutaminergicznych oraz nasilenia aktywacji postsynaptycznych receptorów AMPA [44]. Wykazano, iż inhibicja GABA-ergicznych neuronów wstawkowych w przyśrodkowej korze przedczołowej jest warunkiem koniecznym do farmakologicznej indukcji plastyczności synaptycznej [45].

Hipoteza dysinhibicji nie jest jednak jedynym możliwym wytłumaczeniem obserwowanego wzrostu aktywności BDNF po zastosowaniu leku. Według niektórych źródeł dla odpowiedzi klinicznej ketaminy niezbędna jest blokada ekstrasynaptycznych receptorów NMDA, w których skład wchodzi podjednostka GluN2B [46]. Silny antagonizm wobec eNMDAR mógłby odwracać negatywne skutki przewlekłego podwyższenia stężenia pozakomórkowego glutaminianu i prowadzić do normalizacji aktywności białka CREB. Podejrzewa się, że taki mechanizm działania jest jedną z głównych przyczyn nasilonej fosforylacji (wzrostu aktywności) kinazy mTOR po podaniu ketaminy [47, 48].

3.2. Szlaki związane z neuroplastycznością

Glutaminergiczne receptory kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPA), obecne na neuronach piramidowych kory mózgu i hipokampa, biorą udział w kształtowaniu funkcji poznawczych [48]. Narastająca liczba nowych badań przedklinicznych wskazuje, że wzrost aktywności AMPAR jest kluczowy dla szybkich i długotrwałych efektów ketaminy [49, 50, 51]. Receptory te pełnią bowiem przewodnią rolę w tworzeniu potencjacji długoterminowej (LTP) oraz skalowaniu synaptycznym, co jest związane z nasilaniem sekrecji czynnika neurotroficznego BDNF [52].

Kinazy Trk (ang. *tropomyosin/tyrosine receptor kinase*) są rodziną receptorowych kinaz tyrozynowych, aktywowanych m.in. przez neurotrofiny. BDNF wykazuje selektywność oraz wysokie powinowactwo do receptora TrkB, którego aktywacja inicjuje skomplikowaną wewnątrzkomórkową kaskadę sygnałową, prowadzącą do wzrostu aktywności ssaczego celu dla rapamycyny (ang. *mammalian target of rapamycin* – *mTOR*) – białkowej kinazy serynowo-treoninowej, pełniącej przewodnią rolę w regulacji syntezy białek [53]. Wskutek uruchomienia kinazy 3-fosfatydylinozyłowej (PI3K), a następnie kinazy białkowej typu B (PKB, Akt) oraz inhibicji białek kompleksu TSC dochodzi do deaktywacji kinazy mTOR [54]. Enzym ten wchodzi w skład dwóch różnych kompleksów białkowych, z których kompleks 1 (mTORC1) jest najbardziej związany z procesami potencjacji długoterminowej i synaptogenezy [55]. mTORC1 stymuluje lokalną syntezę białek i lipidów w dendrytach, umożliwiając ich arboryzację [56]. Na dodatek kinaza mTOR obecna w stożkach wzrostowych promuje wydłużanie aksonów [57]. Podejrzewa się, iż wzrost jej aktywności po infuzji ketaminy może być również związany bezpośrednio z blokowaniem postsynaptycznych NMDAR oraz inhibicją kinazy eEF2K (ang. *eukaryotic elongation factor-2 kinase*), która w warunkach fizjologicznych hamuje mTOR [58].

Szybkie działanie przeciwdepresyjne ketaminy u pacjentów z depresją lekooporną jest ściśle skorelowane ze zmianami w poziomie markerów molekularnych [59]. W modelu gryzoni wzrost poziomu czynnika BDNF można zaobserwować po upływie 30 minuta od infuzji [58], natomiast u pacjentów z depresją lekooporną szczytowy poziom BDNF jest osiągany po 240 minutach [60]. Ponadto, w modelu szczurzym zablokowanie kinazy mTOR rapamycyną całkowicie znosi efekty przeciwdepresyjne ketaminy. Wzrost aktywności mTOR jest krótkotrwały i u gryzoni trwa do dwóch godzin, jednak podwyższone poziomy białek synaptycznych (Arc, PSD95, GluR1) utrzymują się aż 72 godziny [61]. Krótki impuls sygnałowy wydaje się być zatem wystarczający do uruchomienia procesów synaptogenezy,

leżących u podstaw kilkudniowych efektów terapeutycznych pojedynczej iniekcji ketaminy.

3.3. Zmiany makroskopowe

Gwałtowna odbudowa połączeń synaptycznych, inicjowana przez kaskadę NMDA-AMPA-BDNF-mTOR, poprawia łączność mózgową (ang. *brain connectivity*) zarówno u pacjentów z depresją, jak i u zdrowych osobników [62]. Obszarem kory mózgowej, której związek z efektami przeciwdepresyjnymi ketaminy jest najsilniej udokumentowany, jest przyśrodkowa kora przedczołowa (ang. *medial prefrontal cortex – mPFC*), a przede wszystkim wchodząca w jej skład przednia część zakrętu obręczy (ang. *anterior cingulate gyrus – ACC*) [63]. Zakręt obręczy jest częścią płata limbicznego, biorącą udział w integracji procesów poznawczych i emocjonalnych [64]. Szczególnie istotną rolę w patogenezie depresji przypisuje się części podkolanowej ACC (ang. *subgenual gyrus – sgACC*) [65], której nadaktywność u pacjentów z MDD może leżeć u podstaw współwystępowania zaburzeń lękowych, nadużywania substancji psychoaktywnych lub samookaleczenia [7]. Na podstawie pomiarów regionalnego sygnału BOLD (ang. *blood oxygenation level-dependent signal*) można stwierdzić natychmiastowy spadek aktywności w obrębie zakrętu podkolanowego po iniekcji ketaminy [66, 67] oraz znaczny wzrost łączności funkcjonalnej między sgACC a prawą boczną PFC po 24 godzinach od infuzji [68]. Modułacja aktywności kory przedczołowej jest silnie związana z usprawnieniem funkcji wykonawczych, koncentracji uwagi oraz elastyczności poznawczej po zastosowaniu ketaminy [69]. Przypuszcza się, że ketamina może sprzyjać odbudowie i normalizacji aktywności również takich struktur jak hipokamp, ciało migdałowe, przedklinęk, uzdeczka, wyspa, czy też prążkowie [62, 63, 70].

4. Kwalifikacja pacjenta do leczenia ketaminą

4.1. Definicja depresji lekoopornej

W związku z kontrowersjami, dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania ketaminy, zarówno w kontekście aspektu dysocjacji, jak i wpływu na układ moczowy i krwionośny, stosowanie leku pod kątem leczenia depresji jest zarezerwowane dla osób ze stwierdzoną depresją lekooporną, choć nie wykazano różnicy w ocenie skuteczności między pacjentami z TRD, a tymi z depresją nielekooporną (non-TRD) [71]. Warto podkreślić, iż depresja lekooporna nie jest odrębną jednostką diagnostyczną,

lecz praktycznym terminem medycznym, używanym najczęściej w kontekście braku odpowiedzi na co najmniej dwa klasyczne leki przeciwdepresyjne, stosowane przez odpowiednio długi okres [5].

Definicja ta została ugruntowana po opublikowaniu wyników wielośrodkowego badania klinicznego o charakterze real-world pod nazwą STAR*D (ang. *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*). W badaniu wykazano, iż w pierwszych dwóch próbach terapeutycznych skumulowany odsetek pacjentów osiągających oczekiwany efekt przeciwdepresyjny wynosi 56%, natomiast w przypadku pozostałych 44% szanse na pełną remisję choroby są znacznie niższe i maleją wraz z kolejnymi, nieudanymi terapiami [72]. W związku z powyższym brak odpowiedzi na dwie adekwatnie prowadzone próby farmakoterapii jest powszechnie uznawany za właściwy moment do wprowadzenia terapii ketaminowej jako opcji trzeciej linii, przy jednoczesnym zastosowaniu rygorystycznej kwalifikacji.

4.2. Diagnostyka psychiatryczna

Jednym z najważniejszych etapów kwalifikacji do leczenia jest wykluczenie u pacjenta zaburzeń psychotycznych oraz szczegółowa analiza dotychczasowej dokumentacji psychiatrycznej [73]. Ketamina ma silne właściwości dysocjacyjne oraz psychozomimetyczne, co może skutkować pojawieniem się niepokoju, pobudzenia, euforii, zaburzeń percepcji, czy też urojeń w ciągu pierwszych dwóch godzin po infuzji [74]. W kontekście klinicznym działanie to okazało się być przydatne w tworzeniu farmakologicznych modeli schizofrenii u zdrowych osób oraz dostarczyło nowych, przełomowych informacji na temat patofizjologii tego schorzenia [75]. Jest to jednak powód, dla którego pacjenci ze schizofrenią oraz innymi zaburzeniami psychotycznymi mogą być szczególnie narażeni na skutki uboczne terapii ketaminowej [73]. Mimo wszystko wyniki niektórych badań klinicznych wskazują, iż podawanie ketaminy nie prowadzi do nasilenia towarzyszących objawów psychotycznych u pacjentów z MDD. W wybranych badaniach zaobserwowano nawet redukcję tych objawów lub ich całkowitą remisję, dlatego klasyfikacja schizofrenii do przeciwwskazań bezwzględnych nie jest jednoznacznie uzasadniona [76].

4.3. Ocena somatyczna

Kolejną ważną kwestią jest ustalanie, czy u pacjenta występowały w przeszłości problemy związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, w tym czy stosował on ketaminę w celach rekreacyjnych [73]. Uwagę należy zachować nie

tylko ze względu na wysoki potencjał uzależniający ketaminy, lecz również z powodu niebezpiecznych skutków ubocznych, wynikających z przewlekłego stosowania substancji [77]. Szacuje się, że około 75% osób uzależnionych może cierpieć na wrzodziejące zapalenie pęcherza moczowego (ang. *ketamine-induced cystitis* – KIC) [78]. U niektórych można również stwierdzić wodonercze lub martwicę brodawek nerkowych, prowadzące do niewydolności nerek [77]. W trakcie wywiadu warto zapytać pacjenta o ewentualne dolegliwości ze strony układu moczowego, ze zwróceniem szczególnej uwagi na objawy KIC, takie jak dyzuria, paragonie, częstomocz lub nykturia [73, 78].

Podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia należy również wziąć pod uwagę choroby związane z układem sercowo-naczyniowym, co jest związane przede wszystkim z wpływem ketaminy na ciśnienie tętnicze [73]. W ciągu 40 minut od rozpoczęcia infuzji ciśnienie skurczowe i rozkurczowe może ulec przejściowemu wzrostowi o ok. 40mmHg [79]. W związku z tym przed rozpoczęciem oraz podczas przeprowadzania procedury ważna jest ocena parametrów życiowych, w tym pomiar ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz saturacji krwi tlenem [73]. Nie zaleca się stosowania ketaminy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zaawansowaną niewydolnością serca lub ciężką chorobą wieńcową [80].

5. Ketamina w praktyce klinicznej

5.1. Ketamina racemiczna w iniekcjach dożylnych

Mimo wysokiej skuteczności ketamina racemiczna (R,S-ketamina) nie jest zarejestrowana do leczenia pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi. W Polsce może być stosowana „off-label”, czyli poza wskazaniami rejestracyjnymi, w postaci wlewów dożylnych (ketamina i.v.) [81]. Ketamina wykazuje działanie przeciwdepresyjne wyłącznie w dawkach subanestetycznych – 0,1-1,0 mg/kg masy ciała, w tym najbardziej efektywne wydają się być dawki od 0,5 do 1,0 mg/kg m.c. [82]. Potencjalne ryzyko pojawienia się objawów psychozomimetycznych jest mniejsze, gdy ketamina zostanie podana w formie powolnej infuzji zamiast pojedynczego bolusa [75], dlatego zgodnie z rekomendacjami polskich specjalistów powinna być wdrażana w 40-minutowym wlewie. Za dawkę referencyjną uważa się 0,5 mg/kg, choć może być modyfikowana zgodnie z indywidualnymi potrzebami pacjenta. Faza podstawowa leczenia trwa trzy tygodnie, w ciągu których pacjent dostaje łącznie 6 infuzji. Następnie, jeżeli zostanie zaobserwowana oczekiwana poprawa, można wdrożyć leczenie podtrzymujące. Wówczas ważne jest maksymalne wydłużenie odstępu między

infuzjami – zwykle wykonywane są co miesiąc. Całkowity czas leczenia nie powinien trwać dłużej niż rok [81].

Ketamina racemiczna stanowi najczęściej badaną postać ketaminy i jest wykorzystywana w większości randomizowanych badań klinicznych, oceniających skuteczność w leczeniu pacjentów z MDD oraz TRD. Niepodważalnym atutem tego leku są wręcz natychmiastowo zauważalne efekty. Poprawę w objawach depresyjnych, takich jak smutek, wewnętrzne napięcie, myśli samobójcze można zaobserwować już w ciągu pierwszych dwóch-sześciu godzin od rozpoczęcia infuzji [82, 83], a maksymalny efekt jest najczęściej widoczny około 24 godziny [83, 84, 85]. Wskaźnik odpowiedzi zarówno w przypadku pacjentów z MDD, jak i TRD, waha się w granicach 50-70% [84, 85, 86, 87]. Efekty przeciwdepresyjne pojedynczej infuzji ketaminy są jednak przejściowe. Zgodnie z metaanalizą z 2020 roku, obejmującą 20 różnych badań klinicznych, odpowiedź terapeutyczna utrzymuje się wówczas u ok. 44% pacjentów po 3-4 dniach oraz u 29% po 7 dniach od podania. W przypadku terapii trwającej 2-3 tygodnie czas utrzymywania się efektów jest dłuższy, lecz nadal większość pacjentów doświadcza nawrotu choroby w ciągu kilku tygodni [85]. Niestety nie są jeszcze dostępne duże, randomizowane badania kliniczne na temat trwałości działania ketaminy racemicznej po leczeniu podtrzymującym.

5.2. Esketamina donosowa (Spravato)

(S)-ketamina jest lewoskrętnym enancjomerem ketaminy, charakteryzującym się dwukrotnie wyższym powinowactwem do receptorów NMDA niż enancjomer prawoskrętny, (R)-ketamina [88]. Ze względu na dobrze zbadany mechanizm działania udało się uzyskać dofinansowanie na przeprowadzenie wielośrodkowych badań rejestracyjnych fazy III. W badaniu TRANSFORM-2 wykazano znaczną i szybką poprawę objawów u pacjentów z TRD, przyjmujących doustny lek przeciwdepresyjny (ang. *oral antidepressant* – OAC) z esketaminą, w porównaniu z pacjentami, przyjmującymi OAC z placebo [89]. Dotychczas najdłuższym badaniem klinicznym nad esketaminą było SUSTAIN-3, które potwierdziło bezpieczeństwo i utrzymującą się skuteczność terapii, trwającej nawet do 56 miesięcy (ok. 4,5 roku) [90]. Na tej podstawie Agencja Żywności i Leków (FDA) oraz Europejska Agencja Leków (EMA) zatwierdziły w 2019 roku środek pod nazwą handlową Spravato do leczenia depresji lekoopornej [91].

Lek Spravato jest dostępny w wygodnej formie w postaci aerozolu do nosa, lecz jego stosowanie jest dozwolone wyłącznie w placówce medycznej pod nadzorem personelu [92]. Jeden aplikator zawiera 28 mg esketaminy. Zgodnie z Charakterystyką

Produktu Leczniczego terapię rozpoczyna się od dawki 56mg (2 dozowniki), którą następnie można zwiększyć do 84mg (3 dozowniki), zależnie od potrzeb pacjenta. Faza indukcji trwa 4 tygodnie. W tym czasie aplikacje realizowane są z częstotnością dwóch dawek tygodniowo. Następnie w tygodniach 5.-8. lek podaje się raz w tygodniu, a od 9. tygodnia możliwe jest dawkowanie co dwa tygodnie [93]. Spravato jest przeznaczony do stosowania w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym, zazwyczaj SSRI lub SNRI [94].

Miesięczny koszt terapii bez refundacji wynosi około 25 000 zł, a pełna kuracja, trwająca kilka miesięcy, może kosztować nawet 200 000 zł, dlatego odsetek pacjentów z TRD leczonych preparatem Spravato jest marginalny. W lipcu 2023 roku w Polsce został uruchomiony nowatorski program lekowy B.147 Narodowego Funduszu Zdrowia, w ramach którego terapia (S)-ketaminą jest w pełni refundowana do 34. tygodni [95]. W celu zakwalifikowania do programu pacjenci muszą jednak przejść przez restrykcyjny proces selekcji, w związku z czym wciąż bardzo mała liczba osób ma możliwość skorzystania z terapii. Ponadto efekty terapii esketaminą wydają się być nietrwałe po odstawieniu leku, dlatego okres 8 miesięcy może nie być dostateczny dla osób z ciężką, nawracającą depresją [96].

5.3. Analiza porównawcza

5.3.1. Koszta i logistyka

Różnica w statusie prawnym między Spravato a ketaminą i.v. ma istotne implikacje dla lekarza. W przypadku zarejestrowanej przez FDA i EMA esketaminy ryzyko prawne jest mniejsze, natomiast przy stosowaniu ketaminy racemicznej off-label lekarz musi szczególnie zadbać o rzetelne uzasadnienie medyczne oraz uzyskanie świadomej zgody pacjenta. Ze względu na cenę i utrudniony dostęp do refundacji, Spravato nie jest dostępny dla zdecydowanej większości pacjentów, dlatego w niektórych ośrodkach psychiatrycznych wciąż stosuje się ketaminę racemiczną we wlewie dożylnym, która stanowi tańszą i szerzej dostępną alternatywę (tabela 1.). Należy jednak pamiętać, iż zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości stosowanie ketaminy i.v. w leczeniu depresji lekoopornej jest eksperymentem medycznym, mimo przejrzystych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo leku [97].

5.3.2. Skuteczność kliniczna

Wyniki rozległej metaanalizy wskazują, że (R,S)-ketamina podawana dożylnie charakteryzuje się wyższą skutecznością w leczeniu pacjentów z MDD, niż (S)-ketamina w postaci donosowej [98]. Może to być wynik różnicy w biodostępności, zależnej od drogi podania leku. Wlew dożylny pozwala na szybkie osiągnięcie maksymalnego stężenia substancji w osoczu, podczas gdy dostępność biologiczna ketaminy podawanej donosowo wynosi 45-50%. Jest to jednak dobra alternatywa dla inwazyjnej infuzji, ponieważ wówczas lek nie ulega metabolizmowi wątrobowemu podczas pierwszego przejścia, który ogranicza biodostępność do 16-29% [99].

Różnica w sile działania między ketaminą racemiczną a esketaminą jest związana z obecnością w mieszaninie racemicznej enancjomeru prawoskrętnego, (R)-ketaminy (arketaminy), który charakteryzuje się silniejszym i bardziej długotrwałym działaniem przeciwdepresyjnym pomimo słabszego powinowactwa do receptorów NMDA [100]. Przełomowe odkrycie na temat wysokiej efektywności (R)-ketaminy zostało udokumentowane w 2014 roku i zasugerowało, iż u podłoża nietypowego działania ketaminy mogą leżeć również inne mechanizmy molekularne, niezależne od antagonizmu względem NMDAR [101]. Podejrzewa się, że (R)-ketamina może wywoływać silniejszy wzrost poziomu BDNF niż (S)-ketamina, jednak nie zostało to jednoznacznie potwierdzone, a mechanizm leżący u podstaw tej różnicy pozostaje niejasny [102]. Niemniej jednak, odkrycie to otwiera nowe możliwości opracowania szybko działających leków przeciwdepresyjnych o dłużej utrzymującym się efekcie terapeutycznym po odstawieniu oraz o słabszych właściwościach dysocjacyjnych i psychozomimetycznych, za które odpowiada przede wszystkim (S)-ketamina i antagonizm NMDAR [100].

Tabela 1. Analiza porównawcza preparatu Spravato i ketaminy racemicznej

	Preparat Spravato	Ketamina racemiczna
Substancja czynna	lewoskrętny enancjomer ketaminy (S-ketamina)	równomolowa mieszanina S-ketaminy i R-ketaminy
Mechanizm działania	silny antagonizm wobec receptorów NMDA	słabsze ogólne powinowactwo do NMDAR, możliwy silniejszy wyrzut BDNF
Skuteczność terapeutyczna	szybka i znaczna poprawa u większości pacjentów	wyższa skuteczność w niektórych metaanalizach
Sposób podania	aerozol do nosa	powolny wlew dożylny (i.v.)
Biodostępność	45–50%	100%
Dawkowanie	56–84mg jednorazowo	0,5 mg/kg masy ciała

	Preparat Spravato	Ketamina racemiczna
Status prawny	zatwierdzony przez FDA i EMA do leczenia TRD	w TRD stosowanie off-label
Koszty terapii	wysoki koszt terapii komercyjnej	znacznie niższy koszt leczenia
Refundacja	możliwa w ramach wysoce restrykcyjnego programu B.147	terapia pełnopłatna

6. Dyskusja

Przedstawiony przegląd literatury wyraźnie wskazuje na konieczność zmiany paradygmatu w rozumieniu i leczeniu zaburzeń depresyjnych. Ograniczona skuteczność tradycyjnych leków opartych na hipotezie monoaminowej, prowadząca do wysokiego odsetka pacjentów z depresją lekooporną (TRD), wymusza poszukiwanie alternatywnych ścieżek terapeutycznych. Dotychczasowe dowody naukowe potwierdzają, że patogeniza TRD ma charakter wieloczynnikowy i wykracza poza deficyty w przekazywaniu serotoninowym czy noradrenergicznym [6]. Kluczową rolę przypisuje się obecnie przewlekłemu stresowi, który zgodnie z hipotezą sieci neuroimmunologicznej [15] indukuje hiperaktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej [16] i neuroinflamację [17, 18]. Stan ten prowadzi bezpośrednio do dysfunkcji astrocytów, zaburzeń homeostazy glutaminianu [18, 22, 23] oraz dysregulacji szlaku kinureninowego [24, 25, 26]. W konsekwencji dochodzi do rozwoju zjawiska ekscytotoksyczności i atrofii neuronów [29, 30], co drastycznie upośledza neuroplastyczność mózgu, głównie poprzez spadek stężenia czynnika BDNF [34, 37, 38]. W tym kontekście zastosowanie ketaminy stanowi bezprecedensowy przełom w farmakoterapii, wprowadzając do psychiatrii nową klasę leków o szybkim początku działania (RAAD). Unikalny mechanizm tej substancji, opierający się na antagonizmie receptorów NMDA [40, 41, 42, 43] oraz wtórnej, silnej stymulacji receptorów AMPA [47, 49, 50, 51] i wewnątrzkomórkowego szlaku BDNF-TrkB-mTOR [52, 53], umożliwia błyskawiczną indukcję synaptogenezy, co klinicznie znajduje odzwierciedlenie w szybkiej zmianie samopoczucia u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi [59, 60].

Choć skuteczność ketaminy racemicznej podawanej w postaci wlewów dożylnych [82, 83, 84, 85, 86, 87] oraz esketaminy zatwierdzonej w formie donosowej (Spravato) [89, 90, 91] została jednoznacznie potwierdzona klinicznie, szerokie zastosowanie tej terapii wciąż napotyka istotne bariery. Wśród głównych ograniczeń wymieniana się wysokie koszty leczenia, rygorystyczne kryteria kwalifikacji, przejściowość efektu terapeutycznego po zaprzestaniu podawania leku, a także ryzyko wystąpienia

objawów dysocjacyjnych, psychozomimetycznych i kardiologicznych [73, 74, 79]. Z tego względu przyszłość badań nad innowacyjną farmakoterapią depresji lekoopornej koncentruje się na poszukiwaniu molekuł, które zachowają wysoką skuteczność ketaminy, lecz będą pozbawione jej głównych działań niepożądanych. Niezwykle obiecującym kierunkiem wydaje się izolacja i szersze zastosowanie (R)-ketaminy (ar-ketaminy), która w badaniach wykazuje dłuższy czas działania przeciwdepresyjnego oraz słabsze właściwości psychoaktywne [100, 101, 102]. Rozwój wiedzy na temat mechanizmów działania poszczególnych enancjomerów może w najbliższych latach stanowić kolejny kamień milowy, oferując trwalszą i bezpieczniejszą alternatywę dla pacjentów niereagujących na standardowe leczenie.

Kolejnym przedmiotem intensywnych badań są modulatory metabotropowych receptorów glutaminergicznych (mGluR), ze względu na ich rolę w regulacji presynaptycznego uwalniania glutaminianu [103, 104]. Dużą nadzieję wiąże się z negatywnymi modulatorami allosterycznymi (ang. *negative allosteric modulators* – NAM) receptorów mGluR2/3, które w badaniach przedklinicznych indukują szybkie efekty przeciwdepresyjne dzięki nasileniu aktywacji receptorów AMPA [105]. Podejrzewa się, że NAM mGluR2/3 mogą wywoływać efekty przeciwdepresyjne z siłą porównywalną do ketaminy, ale bez indukowania objawów dysocjacyjnych i psychozomimetycznych [103]. Związki te zostały już wprowadzone do wstępnych badań klinicznych, lecz wyniki nie są jednoznaczne [104]. Coraz więcej uwagi poświęca się również potencjałowi terapeutycznemu negatywnej modulacji allosterycznej mGluR5, która może leżeć u podłoża przedłużonych efektów (R)-ketaminy [106]. Badania nad modulatorami receptorów metabotropowych są wciąż we wczesnej fazie, niemniej jednak otwierają nowy rozdział w poszukiwaniu szybko działających leków przeciwdepresyjnych, ukierunkowanych na modulację układu glutaminergicznego.

7. Podsumowanie i wnioski

Przedstawiona analiza potwierdza, że ketamina stanowi przełom w leczeniu depresji lekoopornej, oferując znacznie szybszy początek działania w porównaniu do klasycznych leków przeciwdepresyjnych. Dowody wskazują, że kluczowym mechanizmem działania ketaminy jest inicjacja kaskady sygnałowej NMDA-AMPA-BD-NF-mTOR, prowadzącej do gwałtownej synaptogenezy w obszarach mózgu odpowiedzialnych za regulację nastroju, takich jak kora przedczołowa i zakręt obręczy. Wysoka skuteczność kliniczna ketaminy w leczeniu pacjentów z MDD wykazała, iż zaburzenia funkcjonowania układu glutaminergicznego odgrywają kluczową rolę w patogenezie depresji. Niestety pomimo obiecujących wyników krótkoterminowych,

dostępne dowody na temat trwałości efektu ketaminy po zakończeniu terapii są ograniczone, dlatego niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań na temat długoterminowego działania przeciwdepresyjnego leku. Dotychczasowe odkrycia otworzyły jednak nowy rozdział w psychofarmakologii, w którym celem terapeutycznym staje się bezpośrednia modulacja neuroplastyczności. Dalszy postęp w tej dziedzinie będzie zależał od lepszego zrozumienia mechanizmów, leżących u podstaw szybkiego działania przeciwdepresyjnego.

Referencje

- [1] 2023 Global Burden of Disease (GBD) [online database]. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation, <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
- [2] World Health Organization, 2025 rapport, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- [3] Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 6:7-11. PMID: 10775018.
- [4] Cipriani, A. et al. 2018. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 391, 10128 (Apr. 2018), 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32802-7).
- [5] Brown, S. et al. 2019. Current and Common Definitions of Treatment-Resistant Depression: Findings from a Systematic Review and Qualitative Interviews. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 64, 6 (Feb. 2019), 380–387. <https://doi.org/10.1177/0706743719828965>.
- [6] Kajumba, M.M. et al. 2024. Treatment-resistant depression: molecular mechanisms and management. *Molecular Biomedicine*. 5, 1 (Oct. 2024). <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00205-y>.
- [7] Lullau, A.P.M. et al. 2023. Antidepressant mechanisms of ketamine: a review of actions with relevance to treatment-resistance and neuroprogression. *Frontiers in Neuroscience*. 17, (Aug. 2023). <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1223145>.
- [8] Domino, E.F. et al. 1965. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 6, 3 (May 1965), 279–291. <https://doi.org/10.1002/cpt196563279>.
- [9] Quintero, J.M. et al. 2025. Ketamine in clinical practice: transitioning from anesthetic agent to psychiatric therapeutic. *CNS Spectrums*. 30, 1 (2025). <https://doi.org/10.1017/s1092852925100333>.
- [10] Berman, R.M. et al. 2000. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*. 47, 4 (Feb. 2000), 351–354. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00230-9).

- [11] CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211243Orig1s000OtherR.pdf
- [12] Weiss, F. et al. 2025. Psychedelic-Induced Neural Plasticity: A Comprehensive Review and a Discussion of Clinical Implications. *Brain Sciences*. 15, 2 (Jan. 2025), 117. <https://doi.org/10.3390/brainsci15020117>.
- [13] Powers III, A.R. et al. 2015. Ketamine-Induced Hallucinations. *Psychopathology*. 48, 6 (2015), 376–385. <https://doi.org/10.1159/000438675>.
- [14] Dowlati, Y. et al. 2010. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry*. 67, 5 (Mar. 2010), 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>.
- [15] Nusslock, R. and Miller, G.E. 2016. Early-Life Adversity and Physical and Emotional Health Across the Lifespan: A Neuroimmune Network Hypothesis. *Biological Psychiatry*. 80, 1 (July 2016), 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.017>.
- [16] Knezevic, E. et al. 2023. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells*. 12, 23 (Nov. 2023), 2726. <https://doi.org/10.3390/cells12232726>.
- [17] De Bosscher, K. et al. 2003. The Interplay between the Glucocorticoid Receptor and Nuclear Factor- κ B or Activator Protein-1: Molecular Mechanisms for Gene Repression. *Endocrine Reviews*. 24, 4 (Aug. 2003), 488–522. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0006>.
- [18] Zefferino, R. et al. 2020. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain and Behavior*. 11, 2 (Dec. 2020). <https://doi.org/10.1002/brb3.1960>.
- [19] Wang, W. et al. 2019. Ketamine improved depressive-like behaviors via hippocampal glucocorticoid receptor in chronic stress induced- susceptible mice. *Behavioural Brain Research*. 364, (May 2019), 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.01.057>.
- [20] Bak, L.K. et al. 2006. The glutamate/GABA–glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *Journal of Neurochemistry*. 98, 3 (June 2006), 641–653. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03913.x>.
- [21] Mahmoud, S. et al. 2019. Astrocytes Maintain Glutamate Homeostasis in the CNS by Controlling the Balance between Glutamate Uptake and Release. *Cells*. 8, 2 (Feb. 2019), 184. <https://doi.org/10.3390/cells8020184>.
- [22] Haroon, E. and Miller, A.H. 2016. Inflammation Effects on Brain Glutamate in Depression: Mechanistic Considerations and Treatment Implications. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/7854_2016_40.
- [23] Sitcheran, R. et al. 2005. Positive and negative regulation of EAAT2 by NF- κ B: a role for N-myc in TNF α -controlled repression. *The EMBO Journal*. 24, 3 (Jan. 2005), 510–520. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600555>.

- [24] Baranyi, A. et al. 2015. Quinolinic Acid Responses during Interferon- α -Induced Depressive Symptomatology in Patients with Chronic Hepatitis C Infection - A Novel Aspect for Depression and Inflammatory Hypothesis. *PLOS ONE*. 10, 9 (Sept. 2015), e0137022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137022>.
- [25] Schwarcz, R. 2016. Kynurenines and Glutamate. *Advances in Pharmacology*. Elsevier.
- [26] Savitz, J. et al. 2015. Reduction of kynurenic acid to quinolinic acid ratio in both the depressed and remitted phases of major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*. 46, (May 2015), 55–59. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.02.007>.
- [27] Kadriu, B. et al. 2019. The kynurenine pathway and bipolar disorder: intersection of the monoaminergic and glutamatergic systems and immune response. *Molecular Psychiatry*. 26, 8 (Nov. 2019), 4085–4095. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0589-8>.
- [28] Mandal, G. et al. 2024. Ketamine Prevents Inflammation-Induced Reduction of Human Hippocampal Neurogenesis via Inhibiting the Production of Neurotoxic Metabolites of the Kynurenine Pathway. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 27, 10 (Sept. 2024). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyae041>.
- [29] Serafini, G. et al. 2015. The role of glutamate excitotoxicity and neuroinflammation in depression and suicidal behavior: focus on microglia cells. *Neuroimmunology and Neuroinflammation*. 2, 3 (2015), 127. <https://doi.org/10.4103/2347-8659.157955>.
- [30] Hardingham, G.E. and Bading, H. 2010. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 11, 10 (Sept. 2010), 682–696. <https://doi.org/10.1038/nrn2911>.
- [31] Gouix, E. et al. 2009. Reverse glial glutamate uptake triggers neuronal cell death through extrasynaptic NMDA receptor activation. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 40, 4 (Apr. 2009), 463–473. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2009.01.002>.
- [32] Tse, V. 2024. Astrocytic Control of Glutamate Spillover and Extrasynaptic NMDA Receptor Activation: Implications for Neurodegenerative Disorders. *The Journal of Neuroscience*. 44, 21 (May 2024), e0083242024. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0083-24.2024>.
- [33] Hardingham, G.E. et al. 2002. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nature Neuroscience*. 5, 5 (Apr. 2002), 405–414. <https://doi.org/10.1038/nn835>.
- [34] Finkbeiner, S. et al. 1997. CREB: A Major Mediator of Neuronal Neurotrophin Responses. *Neuron*. 19, 5 (Nov. 1997), 1031–1047. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80395-5](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80395-5).
- [35] Park, J.M. et al. 2014. Long-term Synaptic Plasticity: Circuit Perturbation and Stabilization. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*. 18, 6 (2014), 457. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.6.457>.

- [36] Stanpanoni Bassi, M. et al. 2019. Synaptic Plasticity Shapes Brain Connectivity: Implications for Network Topology. *International Journal of Molecular Sciences*. 20, 24 (Dec. 2019), 6193. <https://doi.org/10.3390/ijms20246193>.
- [37] Mondal, A.C. and Fatima, M. 2018. Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: role of antidepressants treatment. *International Journal of Neuroscience*. 129, 3 (Nov. 2018), 283–296. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1527328>.
- [38] Zelada, M.I. et al. 2023. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as a Predictor of Treatment Response in Major Depressive Disorder (MDD): A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 24, 19 (Sept. 2023), 14810. <https://doi.org/10.3390/ijms241914810>.
- [39] VYKLICKY, V. et al. 2014. Structure, Function, and Pharmacology of NMDA Receptor Channels. *Physiological Research*. (Feb. 2014), S191–S203. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932678>.
- [40] 1997. Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *American Journal of Psychiatry*. 154, 6 (June 1997), 805–811. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.6.805>.
- [41] Zanos, P. and Gould, T.D. 2018. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular Psychiatry*. 23, 4 (Mar. 2018), 801–811. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.255>.
- [42] Gerhard, D.M. et al. 2020. GABA interneurons are the cellular trigger for ketamine’s rapid antidepressant actions. *Journal of Clinical Investigation*. 130, 3 (Jan. 2020), 1336–1349. <https://doi.org/10.1172/jci130808>.
- [43] Perszyk, R.E. et al. 2016. GluN2D-Containing N-methyl-d-Aspartate Receptors Mediate Synaptic Transmission in Hippocampal Interneurons and Regulate Interneuron Activity. *Molecular Pharmacology*. 90, 6 (Dec. 2016), 689–702. <https://doi.org/10.1124/mol.116.105130>.
- [44] 2020. Antidepressant mechanisms of ketamine: Focus on GABAergic inhibition. *Advances in Pharmacology*. Elsevier.
- [45] Fogaça, M.V. et al. 2020. Inhibition of GABA interneurons in the mPFC is sufficient and necessary for rapid antidepressant responses. *Molecular Psychiatry*. 26, 7 (Oct. 2020), 3277–3291. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00916-y>.
- [46] Miller, O.H. et al. 2014. GluN2B-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine. *eLife*. 3, (Oct. 2014). <https://doi.org/10.7554/elife.03581>.
- [47] Freudenberger, F. et al. 2025. All roads lead to glutamate: NMDA and AMPA receptors as targets for rapid-acting antidepressants. *Pharmacological Research*. 220, (Oct. 2025), 107918. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107918>.
- [48] Derkach, V.A. et al. 2007. Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*. 8, 2 (Feb. 2007), 101–113. <https://doi.org/10.1038/nrn2055>.

- [49] Akinfiresoye, L. and Tizabi, Y. 2013. Antidepressant effects of AMPA and ketamine combination: role of hippocampal BDNF, synapsin, and mTOR. *Psychopharmacology*. 230, 2 (June 2013), 291–298. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3153-2>.
- [50] Zhou, W. et al. 2014. Ketamine-induced antidepressant effects are associated with AMPA receptors-mediated upregulation of mTOR and BDNF in rat hippocampus and prefrontal cortex. *European Psychiatry*. 29, 7 (Sept. 2014), 419–423. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2013.10.005>.
- [51] Maeng, S. et al. 2008. Cellular Mechanisms Underlying the Antidepressant Effects of Ketamine: Role of α -Amino-3-Hydroxy-5-Methylisoxazole-4-Propionic Acid Receptors. *Biological Psychiatry*. 63, 4 (Feb. 2008), 349–352. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.028>.
- [52] Santos, S.D. et al. 2009. Regulation of AMPA receptors and synaptic plasticity. *Neuroscience*. 158, 1 (Jan. 2009), 105–125. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.02.037>.
- [53] Reichardt, L.F. 2006. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 361, 1473 (Aug. 2006), 1545–1564. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1894>.
- [54] Yoshii, A. and Constantine-Paton, M. 2010. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease. *Developmental Neurobiology*. 70, 5 (Feb. 2010), 304–322. <https://doi.org/10.1002/dneu.20765>.
- [55] Takei, N. and Nawa, H. 2014. mTOR signaling and its roles in normal and abnormal brain development. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 7, (Apr. 2014). <https://doi.org/10.3389/fnmol.2014.00028>.
- [56] Jaworski, J. et al. 2005. Control of Dendritic Arborization by the Phosphoinositide-3'-Kinase-Akt-Mammalian Target of Rapamycin Pathway. *The Journal of Neuroscience*. 25, 49 (Dec. 2005), 11300–11312. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2270-05.2005>.
- [57] Nie, D. et al. 2010. Tsc2-Rheb signaling regulates EphA-mediated axon guidance. *Nature Neuroscience*. 13, 2 (Jan. 2010), 163–172. <https://doi.org/10.1038/nn.2477>.
- [58] Autry, A.E. et al. 2011. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*. 475, 7354 (June 2011), 91–95. <https://doi.org/10.1038/nature10130>.
- [59] Schmidt, H.D. and Duman, R.S. 2010. Peripheral BDNF Produces Antidepressant-Like Effects in Cellular and Behavioral Models. *Neuropsychopharmacology*. 35, 12 (Aug. 2010), 2378–2391. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.114>.
- [60] Haile, C.N. et al. 2013. Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 17, 02 (Oct. 2013), 331–336. <https://doi.org/10.1017/s1461145713001119>.
- [61] Li, N. et al. 2010. mTOR-Dependent Synapse Formation Underlies the Rapid Antidepressant Effects of NMDA Antagonists. *Science*. 329, 5994 (Aug. 2010), 959–964. <https://doi.org/10.1126/science.1190287>.

- [62] Kotoula, V. et al. 2021. Resting-state connectivity studies as a marker of the acute and delayed effects of subanaesthetic ketamine administration in healthy and depressed individuals: A systematic review. *Brain and Neuroscience Advances*. 5, (Jan. 2021). <https://doi.org/10.1177/23982128211055426>.
- [63] Medeiros, G.C. et al. 2023. Brain-based correlates of antidepressant response to ketamine: a comprehensive systematic review of neuroimaging studies. *The Lancet Psychiatry*. 10, 10 (Oct. 2023), 790–800. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(23\)00183-9](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(23)00183-9).
- [64] Bush, G. et al. 2000. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*. 4, 6 (June 2000), 215–222. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01483-2](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01483-2).
- [65] Drevets, W.C. et al. 2008. The Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Mood Disorders. *CNS Spectrums*. 13, 8 (Aug. 2008), 663–681. <https://doi.org/10.1017/s1092852900013754>.
- [66] Deakin, J.F.W. et al. 2008. Glutamate and the Neural Basis of the Subjective Effects of Ketamine. *Archives of General Psychiatry*. 65, 2 (Feb. 2008), 154. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.37>.
- [67] Downey, D. et al. 2016. Comparing the actions of lanicemine and ketamine in depression: key role of the anterior cingulate. *European Neuropsychopharmacology*. 26, 6 (June 2016), 994–1003. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.03.006>.
- [68] Gärtner, M. et al. 2019. Functional connectivity between prefrontal cortex and subgenual cingulate predicts antidepressant effects of ketamine. *European Neuropsychopharmacology*. 29, 4 (Apr. 2019), 501–508. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.02.008>.
- [69] Alexander, L. et al. 2021. The anterior cingulate cortex as a key locus of ketamine's antidepressant action. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 127, (Aug. 2021), 531–554. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.05.003>.
- [70] Meiering, M.S. et al. 2024. Functional activity and connectivity signatures of ketamine and lamotrigine during negative emotional processing: a double-blind randomized controlled fMRI study. *Translational Psychiatry*. 14, 1 (Oct. 2024). <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03120-6>.
- [71] Bahji, A. et al. 2021. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 278, (Jan. 2021), 542–555. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.071>.
- [72] Rush, A.J., M.D. et al. 2006. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry*. 163, 11 (Nov. 2006), 1905–1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>.
- [73] Sanacora, G. et al. 2017. A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA Psychiatry*. 74, 4 (Apr. 2017), 399. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0080>.

- [74] Short, B. et al. 2018. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *The Lancet Psychiatry*. 5, 1 (Jan. 2018), 65–78. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(17\)30272-9](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(17)30272-9).
- [75] Beck, K. et al. 2020. Association of Ketamine With Psychiatric Symptoms and Implications for Its Therapeutic Use and for Understanding Schizophrenia. *JAMA Network Open*. 3, 5 (May 2020), e204693. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4693>.
- [76] Veraart, J.K.E. et al. 2021. Ketamine Treatment for Depression in Patients With a History of Psychosis or Current Psychotic Symptoms. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 82, 4 (July 2021). <https://doi.org/10.4088/jcp.20r13459>.
- [77] Morgan, C.J.A. et al. 2011. Ketamine use: a review. *Addiction*. 107, 1 (July 2011), 27–38. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03576.x>.
- [78] J. Anderson, D. et al. 2022. Ketamine-Induced Cystitis: A Comprehensive Review of the Urologic Effects of This Psychoactive Drug. *Health Psychology Research*. 10, 3 (Sept. 2022), 1. <https://doi.org/10.52965/001c.38247>.
- [79] Ansari, M. et al. 2024. Blood pressure changes during ketamine infusion for the treatment of depression. *General Hospital Psychiatry*. 90, (Sept. 2024), 62–67. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2024.07.001>.
- [80] Goddard, K. et al. 2021. Effect of Ketamine on Cardiovascular Function During Procedural Sedation of Adults. *Cureus*. (Mar. 2021). <https://doi.org/10.7759/cureus.14228>.
- [81] Gałęcki, P. et al. 2024. Polish standard of treatment with racemic ketamine for patients with depressive disorders developed by a Working Group appointed by the National Consultant in the field of psychiatry. *Psychiatria Polska*. 58, 3 (June 2024), 377–401. <https://doi.org/10.12740/pp/189494>.
- [82] Xu, Y. et al. 2015. Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 19, 4 (Nov. 2015), pyv124. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv124>.
- [83] Fava, M. et al. 2018. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Molecular Psychiatry*. 25, 7 (Oct. 2018), 1592–1603. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0256-5>.
- [84] Murrough, J.W. et al. 2013. Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*. 170, 10 (Oct. 2013), 1134–1142. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13030392>.
- [85] Kryst, J. et al. 2020. Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacological Reports*. 72, 3 (Apr. 2020), 543–562. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00097-z>.

- [86] Murrough, J.W. et al. 2013. Rapid and Longer-Term Antidepressant Effects of Repeated Ketamine Infusions in Treatment-Resistant Major Depression. *Biological Psychiatry*. 74, 4 (Aug. 2013), 250–256. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.022>.
- [87] Zarate, C.A. et al. 2006. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *Archives of General Psychiatry*. 63, 8 (Aug. 2006), 856. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.856>.
- [88] Ulrich Zeilhofer, H. et al. 1992. Differential effects of ketamine enantiomers on NMDA receptor currents in cultured neurons. *European Journal of Pharmacology*. 213, 1 (Mar. 1992), 155–158. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(92\)90248-3](https://doi.org/10.1016/0014-2999(92)90248-3).
- [89] Floden, L. et al. 2022. Evaluation of Individual Items of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) in Adults with Treatment-Resistant Depression Treated with Esketamine Nasal Spray Combined with a New Oral Antidepressant. *CNS Drugs*. 36, 6 (Apr. 2022), 649–658. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00916-2>.
- [90] Zaki, N. et al. 2023. Long-term safety and maintenance of response with esketamine nasal spray in participants with treatment-resistant depression: interim results of the SUSTAIN-3 study. *Neuropsychopharmacology*. 48, 8 (May 2023), 1225–1233. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01577-5>.
- [91] Kim, J. et al. 2019. Esketamine for Treatment-Resistant Depression — First FDA-Approved Antidepressant in a New Class. *New England Journal of Medicine*. 381, 1 (July 2019), 1–4. <https://doi.org/10.1056/nejmp1903305>.
- [92] 2022. US FDA has concerns about safety of compounded ketamine nasal spray. *Reactions Week'ly*. 1895, 1 (Feb. 2022), 3–3. <https://doi.org/10.1007/s40278-022-10428-3>.
- [93] European Commission. (2019, December 18). Charakterystyka produktu leczniczego: Spravato 28 mg aerozol do nosa, roztwór (Numer pozwolenia: EU/1/19/1400/001). Rejestr Produktów Leczniczych Unii Europejskiej. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191218146558/anx_146558_pl.pdf
- [94] U.S. Food and Drug Administration. 2019. SPRAVATO™ (esketamine) nasal spray, CIII; prescribing information (Reference ID: 4399464). (March 2019). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211243lbl.pdf
- [95] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. (Załącznik B.147. Leczenie chorych na depresję lekooporną (ICD-10: F33.1, F33.2)).
- [96] Capuzzi, E. et al. 2021. Long-Term Efficacy of Intranasal Esketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 22, 17 (Aug. 2021), 9338. <https://doi.org/10.3390/ijms22179338>.
- [97] Gutowska-Ibbs, A.M. et al. 2023. An analysis of the fulfilment criteria for a medical experiment with regards to the use of intravenous ketamine in the treatment of

- drugresistant depression. *Current Problems of Psychiatry*. 24, (Mar. 2023), 76–86. <https://doi.org/10.12923/2353-8627/2023-0007>.
- [98] Bahji, A. et al. 2021. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 278, (Jan. 2021), 542–555. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.071>.
- [99] Zanos, P. et al. 2018. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological Reviews*. 70, 3 (July 2018), 621–660. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015198>.
- [100] Zhang, J. et al. 2022. Arketamine, a new rapid-acting antidepressant: A historical review and future directions. *Neuropharmacology*. 218, (Nov. 2022), 109219. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109219>.
- [101] Zhang, J. et al. 2014. R (–)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 116, (Jan. 2014), 137–141. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.11.033>.
- [102] Tan, Y. and Hashimoto, K. 2025. Racemic Ketamine vs Esketamine in Treatment-Resistant Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 87, 1 (Oct. 2025). <https://doi.org/10.4088/jcp.25lr16166>.
- [103] Dogra, S. and Conn, P.J. 2021. Targeting metabotropic glutamate receptors for the treatment of depression and other stress-related disorders. *Neuropharmacology*. 196, (Sept. 2021), 108687. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108687>.
- [104] Jiang, Y. et al. 2022. Are mGluR2/3 Inhibitors Potential Compounds for Novel Antidepressants? *Cellular and Molecular Neurobiology*. 43, 5 (Nov. 2022), 1931–1940. <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01310-8>.
- [105] Potter, L.E. et al. 2020. Antidepressant Effects and Mechanisms of Group II mGlu Receptor-Specific Negative Allosteric Modulators. *Neuron*. 105, 1 (Jan. 2020), 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.12.011>.
- [106] Pałucha-Poniewiera, A. et al. 2025. (R)-ketamine induces mGlu5 receptor-dependent antidepressant-like effects in the chronic unpredictable mild stress model of depression in mice. *Psychopharmacology*. 242, 11 (May 2025), 2401–2415. <https://doi.org/10.1007/s00213-025-06803-0>.

ZASTOSOWANIE AGONISTÓW GLP-1 W KONTEKŚCIE PSYCHIATRII

**Maria Zimoń¹, Amelia Piwowska², Tymoteusz Borowski¹,
Nina Jankowska¹, Mateusz Gołębiowski¹, Joanna Bogacz¹**

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

Abstrakt: Celem rozdziału jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat potencjalnych zastosowań agonistów receptora peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1RAs) w psychiatrii, ze szczególnym uwzględnieniem depresji, uzależnień i zaburzeń odżywiania. W opracowaniu wykorzystano przegląd narracyjny literatury naukowej dotyczącej leków takich jak dulaglutyd, liraglutyd oraz semaglutyd. Leki te wykazują działanie zmniejszające apetyt i spożycie pokarmu, co przekłada się na skuteczność w leczeniu cukrzycy typu 2 i otyłości. Coraz więcej danych wskazuje jednak, że ich działanie wykracza poza regulację metaboliczną. Mogą poprawiać kontrolę glikemii na poziomie mózgowym, wykazywać właściwości przeciwzapalne i neuroprotekcyjne oraz redukować stres oksydacyjny i apoptozę. GLP-1RAs mogą modulować przekazywanie dopaminergiczne w jądrze półkuli, a w konsekwencji potencjalnie modyfikować działanie substancji psychoaktywnych, takich jak alkohol, nikotyna czy kokaina. Wstępne badania dostarczają informacji o korzyściach terapeutycznych w demencji, zaburzeniach odżywiania, depresji, lęku oraz zaburzeniach używania substancji. Jednak trudności metodologiczne, mała liczba badań, niewielka heterogeniczność danych oraz brak długoterminowych analiz psychiatrycznych utrudniają jednoznaczną interpretację wyników.

Słowa kluczowe: agonści receptora GLP-1, depresja, psychiatria, uzależnienia, zaburzenia odżywiania

Abstract: The aim of this chapter is to present the current state of knowledge on the potential applications of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in psychiatry, with a particular focus on depression, addictions, and eating disorders. A narrative review of the scientific literature on drugs such as dulaglutide, liraglutide, and semaglutide was conducted. These drugs reduce appetite and food intake, which contributes to their effectiveness in the treatment of type 2 diabetes and obesity. Increasing evidence, however, indicates that their effects extend beyond metabolic regulation. They may improve glycemic control at the central nervous system level, exhibit anti-inflammatory and neuroprotective properties, and reduce oxidative stress and apoptosis. GLP-1RAs can modulate dopaminergic signaling in the *nucleus accumbens* and, consequently, potentially modify the effects of psychoactive substances such as alcohol, nicotine, or cocaine. Preliminary studies provide information on their therapeutic benefits in dementia, eating disorders, depression, anxiety, and substance use disorders. However, methodological challenges, small sample sizes, limited heterogeneity of study populations, and the lack of long-term psychiatric analyses complicate the clear interpretation of these findings.

Keywords: GLP-1 receptor agonists, depression, psychiatry, addictions, eating disorders

1. Wstęp

Glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) jest hormonem o szerokim spektrum działania metabolicznego oraz istotnym potencjale farmakologicznym. Do jego głównych efektów należy zależna od stężenia glukozy stymulacja wydzielania insuliny, hamowanie spożycia pokarmu, a także działanie natriuretyczne i diuretyczne [1]. GLP-1 działa poprzez wiązanie się ze swoistymi receptorami, aktywując szlaki sygnałowe w różnych tkankach i narządach. Uczestniczy również w regulacji łaknienia poprzez wpływ na neurony ośrodka sytości w mózgu [2].

Agoniści receptora GLP-1 (GLP-1RAs) są z powodzeniem stosowani klinicznie w leczeniu cukrzycy typu 2. Wykazują także właściwości kardioprotekcyjne i neuroprotekcjne, zmniejszają stan zapalny oraz apoptozę, a także wpływają na procesy poznawcze, w tym uczenie się i pamięć, mechanizmy nagrody oraz percepcję smakowitości pokarmów [1]. Wpływają na redukcję masy ciała zarówno u dorosłych, jak i u młodzieży z otyłością. Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują na możliwość ich długoterminowego stosowania, również w leczeniu chorób współistniejących, takich jak choroby sercowo-naczyniowe czy niealkoholowe stłuszczenie wątroby [3].

Leki z tej grupy wykazują zbliżone mechanizmy działania. Należą do nich m.in. eksenatyd, liksysenatyd, liraglutyd, dulaglutyd, albiglutyd oraz semaglutyd [4].

Możliwy jest także wpływ GLP-1RAs na funkcjonowanie psychologiczne. Receptory dla GLP-1 występują nie tylko w tkankach obwodowych, lecz także w różnych obszarach mózgu, takich jak podwzgórze, tyłomózgowie oraz ciało migdałowe. GLP-1 oraz jego analogi są zdolne do przekraczania bariery krew–mózg i bezpośredniego wpływania na funkcje fizjologiczne mózgu [5].

W ostatnich latach analizowano działanie semaglutytu pod kątem jego wpływu na funkcjonowanie psychiczne. Dostępne dane sugerują, że może on być skuteczny i dobrze tolerowany w wybranych populacjach psychiatrycznych, wykazując potencjalne korzyści w leczeniu zaburzeń metabolicznych towarzyszących chorobom psychiatrycznym. Jednocześnie wskazuje się na możliwy związek jego stosowania z występowaniem objawów depresyjnych oraz myśli samobójczych. Choć niektóre wyniki sugerują potencjalne działanie przeciwdepresyjne, dane w tym zakresie pozostają niejednoznaczne i wymagają dalszych badań [5, 6].

Semaglutyd wykazuje również obiecujące wyniki w kontekście leczenia zaburzeń odżywiania, w szczególności zaburzenia z napadami objadania się [6, 7]. Ze względu na wpływ GLP-1 na układ nagrody analizowany jest także jego potencjał terapeutyczny w leczeniu uzależnień. Badania przedkliniczne oraz wstępne badania kliniczne sugerują, że GLP-1RAs mogą stanowić obiecującą strategię terapeutyczną w zaburzeniach związanych z używaniem alkoholu, jednak ich skuteczność i bezpieczeństwo wymagają dalszej weryfikacji [8, 9].

2. Potencjalne zastosowanie agonistów GLP-1 w psychiatrii

2.1. Depresja i zaburzenia lękowe

Przesłanki z wybranych badań sugerują, że GLP-1RAs, strukturalnie podobne do glukagonu, mogą mieć potencjalne działanie przeciwdepresyjne. Przeprowadzona metaanaliza, obejmująca 2071 uczestników, zawierała 5 randomizowanych badań kontrolowanych oraz 1 prospektywne badanie kohortowe. Wyniki metaanalizy wykazały istotne zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych względem wartości wyjściowych u pacjentów otrzymujących agonistów receptora GLP-1 (GLP-1RA) w porównaniu z grupą kontrolną (SMD = -0,12; 95% CI: -0,21 do -0,03; $p < 0,01$; $I^2 = 0\%$; $p = 0,52$). Analiza podgrup wykazała, że wpływ GLP-1RA na objawy depresyjne był spójny wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 (SMD = -0,12; 95% CI: -0,21 do -0,03; $p < 0,01$; $I^2 = 2\%$; $p = 0,40$). Jednak autorzy podkreślają konieczność przeprowadzenia dalszych randomizowanych badań kontrolowanych o odpowiedniej mocy statystycznej w celu potwierdzenia tych obserwacji.

Mechanizmy leżące u podstaw potencjalnego działania przeciwdepresyjnego pozostają niejednoznaczne [5].

Dane pochodzące z jednego z przeglądów sugerują, że GLP-1 może modulować procesy neurobiologiczne istotne w patofizjologii depresji, obejmujące redukcję neurozapalenia, działanie neuroprotekcyjne wobec neuronów oraz komórek glejowych w warunkach stresu oksydacyjnego, a także wpływ na regulację układów neuroprzekaznikowych zaburzonych w przebiegu depresji. Ponadto wskazuje się na jego potencjalny udział w poprawie funkcji synaptycznych oraz łagodzeniu deficytów funkcji poznawczych [10].

W przeglądzie literatury oceniającym wpływ GLP-1RAs na ryzyko depresji przedstawiono wyniki niejednoznaczne. Dwa z analizowanych badań nie wykazały efektu neuroprotekcyjnego, natomiast jedno badanie wskazało na istotne zmniejszenie ryzyka depresji po rozpoczęciu terapii GLP-1RAs. Autorzy podkreślają, że dostępne dane nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie ani wykluczenie efektu ochronnego tej grupy leków u pacjentów z cukrzycą. Istotnym ograniczeniem interpretacyjnym pozostaje współstosowanie innych leków hipoglikemizujących, mogących wpływać na ryzyko depresji, co utrudnia jednoznaczne przypisanie obserwowanych efektów terapii GLP-1RAs. Ponadto możliwa jest heterogeniczność efektów pomiędzy poszczególnymi GLP-1RAs [11]. W odniesieniu do semaglutyny sugeruje się, że jego potencjalne działanie w zakresie depresji i zaburzeń lękowych może wynikać z modulacji neurozapalenia w obrębie hipokampa, nasilenia neurogenezy oraz wpływu na mikrobiotę jelitową [12].

W badaniu kohortowym oceniającym wpływ liraglutyny i semaglutyny w populacji pacjentów z otyłością stwierdzono związek pomiędzy leczeniem agonistami receptora GLP-1 a zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych (HR $\approx$ 1,98). W szczególności pacjenci leczeni GLP-1 RA wykazywali wyższe ryzyko dużej depresji (HR $\approx$ 2,95), zaburzeń lękowych (HR $\approx$ 2,08) oraz zachowań samobójczych (HR $\approx$ 2,06). We wszystkich analizach przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$. Analizy warstwowe wykazały istotne zróżnicowanie ryzyka w zależności od czynników demograficznych, w tym płci, wieku oraz pochodzenia etnicznego, co wskazuje na konieczność uwzględnienia tych zmiennych w ocenie bezpieczeństwa terapii GLP-1RAs. Autorzy sugerują ponadto, że dłuższa ekspozycja na leczenie może wiązać się ze zwiększoną podatnością na występowanie zdarzeń psychiatrycznych [13].

Jednocześnie inne badanie kohortowe obejmujące dane z dwóch krajów nie wykazało istotnego wzrostu ryzyka zgonu samobójczego u pacjentów stosujących GLP-1RAs w porównaniu z osobami stosującymi inhibitorami SGLT2 w leczeniu

cukrzycy typu 2. Ryzyko zgonu samobójczego było o 25% wyższe w grupie stosującej GLP-1, jednak wynik ten nie osiągnął istotności statystycznej, ponieważ przedział ufności obejmował wartość 1,0. Bezwzględna różnica wyniosła 0,05 zdarzenia na 1000 pacjento-lat (ang. person-years PY) (95% CI: od -0,03 do 0,16), co sugeruje niewielkie znaczenie kliniczne obserwowanego efektu. Dla złożonego punktu końcowego obejmującego zgon samobójczy lub samoookaleczenie współczynnik ryzyka (hazard ratio HR) wyniósł 0,83 (95% CI: 0,70–0,97), co wskazuje na niższe ryzyko w grupie GLP-1. Natomiast dla nowych przypadków depresji i zaburzeń lękowych odnotowano HR = 1,01 (95% CI: 0,97–1,06), co wskazuje na brak istotnych różnic między grupami. Wskazano, że bezwzględne ryzyko takich zdarzeń w badanej populacji jest niskie. Nie wykazano również istotnych zależności w odniesieniu do depresji i zaburzeń lękowych. W randomizowanych badaniach klinicznych nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania zdarzeń psychiatrycznych. Jednak autorzy podkreślają ograniczenia tych analiz, w tym selekcję pacjentów (wykluczanie osób z grup wysokiego ryzyka) co ogranicza moc statystyczną i możliwość uogólnienia wyników [14].

Analiza bezpieczeństwa leków oparta na zgłoszeniach działań niepożądanych wykazała, że stosowanie semaglutyny wiązało się z częstszym niż oczekiwano raportowaniem zaburzeń depresyjnych w porównaniu z innymi lekami, czego nie obserwowano dla liraglutyny i tirzepatyny. Rozbieżności te mogą wynikać z kilku czynników typowych dla monitorowania leków po ich wprowadzeniu na rynek. Efekty w badaniach klinicznych mogą być zaburzone przez intensywny nadzór medyczny, staranny dobór pacjentów i jednocześnie interwencje dotyczące stylu życia, których brakuje w rutynowej praktyce klinicznej. Dodatkowo badania kliniczne często wykluczają pacjentów z chorobami psychicznymi, a więc grupę najbardziej narażoną na działania niepożądane związane z nastrojem. Możliwa jest również odrębność farmakologiczna semaglutyny w zakresie właściwości farmakokinetycznych oraz oddziaływania na ośrodkowy układ nerwowy. W związku z tym podkreśla się konieczność prowadzenia oceny bezpieczeństwa na poziomie poszczególnych leków, a nie całej klasy terapeutycznej GLP-1RAs, szczególnie w populacjach obciążonych czynnikami ryzyka psychiatrycznego gdzie wzmocniony monitoring psychiatryczny w początkowej fazie leczenia może ułatwić wczesne wykrycie działań niepożądanych i interwencję [15].

Konieczne są dalsze badania porównujące GLP-1RAs z istniejącymi metodami leczenia depresji oraz pogłębiona analiza mechanizmów biologicznych leżących u podstaw obserwowanych zależności [12].

2.2. Uzależnienia

Globalne obciążenie zaburzeniami związanymi z używaniem substancji psychoaktywnych (SUD), zaburzeniami używania tytoniu oraz zaburzeniami używania alkoholu (AUD) systematycznie wzrasta, wpływając nie tylko na osoby chorujące, lecz także na ich rodziny oraz całe społeczeństwo. Aktualne możliwości farmakoterapii pozostają ograniczone, jednak dane przedkliniczne wskazują na receptor GLP-1 jako potencjalny cel nowych strategii terapeutycznych. Badania eksperymentalne wykazały, że GLP-1RAs mogą istotnie redukować spożycie substancji psychoaktywnych oraz osłabiać zachowania związane z ich poszukiwaniem, szczególnie w odniesieniu do alkoholu. Sugeruje się również częściowe nakładanie się dysregulacji neurobiologicznych obserwowanych w otyłości i uzależnieniach, co dodatkowo uzasadnia potencjalne zastosowanie GLP-1RAs w leczeniu SUD i AUD [16].

Coraz więcej danych wskazuje, że układ GLP-1 uczestniczy w neurobiologii zachowań uzależnieniowych, a jego analogi mogą znaleźć zastosowanie w terapii AUD. W badaniach przedklinicznych semaglutyd wykazywał zależne od dawki zmniejszenie epizodów kompulsywnego picia alkoholu u gryzoni [17]. Ponadto wykazano, że GLP-1 oddziałuje na ośrodkowy układ nerwowy poprzez modulację układu nagrody. GLP-1RAs zmniejszają spożycie alkoholu, redukują motywację do jego konsumpcji oraz ograniczają ryzyko nawrotów, prawdopodobnie poprzez osłabienie mechanizmów nagrody. Efekty te zostały częściowo potwierdzone w badaniach klinicznych, w których obserwowano redukcję spożycia alkoholu zarówno u pacjentów z prawidłową masą ciała, jak i u osób z otyłością lub cukrzycą typu 2 [8]. GLP-1RAs mogą także wykazywać potencjalne zastosowanie w leczeniu zaburzeń związanych z używaniem nikotyny. Po sześciu tygodniach interwencji eksenatyd zwiększał częstość abstynencji od palenia o 19,5% w porównaniu z placebo, przy wyższym prawdopodobieństwie a posteriori osiągnięcia efektu terapeutycznego (PP = 96,5%). Jednak konieczne są dalsze badania oceniające zarówno krótkoterminowe, jak i długoterminowe efekty terapii, w tym wpływ na zdrowie psychiczne oraz jakość życia pacjentów [18].

W randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem eksenatydu u pacjentów z AUD nie wykazano jego przewagi nad placebo w redukcji liczby dni intensywnego picia alkoholu. Możliwymi przyczynami braku efektu terapeutycznego były m.in. charakterystyka badanej populacji oraz silna odpowiedź placebo. Analizy podgrup sugerowały potencjalne różnice zależne od wskaźnika masy ciała (BMI), co może wynikać z odmiennych mechanizmów metabolicznych i neurobiologicznych. U pacjentów z niższym BMI leczonych eksenatydem może dochodzić do większego spadku poziomu cukru we krwi, co może być związane ze zwiększonym

pragnieniem alkoholu. Profil bezpieczeństwa eksenatydu był zgodny z wcześniejszymi obserwacjami, a w badaniu nie odnotowano przypadków zapalenia trzustki [19].

Przeglądy literatury wskazują na spójne dowody przedkliniczne potwierdzające redukcję zachowań związanych z uzależnieniem u różnych gatunków zwierząt. Jednocześnie dostępne dane kliniczne, obejmujące głównie starsze generacje GLP-1RAs, takie jak eksenatyd, przyniosły wyniki mieszane lub negatywne. Potencjalnymi przyczynami rozbieżności są m.in. silny efekt placebo oraz różnice w farmakokinetyce i sile działania poszczególnych związków. Podkreśla się również konieczność dokładnej oceny bezpieczeństwa tej grupy leków, zwłaszcza w kontekście chorób współistniejących, takich jak niedożywienie czy zapalenie trzustki, a także identyfikacji podgrup pacjentów mogących odnieść największe korzyści terapeutyczne [20].

Z kolei inny przegląd literatury dotyczący skuteczności GLP-1RAs w leczeniu zaburzeń związanych z używaniem alkoholu, nikotyny oraz kokainy, wskazuje na niejednoznaczne wyniki. W części badań obserwowano korzystny efekt terapeutyczny, podczas gdy inne nie wykazały istotnej skuteczności. W związku z tym obecnie nie zaleca się stosowania tych leków poza wskazaniami rejestracyjnymi, a dalsze badania kliniczne są niezbędne do oceny ich skuteczności, bezpieczeństwa, optymalizacji strategii dawkowania oraz określenia ich miejsca w terapii skojarzonej z istniejącymi metodami leczenia farmakologicznego i behawioralnego [21-23] .

2.3. Zaburzenia odżywiania

Przesłanki z badań przedklinicznych oraz obserwacji klinicznych sugerują, że GLP-1RA mogą stanowić nową ścieżkę terapeutyczną w leczeniu wybranych zaburzeń odżywiania, w szczególności tych charakteryzujących się utratą kontroli nad jedzeniem. Mechanizm ten wiąże się z wysoką ekspresją receptorów GLP-1 w obszarach mózgu odpowiedzialnych nie tylko za homeostatyczną regulację energii (podwzgórze), ale także za hedoniczne aspekty spożywania pokarmów (układ nagrody, w tym pole brzuszne nakrywki i jądro półleżące). Wskazuje się, że modulacja tych ośrodków może prowadzić do redukcji tzw. *food noise* – natrętnych, obsesyjnych myśli o jedzeniu, które stanowią istotny komponent psychopatologii zaburzeń z napadami objadania się (ang. *binge eating disorder*, *BED*) oraz bulimii psychicznej [24-26].

Dane pochodzące z przeglądów literatury wskazują na potencjalną skuteczność GLP-1RAs w redukcji częstotliwości napadów objadania się. W badaniach sugeruje się, że leki te mogą przywracać prawidłową odpowiedź na sygnały sytości oraz osłabiać nadmierną reaktywność na bodźce pokarmowe (ang. *food cue reactivity*), co jest kluczowe w przerywaniu cyklu kompulsywnych zachowań żywieniowych. Wstępne

dowody kliniczne dotyczące liraglutytu i semaglutytu u pacjentów z BED wykazują statystycznie istotne zmniejszenie liczby dni z napadami objadania się oraz poprawę w zakresie psychologicznych aspektów jedzenia, takich jak ograniczenie jedzenia emocjonalnego [26, 27].

Analiza mechanizmów neurobiologicznych sugeruje, że GLP-1RAs mogą oddziaływać na funkcje wykonawcze i kontrolę hamowania, które są często upośledzone u pacjentów z BED. Poprzez wpływ na korę przedczołową oraz jej połączenia z układem limbicznym, leki te mogą wzmacniać poznawczą kontrolę nad impulsywnymi zachowaniami żywieniowymi. Istnieją przesłanki, że semaglutyd nie tylko obniża łaknienie na poziomie fizjologicznym, ale również modyfikuje percepcję nagrody, co przekłada się na mniejszą atrakcyjność pokarmów wysokokalorycznych i wysokoprzetworzonych. Zjawisko to, opisywane często jako redukcja „głodu mózgowego”, może mieć istotne znaczenie kliniczne w terapii osób, u których tradycyjne metody behawioralne nie przynoszą trwałej poprawy w zakresie powstrzymywania napadów jedzenia [2, 6].

Kolejnym istotnym aspektem jest wpływ GLP-1RAs na współwystępowanie zaburzeń metabolicznych i psychiatrycznych u pacjentów z bulimią psychiczną oraz BED. Pacjenci ci często zmagają się z insulinoopornością, która wtórnie nasila napady głodu i pogarsza stabilność nastroju. Zastosowanie GLP-1RAs pozwala na jednoczesną stabilizację gospodarki glikemicznej i bezpośrednią modulację neurotransmisji w ośrodkowym układzie nerwowym. Badania sugerują, że poprawa wrażliwości na insulinę w obrębie podwzgórza, indukowana przez te leki, może przywracać prawidłowe funkcjonowanie osi jelitowo-mózgowej, która ulega rozregulowaniu wskutek przewlekłych cykli objadania się i zachowań kompensacyjnych. Wstępne obserwacje wskazują na potencjał tych leków w przerywaniu biologicznego błędnego koła, w którym dysfunkcja metaboliczna napędza objawy psychopatologiczne [7, 26].

Mimo obiecujących wyników w zakresie redukcji objawów BED, naukowcy zwracają uwagę na konieczność monitorowania pacjentów pod kątem specyficznych postaw wobec jedzenia. Istnieje obawa, że farmakologiczna supresja apetytu może u niektórych pacjentów nasilać tendencje restrykcyjne, co w przypadku bulimii psychicznej mogłoby prowadzić do nasilenia lęku przed przybraniem na wadze i utrwalenia nieprawidłowych schematów poznawczych. Z tego powodu podkreśla się, że GLP-1RAs powinni być rozważani jako element kompleksowego podejścia terapeutycznego, a nie samodzielna terapia. Dalsze badania muszą odpowiedzieć na pytanie, w jaki sposób farmakoterapia wpływa na psychologiczne mechanizmy radzenia sobie ze stresem, które u pacjentów z zaburzeniami odżywiania są często nierozzerwalnie związane z jedzeniem emocjonalnym [6].

3. Działania niepożądane i ograniczenia badań

Analiza danych pochodzących z badań klinicznych wskazuje, że zaburzenia ze strony układu pokarmowego stanowią najczęściej raportowaną grupę działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących GLP-1RAs. Zgodnie z przyjętą klasyfikacją, do objawów występujących bardzo często, czyli z częstotliwością przekraczającą 10%, zalicza się przede wszystkim nudności oraz biegunki. Nieco rzadziej, lecz wciąż w stopniu klinicznie istotnym (w przedziale od 1% do 10%), odnotowuje się wymioty, zaparcia, dolegliwości bólowe w obrębie jamy brzusznej oraz objawy dyspeptyczne. Istotną cechą wspólną dla większości tych zaburzeń jest ich ścisła korelacja z czasem trwania terapii. Największe nasilenie objawów przypada na fazę inicjacji leczenia oraz momenty eskalacji dawki, po czym ulega ono stopniowemu wygaszeniu w miarę adaptacji organizmu do leku [28-30].

Stosowanie GLP-1RAs wiąże się z niewielkim, lecz statystycznie istotnym wzrostem ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki, co potwierdzają dane z metaanalizy 62 badań z randomizacją obejmującej ponad 66 tysięcy pacjentów, gdzie ryzyko względne oszacowano na poziomie 1,44. Szczegółowa analiza podgrup wykazała, że zależność ta staje się nieistotna po uwzględnieniu stosowania innych leków przeciwcukrzycowych w terapii skojarzonej, co sugeruje, że na ostateczny wynik mogą wpływać czynniki konfundujące lub specyfika populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wyjściowo są bardziej podatni na schorzenia trzustki. W praktyce klinicznej kluczowe pozostaje monitorowanie pacjentów pod kątem objawów sugerujących zapalenie trzustki, takich jak silny ból w nadbrzuszu, nudności i wymioty, a w przypadku potwierdzenia stanu zapalnego bezwzględnie zaleca się trwałe przerwanie podawania leku, przy czym decyzje o włączeniu terapii u osób z historią zapalenia trzustki powinny być podejmowane indywidualnie w oparciu o bilans korzyści sercowo-naczyniowych i metabolicznych [31].

Istnieją przypuszczenia dotyczące potencjalnego wpływu GLP-1RAs na zaburzenia cyklu wzrostu włosów lub przyspieszenie łysienia androgenowego. Z drugiej strony, wskazuje się na możliwe korzyści wynikające z poprawy wrażliwości na insulinę oraz usprawnienia mikrokrążenia w skórze głowy. Mimo istnienia solidnych podstaw teoretycznych, bezpośrednie dowody kliniczne łączące tę grupę leków z utratą włosów są ograniczone. W obliczu rosnącej liczby pacjentów leczonych tymi preparatami, niezbędne jest wdrożenie rygorystycznego monitorowania oraz zacieśnienie współpracy badawczej w celu pełnego wyjaśnienia wpływu GLP-1RAs na zdrowie włosów [32, 33].

Z kolei analiza spektrum powikłań laryngologicznych związanych z terapią GLP-1RAs wskazuje, że najliczniejszą grupę zdarzeń niepożądanych stanowią patologie w obrębie jamy ustnej, gardła i krtani, odpowiadające za blisko 60% wszystkich zgłoszeń z obszaru otolaryngologii. Kluczowym problemem klinicznym jest silna korelacja stosowania tych leków, zwłaszcza semaglutytu i liraglutytu, z występowaniem uporczywych objawów, takich jak chrypka, podrażnienie gardła oraz uczucie uścisku w krtani. Zjawiska te, obok powszechnie raportowanej dysfagii, sugerują także istotny wpływ leków na nasilenie refluku krtaniowo-gardłowego [34, 35].

W obszarze otologicznym zidentyfikowano istotne, choć rzadsze sygnały dotyczące szumów usznych (*tinnitus*), szczególnie w przypadku liraglutytu, oraz zawrotów głowy (*vertigo*) powiązanych z semaglutylem. Mechanizm tych zaburzeń może wiązać się ze zmianami ciśnienia płynów w uchu wewnętrznym, wynikającymi z systemowego wpływu leków na wydzielanie płynów i diurezę. Dodatkowo, istnieją doniesienia o zwiększonej częstości występowania obwodowego porażenia nerwu twarzowego (porażenie Bella) u pacjentów przyjmujących liraglutyd i semaglutyd. Wszystkie te dane wskazują na konieczność zachowania wysokiej czujności przez specjalistów otolaryngologów, gdyż zgłaszane przez pacjentów dolegliwości ze strony narządu głosu, słuchu czy zatok mogą być bezpośrednio indukowane lub zaostrzane przez nowoczesną terapię GLP-1RAs [36].

Jednym z kluczowych wyzwań badawczych pozostaje precyzyjne rozróżnienie bezpośredniego działania neurobiologicznego GLP-1RAs od efektów wtórnych, wynikających z systemowej redukcji masy ciała. Wyrażna poprawa dobrostanu psychicznego czy funkcji poznawczych może być bezpośrednim skutkiem aktywacji receptorów GLP-1 w strukturach mózgowych, ale może również stanowić pochodną poprawy parametrów metabolicznych, redukcji ogólnoustrojowego stanu zapalnego oraz psychologicznych korzyści płynących ze skutecznego leczenia otyłości. Wyizolowanie tych zmiennych w warunkach klinicznych jest niezwykle trudne, co utrudnia jednoznaczną ocenę neuroprotektoryjnego potencjału tych cząsteczek [37, 38].

Obecny stan wiedzy opiera się w dużej mierze na homogenicznych grupach pacjentów, zazwyczaj z cukrzycą typu 2 lub otyłością olbrzymią, rekrutowanych do kontrolowanych badań klinicznych. Mała heterogeniczność badań pod względem współistniejących zaburzeń psychicznych, cech osobowościowych czy zróżnicowania etnicznego ogranicza możliwość generalizacji wyników na populację ogólną. Brakuje danych dotyczących pacjentów z subklinicznymi zaburzeniami nastroju lub osób o różnym statusie neurorozwojowym, co mogłoby rzucić nowe światło na indywidualną zmienność odpowiedzi neuropsychiatrycznej na leczenie [39].

Większość dostępnych analiz skupia się na krótko- i średnioterminowych efektach terapii (zazwyczaj od kilku miesięcy do roku). Brak długoterminowych badań nakierowanych stricte na parametry psychiatryczne uniemożliwia ocenę trwałości zmian neuropsychologicznych oraz identyfikację rzadkich, opóźnionych w czasie działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę przewlekły charakter leczenia GLP-1RAs, konieczne jest prowadzenie wieloletnich obserwacji, które pozwoliłyby monitorować wpływ tych leków na strukturę osobowości, stabilność emocjonalną oraz ryzyko nawrotów w grupach obciążonych wywiadem psychiatrycznym.

4. Podsumowanie

Agoniści receptora GLP-1, m.in. dulaglutyd, liraglutyd i semaglutyd, stanowią grupę leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 i otyłości, wykazując skuteczność w zakresie kontroli glikemii oraz redukcji masy ciała. Coraz więcej danych wskazuje, że ich działanie wykracza poza efekty metaboliczne i obejmuje również wpływ na ośrodkowy układ nerwowy.

Dzięki zdolności do przekraczania bariery krew–mózg oraz obecności receptorów GLP-1 w kluczowych strukturach mózgu, leki te mogą modulować procesy neurobiologiczne związane z regulacją nastroju, funkcji poznawczych oraz układu nagrody. Wstępne wyniki badań sugerują ich potencjalne działanie przeciwzapalne, neuroprotektcyjne oraz wpływ na przekąźnictwo dopaminergiczne, co może przekładać się na zastosowania w psychiatrii.

Dostępne dane wskazują na możliwe korzyści terapeutyczne GLP-1RAs w takich obszarach jak depresja, zaburzenia lękowe, uzależnienia oraz zaburzenia odżywiania, w tym BED. W szczególności obserwuje się redukcję napadów objadania się, zmniejszenie spożycia substancji psychoaktywnych oraz potencjalną poprawę objawów depresyjnych. Jednocześnie wyniki badań klinicznych pozostają niejednoznaczne, a część analiz wskazuje na brak istotnych efektów lub nawet możliwe zwiększenie ryzyka wybranych zdarzeń psychiatrycznych, takich jak objawy depresyjne czy zachowania samobójcze.

Istotnym ograniczeniem obecnego stanu wiedzy są trudności metodologiczne, w tym niewielka liczba badań, mała heterogeniczność populacji badanych oraz brak długoterminowych analiz ukierunkowanych na efekty psychiatryczne. Dodatkowym wyzwaniem pozostaje rozróżnienie bezpośredniego działania neurobiologicznego GLP-1RAs od efektów wtórnych wynikających z poprawy parametrów metabolicznych i redukcji masy ciała.

Perspektywy rozwoju badań w tym obszarze koncentrują się na kilku kluczowych kierunkach. Przede wszystkim konieczne jest przeprowadzenie dużych, randomizowanych badań klinicznych o długim okresie obserwacji, które pozwolą ocenić trwałość efektów oraz bezpieczeństwo stosowania GLP-1RAs w populacjach psychiatrycznych. Istotne będzie również wyodrębnienie podgrup pacjentów, które mogą odnieść największe korzyści terapeutyczne, z uwzględnieniem czynników takich jak profil metaboliczny, współwystępujące zaburzenia psychiczne czy cechy demograficzne.

Podsumowując, agoniści receptora GLP-1 stanowią obiecującą, wielokierunkową strategię terapeutyczną o potencjale wykraczającym poza leczenie chorób metabolicznych. Ich zastosowanie w psychiatrii wymaga jednak dalszych, badań klinicznych, które pozwolą jednoznacznie określić skuteczność, bezpieczeństwo oraz miejsce tych leków w terapii zaburzeń psychicznych.

Referencje

- [1] Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019;30:72-130. doi:10.1016/j.molmet.2019.09.010
- [2] Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists - PubMed. Accessed April 14, 2026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39114288/>
- [3] Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab.* 2022;57:101351. doi:10.1016/j.molmet.2021.101351
- [4] Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:101102. doi:10.1016/j.molmet.2020.101102
- [5] Chen X, Zhao P, Wang W, Guo L, Pan Q. The Antidepressant Effects of GLP-1 Receptor Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* 2024;32(1):117-127. doi:10.1016/j.jagp.2023.08.010
- [6] Carminati M, Tondello M, Concina A, Olgiati P, Zanardi R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide through the lens of psychiatry: a systematic review of potential benefits and risks. *Int Clin Psychopharmacol.* 2026;41(2):77-95. doi:10.1097/YIC.0000000000000595
- [7] Radkhah H, Rahimpour Anaraki S, Parhizkar Roudsari P, et al. The impact of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists in the treatment of eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord EWD.* 2025;30(1):10. doi:10.1007/s40519-025-01720-9

- [8] Jerlhag E. GLP-1 Receptor Agonists: Promising Therapeutic Targets for Alcohol Use Disorder. *Endocrinology*. 2025;166(4):bqaf028. doi:10.1210/endo/bqaf028
- [9] Leggio L, Hendershot CS, Farokhnia M, et al. GLP-1 receptor agonists are promising but unproven treatments for alcohol and substance use disorders. *Nat Med*. 2023;29(12):2993-2995. doi:10.1038/s41591-023-02634-8
- [10] Kim YK, Kim OY, Song J. Alleviation of Depression by Glucagon-Like Peptide 1 Through the Regulation of Neuroinflammation, Neurotransmitters, Neurogenesis, and Synaptic Function. *Front Pharmacol*. 2020;11:1270. doi:10.3389/fphar.2020.01270
- [11] Cooper DH, Ramachandra R, Ceban F, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists as a protective factor for incident depression in patients with diabetes mellitus: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2023;164:80-89. doi:10.1016/j.jpsychires.2023.05.041
- [12] de Paiva IHR, da Silva RS, Mendonça IP, de Souza JRB, Peixoto CA. Semaglutide Attenuates Anxious and Depressive-Like Behaviors and Reverses the Cognitive Impairment in a Type 2 Diabetes Mellitus Mouse Model Via the Microbiota-Gut-Brain Axis. *J Neuroimmune Pharmacol Off J Soc NeuroImmune Pharmacol*. 2024;19(1):36. doi:10.1007/s11481-024-10142-w
- [13] Kornelius E, Huang JY, Lo SC, Huang CN, Yang YS. The risk of depression, anxiety, and suicidal behavior in patients with obesity on glucagon like peptide-1 receptor agonist therapy. *Sci Rep*. 2024;14(1):24433. doi:10.1038/s41598-024-75965-2
- [14] Ueda P, Söderling J, Wintzell V, et al. GLP-1 Receptor Agonist Use and Risk of Suicide Death. *JAMA Intern Med*. 2024;184(11):1301-1312. doi:10.1001/jamainternmed.2024.4369
- [15] Wang M, Chen X, Liu Z, et al. Exploring potential associations between GLP-1RAs and depressive disorders: a pharmacovigilance study based on FAERS and Vigibase data. *EClinicalMedicine*. 2025;86:103385. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103385
- [16] Klausen MK, Thomsen M, Wortwein G, Fink-Jensen A. The role of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in addictive disorders. *Br J Pharmacol*. 2022;179(4):625-641. doi:10.1111/bph.15677
- [17] The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide reduces alcohol drinking and modulates central GABA neurotransmission - PubMed. Accessed April 14, 2026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37192005/>
- [18] Lee S, Li M, Le GH, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) as treatment for nicotine cessation in psychiatric populations: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2024;23(1):45. doi:10.1186/s12991-024-00527-9
- [19] Exenatide once weekly for alcohol use disorder investigated in a randomized, placebo-controlled clinical trial - PubMed. Accessed April 14, 2026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36066977/>

- [20] 20. IUPHAR review - Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and substance use disorders: An emerging pharmacotherapeutic target - PubMed. Accessed April 14, 2026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39032839/>
- [21] Shen MR, Owusu-Boaitey K, Holsen LM, Suzuki J. The Efficacy of GLP-1 Agonists in Treating Substance Use Disorder in Patients: A Scoping Review. *J Addict Med.* 2024;18(5):488-498. doi:10.1097/ADM.0000000000001347
- [22] Martinelli S, Mazzotta A, Longaroni M, Petrucciani N. Potential role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in substance use disorder: A systematic review of randomized trials. *Drug Alcohol Depend.* 2024;264:112424. doi:10.1016/j.drugalcdep.2024.112424
- [23] Srinivasan NM, Farokhnia M, Farinelli LA, Ferrulli A, Leggio L. GLP-1 Therapeutics and Their Emerging Role in Alcohol and Substance Use Disorders: An Endocrinology Primer. *J Endocr Soc.* 2025;9(11):bvaf141. doi:10.1210/jendso/bvaf141
- [24] Aoun L, Almardini S, Saliba F, et al. GLP-1 receptor agonists: A novel pharmacotherapy for binge eating (Binge eating disorder and bulimia nervosa)? A systematic review. *J Clin Transl Endocrinol.* 2024;35:100333. doi:10.1016/j.jcte.2024.100333
- [25] Dhurandhar EJ, Maki KC, Dhurandhar NV, et al. Food noise: definition, measurement, and future research directions. *Nutr Diabetes.* 2025;15(1):30. doi:10.1038/s41387-025-00382-x
- [26] Hayashi D, Edwards C, Emond JA, et al. What Is Food Noise? A Conceptual Model of Food Cue Reactivity. *Nutrients.* 2023;15(22):4809. doi:10.3390/nu15224809
- [27] Allison KC, Chao AM, Bruzas MB, et al. A pilot randomized controlled trial of liraglutide 3.0 mg for binge eating disorder. *Obes Sci Pract.* 2022;9(2):127-136. doi:10.1002/osp4.619
- [28] Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud RDS.* 2014;11(3-4):202-230. doi:10.1900/RDS.2014.11.202
- [29] Jalleh RJ, Talley NJ, Horowitz M, Nauck MA. The science of safety: adverse effects of GLP-1 receptor agonists as glucose-lowering and obesity medications. *J Clin Invest.* 2026;136(4):e194740. doi:10.1172/JCI194740
- [30] Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial - *The Lancet.* Accessed April 14, 2026. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01324-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01324-6/abstract)
- [31] Evaluating the Rates of Pancreatitis and Pancreatic Cancer Among GLP-1 Receptor Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials - Wen - 2025 - *Endocrinology, Diabetes & Metabolism* - Wiley Online Library. Accessed April 14, 2026. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/edm2.70113>

- [32] Desai DD, Sikora M, Nohria A, et al. GLP-1 agonists and hair loss: a call for further investigation. *Int J Dermatol.* 2024;63(9):1128-1130. doi:10.1111/ijd.17246
- [33] Alsuwailam OA, Alanazi R, Almutairi HM, et al. Hair Loss Associated With Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonist Use: A Systematic Review. *Cureus.* 17(9):e92454. doi:10.7759/cureus.92454
- [34] Khan FI, Vazquez SGS, Mehdi Z, et al. Otolaryngologic Side Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *The Laryngoscope.* 2025;135(7):2291-2298. doi:10.1002/lary.32061
- [35] Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Chronic Cough | JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery | JAMA Network. Accessed April 14, 2026. <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/article-abstract/2842204>
- [36] Nayak A, Tucker A, McWilliams M, Saeedi A, Schuman T. Evaluating the Role of GLP-1 Receptor Agonists in Modifying Risks of Visual and CSF Complications in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2026;16(3):292-297. doi:10.1002/alr.70095
- [37] Monney M, Jornayvaz FR, Gariani K. GLP-1 receptor agonists effect on cognitive function in patients with and without type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2023;49(5):101470. doi:10.1016/j.diabet.2023.101470
- [38] Antidiabetic GLP-1 Receptor Agonists Have Neuroprotective Properties in Experimental Animal Models of Alzheimer's Disease - PMC. Accessed April 14, 2026. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12114801/>
- [39] McIntyre RS, Powell AM, Kaidanovich-Beilin O, et al. The neuroprotective effects of GLP-1: Possible treatments for cognitive deficits in individuals with mood disorders. *Behav Brain Res.* 2013;237:164-171. doi:10.1016/j.bbr.2012.09.021

AUTOIMMUNOLOGICZNA ASTROCYTOPATIA GFAP JAKO WYZWANIE DIAGNOSTYCZNE WSPÓŁCZESNEJ NEUROLOGII - OBRAZ KLINICZNY, IMMUNOPATOGENEZA ORAZ STRATEGIE DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNE

Wiktoria Baron^{1,2}, Jakub Kancerek^{1,2}, Amelia Zielińska-Motyka², Liwia Szerszeń²

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Histologii i Patologii Komórki,
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: Autoimmunologiczna astrocytopatia GFAP jest heterogenną chorobą zapalną ośrodkowego układu nerwowego, w której kluczową rolę diagnostyczną odgrywają przeciwciała przeciwko kwaśnemu białku włóknienkowemu gleju (GFAP). Przeciwciała te, w szczególności klasy IgG wiążącej GFAP α , występują głównie w płynie mózgowo-rdzeniowym. Ich obecność nie jest czynnikiem patogennym, lecz biomarkerem toczącej się odpowiedzi immunologicznej. Dotychczasowe badania histopatologiczne ujawniają duże zróżnicowanie zmian - opisywane są nacieki limfocytarne, postacię granulomatyczną, cytotoksyczne limfocyty T CD8+ ukierunkowane na astrocyty, depozyty C4d, jak również ekspresja cząsteczek MHC klasy I w astrocytach. Sugeruje to udział mechanizmów cytotoksycznych i układu dopełniacza w patogenezie astrocytopatii GFAP. Klinicznie choroba manifestuje się ostrą lub podostrą meningoencefalopatią u osób dorosłych zwykle powyżej 40. roku życia, gorączką, bólami głowy, zaburzeniami ruchowymi, zapaleniem nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego. Obrazowanie MRI ukazuje charakterystyczne radialne okołonaczyniowe wzmocnienie kontrastowe w istocie białej, często współistniejące z peripendymalnym wzmocnieniem wzdłuż ścian komór zmianami w rdzeniu kręgowym, co ułatwia różnicowanie astrocytopatii GFAP z innymi chorobami neurozapalnymi. Choroba może mieć

charakter paraneoplastyczny, najczęściej w związku z potworniakami jajnika, natomiast rola infekcji pozostaje niejasna. Brakuje jednolitych kryteriów diagnostycznych i standaryzowanych schematów leczenia, a współwystępowanie innych autoprzeciwciał utrudnia rozpoznanie tej jednostki chorobowej. Leczeniem pierwszego wyboru są glikokortykosteroidy (GKS) i większość pacjentów odpowiada dobrze na steroidoterapię, natomiast nawroty są stosunkowo częste. Ze względu na różnorodność fenotypów zapalnych oraz dynamiczny przebieg choroby, astrocycypatia GFAP pozostaje istotnym wyzwaniem diagnostycznym i wymaga pogłębionych badań.

Słowa kluczowe: autoimmunologiczna astrocycypatia GFAP, diagnostyka neuroimmunologiczna, przeciwciała GFAP-IgG, terapia immunosupresyjna

Abstract: Autoimmune GFAP astrocytopathy is a heterogeneous inflammatory disease of the central nervous system in which antibodies against glial fibrillary acidic protein (GFAP) play a key diagnostic role. These antibodies, particularly the IgG class targeting the GFAP α isoform, are predominantly detected in the cerebrospinal fluid. Their presence is not considered directly pathogenic but rather serves as a biomarker of an ongoing immune response. Histopathological studies to date have demonstrated considerable heterogeneity of tissue changes, including lymphocytic infiltrates, granulomatous forms, cytotoxic CD8+ T lymphocytes directed against astrocytes, C4d deposits, as well as expression of major histocompatibility complex class I molecules on astrocytes. These findings suggest the involvement of cytotoxic mechanisms and complement activation in the pathogenesis of GFAP astrocytopathy. Clinically, the disease typically presents as an acute or subacute meningoencephalopathy in adults, usually over 40 years of age, accompanied by fever, headache, movement disorders, optic neuritis, and myelitis. Magnetic resonance imaging frequently reveals characteristic radial perivascular contrast enhancement within the white matter, often associated with periependymal enhancement along the ventricular walls and spinal cord abnormalities, which facilitates differentiation of GFAP astrocytopathy from other neuroinflammatory disorders. The disease may have a paraneoplastic association, most commonly linked to ovarian teratomas, while the role of infections remains unclear. Uniform diagnostic criteria and standardized treatment protocols are lacking, and the coexistence of other autoantibodies may further complicate recognition of this condition. Glucocorticosteroids constitute first-line therapy, and the majority of patients respond favorably to steroid treatment, however, relapses are relatively common. Owing to the diversity of inflammatory phenotypes and the dynamic clinical course, GFAP astrocytopathy remains a significant diagnostic challenge and warrants further investigation.

Keywords: autoimmune GFAP astrocytopathy, GFAP-IgG antibodies, immunosuppressive therapy, neuroimmunological diagnostics

1. Wprowadzenie

Choroby zapalne ośrodkowego układu nerwowego (OUN) stanowią istotne wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne współczesnej neurologii. Ich obraz kliniczny często bywa nieswoisty, a początkowe objawy często nakładają się na manifestacje chorób infekcyjnych, demielinizacyjnych, nowotworowych bądź paranowotworowych [1,2]. W ostatnich latach, wraz z dynamicznym rozwojem neuroimmunologii, coraz większą uwagę zwraca się na autoimmunologiczne zespoły zapalne OUN, w których kluczową rolę odgrywają swoiste autoprzeciwciała oraz mechanizmy odpowiedzi immunologicznej skierowane przeciwko różnorodnym elementom układu nerwowego.

Jedną z relatywnie nowo opisanych jednostek chorobowych należących do tej grupy jest autoimmunologiczna astrocycypatia związana z przeciwciałami przeciwko kwaśnemu białku włókienkowemu gleju (ang. *glial fibrillary acidic protein*, GFAP).

Astrocycypatia GFAP została wyodrębniona jako odrębna jednostka nozologiczna stosunkowo niedawno, co w dużej mierze tłumaczy jej niską rozpoznawalność w praktyce klinicznej. Dopiero w 2016 roku opisano charakterystyczne przeciwciała anty-GFAP, wykrywane głównie w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z zapalnym zespołem neurologicznym o niejednoznacznej etiologii [3,4]. Choroba ta stanowi wysoce heterogenną jednostkę chorobową ośrodkowego układu nerwowego, o zróżnicowanych manifestacjach klinicznych, które mogą naśladować obraz wielu innych schorzeń, co często prowadzi do jej błędnego rozpoznania jako zakaźnej choroby OUN, choroby demielinizacyjnej lub procesu nowotworowego [1]. Od początku lat 90. XX wieku w literaturze opisywano pacjentów z chorobą znaną jako przewlekłe lub podostre kortykosteroidowrażliwe, nie-naczyniowe autoimmunologiczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (ang. *non-vasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis*, NAIM) [4].

Choroba ta charakteryzuje się zapalnym zajęciem OUN, w którym głównym celem odpowiedzi immunologicznej są astrocycy [5,6] - komórki glejowe pełniące kluczowe funkcje strukturalne i metaboliczne, uczestniczące w utrzymaniu integralności bariery krew-mózg, regulacji mikrośrodowiska neuronalnego i modulacji odpowiedzi immunologicznej. Uszkodzenie astrocytów prowadzi do szerokiego spektrum objawów neurologicznych, co odzwierciedla wielofunkcyjną rolę tych komórek w prawidłowym funkcjonowaniu OUN.

Szczególną rolę w rozpoznawaniu astrocycypatii GFAP odegrał rozwój nowoczesnych metod diagnostycznych, w tym badań immunologicznych oraz zaawansowanego obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. Opis charakterystycznego,

promienistego okołonaczyniowego wzmocnienia kontrastowego w istocie białej mózgu stanowił istotny przełom diagnostyczny i przyczynił się do zwiększenia świadomości istnienia tej jednostki chorobowej [6]. Pomimo tych postępów, wciąż brak jest jednolitych, powszechnie zaakceptowanych kryteriów diagnostycznych oraz standaryzowanych schematów postępowania terapeutycznego [7].

Celem niniejszej monografii jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego autoimmunologicznej astrocytopatii GFAP, ze szczególnym uwzględnieniem obrazu klinicznego, mechanizmów immunopatogenetycznych, nowoczesnych metod diagnostycznych oraz dylematów terapeutycznych. Praca ma na celu podkreślenie znaczenia tej choroby jako istotnego, choć nadal niedostatecznie rozpoznawanego problemu klinicznego oraz wskazanie kierunków dalszych badań i potencjalnych innowacji w diagnostyce i leczeniu.

2. Obraz kliniczny i epidemiologia

Autoimmunologiczna astrocytopatia GFAP stanowi rzadką i stosunkowo nowo wyodrębnioną jednostkę chorobową, w związku z czym jej dokładna częstość występowania ani zapadalność nie zostały dotychczas jednoznacznie określone, a dane epidemiologiczne pozostają ograniczone. Choroba jest prawdopodobnie w znacznym stopniu niedodiagnozowana, głównie z powodu braku ustandaryzowanych kryteriów diagnostycznych.

Początek autoimmunologicznej astrocytopatii GFAP ma charakter ostry lub podostry. U większości pacjentów choroba rozwija się w sposób postępujący lub przybiera przebieg nawrotowo-remisyjny, z wyraźną zmiennością nasilenia objawów w czasie. Obraz kliniczny jest zróżnicowany, co wiąże się z zajęciem różnych struktur ośrodkowego układu nerwowego [4,6,8].

Dominującymi postaciami klinicznymi są zespoły zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (ang. *meningoencephalitis*) oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, mózgu i rdzenia (ang. *meningoencephalomyelitis*). W fazie początkowej choroby często występują objawy ogólne, takie jak gorączka, bóle głowy, zmęczenie, nudności oraz ból karku. Objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu obejmują majaczenie, bóle głowy, sztywność karku, wymioty, drżenia, niewyraźne widzenie, napady padaczkowe oraz objawy psychiatryczne. W przypadku zajęcia rdzenia kręgowego dominują objawy mielopatii, przede wszystkim zaburzenia czuciowo-ruchowe. Opisywano również drżenia, zaburzenia czucia oraz dysfunkcję autonomicznego układu nerwowego [4,6]. U niektórych pacjentów obserwuje się wczesne, gwałtowne pogorszenie stanu neurologicznego, w tym rozwój szybko

narastającej niewydolności oddechowej, zależnej od lokalizacji zmian w ośrodkowym układzie nerwowym [9].

Zaburzenia widzenia stanowią częstą manifestację astrocytopatii GFAP i mogą mieć zróżnicowany charakter, obejmując zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz wewnątrzgałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Najczęstszą postacią jest obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zwykle obustronny. Objawy wzrokowe wiążą się z wyższym ryzykiem nawrotów choroby i często wymagają dłuższego leczenia immunosupresyjnego [6].

Obraz kliniczny astrocytopatii GFAP, w połączeniu z charakterystycznymi zmianami w płynie mózgowo-rdzeniowym - takimi jak obniżone stężenie glukozy, podwyższone stężenie białka oraz zwiększona liczba leukocytów - istotnie utrudnia jej różnicowanie z chorobami o etiologii infekcyjnej, w szczególności z gruźliczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych [2,6]. W literaturze opisywano również rzadsze fenotypy kliniczne choroby, obejmujące przewlekły, nawrotowy przebieg, objawy parkinsonizmu oraz szybko postępujące otępienie. Sporadycznie astrocytopatia GFAP może manifestować się zespołem przypominającym zespół area postrema (APS), charakteryzującym się obecnością zmian w rdzeniu kręgowym, brakiem typowych zmian w obrębie rdzenia przedłużonego oraz wykrywaniem przeciwciał GFAP-IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym [6,10].

Autoimmunologiczna astrocytopatia GFAP jest chorobą, w której istotną rolę odgrywają zarówno mechanizmy autoimmunizacji, jak i możliwe czynniki wyzwalające, w tym nowotwory oraz infekcje. U około 20% pacjentów współistnieją inne choroby autoimmunologiczne, takie jak cukrzyca typu 1, autoimmunologiczne choroby tarczycy czy reumatoidalne zapalenie stawów, co dodatkowo potwierdza autoimmunologiczny charakter schorzenia. Istotny odsetek przypadków ma również związek paranowotworowy – nowotwory wykrywane są u około 25–34% chorych, przy czym najczęściej opisywanym nowotworem jest potworniak jajnika [4,11].

U znacznej części pacjentów (30–40%) przed wystąpieniem objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego obserwuje się symptomy infekcji ogólnoustrojowej, przy czym szczególnie często występują katar, ból głowy i kaszel, a w pojedynczych przypadkach choroba rozwija się po udokumentowanych zakażeniach wirusami z grupy herpes [11]. Szczególną uwagę zwraca możliwa rola wirusa Epsteina-Barr (EBV), który może indukować autoimmunologiczną odpowiedź w OUN w przebiegu astrocytopatii GFAP [12]. Opisywano ścisły związek czasowy pomiędzy reaktywacją EBV a nawrotami choroby, a także korelację pomiędzy aktywnością wirusa, nasileniem objawów klinicznych i zmianami w płynie mózgowo-rdzeniowym [13]. Pacjenci z jednoczesną obecnością EBV i przeciwciał GFAP-IgG wykazywali cięższy

przebieg kliniczny, bardziej nasilone nieprawidłowości w PMR oraz szersze spektrum zmian neuroobrazowych w porównaniu z chorymi z izolowaną astrocytopatią GFAP lub zapaleniem mózgu związanym z EBV [14].

Na podstawie dostępnych serii przypadków wykazano, że może ona występować w każdym wieku, jednak najczęściej rozpoznawana jest u osób dorosłych w średnim wieku; mediana wieku zachorowania wynosi około 44–50 lat. Dzieci stanowią około 10% opisywanych pacjentów [6,8], a ich obraz kliniczny nie różni się istotnie od przebiegu choroby u dorosłych [4]. Dotychczasowe obserwacje nie wskazują na istnienie predylekcji rasowych. Częstość występowania choroby jest zbliżona u kobiet i mężczyzn, choć w części badań odnotowano niewielką przewagę zachorowań wśród kobiet, szczególnie w przypadkach związanych z zespołami paranowotworowymi, takimi jak potworniak jajnika [6]. W badaniach genetycznych wykazano związek tej jednostki chorobowej z określonymi allelami głównego układu zgodności tkankowej (ang. *Major Histocompatibility Complex*, MHC), w szczególności z allelem HLA-A*3303, którego posiadanie wiązało się zarówno ze zwiększonym ryzykiem zachorowania, jak i cięższym przebiegiem choroby, przejawiającym się wydłużonym czasem hospitalizacji [15].

3. Immunopatogeneza

Patofizjologia autoimmunologicznej astrocytopatii związanej z przeciwciałami przeciwko kwaśnemu białku włókienkowemu gleju (GFAP) pozostaje nie w pełni wyjaśniona, mimo że obecność autoprzeciwciał przeciw GFAP w obrębie OUN definiuje to schorzenie. W dostępnych danych podkreśla się, że sekwencja zdarzeń prowadzących do astrocytopatii jest niejasna, a proponowane mechanizmy opierają się głównie na obserwacjach biomarkerów, danych neuropatologicznych oraz modelach zwierzęcych. Istotnym elementem interpretacji patogenezy jest wewnątrzkomórkowa lokalizacja GFAP, która przemawia za dominującą rolę odporności komórkowej, zwłaszcza cytotoksycznych limfocytów T, a nie bezpośredniego działania przeciwciał [6].

GFAP jest głównym filamentem pośrednim w dojrzałych astrocytach i kluczowym elementem ich cytoszkieletu. Odpowiada za stabilność mechaniczną komórek glejowych, utrzymanie ich kształtu oraz prawidłowe funkcjonowanie. Ekspresja GFAP warunkuje zachowanie architektury istoty białej oraz integralności bariery krew–mózg, a astrocyty pełnią istotną rolę wspierającą wobec neuronów. Białko to obecne jest również w niemielinizujących komórkach Schwanna oraz w komórkach glejowych jelitowego układu nerwowego, a jego ekspresja nasila się w przebiegu astrogliozy po uszkodzeniu OUN [6].

Kluczowe znaczenie dla interpretacji patogenezy ma fakt, że GFAP jest białkiem wewnątrzkomórkowym, zlokalizowanym w cytoplazmie astrocytów. W odróżnieniu od chorób takich jak zaburzenia związane z przeciwciałami anty-AQP4, gdzie autoprzeciwciała wiążą antygen obecny na powierzchni komórki i aktywują dopełniacz, w przypadku GFAP bezpośrednie związanie przeciwciała z antygenem w warunkach fizjologicznych jest utrudnione. W chorobie zależnej od AQP4 wykazano utratę ekspresji antygeny, aktywację dopełniacza oraz wtórne zmiany demielinizacyjne i martwicze. Taki mechanizm nie może zostać w prosty sposób przeniesiony na astrocypatię GFAP, co sugeruje odmienny charakter odpowiedzi immunologicznej [4].

Dostępne dane wskazują, że w astrocypatii GFAP istotną rolę odgrywają cytotoksyczne limfocyty T. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego wykazywano ich obecność, a w materiałach biopsyjnych obserwowano rozległe nacieki zapalne z udziałem limfocytów T i B, monocytów oraz neutrofilii, szczególnie wokół drobnych naczyń. Opisywano wyraźną aktywację mikrogleju oraz obecność komórek plazmatycznych w przestrzeniach Virchowa–Robina. Taki obraz zapalenia okołonaczyniowego koresponduje z promienistym, okołonaczyniowym wzorcem wzmocnienia kontrastowego widocznym w badaniach rezonansu magnetycznego. W świetle dostępnych danych przewaga limfocytów T CD8+ może stanowić istotną cechę patologiczną, a potencjalnie również diagnostyczną, astrocypatii GFAP [6,11,16].

Jednocześnie obserwacje neuropatologiczne wskazują na znaczną heterogenność zmian. W części przypadków stwierdzano zmniejszoną ekspresję GFAP oraz AQP4 w obrębie ognisk zapalnych, natomiast w innych zachowaną ekspresję tych białek pomimo obecności nacieków komórkowych. Opisywano także przypadki współistnienia reaktywności przeciwciał wobec MOG, AQP4 i GFAP [11].

Dodatkowych informacji dostarczają modele zwierzęce. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że astrocypatia zależna od GFAP może być mediowana przez limfocyty T swoiste dla peptydów tego białka. W jednym z modeli podskórne podanie homogenatu mózgu szczura prowadziło do powstawania zmian w korze mózgowej, a w obrębie ognisk obserwowano nacieki komórek CD3+ oraz aktywację mikrogleju. W innym modelu wykazano, że limfocyty T CD8+ swoiste dla GFAP mogą unikać mechanizmów tolerancji immunologicznej przed проникnięciem do ośrodkowego układu nerwowego, a różne czynniki wyzwalające prowadziły do odmiennych fenotypów klinicznych autoimmunizacji zależnej od GFAP [4,11].

Wewnątrzkomórkowa lokalizacja GFAP sugeruje konieczność istnienia zdarzenia inicjującego, które umożliwia ekspozycję antygeny na układ odpornościowy. W literaturze opisywano różne potencjalne czynniki wyzwalające, w tym zakażenie SARS-CoV-2, dengę, kiłę oraz uraz mózgu. W przypadkach związanych

z wirusowym zapaleniem mózgu opisywano dwufazowy przebieg choroby – pierwszy etap związany z inwazją patogenu, a drugi z wtórnie rozwijającą się odpowiedzią autoimmunologiczną [6].

W patogenezie mogą uczestniczyć także inne elementy odpowiedzi immunologicznej, w tym mikroglej, makrofagi, cytokiny i chemokiny. Immunologicznie indukowana dysfunkcja astrocytów może prowadzić do uwalniania mediatorów zapalnych i rekrutacji kolejnych komórek efektorowych, sprzyjając utrwaleniu procesu zapalnego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Jednocześnie nie wyklucza się istnienia dotychczas niepoznanych przeciwciał skierowanych przeciwko białkom błony komórkowej astrocytów, które mogłyby inicjować pierwotne zdarzenie autoimmunologiczne, podczas gdy autoimmunizacja przeciwko GFAP stanowiłaby zjawisko wtórne [11].

4. Innowacje w diagnostyce obrazowej

W diagnostyce autoimmunologicznej astrocytopatii GFAP kluczową rolę odgrywa nowoczesne obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, które w ostatnich latach istotnie przyczyniło się do lepszego zdefiniowania fenotypu tej choroby. Metaanalizy obejmujące kilkuset pacjentów wykazały, że całkowicie prawidłowy obraz MRI mózgu występuje stosunkowo rzadko i dotyczy około 21% chorych, co podkreśla wysoką czułość tej metody w wykrywaniu zmian zapalnych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [5].

Najczęstszą nieprawidłowością były hiperintensywne zmiany w sekwencjach T2/FLAIR (74%), zwykle rozległe, o nieostrych granicach, zlokalizowane okołokomorowo. Zajęcie jąder podstawy i wzgórz obserwowano u 37% chorych, natomiast zmiany korowe lub przykorowe u 16%. U 45% chorych opisywano charakterystyczne liniowe, okołonaczyniowe wzmocnienie o promienistym przebiegu od komór bocznych. Wzmocnienie leptomeningealne występowało u 30% pacjentów. Zmiany w pniu mózgu stwierdzano u 34%, a w mózdzku u 19% chorych [5,17,18].

Szczególne znaczenie diagnostyczne ma zastosowanie kontrastu gadolinowego. Wzmocnienie kontrastowe obserwowano u 58% pacjentów, najczęściej w obszarach odpowiadających zmianom T2/FLAIR. Charakterystycznym i wielokrotnie opisywanym wzorcem było liniowe, okołonaczyniowe wzmocnienie o promienistym przebiegu od komór bocznych, obecne u 45% chorych. Wzmocnienie to może rozprzestrzeniać się również w obrębie mózdzku, pnia mózgu oraz jąder podstawy [5]. Zjawisko to interpretowane jest jako efekt przecieku gadolinu przez uszkodzoną barierę krew-mózg, co znajduje potwierdzenie w obserwacjach neuropatologicznych

wskazujących na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz nacieki zapalne wokół drobnych naczyń. Charakterystyczne jest ustępowanie wzmocnienia po wdrożeniu leczenia immunosupresyjnego, co nadaje badaniu MRI znaczenie nie tylko diagnostyczne, lecz również monitorujące aktywność choroby [4].

Obrazowanie rdzenia kręgowego stanowi kolejny istotny element diagnostyki. Nieprawidłowości w MRI rdzenia obserwowano u 49% pacjentów, choć u 41% chorych wynik pozostawał prawidłowy. Najczęściej zajęty był odcinek szyjny, opisywany u 71% pacjentów oraz odcinek piersiowy, zajęty u 65% chorych. Podłużnie rozległe zapalenie rdzenia, obejmujące co najmniej trzy segmenty kręgowo, występowało u 29% pacjentów, natomiast krótsze zmiany obserwowano u 10% chorych i często miały one charakter wielogniskowy lub plamisty. Zmiany lokalizowały się przeważnie centralnie, obejmując istotę szarą rdzenia i opisywane były jako rozlane lub nieostro odgraniczone w obrazach T2. Wzmocnienie kontrastowe rdzenia stwierdzano u 26% pacjentów i miało ono charakter leptomeningealny lub śródmiażdżowy, a w pojedynczych opisach wskazywano również na wzmocnienie wzdłuż kanału centralnego [5,19].

U wybranych chorych zastosowano także techniki obrazowania czynnościowego, takie jak pozytonowa tomografia emisyjna (PET) oraz tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT). W badaniach tych opisywano zarówno hipermetabolizm w korze mózgu, jak i hipometabolizm w obrębie jąder podstawy, a także zmniejszony przepływ mózgowy w płatach czołowych [4,20].

W populacji pediatrycznej prawidłowy obraz MRI mózgu występował u około 20% pacjentów. Najczęściej lokalizacje zmian obejmowały jądra podstawy, głęboką istotę białą, pień mózgu oraz mózdzek. Wzmocnienie śródczaszkowe było rzadsze niż w populacji dorosłych, a wśród wzorców dominowało wzmocnienie leptomeningealne. Rezonans rdzenia kręgowego u dzieci był prawidłowy w ponad połowie przypadków, jednak u części chorych obserwowano podłużnie rozległe zapalenie rdzenia [5,21].

Zestawienie dostępnych danych wskazuje, że choć żadna pojedyncza cecha obrazowa nie ma charakteru rozstrzygającego, to określona konfiguracja zmian tworzy charakterystyczny profil radiologiczny wspierający rozpoznanie autoimmunologicznej astrocycytatii GFAP. Postęp w zakresie zaawansowanych technik obrazowania umożliwił wyodrębnienie tego fenotypu i stanowi jeden z najważniejszych elementów innowacji diagnostycznych w tej stosunkowo nowo opisanej chorobie.

5. Innowacje w diagnostyce laboratoryjnej

Rozpoznanie autoimmunologicznej astrocytopatii GFAP opiera się przede wszystkim na wykazaniu obecności przeciwciał przeciwko GFAP w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) u pacjenta z odpowiednim zespołem objawów neurologicznych. Choć przeciwciała te mogą być obecne również w surowicy, ich wykrywalność i wartość diagnostyczna są niższe niż w PMR, dlatego dodatni wynik w płynie mózgowo-rdzeniowym ma zasadnicze znaczenie. Dane z dostępnych analiz wskazują, że przeciwciała przeciwko GFAP w PMR cechują się wysoką swoistością i czułością, podczas gdy ich obecność w surowicy może mieć mniejszą wartość rozstrzygającą, zwłaszcza że w przeszłości wykazywano ich podwyższone stężenia w innych stanach klinicznych (np. choroba Alzheimera, urazy) przy użyciu testów ELISA. Podkreślano ponadto, że przeciwciała przeciw GFAP pełnią funkcję markerów odpowiedzi autoimmunologicznej zależnej od limfocytów T i nie są bezpośrednio patogenne [4,6].

W praktyce laboratoryjnej stosuje się kilka komplementarnych metod wykrywania GFAP-IgG. Do badań przesiewowych wykorzystywana jest pośrednia immunofluorescencja na skrawkach tkankowych (ang. *tissue-based assay*, TBA), obejmujących m.in. mózdzek, pień mózgu, hipokamp, a także tkanki pozaneurologiczne (np. nerka, żołądek). Charakterystyczny wzór barwienia GFAP-IgG obejmuje immunoreaktywność w obrębie ciał komórkowych astrocytów i ich wypustek końcowych, a w mózdzku może przyjmować promienisty układ komórek Bergmanna. Wzór ten różni się od obrazu typowego dla przeciwciał przeciwko AQP4, które lokalizują się głównie okołonaczyniowo, w obrębie mikronaczyń i przestrzeni Virchowa-Robina. Metoda ta jest czuła, jednak nie pozwala na rozróżnienie poszczególnych izoform GFAP oraz może wykrywać przeciwciała przeciwko innym białkom ekspresjonowanym w astrocytach, co zwiększa ryzyko wyników fałszywie dodatnich [4].

Za metodę referencyjną uznaje się obecnie testy komórkowe (ang. *cell-based assay*, CBA). Wykorzystują one linie komórkowe (najczęściej HEK293) stabilnie transfekowane plazmidami kodującymi określone izoformy GFAP, takie jak GFAP- α czy GFAP- δ/ϵ . Takie podejście pozwala na ocenę swoistości reakcji przeciwciał wobec konkretnych wariantów molekularnych białka. Ma to istotne znaczenie, ponieważ GFAP występuje w wielu izoformach, a badania wykazały zróżnicowaną reaktywność immunologiczną. W wielu seriach dominowała odpowiedź przeciwko izoformie GFAP α , choć opisywano również przypadki dodatnie wyłącznie dla GFAP- δ/ϵ . Zróżnicowanie to podkreśla potrzebę dalszej standaryzacji testów oraz walidacji w różnych populacjach [3,4].

Metodą uzupełniającą pozostaje Western Blot, stosowany w celu potwierdzenia swoistości przeciwciał. W analizach wykorzystywano lizaty komórek transfekowanych określonymi izoformami GFAP, co umożliwiała precyzyjne określenie wariantu rozpoznawanego przez autoprzeciwciała. W badaniach nad identyfikacją antygeny stosowano również zaawansowane techniki, takie jak elektroforeza dwuwymiarowa oraz spektrometria mas, co pozwoliło jednoznacznie potwierdzić tożsamość docelowego białka [3].

Obraz PMR w astrocycypatii GFAP ma charakter zapalny. Opisywano pleocytozę z przewagą limfocytów, podwyższone stężenie białka oraz obecność prążków oligoklonalnych [6]. Wartość predykcyjna dodatniego wyniku przeciwciał GFAP jest wyższa w PMR niż w surowicy. Oznaczenie GFAP-IgG zalecano rozważyć u pacjentów z zapaleniem mózgu, zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, zapaleniem rdzenia, zapaleniem nerwu wzrokowego lub zaburzeniami autonomicznymi o nieustalonej etiologii [4].

W ostrej fazie choroby w płynie mózgowo-rdzeniowym wykazywano podwyższone stężenie wybranych cytokin, w tym czynnika martwicy nowotworów α (ang. *tumor necrosis factor α* , TNF α), interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 27 (IL-27) oraz chemokiny CCL20, a także markerów uszkodzenia komórkowego takich jak GFAP, S100B oraz neurofilament lekki (NFL). Opisywano istotne zależności pomiędzy poziomami cytokin oraz markerów biologicznych w PMR, a także korelację niektórych mediatorów zapalnych z nasileniem klinicznym choroby. W innych badaniach wykazano również zwiększoną aktywację inflamasomu NLRP3 oraz podwyższone stężenia cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 1 β (IL-1 β), interleukina 6 (IL-6) i interleukina 17 (IL-17), które dodatnio korelowały z ciężkością przebiegu klinicznego. Jednocześnie podkreślano ograniczenia metodologiczne badań, w tym fakt, że część oznaczanych cytokin występowała w stężeniach poniżej progu wykrywalności [22,23].

Współczesne podejście do diagnostyki laboratoryjnej astrocycypatii GFAP ma więc charakter wieloetapowy, bowiem obejmuje ocenę kliniczną, analizę PMR, identyfikację swoistych autoprzeciwciał metodą CBA (z ewentualnym potwierdzeniem w TBA i Western blot) oraz coraz częściej ocenę profilu cytokinowego i markerów uszkodzenia OUN. Rozwój testów komórkowych opartych na ekspresji zdefiniowanych izoform GFAP oraz wykorzystanie zaawansowanych technik identyfikacji białek stanowią istotny krok w kierunku większej precyzji diagnostycznej i lepszego różnicowania tej jednostki chorobowej z innymi schorzeniami zapalnymi OUN.

6. Dylematy terapeutyczne i rokowanie

Leczenie immunoterapeutyczne, w szczególności z zastosowaniem wysokich dawek dożylnych glikokortykosteroidów, stanowi najczęściej stosowaną strategię terapeutyczną w ostrej fazie autoimmunologicznej astrocytopatii GFAP. W analizach obejmujących łącznie kilkaset pacjentów wykazano, że około 70% chorych uzyskuje istotną poprawę kliniczną po zastosowaniu immunoterapii pierwszej linii. Odpowiedź na leczenie steroidowe bywa szybka i wyraźna zarówno klinicznie, jak i radiologicznie, a mediana czasu do uzyskania trwałej poprawy wynosiła w niektórych seriach około 2 miesiące, przy czym u części pacjentów obserwowano przejściowe wahania stanu klinicznego przed stabilizacją [4,24].

Leczenie astrocytopatii GFAP obejmuje podawanie dużych dawek glikokortykosteroidów np. metyloprednizolonu (IVMP), dożylne immunoglobuliny (IVIG) oraz plazmaferezę, często w schematach skojarzonych. W części analiz odsetki poprawy klinicznej po zastosowaniu IVMP, IVMP + IVIG, IVMP + takrolimus czy terapii trójkowej (IVMP + IVIG + takrolimus) były zbliżone i nie różniły się istotnie statystycznie [4,25].

Pomimo wysokiej skuteczności leczenia w fazie ostrej, odpowiedź na glikokortykosteroidy nie ma charakteru uniwersalnego. U części pacjentów przebieg choroby jest ciężki, z koniecznością hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii (OIT), a w pojedynczych przypadkach obserwowano brak poprawy lub zgon. Wykazano możliwy związek pomiędzy obecnością zmian w obrębie pnia mózgu a większym ryzykiem przyjęcia do OIT oraz wyższą punktacją w zmodyfikowanej skali Rankina (mRS) w momencie zachorowania. mRS służy ocenie rokowania astrocytopatii GFAP, ale jest wykorzystywana przede wszystkim w neurologii przy ocenie stopnia nasilenia objawów po przebytych udarach mózgu. Liniowe promieniste wzmocnienie okołonaczyniowe w badaniach MRI również wiązano z gorszym rokowaniem [4,5,11,25].

W przypadkach opornych na leczenie pierwszego rzutu opisywano konieczność zastosowania terapii immunosupresyjnych drugiej linii. Wśród stosowanych metod wymieniano mykofenolan mofetylu, azatioprynę, rytuksymab oraz cyklofosfamid [11]. Część pacjentów uzyskiwała poprawę dopiero po włączeniu leczenia drugiego rzutu. W leczeniu podtrzymującym stosowano długotrwałą doustną steroidoterapię (często przez ponad 3 miesiące), rytuksymab, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, azatioprynę oraz powtarzane wlewy IVIG. Leczenie podtrzymujące wdrażano u około połowy pacjentów [24,26].

Autoimmunologiczna astrocycypatia GFAP opisywana jest najczęściej jako choroba o przebiegu jednofazowym, jednak u istotnej części pacjentów dochodzi do nawrotów. W dostępnych badaniach częstość nawrotów wynosiła od około 20-50% chorych, przy czym większość nawrotów występowała w pierwszym roku choroby lub w trakcie redukcji dawki glikokortykosteroidów. Czas do nawrotu był zmienny i trudny do przewidzenia [5,11,27].

W przypadku nawrotów choroby poprawę kliniczną obserwowano po zwiększeniu intensywności leczenia glikokortykosteroidami lub po włączeniu leczenia immunosupresyjnego drugiej linii, w którym najczęściej stosowano rytuksymab. Zjawisko to jest spójne z wcześniejszymi obserwacjami kortykoależności choroby i rodzi pytanie o zasadność dłuższego utrzymywania leczenia immunosupresyjnego. Jednocześnie nie wykazano jednoznacznych czynników prognostycznych pozwalających przewidzieć ryzyko nawrotu, co istotnie utrudnia planowanie leczenia długoterminowego [27].

Rokowanie w autoimmunologicznej astrocycypatii GFAP jest zmienne, jednak w większości badań oceniane jako względnie dobre. U znacznej części pacjentów uzyskiwano niskie wartości zmodyfikowanej skali Rankina w długoterminowej obserwacji, co wskazuje na niewielką niesprawność po leczeniu. Jednocześnie opisywano grupy chorych z ciężkim przebiegiem i niekorzystnym rokowaniem [11].

W obserwacjach laboratoryjnych wykazano, że u około połowy pacjentów dochodziło do konwersji przeciwciał GFAP-IgG w PMR do wyniku ujemnego w ciągu kilku miesięcy leczenia, jednak u części chorych przeciwciała utrzymywały się długotrwale, nawet do kilku lat. Znaczenie prognostyczne utrzymywania się przeciwciał nie zostało jednoznacznie określone [24].

Równolegle do poprawy klinicznej obserwowano regresję wzmocnienia kontrastowego w badaniach MRI mózgu i rdzenia kręgowego, zwykle w ciągu kilku miesięcy leczenia. Jednocześnie u części pacjentów dochodziło do progresji zmian okołokomorowych, niekiedy prowadzącej do rozległej leukopatii, co wskazuje na możliwą rozbieżność między ustępowaniem wzmocnienia zapalnego a długoterminową przebudową tkanki mózgowej [24].

Na rokowanie wpływać może obecność choroby nowotworowej, która wiązana była z opornością na leczenie pierwszej linii oraz większym ryzykiem nawrotów, choć długoterminowy wpływ nowotworów na przebieg choroby nie został jednoznacznie określony [27].

Brak randomizowanych badań klinicznych, heterogenność obrazu choroby oraz zmienność odpowiedzi na leczenie podkreślają potrzebę dalszych badań nad

czynnikami predykcyjnymi przebiegu, ryzyka nawrotów oraz optymalnych strategii leczenia podtrzymującego w autoimmunologicznej astrocytopatii GFAP.

7. Przyszłe kierunki

Rozwój terapii w autoimmunologicznej astrocytopatii GFAP zmierza w kierunku leczenia celowanego, ukierunkowanego na mechanizmy odpowiedzi immunologicznej. Obiecujące wyniki uzyskano w pojedynczym przypadku z zastosowaniem telitaciceptu - inhibitora szlaków BLYS/APRIL - który wpływa na przeżycie limfocytów B i komórek plazmatycznych. Również inne leki biologiczne, takie jak natalizumab, tocilizumab czy ruksolitynib, są rozważane w przypadkach opornych, choć wymagają dalszych badań [28,29].

Istotnym kierunkiem jest także rozwój medycyny personalizowanej, opartej na analizie biomarkerów (m.in. dynamiki GFAP-IgG, profilu cytokinowego) w celu przewidywania nawrotów i odpowiedzi na leczenie.

Coraz większe znaczenie zyskują również narzędzia oparte na sztucznej inteligencji. Opracowany nomogram, obejmujący cztery kluczowe zmienne - punktację w skali Glasgow przy przyjęciu, obecność napadów padaczkowych, maksymalną temperaturę ciała oraz stężenie białka C-reaktywnego - wykazał wysoką zdolność różnicującą oraz istotną użyteczność kliniczną w przewidywaniu ryzyka hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii [30].

W przyszłości AI może wspierać analizę obrazów MRI oraz interpretację badań immunologicznych, zwiększając precyzję diagnostyki i usprawniając decyzje terapeutyczne.

8. Podsumowanie

Autoimmunologiczna astrocytopatia związana z przeciwciałami przeciwko kwasnemu białku włóknkowemu gleju stanowi stosunkowo nowo wyodrębnioną jednostkę chorobową w spektrum zapalnych chorób ośrodkowego układu nerwowego. Jej rozpoznanie było możliwe dzięki rozwojowi nowoczesnych metod diagnostycznych, w szczególności badań immunologicznych oraz zaawansowanego obrazowania rezonansu magnetycznego. Obecnie wiadomo, że choroba ta może manifestować się szerokim spektrum objawów klinicznych - od meningoencefalopatii aż po zajęcie nerwów wzrokowych - co czyni ją jednostką o znacznej zmienności fenotypowej [3].

Dotychczasowe badania wskazują, że w patogenezie astrocytopatii GFAP współistnieją mechanizmy odpowiedzi humoralnej i komórkowej. Obecność przeciwciał

anty-GFAP w płynie mózgowo-rdzeniowym ma istotne znaczenie diagnostyczne, jednak ich rola jako bezpośrednich czynników uszkadzających astrocycy pozostaje niejednoznaczna. Coraz więcej danych przemawia za istotnym udziałem odpowiedzi komórkowej, w szczególności limfocytów T CD8+, w procesie zapalnym toczącym się w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [6,8].

Mimo postępu w rozumieniu mechanizmów choroby, nadal brakuje jednolitych, powszechnie zaakceptowanych kryteriów diagnostycznych oraz standaryzowanych schematów postępowania terapeutycznego. Leczenie immunosupresyjne jest w wielu przypadkach skuteczne, jednak problem nawrotów choroby oraz brak jednoznacznych czynników prognostycznych stanowią wyzwanie kliniczne [6,11].

Przyszłe badania powinny koncentrować się na lepszym zrozumieniu immunopatogenezy choroby, identyfikacji biomarkerów aktywności i rokowania oraz opracowaniu optymalnych strategii leczenia podtrzymującego. Standaryzacja metod wykrywania przeciwciał anty-GFAP oraz opracowanie międzynarodowych kryteriów diagnostycznych mogłyby przyczynić się do poprawy rozpoznawalności tej jednostki oraz ujednolicenia postępowania klinicznego.

Referencje

- [1] Bai, R. et al. 2025. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy misdiagnosed as intracranial infectious diseases: case reports and literature review. *Frontiers in Immunology*. 16, (Jan. 2025). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1519700>.
- [2] Li, L. et al. 2025. Autoimmune glial fibrillary acid protein astrocytopathy initially misdiagnosed as tuberculous meningitis: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 20, 1 (Dec. 2025). <https://doi.org/10.1186/s13256-025-05727-9>.
- [3] Fang, B. et al. 2016. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy. *JAMA Neurology*. 73, 11 (Nov. 2016), 1297. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.2549>.
- [4] Shan, F. et al. 2018. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Review of the Literature. *Frontiers in Immunology*. 9, (Dec. 2018). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02802>.
- [5] Hagbohm, C. et al. 2024. Clinical and neuroimaging phenotypes of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*. 31, 7 (Mar. 2024). <https://doi.org/10.1111/ene.16284>.
- [6] Shetty, D. et al. 2024. Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: Review of Pathogenesis, Imaging Features, and Radiographic Mimics. *American Journal of Neuroradiology*. 45, 10 (June 2024), 1394–1402. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a8236>.

- [7] Yang, J. et al. 2022. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: To Identify Its Diagnosis, Management and Prognosis (GFAP-AID) Registry: Study Protocol for an Ambispective, Multicenter Registry in China. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Volume 18, (June 2022), 1099–1105. <https://doi.org/10.2147/ndt.s364246>.
- [8] Gklinos, P. et al. 2024. Unveiling GFAP Astrocytopathy: Insights from Case Studies and a Comprehensive Review of the Literature. *Antibodies*. 13, 4 (Sept. 2024), 79. <https://doi.org/10.3390/antib13040079>.
- [9] Du, J. et al. 2023. Plasma exchange for two patients with autoimmune GFAP astrocytopathy with rapid progression to respiratory failure: a case report. *Frontiers in Immunology*. 14, (Oct. 2023). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1265609>.
- [10] Liang, X. and Shen, Y. 2023. Area postrema syndrome with linear enhancement along the surface of the brainstem and fourth ventricle in autoimmune GFAP astrocytopathy. *BMC Neurology*. 23, 1 (Feb. 2023). <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03126-5>.
- [11] Kunchok, A. et al. 2019. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Current Opinion in Neurology*. 32, 3 (June 2019), 452–458. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000676>.
- [12] Li, X. et al. 2023. Epstein–Barr virus: To be a trigger of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy? *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 29, 12 (July 2023), 4139–4146. <https://doi.org/10.1111/cns.14336>.
- [13] Handa, H. et al. 2025. Intrathecal Epstein–Barr virus reactivation in patients with autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. (Nov. 2025), jnnp-2025-336773. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2025-336773>.
- [14] Cui, C. et al. 2025. Unraveling the clinical intersection: A retrospective analysis of epstein-barr virus encephalitis and autoimmune GFAP astrocytopathy. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 104, (Dec. 2025), 106820. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2025.106820>.
- [15] Shu, Y. et al. 2024. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy Is Associated with <sc>HLA-A</sc>*3303 and <sc>HLA-DPB1</sc>*0501. *Annals of Neurology*. 95, 5 (Feb. 2024), 901–906. <https://doi.org/10.1002/ana.26899>.
- [16] Yuan, Z. et al. 2021. CD8+ T-cell predominance in autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *European Journal of Neurology*. 28, 6 (Mar. 2021), 2121–2125. <https://doi.org/10.1111/ene.14778>.
- [17] Tewkesbury, G. et al. 2021. Magnetic Resonance Imaging of Autoimmune <sc>GFAP</sc> Astrocytopathy. *Annals of Neurology*. 90, 4 (Aug. 2021), 691–692. <https://doi.org/10.1002/ana.26195>.

- [18] Ma, W. et al. 2022. MRI findings of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy involving infratentorial: Case report. *Radiology Case Reports*. 17, 7 (July 2022), 2515–2518. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.04.032>.
- [19] Uawithya, E. et al. 2026. Clinical, imaging, and immunological features of GFAP astrocytopathy: a systematic review with regional comparison. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 107, (Mar. 2026), 107019. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2026.107019>.
- [20] Kimura, A. et al. 2019. Clinical characteristics of autoimmune GFAP astrocytopathy. *Journal of Neuroimmunology*. 332, (July 2019), 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.04.004>.
- [21] Li, T. et al. 2023. Clinical characteristics of autoimmune glial fibrillary acidic protein (GFAP) astrocytopathy in children: A case series of 16 patients. *Journal of Neuroimmunology*. 382, (Sept. 2023), 578176. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2023.578176>.
- [22] Fu, C.-C. et al. 2022. Serological biomarkers in autoimmune GFAP astrocytopathy. *Frontiers in Immunology*. 13, (Aug. 2022). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.957361>.
- [23] Kimura, A. et al. 2019. Cytokines and biological markers in autoimmune GFAP astrocytopathy: The potential role for pathogenesis and therapeutic implications. *Journal of Neuroimmunology*. 334, (Sept. 2019), 576999. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.576999>.
- [24] Gravier-Dumonceau, A. et al. 2022. Glial Fibrillary Acidic Protein Autoimmunity. *Neurology*. 98, 6 (Feb. 2022). <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000013087>.
- [25] Ke, G. et al. 2024. Clinical characteristics and MRI features of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a case series of 34 patients. *Frontiers in Neurology*. 15, (Mar. 2024). <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1375971>.
- [26] Arzalluz-Luque, J. et al. 2025. Clinical course and long-term outcomes in autoimmune glial fibrillary acidic protein (GFAP) astrocytopathy. *Journal of Neurology*. 272, 6 (May 2025). <https://doi.org/10.1007/s00415-025-13159-0>.
- [27] Arzalluz-Luque, J. et al. 2025. Clinical course and long-term outcomes in autoimmune glial fibrillary acidic protein (GFAP) astrocytopathy. *Journal of Neurology*. 272, 6 (May 2025). <https://doi.org/10.1007/s00415-025-13159-0>.
- [28] Lin, Y. et al. 2025. Therapeutic efficacy of telitacicept in a patient with GFAP autoimmune astrocytopathy: a case report. *Frontiers in Immunology*. 16, (Oct. 2025). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1691029>.
- [29] Ma, X. and Qin, X. 2025. Autoimmune GFAP astrocytopathy manifesting as sintilimab-induced myelitis: a Case Report and literature review. *Frontiers in Immunology*. 16, (Aug. 2025). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1595653>.
- [30] Su, X.-H. et al. 2025. Predicting ICU Admission in Patients with Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy. *ImmunoTargets and Therapy*. Volume 14, (Aug. 2025), 799–814. <https://doi.org/10.2147/itt.s522190>.

ZASTOSOWANIE VIRTUAL REALITY (VR) JAKO NIEFARMAKOLOGICZNEJ METODY ŁAGODZENIA BÓLU PORODOWEGO I LĘKU PRZED PORODEM (TOKOFOBII)

**Kamila Kotarska, Patryk Ostrowski, Adam Muszalski,
Martyna Dyla, Marcin Michałowski, Aleksandra Masłowska**

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 poświęcony jest analizie zastosowania wirtualnej rzeczywistości (VR) jako innowacyjnej, nefarmakologicznej metody łagodzenia bólu porodowego oraz lęku i strachu przed porodem (tokofobii). W pracy dokonano przeglądu aktualnej literatury przedmiotu, w tym randomizowanych badań kontrolowanych oraz metaanaliz, w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa i potencjału klinicznego tej technologii w opiece okołoporodowej. Zgromadzone dowody wskazują, że immersyjna technologia VR, działając poprzez mechanizm dystrakcji uwagi, prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia odczuwanego bólu i lęku u rodzących, zarówno w I, jak i II okresie porodu. Interwencja ta wpływa również korzystnie na stabilizację parametrów fizjologicznych matki, takich jak tętno i ciśnienie krwi, a także wykazuje wysoką skuteczność w redukcji dyskomfortu podczas procedur towarzyszących, w tym szycia krocza. Co istotne, metoda ta jest oceniana przez pacjentki jako satysfakcjonująca i nie wiąże się z występowaniem istotnych działań niepożądanych u matki ani noworodka. Wnioski płynące z analizy sugerują, że VR stanowi obiecującą alternatywę lub uzupełnienie dla tradycyjnych metod łagodzenia bólu, wpisując się w nurt humanizacji porodów i zwiększając poczucie kontroli rodzącej. Wskazano również na potrzebę dalszych badań nad personalizacją treści VR, w tym systemów synchronizowanych z czynnością skurczową macicy.

Słowa kluczowe: ból porodowy, lęk przed porodem, metody nefarmakologiczne, położnictwo, tokofobia, wirtualna rzeczywistość.

Abstract: This chapter examines the application of virtual reality (VR) as an innovative, non-pharmacological method for alleviating labor pain, anxiety, and fear of childbirth (tokophobia). A review of current literature, including randomized controlled trials (RCTs) and meta-analyses, was conducted to evaluate the efficacy, safety, and clinical potential of this technology in perinatal care. The accumulated evidence indicates that immersive VR technology, operating through the mechanism of distraction, leads to a statistically significant reduction in perceived pain and anxiety among laboring women during both the first and second stages of labor. This intervention also favorably influences the stabilization of maternal physiological parameters, such as heart rate and blood pressure, and demonstrates high efficacy in reducing discomfort during associated procedures, including episiotomy repair. Significantly, this method is reported as satisfying by patients and is not associated with significant adverse events for either the mother or the newborn. The findings suggest that VR represents a promising alternative or adjunct to traditional pain management methods, aligning with the humanization of childbirth and enhancing the laboring woman's sense of control. The need for further research regarding the personalization of VR content, including systems synchronized with uterine contractions, is also highlighted.

Keywords: fear of childbirth, labor pain, non-pharmacological interventions, obstetrics, tokophobia, virtual reality.

1. Wstęp

Poród stanowi jedno z najbardziej znaczących wydarzeń fizjologicznych i psychologicznych w życiu kobiety, będąc momentem przejścia do macierzyństwa, który niesie ze sobą głębokie implikacje zarówno somatyczne, jak i emocjonalne. W wielu krajach zachodnich proces ten uległ znacznej medykalizacji, przenosząc się niemal całkowicie do środowiska szpitalnego, zarządzanego przez profesjonalistów medycznych i wspieranego zaawansowaną technologią. Choć interwencje takie jak cięcie cesarskie (CC) czy analgezja zewnątrzoponowa (ang. *Epidural Analgesia* – EA) mogą ratować życie i skutecznie łagodzić cierpienie, wiążą się one również z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych wpływających na zdrowie i dobrostan matki oraz dziecka [1, 2]. Ból porodowy, opisywany przez wiele kobiet jako jedno z najsilniejszych doznań w życiu, jest zjawiskiem złożonym, na które składają się komponenty sensoryczne, emocjonalne i poznawcze. Cierpienie fizyczne i lęk są nierozzerwalnie sprzężone, tworząc patologiczny cykl nasilający percepcję bólu (zjawisko lęku antycypacyjnego), co wyzwała ogólnoustrojową reakcję stresową i aktywację osi układu współczulnego. W jej wyniku dochodzi do nadmiernego wydzielania katecholamin (epinefryny i norepinefryny) oraz kortyzolu, co skutkuje zwężeniem naczyń krwionośnych, zwiększonym napięciem mięśniowym, a w konsekwencji – zmniejszeniem

efektywności skurczów macicy, wydłużeniem czasu trwania porodu i potencjalnym niedotlenieniem płodu [3, 4].

Współczesne położnictwo staje przed wyzwaniem humanizacji procesu narodzin, dążąc do minimalizacji zbędnych interwencji medycznych przy jednoczesnym zapewnieniu optymalnego komfortu rodzącej. W tym kontekście metody nefarmakologiczne zyskują na znaczeniu jako bezpieczna alternatywa lub terapia uzupełniająca dla farmakoterapii [5, 6]. Metody te, obejmujące m.in. techniki oddechowe, masaż, hydroterapię czy wsparcie emocjonalne, mają na celu nie tylko redukcję bólu, ale także zwiększenie poczucia kontroli i satysfakcji z porodu. W ostatnich latach szczególną uwagę badaczy przyciąga technologia wirtualnej rzeczywistości (ang. *Virtual Reality* - VR). VR, oferując immersyjne doświadczenie wizualne i słuchowe, działa jako zaawansowana forma dystrakcji, odwracając uwagę pacjentki od bodźców bólowych i redukując poziom lęku poprzez przeniesienie jej do relaksującego, sztucznie wykreowanego środowiska [7].

Niniejszy rozdział stanowi kompleksową analizę zastosowania VR w opiece okołoporodowej. Opierając się na przeglądzie aktualnej literatury, w tym randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) i metaanaliz, omówione zostaną mechanizmy działania VR, jej skuteczność w łagodzeniu bólu i lęku, wpływ na parametry fizjologiczne matki i płodu, a także potencjał tej technologii w edukacji personelu medycznego. Celem pracy jest ocena, czy VR może stać się standardowym narzędziem wspierającym kobiety w trakcie porodu, przyczyniając się do poprawy jakości opieki położniczej.

2. Fizjologia bólu i mechanizm dystrakcji w VR

Ból porodowy ma dwoistą naturę. W pierwszym okresie porodu dominuje ból trzewny, wynikający z rozwierania szyjki macicy i skurczów mięśnia macicy, przekazywany drogami współczulnymi do segmentów rdzenia kręgowego T10-L1. W drugim okresie dołącza się ból somatyczny, związany z rozciąganiem tkanek krocza i uciskiem na struktury miednicy mniejszej, transmitowany nerwami sromowymi do segmentów S2-S4. Percepcja tego bólu jest silnie modulowana przez czynniki psychologiczne, takie jak lęk, strach i poczucie bezpieczeństwa [8].

Zastosowanie VR jako metody analgezji opiera się na dwóch kluczowych mechanizmach: teorii bramkowania bólu (ang. *Gate Control Theory*) oraz koncepcji ograniczonej pojemności zasobów uwagi (ang. *limited capacity of attention*). Teoria bramkowania bólu, zaproponowana w 1965 roku przez Ronalda Melzacka i Patricę Wallę, zakłada, że róg grzbietowy rdzenia kręgowego działa jak neurologiczna

„brama”, która moduluje przepływ impulsów nerwowych z włókien obwodowych do ośrodkowego układu nerwowego. Otwarcie lub zamknięcie tej bramy zależy od równowagi między aktywnością włókien o małej średnicy, które przewodzą sygnały nocyceptyjne, a grubszych włókien czuciowych, reagujących np. na dotyk czy wibracje. Aktywacja grubszych włókien na skutek intensywnej stymulacji sensorycznej wyhamowuje przepływ bodźców bólowych, fizycznie blokując lub osłabiając ich transmisję do mózgu. Co więcej, brama ta podlega zstępującej kontroli ze strony ośrodkowego układu nerwowego – sygnały uwarunkowane emocjami, silnym skupieniem uwagi czy mechanizmami poznawczymi potrafią zamknąć bramę już na poziomie rdzenia [9, 10]. VR, silnie angażując układ nerwowy i emocje pacjentki, aktywuje właśnie te mechanizmy zstępujące, powstrzymując sygnały bólowe płynące z macicy przed dotarciem do kory mózgowej.

Działanie na poziomie centralnym tłumaczy z kolei koncepcja ograniczonej pojemności zasobów uwagi. Uwaga jest fundamentalną cechą wszystkich operacji percepcyjnych i poznawczych, jednak układ nerwowy charakteryzuje się ścisłym limitem pojemności w zakresie jednoczesnego przetwarzania konkurujących ze sobą bodźców. Z powodu tych organicznych ograniczeń, mechanizmy uwagi muszą stale selekcjonować napływające informacje sensoryczne, skupiając zasoby mózgu wyłącznie na tych najważniejszych [7, 11, 12]. Ból naturalnie pełni funkcję sygnału alarmowego, który ewolucyjnie ma priorytet w dostępie do świadomości. Jednakże poprzez stworzenie wysoce immersyjnego środowiska wirtualnego, VR intensywnie stymuluje uwagę zewnętrzną pacjentki za pomocą potężnej dawki konkurencyjnych informacji sensorycznych (wzrokowych i słuchowych). Ponieważ mózg człowieka posiada skończone zasoby poznawcze, zaangażowanie ich w odbiór bodźców z wirtualnej rzeczywistości sprawia, że pozostaje znacznie mniej wolnych zasobów uwagi dostępnych do przetwarzania sygnałów nocyceptyjnych docierających z macicy [13].

Podstawą skuteczności VR jest zjawisko „obecności” (ang. *presence*) – stan percepcyjnego zanurzenia, w którym u pacjentki dochodzi do subiektywnego przesunięcia świadomości z rzeczywistego środowiska medycznego do wykreowanej rzeczywistości wirtualnej [6]. Immersyjne środowiska VR, takie jak spacer po plaży, lasy czy interaktywne gry, angażują pacjentkę emocjonalnie i poznawczo. Badania neuroobrazowe sugerują, że VR może redukować aktywność w obszarach mózgu związanych z przetwarzaniem bólu (np. w przednim zakręcie obręczy), działając podobnie do analgetyków opioidowych, lecz bez ich skutków ubocznych [5, 7]. Dystrakcja ta jest szczególnie istotna w kontekście lęku, który nasila percepcję bólu. Zniwelowanie nadmiernej aktywacji współczulnej za pomocą sesji VR umożliwia

fizjologiczne obniżenie napięcia mięśniowego, co z kolei przekłada się na bardziej efektywną czynność skurczową macicy [4].

3. Tokofobia i lęk przed porodem – skala zjawiska i czynniki ryzyka

Lęk przed porodem (ang. *Fear of Childbirth* – FOC) jest zjawiskiem powszechnym, dotyczącym znaczną część populacji ciężarnych. Nasilenie tego lęku rozciąga się na kontinuum od łagodnego niepokoju, traktowanego jako norma adaptacyjna, po patologiczny strach, zwany tokofobią, który może paraliżować codzienne funkcjonowanie kobiety i prowadzić do unikania ciąży lub żądania cięcia cesarskiego bez wskazań medycznych. Przegląd systematyczny przeprowadzony przez Nilssona i wsp. wskazuje, że brak jest jednolitej definicji i metody pomiaru FOC, co utrudnia precyzyjne oszacowanie prevalencji. Niemniej jednak, w zależności od kraju i przyjętych punktów odcięcia w kwestionariuszu W-DEQ (*Wijma Delivery Expectancy/Experience Questionnaire*), odsetek kobiet z silnym lękiem waha się od 6,3% do 14,8% [14].

Badania przeprowadzone w Słowenii na grupie 191 ciężarnych wykazały, że aż 75% kobiet odczuwa lęk od niskiego do umiarkowanego, a 25% zgłasza lęk wysoki lub bardzo wysoki. Patologiczny lęk (tokofobia) zdiagnozowano u 1,6% badanej grupy, choć inne badania wskazują na wyższe odsetki, sięgające nawet 10% [15]. Do najczęściej zgłaszanych obaw należą: strach przed nacięciem krocza (episiotomią), utratą kontroli nad sytuacją, bólem nie do zniesienia oraz obawy o kompetencje i empatię personelu medycznego. Lęk ten ma bezpośrednie przełożenie na decyzje medyczne – jest jedną z głównych przyczyn rosnącego odsetka cięć cesarskich na życzenie, co stanowi istotny problem zdrowia publicznego [1].

3.1. Czynniki ryzyka i predyktory

Etiologia lęku przed porodem (FOC) jest zjawiskiem wieloczynnikowym. Badania przeprowadzone na grupach kobiet w połogu pozwoliły zidentyfikować kluczowe predyktory silnego lęku. Szczegółowe zestawienie tych czynników, z uwzględnieniem kierunku oraz siły ich wpływu na rozwój tokofobii, prezentuje Tabela 1.

Tabela 1. Kluczowe czynniki ryzyka i predyktory silnego lęku przed porodem (FOC) [16]

Czynnik ryzyka/ Predyktor	Kierunek wpływu na lęk (FOC)	Siła i charakter wpływu
Wiek matki (szczególnie poniżej 30 r.ż)	Zwiększa poziom lęku	Wyższy poziom lęku; zjawisko to może wiązać się z mniejszym doświadczeniem życiowym oraz niższym poczuciem własnej skuteczności u młodszych matek [16]
Partytet (pierworództwo)	Zwiększa poziom lęku	Silna korelacja; pierworódki doświadczają silnego lęku ze względu na obawę przed nieznanym, natomiast lęk u wieloródek opiera się częściej na strachu przed powtórzeniem negatywnych doświadczeń z poprzednich porodów [16]
Satysfakcja z ciąży i relacji	Odwrotnie proporcjonalny	Kluczowa rola buforująca stres zapewniana przez wsparcie partnera; niski poziom zadowolenia z przebiegu ciąży oraz relacji małżeńskich znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia tokofobii [16]
Czynniki psychologiczne (depresja, lęk ogólny, niska samoocena, samotność)	Zwiększa ryzyko tokofobii	Silny predyktor i znacząca predyspozycja; współwystępowanie obniżonego nastroju i lęku uogólnionego drastycznie podnosi ryzyko, przy czym depresja (wykazana za pomocą skali CES-D) jest klinicznie potwierdzonym, silnym predyktorem tokofobii [15,16]

3.2. Uwarunkowania kulturowe: Studium porównawcze Izrael vs Norwegia

Lęk przed porodem nie jest zjawiskiem izolowanym biologicznie, lecz jest silnie zakorzeniony w kulturze i systemie opieki zdrowotnej danego kraju. Badanie porównawcze Preis i wsp. ujawniło fundamentalne różnice w percepcji porodu między kobietami w Izraelu a w Norwegii, co rzuca światło na rolę czynników socjokulturowych [1].

W Izraelu model opieki okołoporodowej charakteryzuje się wysokim stopniem medykalizacji. Prokreacja jest tam silnie uwarunkowana czynnikami socjokulturowymi, co wiąże się z nasiloną presją na optymalizację dobrostanu płodu. Tamtejszy system zdrowotny preferuje proaktywne podejście, obejmujące zintensyfikowany nadzór prenatalny, wysoką częstotliwość diagnostyki obrazowej (USG) oraz poszerzone wskazania do interwencji położniczych. W tym kontekście Izraelki wykazywały wyższy poziom lęku przed bólem i częściej obawiały się negatywnych skutków dla dziecka (np. urazu okołoporodowego). Skutkowało to znacząco wyższą preferencją farmakologicznego łagodzenia bólu – aż 75% kobiet preferowało znieczulenie zewnątrzoponowe (EA).

Z kolei w Norwegii dominuje podejście do porodu jako procesu naturalnego. Opieka sprawowana jest głównie przez położne, a interwencje medyczne są ograniczone do niezbędnego minimum. Kobiety norweskie rzadziej obawiały się bólu jako

takiego, a częściej braku własnej skuteczności (ang. *self-efficacy*), samotności oraz tego, że ich zachowanie podczas porodu zostanie negatywnie ocenione. W tej grupie silniejszy lęk był skorelowany z częstszą preferencją cięcia cesarskiego na życzenie (ok. 10% kobiet norweskich rozważało CC w porównaniu do 5% Izraelek). Norweżki częściej zgłaszały obawy dotyczące negatywnych doświadczeń w sferze emocjonalnej, w tym lęk przed niespełnieniem oczekiwań co do naturalnego przebiegu porodu. Z kolei u pacjentek izraelskich dominował komponent somatyczny lęku, zogniskowany na procedurach medycznych i odczuciach bólowych.

Powyższe różnice kulturowe determinują konieczność odejścia od uniwersalnego modelu interwencji w wirtualnej rzeczywistości (VR) na rzecz systemów wysoce spersonalizowanych, uwzględniających lokalne paradygmaty opieki okołoporodowej. Różnice w profilu lękowym bezpośrednio przekładają się na architekturę i zawartość terapeutyczną aplikacji VR:

- **W środowiskach o wysokim stopniu medykalizacji (np. Izrael),** gdzie dominuje komponent somatyczny lęku oraz obawy o dobrostan płodu, interwencje VR powinny opierać się przede wszystkim na mechanizmach silnej **dystrakcji sensorycznej**. Wysoce angażujące środowiska wirtualne mają za zadanie odwracać uwagę od procedur medycznych i percepcji bólu. Dodatkowo, projektowane scenariusze mogą zawierać uspokajające elementy psychoedukacyjne, które wizualizują bezpieczeństwo dziecka, bezpośrednio odpowiadając na specyficzny lęk przed urazem okołoporodowym.
- **W kulturach promujących fizjologiczny model porodu (np. Norwegia),** w których lęk ogniskuje się wokół braku własnej skuteczności, samotności oraz oceny społecznej, systemy VR powinny koncentrować się na **aspekcie poznawczo-emocjonalnym**. Wymaga to zaprojektowania środowisk ukierunkowanych na trening uważności (*mindfulness*), interaktywne ćwiczenia oddechowe oraz wizualizacje budujące poczucie sprawczości i redukujące lęk przed utratą kontroli. Ponadto, aby zniwelować obawy przed samotnością, środowisko wirtualne w takich kulturach może implementować obecność wirtualnego asystenta (np. wspierającego awatara douli lub położnej), tworząc bezpieczną, intymną i wolną od oceny przestrzeń [17].

4. Skuteczność VR w łagodzeniu bólu porodowego:

Analiza dowodów empirycznych

Ból porodowy jest zjawiskiem dynamicznym, którego natężenie wzrasta wraz z postępem akcji porodowej, osiągając szczyt w fazie aktywnej oraz w drugim okresie

porodu. Tradycyjne metody oceny skuteczności analgezji opierają się na subiektywnych skalach, takich jak Wizualna Skala Analogowa (VAS) czy Numeryczna Skala Oceny Bólu (NRS).

4.1.. Wyniki badań randomizowanych (RCT)

Jednym z kluczowych badań potwierdzających analgetyczne działanie VR jest praca Wonga i wsp., przeprowadzona w warunkach szpitalnych w USA na grupie *nullipara* (kobiet rodzących po raz pierwszy). Badanie to wyróżnia się rygorystyczną metodologią, w której porównano grupę interwencyjną (korzystającą z gogli VR z relaksującymi sceneriami natury) z grupą kontrolną nieotrzymującą dodatkowej interwencji. Wyniki ukazały fundamentalną różnicę w trajektorii odczuwania bólu:

- W grupie kontrolnej, zgodnie z fizjologią porodu, natężenie bólu obiektywnie wzrosło (średnia różnica, MD = +0,58 punktu w 10-stopniowej skali numerycznej) w mierzonym przedziale czasu.
- W grupie korzystającej z VR odnotowano klinicznie zauważalny spadek natężenia bólu (MD = -0,52 punktu w tej samej skali) [18]. Różnica ta była statystycznie istotna ($p = 0,03$). Co więcej, aby ułatwić ocenę znaczenia praktycznego prezentowanych wyników, badacze przeanalizowali tzw. minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID – *minimum clinically important difference*), definiowaną jako redukcja bólu o co najmniej 2 punkty, co jest uznawane za zmianę odczuwalną dla pacjenta jako wyraźna ulga. W grupie VR taki efekt osiągnęło 23,8% kobiet, podczas gdy w grupie kontrolnej nie odnotowano go u żadnej pacjentki ($p = 0,049$) [18].

Podobne, mające bezpośrednie przełożenie na praktykę położniczą wnioski płyną z badania Mohammadi i wsp., w którym zastosowano interaktywną grę VR. W badaniu tym oceniano ból na różnych etapach rozwarcia szyjki macicy (4, 6, 8 i 10 cm). Wyniki wykazały, że o ile w początkowej fazie (4 cm) różnice między grupami nie były statystycznie istotne, o tyle w miarę narastania intensywności skurczów (od 6 cm do pełnego rozwarcia), grupa VR zgłaszała istotnie niższy poziom bólu. Na etapie zaawansowanego porodu interwencja konsekwentnie redukowała natężenie bólu średnio o około 1 punkt (np. przy pełnym rozwarciu 10 cm średnia różnica wyniosła MD = -1,01 punktu; 7,34 w grupie badanej i 8,35 w grupie kontrolnej) w standardowej 10-stopniowej skali oceny w porównaniu do grupy kontrolnej. W przełożeniu na praktykę kliniczną wartość ta oznacza umiarkowany, lecz istotny i zauważalny dla pacjentek efekt analgetyczny (wielkość efektu SMD $\approx -0,46$).

Sugeruje to, że mechanizm dysocjacji poznawczej wywoływany przez VR jest na tyle silny, by skutecznie konkurować z potężnymi bodźcami nocyceptywnymi w najbardziej wymagających fazach porodu. Co więcej, w grupie VR odnotowano również istotną redukcję lęku przed bólem ($F = 91,26$; $P < 0,001$) na każdym etapie rozwarcia szyjki macicy, co dodatkowo obniżało składową afektywną bólu [13].

4.2. VR a inne metody dystrykcji: Studium porównawcze

Istotnym pytaniem badawczym jest to, czy skuteczność VR wynika z samej technologii, czy z ogólnego mechanizmu odwrócenia uwagi (dystrykcji). Ebrahimian i wsp. przeprowadzili badanie porównujące trzy grupy: grupę korzystającą z VR (filmy 360 stopni), grupę żującą gumę miętową (jako prostą formę dystrykcji węchowo-smakowej) oraz grupę kontrolną. Interwencje stosowano w dwóch kluczowych momentach I okresu porodu: przy rozwarciu 4–5 cm oraz 7–8 cm. Szczegółowe wyniki pomiarów natężenia bólu (w skali wizualnej/numerycznej) dla poszczególnych grup prezentuje Tabela 2.

Tabela 2. Porównanie średniego natężenia bólu porodowego w grupach: VR, gumy miętowej oraz kontrolnej w zależności od rozwarcia szyjki macicy [12]

Punkt pomiaru w I okresie porodu	Grupa VR (Średnia $\pm$ SD)	Grupa gumy miętowej (Średnia $\pm$ SD)	Grupa kontrolna (Średnia $\pm$ SD)	Wartość p
Rozwarcie 4-5cm, (przed interwencją)	6,25 $\pm$ 1,09	6,19 $\pm$ 1,01	6,16 $\pm$ 1,34	p = 0,893
Rozwarcie 4-5cm, (30 min po interwencji)	7,22 $\pm$ 1,11	7,32 $\pm$ 1,22	8,16 $\pm$ 1,26	p = 0,008
Rozwarcie 7-8cm, (przed interwencją)	8,37 $\pm$ 0,88	8,58 $\pm$ 0,88	9,22 $\pm$ 0,71	p = 0,001
Rozwarcie 7-8cm, (bepośrednio po interwencji)	9,03 $\pm$ 0,83	8,93 $\pm$ 0,81	9,77 $\pm$ 0,49	p < 0,001

Analiza twardych danych empirycznych przedstawionych w tabeli rzuca ciekawe światło na mechanizm działania metod niefarmakologicznych. Co naturalne dla fizjologii porodu, natężenie bólu rosło wraz z postępem rozwarcia we wszystkich badanych grupach [12]. Zauważono jednak, że w obu grupach interwencyjnych – stosującej technologię VR oraz wykorzystującej dystrykcję za pomocą żucia gumy miętowej – odnotowano statystycznie istotne obniżenie odczuwanego bólu w porównaniu do grupy kontrolnej. Przykładowo, przy rozwarciu 4-5 cm, 30 minut po interwencji średni ból w grupie VR wynosił 7,22, podczas gdy w grupie kontrolnej

osiągnął poziom 8,16 ($p = 0,008$) [12]. Kluczowym wnioskiem płynącym z tego badania jest brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności przeciwbólowej między zaawansowaną technologią VR a prostym żuciem gumy miętowej. Oznacza to, że fundamentalnym czynnikiem analgetycznym jest w tym przypadku zaangażowanie zasobów poznawczych pacjentki w czynność inną niż przetwarzanie bodźców nocyceptywnych. VR, angażując wzrok i słuch, oraz guma, angażująca smak, węch i motorykę żuchwy, działają na tej samej zasadzie „wąskiego gardła” [12]. Należy jednak zaznaczyć, że w praktyce klinicznej VR oferuje dodatkową korzyść, jakiej nie zapewnia guma do żucia – wizualną i słuchową izolację od wysoce stresującego środowiska sali porodowej.

4.3. Wnioski z przeglądów systematycznych i metaanaliz

Syntetyczne spojrzenie na skuteczność VR zapewniają metaanalizy. Praca Xu i wsp., obejmująca 12 badań (1095 uczestniczek), potwierdziła, że VR skutecznie redukuje ból w skali całego porodu (średnia różnica wynosi -1,81 pkt; 95% CI od -2,04 do -1,57) [7]. Co ważne, efekt ten utrzymywał się również w fazie aktywnej porodu, co potwierdza wskaźnik standaryzowanej średniej różnicy (SMD = -0,41). Z kolei metaanaliza Özer i wsp., obejmująca 756 kobiet, wykazała skuteczność VR w skrajnych punktach porodu:

- Przy rozwarciu ≤ 4 cm (faza utajona/wczesna aktywna): odnotowano średnią różnicę na poziomie -0,43 pkt.
- Przy rozwarciu ≥ 9 cm (faza przejściowa/drugi okres): standaryzowana średnia różnica (SMD) wyniosła aż -1,91. Wynik ten jest szczególnie istotny klinicznie, ponieważ faza przejściowa i drugi okres porodu są zazwyczaj najbardziej bolesne i najtrudniejsze do opanowania metodami niefarmakologicznymi [3].

5. Wpływ VR na lęk, strach i parametry psychologiczne

Ból i lęk w porodzie są nierozzerwalnie sprzężone. Lęk nasila percepcję bólu (zjawisko lęku antycypacyjnego), a ból generuje lęk przed utratą kontroli. VR przerywa to błędne koło, oddziałując bezpośrednio na sferę emocjonalną rodzącej [3, 4].

5.1. Redukcja lęku sytuacyjnego i strachu przed bólem

Badania jednołóśnie wskazują na anksjolityczne (przeciwlękowe) działanie VR. Silnych dowodów dostarcza badanie zespołu Ebrahimiana i wsp., w którym monitorowano poziom lęku u rodzących w trzech grupach: korzystającej z VR, wykorzystującej dystrakcję węchowo-smakową (żucie gumy miętowej) oraz w grupie kontrolnej.

Tabela 3. Porównanie średniego poziomu lęku matki w grupach: VR, gumy miętowej oraz kontrolnej w zależności od rozwarcia szyjki macicy [12]

Punkt pomiaru w I okresie porodu	Grupa VR (Średnia ± SD)	Grupa gumy miętowej (Średnia ± SD)	Grupa kontrolna (Średnia ± SD)	Wartość p
Rozwarcie 4-5cm, (przed interwencją)	40,41 ± 6,32	39,77 ± 6,38	42,45 ± 4,97	p = 0,185
Rozwarcie 4-5cm, (30 min po interwencji)	38,90 ± 6,12	38,09 ± 5,84	48,48 ± 5,34	p < 0,001
Rozwarcie 7-8cm, (przed interwencją)	43,70 ± 5,67	42,16 ± 4,84	52,19 ± 5,38	p < 0,001
Rozwarcie 7-8cm, (30 min po interwencji)	46,12 ± 6,49	43,87 ± 5,10	56,74 ± 5,33	p < 0,001

Analiza powyższych danych wyraźnie ukazuje skuteczność metod dystrykcyjnych w hamowaniu narastania lęku u rodzących [12]. O ile przy rozwarcu 4-5 cm przed interwencją wyjściowy poziom lęku był statystycznie zbliżony we wszystkich grupach, o tyle 30 minut po zastosowaniu interwencji w grupie kontrolnej nastąpił jego drastyczny wzrost, podczas gdy w grupach interwencyjnych uległ on obniżeniu.

Powyższe dane korelują z wynikami uzyskanymi w badaniu Mohammadi i wsp., wykorzystującym kwestionariusz strachu przed porodem (Harman Maternity Fear Questionnaire), gdzie wykazano fundamentalną różnicę w profilach lęku:

- W grupie kontrolnej poziom strachu przed bólem rósł liniowo wraz z postępem porodu.
- W grupie VR poziom strachu pozostawał stabilny i znacząco niższy na wszystkich etapach (4, 6, 8, 10 cm). Jest to dowód na to, że VR daje kobiecie poczucie psychicznego dystansu od procesu fizjologicznego, co pozwala zachować spokój mimo narastających doznań somatycznych [13]. Podobne wyniki uzyskano w metaanalizie Xu i wsp., gdzie zbiorczy efekt redukcji

lęku określono jako wysoki ($SMD = -1,39$) [7]. Mechanizm ten tłumaczy się nie tylko dystrakcją, ale także indukcją stanu relaksacji. Scenerie VR często wykorzystują elementy natury (plaża, las, wodospady) oraz spokojną muzykę, co stymuluje układ przywspółczulny i obniża poziom stresu [7].

5.2. Satysfakcja z porodu

Redukcja bólu i lęku przekłada się bezpośrednio na ogólną ocenę doświadczenia porodowego. Metaanaliza Özer i wsp. wykazała, że kobiety korzystające z VR zgłaszają istotnie wyższy poziom satysfakcji z porodu ($MD = 11,24$ pkt) [7]. Poczucie kontroli, mniejszy lęk, możliwość dysocjacji poznawczej i przeniesienia uwagi do bezpiecznego, wirtualnego środowiska sprawiają, że poród – nawet jeśli bolesny – jest zapamiętywany jako wydarzenie mniej traumatyczne. Kyei i wsp. w swoim przeglądzie integracyjnym podkreślają, że pacjentki doceniają VR za możliwość relaksacji i poprawę własnej skuteczności (self-efficacy) w radzeniu sobie z bólem [5].

6. Wpływ VR na czas trwania porodu

Jednym z najbardziej intrygujących aspektów zastosowania wirtualnej rzeczywistości jest jej potencjalny wpływ na fizjologię czynności skurczowej i czas trwania porodu. Teoretyczne podstawy sugerują, że redukcja stresu (a tym samym obniżenie poziomu adrenaliny i noradrenaliny) powinna sprzyjać wydzielaniu endogennej oksytocyny i efektywniejszej pracy mięśnia macicy. Dowody empiryczne w tym zakresie dostarczają obiecujących, mierzalnych rezultatów, choć wykazują pewną niejednorodność. Najsilniejszych danych dostarcza metaanaliza przeprowadzona przez Özer i wsp., obejmująca łącznie 756 pacjentek. Analiza ta wykazała istotne statystycznie skrócenie czasu trwania pierwszego okresu porodu (wielkość efektu $SMD = -0,53$; 95% CI $[-0,83, -0,22]$, $p < 0,01$), co przekłada się na realną oszczędność czasu dla rodzącej i personelu medycznego [3]. Co więcej, potwierdzono również istotne skrócenie drugiego okresu porodu ($MD = -0,39$; 95% CI $[-0,76, -0,02]$, $p = 0,001$) [3]. Jest to wynik o dużym znaczeniu klinicznym, sugerujący, że relaksacja indukowana przez technologię VR realnie przyspiesza postęp porodu.

Z kolei metaanaliza Xu i wsp. wykazała silny trend w kierunku skrócenia pierwszego okresu porodu ($SMD = -1,12$). Wynik ten nie osiągnął jednak progu istotności statystycznej ($p = 0,08$), co autorzy tłumaczą dużą heterogenicznością (zróżnicowaniem metodologicznym) włączonych do analizy badań [7].

Pojedyncze badania kliniczne, takie jak praca Ebrahimiana i wsp., potwierdzają kierunek tych obserwacji, wskazując na ogólny, korzystny wpływ interwencji dystrykcyjnych na optymalizację długości fazy aktywnej i drugiego okresu porodu [12]. Mimo pewnych różnic w wielkości obserwowanego efektu w poszczególnych pracach, trend wynikający z literatury jednoznacznie wskazuje, że interwencja VR nie wydłuża porodu (co stanowi częste ryzyko i działanie niepożądane w przypadku analgezji zewnątrzoponowej). Z dużym prawdopodobieństwem technologia ta optymalizuje jego przebieg, co stanowi silny argument za bezpieczeństwem i użytecznością kliniczną tej metody w salach porodowych.

7. Zastosowanie VR w procedurach inwazyjnych: Model zaopatrzenia nacięcia krocza (Episiotomia)

Chociaż większość badań nad wirtualną rzeczywistością w położnictwie koncentruje się na bolesności skurczów macicy, krytycznym momentem porodu, często wiążącym się z traumą i silnym bólem, jest procedura zaopatrzenia nacięcia krocza (episiotomii) lub pęknięć krocza. Jak wykazano w pierwszej części niniejszego rozdziału, lęk przed nacięciem krocza jest jednym z dominujących składników tokofobii, zgłaszanym przez kobiety w różnych kręgach kulturowych. Procedura szycia, wykonywana zazwyczaj w znieczuleniu miejscowym, odbywa się w momencie ogromnego zmęczenia fizycznego i emocjonalnego pacjentki po zakończeniu II okresu porodu, co obniża próg bólu i tolerancję na stres.

Najnowsza metaanaliza przeprowadzona przez Baradwana i wsp. (2024), obejmująca 7 randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) z udziałem 578 pacjentek, dostarcza silnych dowodów na skuteczność VR w tym specyficznym zastosowaniu. Analiza ta wykazała, że zastosowanie gogli VR podczas szycia krocza prowadzi do statystycznie istotnej redukcji bólu, ze średnią różnicą (MD) wynoszącą -1,74 pkt (95% CI [-1,97, -1,50], $p < 0,001$) w trakcie trwania zabiegu, oraz MD = -1,83 pkt (95% CI [-2,19, -1,47], $p < 0,001$) bezpośrednio po jego zakończeniu [19]. Mechanizm ten jest szczególnie istotny, gdyż znieczulenie nasiękowe (lignokaina) nie zawsze całkowicie eliminuje czucie w tkankach objętych stanem zapalnym lub obrzękiem, a dodatkowy bodziec wizualny (np. widok narzędzi chirurgicznych) może nasilać percepcję bólu u pacjentki. VR, izolując wzrokowo i słuchowo pacjentkę od pola zabiegowego, skutecznie blokuje ten komponent lękowy. Co więcej, metaanaliza ta ujawniła istotny wpływ VR na czas trwania procedury naprawczej. W grupach stosujących VR odnotowano istotne statystycznie skrócenie czasu szycia (MD = -2,50 minuty, 95% CI [-3,96, -1,04], $p = 0,008$) w porównaniu do grup kontrolnych [19].

Zjawisko to można tłumaczyć faktem, że pacjentka zanurzona w wirtualnym świecie jest spokojniejsza, wykazuje mniejsze napięcie mięśniowe w obrębie miednicy i rzadziej wykonuje gwałtowne ruchy ucieczkowe, co ułatwia lekarzowi precyzyjne i sprawne założenie szwów. Skrócenie czasu zabiegu ma bezpośrednie przełożenie kliniczne, zmniejszając ryzyko infekcji i dyskomfortu położowego. Wyniki te sugerują, że VR powinna być rozważana jako standardowe narzędzie wspomagające przy procedurach z zakresu małej chirurgii ginekologicznej w sali porodowej.

8. Wpływ VR na homeostazę matki i dobrostan płodu

Jednym z kluczowych argumentów podnoszonych przeciwko farmakologicznym metodom łagodzenia bólu okołoporodowego jest ich potencjalny, niekorzystny wpływ na stan płodu (np. ryzyko depresji oddechowej po podaży opioidów) oraz na fizjologię matki (np. hipotensja indukowana znieczuleniem zewnątrzoponowym). Wirtualna rzeczywistość, jako metoda całkowicie nieinwazyjna, jest wolna od tych zagrożeń farmakologicznych. Co więcej, dostępne dowody naukowe wskazują na jej bezpośredni, protekcyjny wpływ na stabilizację parametrów hemodynamicznych.

8.1. Stabilizacja układu krążenia matki

Silnych dowodów w tym zakresie dostarcza badanie z randomizacją (RCT) przeprowadzone przez zespół Estrella-Juarez i wsp. na grupie 343 kobiet w trzecim trymestrze ciąży. W badaniu tym oceniano wpływ interwencji relaksacyjnych (wirtualnej rzeczywistości oraz muzykoterapii) na parametry życiowe pacjentek podczas testu niestresowego (NST) oraz w trakcie porodu. Wyniki analizy wykazały, że zastosowanie VR doprowadziło do wysoce istotnego statystycznie obniżenia kluczowych parametrów hemodynamicznych w porównaniu do grupy kontrolnej:

- Ciśnienie skurczowe (SBP): spadło do średnio $108,33 \pm 9,77$ mmHg w grupie VR w porównaniu do $115,90 \pm 11,39$ mmHg w grupie kontrolnej ($p < 0,001$).
- Ciśnienie rozkurczowe (DBP): wyniosło $70,38 \pm 7,88$ mmHg w grupie VR wobec $75,04 \pm 8,90$ mmHg u pacjentek z grupy kontrolnej ($p < 0,001$).
- Częstotliwość rytmu serca matki (tętno): uległa obniżeniu do $79,82 \pm 7,88$ ud./min w grupie VR, podczas gdy w grupie kontrolnej osiągnęła $83,04 \pm 10,36$ ud./min ($p = 0,003$) [4].

Zjawisko to kontrastowało z wynikami grupy kontrolnej, w której parametry hemodynamiczne miały tendencję wzrostową w odpowiedzi na stres sytuacyjny. Fizjologiczny mechanizm tego korzystnego zjawiska opiera się na modulacji układu autonomicznego. Silny stres i lęk porodowy wysoce aktywują układ współczulny, co prowadzi do gwałtownego wyrzutu katecholamin, tachykardii oraz wzrostu oporu naczyniowego. Zastosowanie VR przesunęło równowagę autonomiczną na korzyść układu przywspółczulnego. Z klinicznego punktu widzenia ma to fundamentalne znaczenie zwłaszcza u ciężarnych z nadciśnieniem indukowanym ciążą lub w stanie przedrzucawkowym, u których ścisła kontrola ciśnienia tętniczego stanowi priorytet terapeutyczny [4].

8.2. Wpływ na tętno płodu i przepływy łożyskowe

Kluczowym odkryciem wynikającym z badania Estrella-Juarez i wsp. był pozytywny wpływ matczynej interwencji relaksacyjnych na dobrostan płodu, monitorowany za pomocą zapisu kardiokardiofonicznego (KTG). Badacze wykazali, że zaledwie 11,2% płodów w grupie VR doświadczyło niepokojących zapisów tętna płodu (ang. *non-reassuring fetal heart rate tracings*, np. tachykardia, bradykardia), podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił aż 19,3% ($p = 0,004$) [4]. Co więcej, po zakończeniu interwencji prawidłowy, w pełni reaktywny zapis testu niestresowego (NST) odnotowano u 91,2% kobiet korzystających z gogli VR, w porównaniu do jedynie 63,2% pacjentek w grupie kontrolnej ($p < 0,001$) [4]. Zależność ta wynika z bezpośredniego związku patofizjologicznego między silnym lękiem matki a środowiskiem wewnątrzmacicznym. Nadmierna aktywacja układu współczulnego u rodzącej indukuje wazokonstrykcję (zwężenie naczyń krwionośnych), która może w sposób bezpośredni zredukować przepływ krwi przez łożysko, ograniczając tym samym dowóz tlenu do płodu. Skuteczne zredukowanie poziomu napięcia i lęku u matki za pomocą immersji w środowisku wirtualnej rzeczywistości pośrednio optymalizuje perfuzję maciczno-łożyskową. Przekłada się to na lepszą oksygenację tkanek płodu i prawidłową reaktywność zapisu KTG. Wyniki te stanowią twardy dowód naukowy na to, że VR nie jest wyłącznie metodą analgetyczną, ale niezwykle istotną interwencją kliniczną, która realnie poprawia bezpieczeństwo perinatalne.

9. Innowacje technologiczne: Synchronizacja i Biofeedback

Dotychczasowe systemy wirtualnej rzeczywistości stosowane w położnictwie opierały się głównie na pasywnej stymulacji wizualnej, takiej jak odtwarzanie

relaksujących obrazów (np. wideo 360 stopni). Jednak ból porodowy posiada specyficzną, falową charakterystykę – narasta wraz ze skurczem mięśnia macicy, osiąga swój szczyt (acme), a następnie stopniowo ustępuje. Nowoczesne ujęcie problemu zakłada, że skuteczna interwencja VR powinna mieć charakter dynamiczny, ściśle dostosowany do tej fizjologii.

9.1. System VR sprzężony z zapisem KTG

Zespół badawczy Melillo i wsp. (2024) opracował i poddał ewaluacji klinicznej nowatorski system VR, który został bezpośrednio zintegrowany z aparatem KTG monitorującym czynność skurczową macicy. W badaniu tym, przeprowadzonym na grupie 154 pacjentek (74 w grupie interwencyjnej oraz 80 w grupie kontrolnej), wprowadzono innowacyjną koncepcję tzw. „analgezji responsywnej”. Mechanizm działania tego systemu opiera się na ciągłym biofeedbacku: w momencie, gdy głowica toko aparatu KTG rejestruje narastającą falę skurczową, oprogramowanie VR automatycznie modyfikuje wyświetlany scenariusz wirtualny. Zmiana ta polega na celowej intensyfikacji bodźców wizualnych i słuchowych (np. zmiana muzyki na bardziej rytmiczną) oraz wprowadzaniu zsynchronizowanych zadań (np. instruktaż oddychania przeponowego w środowisku VR). Celem tej stymulacji jest pomoc pacjentce w aktywnym i skutecznym opanowaniu bólu w momencie jego maksymalnego natężenia na szczycie skurczu. Z kolei w fazie międzyskurczowej system samoczynnie powraca do trybu głębokiej relaksacji, umożliwiając rodzącej optymalną regenerację sił [20].

Wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów dowodzą wyższości tak spersonalizowanego podejścia nad tradycyjnymi, statycznymi formami dystrybucji. Kobiety korzystające z synchronicznego systemu VR zgłaszały istotnie statystycznie silniejszą redukcję dolegliwości bólowych w porównaniu do grupy kontrolnej, a także w odniesieniu do własnych pomiarów wyjściowych. Dodatkowo odnotowano wysoce istotne obniżenie poziomu lęku i strachu przed porodem, z jednoczesnym wzrostem poczucia sprawstwa i kontroli pacjentki nad własnym ciałem (ang. *self-efficacy*) [21]. Z klinicznego i psychologicznego punktu widzenia zastosowanie technologii responsywnej eliminuje jeden z głównych problemów statycznej wirtualnej rzeczywistości, jakim jest zjawisko habituacji (przyzwyczajenia) ośrodkowego układu nerwowego do powtarzalnego bodźca wizualnego. Synchronizacja interwencji z dynamiką skurczów pozwala na maksymalne zaangażowanie zasobów uwagi dokładnie w momentach krytycznych. Mechanizm ten jest w pełni spójny z założeniami teorii bramkowania

bólu, oferując wysoce zoptymalizowane, niefarmakologiczne wsparcie analgetyczne dostosowane do indywidualnego rytmu porodu [20].

10. VR w prewencji zaburzeń psychicznych w ciąży

Choć głównym tematem niniejszej pracy jest opieka w trakcie porodu, należy również podkreślić potencjał wirtualnej rzeczywistości w okresie prenatalnym jako innowacyjnej metody prewencji lęku i depresji. Zaburzenia te stanowią bowiem silne predyktory patologicznego lęku przed porodem (tokofobii) oraz traumatycznych doświadczeń położniczych.

Zespół badawczy Lee i wsp. ocenił skuteczność dedykowanego programu VR w zakresie promocji zdrowia psychicznego na grupie 55 pacjentek ciężarnych. Wdrożona interwencja obejmowała moduły relaksacyjne, edukacyjne oraz trening uważności (ang. *mindfulness*) zaimplementowane w immersyjnym środowisku wirtualnym. Analiza danych dowiodła, że regularna ekspozycja na program VR prowadzi do istotnej statystycznie redukcji objawów depresyjnych, mierzonych za pomocą walidowanej skali PHQ-9 ($p = 0,033$), a także lęku uogólnionego, ocenianego za pomocą skali GAD-7 ($p = 0,046$) [21]. Co niezwykle istotne z klinicznego punktu widzenia, interwencja ta wykazywała najwyższą skuteczność profilaktyczną i terapeutyczną w grupie pacjentek obciążonych najwyższym wyjściowym poziomem stresu i nasileniem objawów depresyjnych, definiowanych jako grupa podwyższonego ryzyka psychologicznego [21]. Wczesna optymalizacja stanu emocjonalnego ciężarnej za pomocą technologii VR ma potencjał przerwania patologicznego łańcucha przyczynowo-skutkowego, który prowadzi do rozwoju tokofobii oraz powiązanych z nią powikłań okołoporodowych. Pozwala to na odpowiednie przygotowanie pacjentki do fizjologicznego wyzwania, jakim jest poród, w optymalnej kondycji psychofizycznej [2].

11. VR jako narzędzie edukacyjne i prewencja traumy porodowej: Perspektywa personelu

Rozważając wielowymiarowe zastosowanie wirtualnej rzeczywistości w położnictwie, nie sposób pominąć jej rosnącej roli w procesie kształcenia kadr medycznych. Jak wykazano we wcześniejszych sekcjach niniejszej pracy, lęk przed porodem (tokofobia) oraz traumatyczne doświadczenia położnicze często nie wynikają z samej bolesności skurczów macicy, lecz są efektem subiektywnie niskiej jakości interakcji z personelem medycznym – w tym poczucia bycia ignorowaną, uprzedmiotowienia

czy utraty autonomii. Zrozumienie perspektywy rodzącej przez położne i lekarzy położników stanowi fundament humanizacji opieki okołoporodowej. Niestety, tradycyjne metody szkoleniowe często nie są w stanie w pełni oddać emocjonalnego ciężaru bycia pacjentką. W tym obszarze na szczególną uwagę zasługuje badanie zespołu Heys i wsp., w którym opracowano i poddano ewaluacji innowacyjny program edukacyjny „Human Perspectives VR”. Program ten, oparty na założeniach pedagogiki krytycznej, wykorzystuje immersyjne wideo 360 stopni, umożliwiając profesjonalistom medycznym pełne przyjęcie perspektywy pacjentki (ang. *becoming the other*). W zaimplementowanym scenariuszu VR uczestnik szkolenia wciela się w rodzącą kobietę leżącą na łóżku porodowym (często w wymuszonej pozycji litotomijnej). Zabieg ten pozwala personelowi na bezpośrednie doświadczenie poczucia bezradności, nadmiernej ekspozycji fizycznej oraz lęku sytuacyjnego [21]. Wyniki ewaluacji wspomnianego programu są niezwykle obiecujące. Uczestnicy badania zgłaszali, że immersja w środowisku VR wywołała u nich silną reakcję emocjonalną i swoisty wstrząs poznawczy (ang. *conscientization*). Położne biorące udział w badaniu zreflektowały się, w jaki sposób wysoce zrutynizowane czynności medyczne – takie jak prowadzenie rozmowy z lekarzem nad głową pacjentki, fiksacja uwagi na zapisie z monitora KTG zamiast na kobiecie, czy brak bieżącego informowania o wykonywanych procedurach – są przez rodzącą odbierane jako izolujące, a wręcz przerażające. Technologia VR pozwoliła na skuteczną identyfikację „punktów zapalnych” w komunikacji interpersonalnej, które mogą bezpośrednio prowadzić do wystąpienia traumy jatrogennej [21]. Wnioski płynące z tego badania wyraźnie sugerują, że wirtualna rzeczywistość może stanowić kluczowe narzędzie w prewencji tzw. przemocy położniczej (ang. *obstetric violence*) oraz wypalenia empatycznego personelu. Poprzez realistyczną symulację doświadczenia pacjentki, technologia ta wspiera rozwój empatii klinicznej oraz kształtuje postawę refleksyjnej praktyki. W perspektywie długoterminowej optymalizacja komunikacji i podejścia personelu przyczynia się do redukcji lęku u pacjentek oraz maksymalizacji ich satysfakcji z opieki okołoporodowej, co stanowi cel równie istotny, jak same interwencje przeciwbólowe [21].

12. Ograniczenia, bariery i wyzwania implementacyjne

Mimo wysoce entuzjastycznych wyników badań potwierdzających skuteczność wirtualnej rzeczywistości w redukcji bólu i lęku, szerokie wdrożenie tej technologii do standardu opieki okołoporodowej napotyka na szereg wyzwań i ograniczeń, które wymagają wnikliwej analizy krytycznej.

12.1. Choroba symulatorowa i komfort użytkowania

Podstawowym ograniczeniem związanym z ekspozycją na środowisko VR jest ryzyko wystąpienia tzw. choroby symulatorowej (ang. *cybersickness*). Zjawisko to, wynikające z konfliktu sensorycznego między bodźcami wzrokowymi a układem przedsionkowym, objawia się nudnościami, zawrotami głowy, dezorientacją oraz zmęczeniem narządu wzroku. Choć w analizowanych badaniach klinicznych, takich jak praca Ebrahimiana i wsp. [12] czy Wonga i wsp. [18], nie odnotowano poważnych działań niepożądanych, a pacjentki tolerowały interwencję bardzo dobrze, ryzyko to pozostaje realne. Jest to szczególnie istotne w populacji kobiet ciężarnych, które ze względu na uwarunkowania hormonalne mogą wykazywać fizjologicznie wyższą podatność na nudności i hiperreaktywność błędnika. Co więcej, długotrwałe przebywanie w immersyjnym środowisku wirtualnym może prowadzić do przestymulowania poznawczego, dlatego większość rygorystycznych protokołów badawczych ogranicza czas pojedynczej sesji do 20-30 minut [12].

12.2. Izolacja od otoczenia i relacja z partnerem

Poród, w szczególności w zyskującym na popularności modelu opieki rodzinnej, jest wydarzeniem o głębokim wymiarze społecznym, w którym wsparcie emocjonalne osoby towarzyszącej odgrywa fundamentalną rolę. Zastosowanie gogli typu HMD (ang. *Head-Mounted Display*) determinuje całkowitą izolację wizualną, a nie rzadko i słuchową, rodzącej od środowiska sali porodowej. Dla części kobiet taka dysocjacja poznawcza może stanowić pożądaną formę ucieczki przed stresem, jednak u innych może kreować barierę komunikacyjną w relacji z partnerem lub położną, potęgując poczucie osamotnienia. Istnieje uzasadnione ryzyko, że technologia VR, zamiast wspierać proces rodzenia, stanie się kolejnym wektorem medykalizacji, alienującym kobietę z realnego, somatycznego doświadczenia narodzin. Z tego względu kluczowym postulatem jest, aby VR aplikowano wyłącznie jako opcję dostępną w trybie „na żądanie” (ang. *on-demand*), gwarantując pacjentce pełną autonomię i możliwość natychmiastowego przerwania sesji w dowolnym momencie porodu [6].

12.3. Uwarunkowania sanitarno-epidemiologiczne i bariery systemowe

W specyficznych warunkach bloku porodowego, determinujących wysokie ryzyko ekspozycji na płyny ustrojowe, utrzymanie ścisłego reżimu sanitarnego sprzętu elektro-nicznego stanowi nie lada wyzwanie. Gogle VR wymagają rygorystycznej dezynfekcji

po każdej pacjentce oraz stosowania jednorazowych osłon barierowych, co nie tylko generuje dodatkowe koszty operacyjne, ale również dodatkowo obciąża czasowo personel medyczny. Ponadto, bariera finansowa związana z zakupem wysokiej jakości zestawów VR oraz specjalistycznego oprogramowania (licencje na terapeutyczne treści kliniczne) może skutecznie blokować implementację tej technologii w publicznych placówkach ochrony zdrowia, zwłaszcza w krajach o niższym nakładzie na innowacje medyczne.

12.4. Niejednorodność metodologiczna badań i brak standaryzacji

Autorzy kluczowych przeglądów systematycznych, w tym Xu i wsp. [7] oraz Hajesmaeel-Gohari i wsp. [2], zgodnie zwracają uwagę na znaczną heterogeniczność metodologiczną dostępnej literatury przedmiotu. Projekty badawcze diametralnie różnią się rodzajem wykorzystywanego sprzętu (od prostych adapterów na smartfony po wysoce immersyjne, dedykowane systemy HMD), specyfiką oprogramowania (gry interaktywne, pasywne wideo 360 stopni, programy *mindfulness*) oraz punktami czasowymi inicjacji interwencji (różne fazy rozwarcia szyjki macicy). Powyższa wariancja stanowi istotną barierę w opracowaniu ujednoliconych, opartych na dowodach wytycznych klinicznych (ang. *evidence-based guidelines*). Niezbędne jest zatem zaplanowanie szeroko zakrojonych, wielośrodkowych badań, które precyzyjnie zdefiniują optymalne protokoły terapeutyczne dla konkretnych etapów porodu.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

Przeprowadzona w niniejszej monografii wszechstronna analiza literatury przedmiotu pozwala na sformułowanie następujących, kluczowych wniosków dotyczących zastosowania wirtualnej rzeczywistości (VR) w opiece okołoporodowej:

- **Skuteczność analgetyczna:** W świetle najnowszych badań randomizowanych (RCT) oraz metaanaliz, wirtualna rzeczywistość jawi się jako narzędzie o udowodnionej skuteczności klinicznej, zdolne do istotnego modyfikowania krzywej bólu porodowego [7, 3]. VR stanowi wysoce skuteczną, niefarmakologiczną interwencję w łagodzeniu bólu okołoporodowego. Wykorzystując mechanizm głębokiej dystrykcji poznawczej, technologia ta pozwala na klinicznie i statystycznie istotne obniżenie percepcji bólu zarówno w I, jak i II okresie porodu, a także podczas bolesnych procedur inwazyjnych (takich jak zaopatrzenie nacięcia krocza). Skuteczność tej metody dorównuje, a nierzadko przewyższa inne tradycyjne techniki niefarmakologiczne,

czyniąc ją niezwykle cennym uzupełnieniem, a niejednokrotnie bezpieczną alternatywą dla konwencjonalnej farmakoterapii.

- **Redukcja lęku i tokofobii:** Technologia VR wykazuje silne, udokumentowane działanie anksjolityczne. Poprzez immersję pacjentki w bezpiecznym, relaksującym środowisku wirtualnym, interwencja ta skutecznie przerywa patologiczne błędne koło lęku, napięcia i bólu. Ma to krytyczne znaczenie zwłaszcza dla pacjentek obciążonych wysokim poziomem lęku przed porodem (w tym z diagnozą tokofobii), dla których VR staje się nieocenionym narzędziem przywracającym poczucie autonomii, sprawstwa oraz psychicznej kontroli nad procesem narodzin.
- **Bezpieczeństwo i fizjologia:** Metoda ta charakteryzuje się najwyższym profilem bezpieczeństwa zarówno dla matki, jak i płodu. Jako interwencja całkowicie nieinwazyjna, eliminuje ryzyko depresji oddechowej noworodka oraz jatrogennego wydłużenia porodu. Co więcej, zgromadzone dowody empiryczne jednoznacznie wskazują, że głęboka relaksacja indukowana przez środowisko VR optymalizuje homeostazę organizmu matki (m.in. poprzez obniżenie ciśnienia tętniczego i częstotliwości rytmu serca). Prowadzi to do poprawy perfuzji maciczno-łożyskowej, co skutkuje obiektywnie lepszym dobrostanem płodu (reaktywny zapis KTG) oraz wykazuje potencjał do klinicznego skracania czasu trwania porodu.
- **Personalizacja i innowacje technologiczne:** Przyszłość optymalnego zastosowania VR w położnictwie leży w rozwoju dynamicznych systemów opartych na sprzężeniu zwrotnym (ang. *biofeedback*). Synchronizacja środowiska wirtualnego z fizjologią czynności skurczowej macicy (jak w przypadku systemów responsywnych badanych m.in. przez zespół Melillo i wsp. [20]) stanowi nowy paradygmat spersonalizowanej analgezji. Niezwykle obiecującym i ważnym kierunkiem jest również implementacja VR jako narzędzia w edukacji prenatalnej oraz w szkoleniach personelu medycznego, ukierunkowanych na rozwój empatii klinicznej i prewencję traumy jatrogennej.
- **Rekomendacja kliniczna:** W obliczu rosnącego odsetka cięć cesarskich na życzenie, determinowanego w dużej mierze przez nieopanowany lęk przed bólem, wdrożenie technologii VR do standardowego wyposażenia i oferty sal porodowych jest w pełni uzasadnione. Interwencja ta idealnie wpisuje się w nowoczesny model humanizacji opieki okołoporodowej – jest wysoce akceptowalna przez pacjentki, bezpieczna i ekonomicznie opłacalna w długofalowej perspektywie placówek ochrony zdrowia.

Podsumowując, wirtualna rzeczywistość definitywnie przestaje być wyłącznie technologiczną nowinką, ewoluując w pełnoprawne, oparte na dowodach naukowych (EBM) narzędzie terapeutyczne w nowoczesnym położnictwie. Jej potencjał w zakresie poprawy jakości doświadczenia porodowego – czyniąc proces narodzin bezpieczniejszym, mniej bolesnym i wolnym od traumy – jest nie do przecenienia, pod warunkiem jej świadomego, zindywidualizowanego i profesjonalnego zastosowania w praktyce klinicznej.

Referencje

- [1] Preis H, Benyamini Y, Eberhard-Gran M, Garthus-Niegel S. Childbirth preferences and related fears - comparison between Norway and Israel. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18:362. doi:10.1186/s12884-018-1997-5.
- [2] Hajesmaeel-Gohari S, Sarpourian F, Shafiei E. Virtual reality applications to assist pregnant women: a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21:249. doi:10.1186/s12884-021-03725-5.
- [3] Özer E, Şen YÇ, Canlı S, Güvenç G. Effects of Virtual Reality Interventions on the Parameters of Normal Labor: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Manag Nurs*. 2024;25:93-99. doi:10.1016/j.pmn.2023.09.012.
- [4] Estrella-Juarez F, Requena-Mullor M, Garcia-Gonzalez J, Lopez-Villen A, Alarcon-Rodriguez R. Effect of Virtual Reality and Music Therapy on the Physiologic Parameters of Pregnant Women and Fetuses and on Anxiety Levels: A Randomized Controlled Trial. *J Midwifery Womens Health*. 2023;68:35-43. doi:10.1111/jmwh.13413.
- [5] Kyei GK, Kyei EF, Ansong R. The Efficacy and Patient Experience of Virtual Reality in Labor: An Integrative Review of Pain and Anxiety Management. *Pain Manag Nurs*. 2025;26:65-74. doi:10.1016/j.pmn.2024.08.007.
- [6] Powers MB, Carl E, Levihn-Coon A, et al. Nonpharmacologic Pain Management Among Hospitalized Inpatients: A Randomized Waitlist-Controlled Trial of Standard Virtual Reality (CGI VR) Versus Video Capture VR (360 degrees 3D/ Stereoscopic Video Capture VR). *Clin J Pain*. 2021;37:678-687. doi:10.1097/AJP.0000000000000958.
- [7] Xu N, Chen S, Liu Y, Jing Y, Gu P. The Effects of Virtual Reality in Maternal Delivery: Systematic Review and Meta-analysis. *JMIR Serious Games*. 2022;10:e36695. doi:10.2196/36695.
- [8] Bręborowicz GH, red. *Położnictwo i ginekologia tom 1–2*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2021.
- [9] Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150:971-979. doi:10.1126/science.150.3699.971.

- [10] Moayedi M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol.* 2013;109:5-12. doi:10.1152/jn.00457.2012.
- [11] Chun MM, Golomb JD, Turk-Browne NB. A Taxonomy of External and Internal Attention. *Annual Review of Psychology.* 2011;62:73-101. doi:10.1146/annurev.psych.093008.100427.
- [12] Ebrahimian A, Bilandi RR, Bilandi MRR, Sabzeh Z. Comparison of the effectiveness of virtual reality and chewing mint gum on labor pain and anxiety: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22:49. doi:10.1186/s12884-021-04359-3.
- [13] Mohammadi H, Rasti J, Ebrahimi E. Virtual Reality, Fear of Pain and Labor Pain Intensity: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Pain Med.* 2023;13:e130387. doi:10.5812/aapm-130387.
- [14] Nilsson C, Hessman E, Sjöblom H, et al. Definitions, measurements and prevalence of fear of childbirth: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18:28. doi:10.1186/s12884-018-1659-7.
- [15] Demšar K, Svetina M, Verdenik I, et al. Tokophobia (fear of childbirth): prevalence and risk factors. *J Perinat Med.* 2018;46:151-154. doi:10.1515/jpm-2016-0282.
- [16] Mortazavi F, Mehrabadi M. Predictors of fear of childbirth and normal vaginal birth among Iranian postpartum women: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21:316. doi:10.1186/s12884-021-03790-w.
- [17] den Boer I, Hendrix YMGA, Knoop H, van Pampus MG. Identifying women with fear of childbirth with the Dutch Fear of Birth Scale and its added value for consultations. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2022;43:419-425. doi:10.1080/0167482X.2021.2013797.
- [18] Wong MS, Spiegel BMR, Gregory KD. Virtual Reality Reduces Pain in Laboring Women: A Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol.* 2021;38:e167-e172. doi:10.1055/s-0040-1708851.
- [19] Baradwan S, Hafedh B, Alyafi M, et al. The Effect of Virtual Reality Application on Pain and Anxiety During Episiotomy Repair: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int Urogynecol J.* 2024;35:1943-1953. doi:10.1007/s00192-024-05867-4.
- [20] Melillo A, Rachedi S, Caggianese G, et al. Synchronization of a Virtual Reality Scenario to Uterine Contractions for Labor Pain Management: Development Study and Randomized Controlled Trial. *Games Health J.* 2024;13:389-396. doi:10.1089/g4h.2023.0202.
- [21] Lee B, Lim HJ, Park J, et al. Efficacy of Virtual Reality Program for Mental Health Promotion in Pregnant Women. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2025;23:32-41. doi:10.9758/cpn.23.1127.

- [22] Heys S, Downe S, McKeown M, Thomson G. The design, delivery and evaluation of 'Human Perspectives VR': An immersive educational programme designed to raise awareness of contributory factors for a traumatic childbirth experience and PTSD. PLoS ONE. 2022;17:e0276263. doi:10.1371/journal.pone.0276263.

ZASTOSOWANIE MAŁOINWAZYJNYCH TECHNIK PRZY LECZENIU OPERACYJNYM PODŚLUZÓWKOWYCH MIĘŚNIAKÓW MACICY

Liwia Szerszeń¹, Amelia Zielińska-Motyka¹,
Jakub Kancerek^{1,2}, Wiktoria Baron^{1,2}

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

Abstrakt: Rozwijająca się technologia medyczna pozwala na szukanie mniej inwazyjnych sposobów usuwania objawowych mięśniaków podśluzówkowych, szczególnie u kobiet w wieku rozrodczym, u których pożądane jest zachowanie macicy. Rekomendowaną i najlepiej przebadaną metodą jest miomektomia histeroskopowa. Prowadzone są badania nad alternatywnymi metodami chirurgii małoinwazyjnej w leczeniu mięśniaków podśluzówkowych macicy. Wśród tych badanych metod, obecnie wiodąca jest przeszzyjkowa ablacja radiowa (TRFA) oraz histeroskopowa ablacja laserowa (HLA). Dotychczasowe prace prezentują niski odsetek zabiegów powikłanych w przeprowadzonych badaniach, natomiast konieczne jest dalsze prowadzenie badań nad tą metodą, żeby szeroko ocenić spektrum ryzyka i korzyści zabiegów.

Słowa kluczowe: mięśniaki macicy, techniki małoinwazyjne, przeszzyjkowa ablacja radiowa, histeroskopowa ablacja laserowa

Abstract: The development of medical technology has enabled the search for increasingly less invasive methods for treatment of symptomatic submucosal uterine fibroids, particularly in women of reproductive age for whom preservation of the uterus is desired. The recommended and best-studied method is hysteroscopic myomectomy. Research is ongoing into alternative minimally invasive surgical techniques for the treatment of submucosal uterine fibroid. Among these investigated methods, currently considered leading options are transcervical radiofrequency ablation (TRFA) and hysteroscopic laser ablation (HLA). Available studies report a low rate of procedure-related complications, however further clinical research is necessary to comprehensively assess the spectrum of risks and benefits associated with these treatments.

Key words: uterine fibroids, minimally invasive techniques, transcervical radiofrequency ablation, hysteroscopic laser ablation

1. Wstęp

Mięśniaki macicy stanowią najczęstszy nowotwór łagodny mięśniówki macicy u kobiet w wieku rozrodczym. Są diagnozowane u nawet 70% kobiet rasy białej i 80% kobiet czarnoskórych, na pewnym etapie ich życia. Szacunkowo, częstość występowania mięśniaków macicy u kobiet w wieku rozrodczym mieści się w wartości między 40%, a 89% (w zależności metody i populacji wśród której są prowadzone badania) [1,2]. Obecność owych zmian u większości pacjentek wpływa negatywnie na jakość życia, zważywszy na objawy takie jak przewlekły ból miednicy, ból wynikający z ucisku na pęcherz moczowy, podczas stosunku płciowego czy w czasie krwawienia miesięcznego [3]. Obecnie, rekomendowanym postępowaniem chirurgicznym w przypadku mięśniaków (z wyłączeniem mięśniaków uszypułowanych) jest laparoskopowa lub laparotomowa miomektomia (w zależności od wielkości i liczby mięśniaków) [4]. Obecnie leczenie mięśniaków skłania się w stronę coraz mniej inwazyjnych metod, które niestety mają swoje pewne ograniczenia (takie jak maksymalny rozmiar mięśniaka) [5]. Celem niniejszej pracy jest analiza skuteczności i bezpieczeństwa zabiegów przeszłyjkowej ablacji radiowej (TRFA) i histeroskopowej ablacji laserowej (HLA), potencjalnie umożliwiających kwalifikację zmian do miomektomii histeroskopowej.

1.1. Metodologia

Niniejszy rozdział ma charakter przeglądowy i został opracowany na podstawie literatury naukowej dotyczącej mięśniaków macicy. Uwzględniono publikacje z lat 2001-2025, z przewagą najnowszych doniesień (2017-2025). Do przeglądu

włączono artykuły przeglądowe, przeglądy systematyczne, metaanalizę, badania kliniczne oraz rekomendacje towarzystw naukowych. Zawarte prace obejmowały zagadnienia z zakresu epidemiologii, patologii, diagnostyki oraz leczenia mięśniaków macicy, w tym metody farmakologiczne i zabiegowe. Doboru publikacji dokonano na podstawie zgodności z tematyką pracy, aktualności oraz wartości naukowej.

2. Mięśniaki podśluzówkowe – patofizjologia i klasyfikacja

2.1. Patologia mięśniaków macicy

Mięśniaki macicy są to łagodne, monoklonalne zmiany nowotworowe wywodzące się z mięśniówki gładkiej macicy (myometrium) i reagujące na stężenie hormonów płciowych. Guzy zazwyczaj składają się z nieuporządkowanego zespołu mio-cytów otoczonego znaczną ilością macierzy zewnątrzkomórkowej, która składa się głównie z kolagenu. Nadaje to zmianie charakterystyczny, znacznie jaśniejszy kolor oraz bardziej sztywną strukturę w odróżnieniu od prawidłowej mięśniówki. Poza wyżej opisanym “standardowym” mięśniakiem, który jest zdecydowanie najczęściej występującą formą, istnieją również zmiany różniące się obrazem histologicznym [6]. Ze względu na lokalizację, w sposób istotny klinicznie, możemy wstępnie podzielić mięśniaki na podśluzówkowe i podsurowicze [7]. W języku angielskim funkcjonują trzy terminy, niekiedy używane zamiennie w opisywaniu mięśniaków. Pierwszy z nich, “*Uterine fibroids*” jest określeniem najbardziej szerokim. Nazwa “*Myomas*” mówi nam, że jest to łagodna zmiana nowotworowa pochodząca z mięśniówki gładkiej macicy. Natomiast “*Leiomyomas*” jest określeniem najbardziej precyzyjnym, odnoszącym się do budowy histologicznej mięśniaka. Termin “*Leiomyoma*” informuje, że mięśniak jest zmianą gładkokomórkową.

2.2 Klasyfikacja mięśniaków według FIGO

W 2011 roku, przez FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) została zaproponowana nowa klasyfikacja zmian w obrębie macicy - PALM-COEIN. Nazwa klasyfikacji jest akronimem, w którym pod literą “L” kryje się leiomyoma, czyli mięśniak. System obejmuje trzy poziomy klasyfikacji. Pierwszy, najbardziej ogólny, określa obecność mięśniaka. Drugi, określa, czy zmiana ma kontakt z endometrium, jeśli tak określany jest jako “SM” (podśluzówkowy) - grupy (0-2), a jeśli nie określany jest jako “O” (other) - grupy (3-8). Poziom trzeci jest najbardziej dokładnym odzwierciedleniem położenia mięśniaka, ponieważ kategoryzuje

go na podstawie położenia względem endometrium i perimetrium, umieszczając go w jednym z 9 typów (0-8). Typ "0" odnosi się do mięśniaka z szypułą, który jest całkowicie zlokalizowany w jamie macicy. Typ "1" to mięśniak, który jest umiejscowiony w jamie macicy, ale <50% jego wymiaru znajduje się śródściennie. Typ "2" jest również umiejscowiony w jamie macicy, ale ≥50% jego wymiaru jest zlokalizowane śródściennie. Typ "3" ma kontakt z endometrium, ale znajduje się w 100% śródściennie. Typ "4" jest typowym mięśniakiem śródściennym. Typ "5" jest umieszczony podsurowicówkowo i ≥50% jego wymiaru jest zlokalizowane śródściennie. Typ "6" również jest umiejscowiony podsurowicówkowo, ale <50% jego wymiaru znajduje się śródściennie. Typ "7" jest to mięśniak surowicówkowy uszypułowany. Typ "8" dotyczy mięśniaka w innej lokalizacji. W przypadku mięśniaków z komponentą podśluzówkową jak i podsurowicówkową (mięśniak hybrydowy), określa się stopień kontaktu z endometrium oraz z perimetrium wobec skali, a następnie zestawia się ze sobą obie cyfry, gdzie pierwsza odnosi się do stosunku wobec endometrium (np. 2-5) [7].

2.3 Objawy kliniczne

W większości przypadków mięśniaki podśluzówkowe pozostają bezobjawowe, jednak u 25-30% kobiet występują dotkliwe objawy, które mogą prowadzić do poważnych powikłań [8]. Mięśniaki podśluzówkowe prowadzą do zniekształcenia macicy, co przyczynia się do intensyfikacji krwawień miesięcznych. Duża utrata krwi podczas menstruacji prowadzi natomiast do spadku stężenia hemoglobiny i ostatecznie do rozwoju niedokrwistości [9]. Mają również istotny wpływ na płodność, ponieważ zniekształcając jamę macicy mogą pośrednio wpływać na receptywność endometrium i tym samym utrudniać implantację zarodka. Mięśniaki jako zmiany reagujące na stężenie hormonów płciowych, w tym estrogenów mogą szybko zwiększać swoje rozmiary i prowadzić do licznych powikłań ciąży, takich jak poronienie, przedwczesny poród, nieprawidłowe ułożenie płodu czy krwawienie poporodowe [10].

3. Diagnostyka i kwalifikacja do zabiegu

3.1. Badania obrazowe

3.1.1. USG przezpochwowe

Złotym standardem wstępnego rozpoznania mięśniaków macicy jest USG przezpochwowe (TV USG). Dokładność badania (90-99%), pozwala zobaczyć zmiany rzędu wielkości już 5 mm. Zmiany są zwykle regularne i owalne, z jednolitą echogenicznością. Dodatkową zaletą w kontekście mięśniaków podśluzówkowych jest to, że zwykle łatwo zobaczyć granicę między zmianą a endometrium dzięki różnicy w echogeniczności tkanek - umożliwia to klasyfikację zmiany według klasyfikacji FIGO. Wadą metody jest trudność w zróżnicowaniu mięśniaka typu "0" od polipa [11].

3.1.2. Sonohisterografia

Sonohisterografia (SIS) jest badaniem, które wykonuje się po podaniu do jamy macicy sterylnego roztworu soli fizjologicznej, w celu rozsunięcia ścian macicy, co umożliwia dokładniejszą ocenę nieprawidłowości w obrębie jamy. Jest to metoda z niemal idealną swoistością i czułością (98-99%) w diagnostyce mięśniaków podśluzówkowych, dzięki czemu jest coraz chętniej stosowana jako alternatywa dla histeroskopii [7].

3.1.3. Rola rezonansu magnetycznego

Obrazowanie za pomocą ultrasonografu jest pierwszą metodą diagnostyczną z wyboru, natomiast rezonans magnetyczny (MRI) umożliwia dokładniejsze określenie ilości, rozmieszczenia i wielkości zmian oraz dzięki nieporównywalnie lepszej rozdzielczości, obraz mięśniaków podśluzówkowych jest lepiej odgraniczony od otaczających je, zdrowych tkanek. Również obszar uzyskiwany podczas rezonansu jest większy niż ten, który można uzyskać za pomocą USG, co jest korzystne w ocenie pacjentek ze znacznym powiększeniem macicy. Natomiast wadą MRI jest większy koszt badania, słabsza dostępność aparatury w porównaniu do badania ultrasonograficznego [12].

3.2. Histeroskopia diagnostyczna

Histeroskopia jest minimalnie inwazyjnym badaniem, polegającym na wprowadzeniu przez szyjkę, do jamy macicy histeroskopu - urządzenia wyposażonego w światło i kamerę, dzięki czemu operator może w czasie rzeczywistym obserwować endometrium - jego grubość i kolor, ujścia jajowodów, kąty i kształt jamy macicy. Histeroskopia jest szczególnie przydatna w odróżnieniu mięśniaków od innych wewnątrzmacicznych patologii takich jak polipy czy adenomioza. Mięśniaki podśluzówkowe łatwo rozpoznać sieci naczyń, która wyróżnia je na tle endometrium. Struktura mięśniaków jest twarda i zbita, dodatkowo zmiana nie porusza się po dotknięciu urządzeniem. Umożliwia to rozróżnienie ich z polipami, które są raczej kruche i łatwe do oddzielenia od endometrium. Głównym celem badania jest ocena zmian w kontekście wykonywalności zabiegu, jeśli planowaną metodą usuwania mięśniaków była histeroskopia operacyjna. W warunkach ambulatoryjnych jest również możliwość pobrania wycinków do badania histopatologicznego [13].

3.3. Kryteria klasyfikacji do zabiegu histeroskopowej miomektomii mięśniaków podśluzówkowych

3.3.1. Ważne aspekty kliniczne w kwalifikacji przedoperacyjnej

Mięśniaki podśluzówkowe często wiążą się z nieprawidłowymi krwawieniami macicznymi (AUB) oraz niepłodnością. W przypadku nieprawidłowych krwawień należy oczywiście monitorować parametry krwi i ocenić skalę krwawień, żeby dobrać metodę operacyjną tak, aby niosła za sobą najmniejsze ryzyko powikłań. Warto również brać pod uwagę, czy mięśniaki mają istotny wpływ na okoliczne narządy takie jak narządy układu moczowego. Istotnym aspektem jest świadomość o planach prokreacyjnych pacjentki. Na podstawie uzyskanych powyżej informacji i wynikach badań obrazowych należy rozważać możliwość przeprowadzenia zabiegu zachowawczego [15].

3.3.2. Klasyfikacja STEP-W

Klasyfikacja STEP-W jest narzędziem, poszerzającym możliwości precyzyjnej oceny trudności zabiegu i wykraczającym poza sam parametr rozmiaru mięśniaka, niemniej jednak jest on składową potencjalnie modyfikowalną w przygotowaniu przedoperacyjnym i ma istotny wpływ na wynik oceny za pomocą powyższej skali.

Klasyfikacja obejmuje takie aspekty jak rozmiar zmiany, lokalizacja, rozszerzenie podstawy mięśniaka w odniesieniu do ściany macicy oraz ścianę, w obrębie której znajduje się mięśniak. W każdej z powyższych kategorii przyznawane są punkty, gdzie wynik STEP-W ≥ 4 , oznacza wysokie ryzyko zabiegu drogą histeroskopii i sugeruje, że inna metoda byłaby bezpieczniejsza [14]. Mimo wielu zalet STEP-W, klasyfikacja FIGO jest wciąż najbardziej powszechnym narzędziem oceny zmian.

4. Przedoperacyjne leczenie przygotowujące do zabiegu miomektomii - leczenie farmakologiczne

4.1. Cele leczenia farmakologicznego w przygotowaniu do zabiegu

Mięśniaki macicy są zmianami reagującymi na zmiany stężenia hormonów. Cechę tę wykorzystano w postępowaniu klinicznym. Badania wykazują, że zastosowanie preparatów zawierających analogi gonadoliberyny (GnRH) oraz selektywne modulatory receptora progesteronowego (SPRM) przede wszystkim redukuje objawy pochodzące z obszaru miednicy, ale także wpływają pozytywnie na przebieg zabiegu przez redukcję ryzyka powikłań śród- i pooperacyjnych, a nawet pozwalają na obranie mniej inwazyjnej metody przeprowadzenia operacji niż ta pierwotnie zaplanowana [16,17].

4.2. Zastosowanie analogów GnRH

Wykazano, że środki zawierające analogi GnRH istotnie wpływały na przebieg miomektomii. Ich stosowanie powodowało zmniejszenie objętości macicy, w tym objętości samych mięśniaków, dzięki czemu operacje trwały krócej i były mniej skomplikowane do przeprowadzenia. Ponadto w przypadkach związanych z krwawieniami wewnątrzmacicznymi, których przyczyną była obecność mięśniaków, stosowanie powyższego preparatu spowodowało istotny wzrost stężenia hemoglobiny w okresie przedoperacyjnym u kobiet cierpiących na anemię spowodowaną krwawieniami, co również miało korzystny wpływ na przebieg zabiegu i okresu rekonwalescencji [18].

4.3. Zastosowanie selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SPRM)

Głównym mechanizmem działania tych leków jest kompetytywne blokowanie receptorów progesteronowych w sposób specyficzny tkankowo. SPRM modulują

różne szlaki wpływające na wiele procesów zachodzących w komórce, szczególnie tych związanych z metabolizmem i ekspresją genów. W badaniach *in vivo* zauważono, że podawanie mifepristonu i azoprisnilu powodowało ograniczenie proliferacji komórek mięśniaka, gromadzenia macierzy zewnątrzkomórkowej oraz nasilenie apoptozy. Natomiast w przypadku octanu uliprystalu zaobserwowano również supresję angiogenezy i mechanotransdukcji. Powyższe efekty działania preparatów powodowały zmniejszenie rozmiarów mięśniaków. W badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie tych leków znacznie poprawiło jakość życia kobiet z objawowymi mięśniakami ograniczając obfite krwawienia i redukując dolegliwości bólowe [19,20].

5. Metody miomektomii histeroskopowej

5.1. Resektoskopia monopolarna i bipolarna

Obie metody resektoskopii wykorzystują prąd elektryczny. Resektoskopia monopolarna jest metodą starszą i polega ona na przesyłaniu energii elektrycznej od elektrody aktywnej, która następnie przechodzi przez tkanki do elektrody biernej znajdującej się w urządzeniu. Ze względu na powrót prądu przez tkanki, stosowanym medium do irygacji musi być roztwór nieelektrolitowy taki jak 1,5% roztwór glicyny lub 3% roztwór mannitolu. Użycie medium elektrolitowego powodowałoby rozproszenie prądu poza pole operacyjne, czego efektem byłoby uszkodzenie okolicznych tkanek. Podawanie ów środków może nieść za sobą powikłania takie jak hiponatremia, hiperglikemia czy nawet groźny obrzęk mózgu. W przypadku resektoskopu bipolarnego elektroda aktywna i bierna znajdują się w bliskiej odległości, obie widoczne są w polu operacyjnym. Dzięki tej właściwości ograniczone jest rozpraszanie energii elektrycznej i umożliwia to stosowanie izotonicznych płynów elektrolitowych takich jak 0,9% roztwór NaCl, dzięki czemu zmniejsza ryzyko wystąpienia zaburzeń elektrolitowych [21,22].

5.2. Morcelacja wewnątrzmaciczna

Morcelacja podczas zabiegu histeroskopowego polega na wprowadzeniu do jamy macicy morcelatora - instrumentu służącego do cięcia tkanki na małe fragmenty i odsysania na bieżąco odciętych części zmiany. Brak zastosowania energii elektrycznej przy tej metodzie pozwala uniknąć powikłań związanych z uszkodzeniem termicznym okolicznych tkanek [23].

5.3. Ograniczenia metod miomektomii histeroskopowej

Miomektomia histeroskopowa z użyciem metod wykorzystujących energię elektryczną wymagają stosowania medium irygacyjnego. Rzadkim choć poważnym powikłaniem jest zespół TURP (Transurethral Resection of the Prostate), którego choć nazwa pochodzi z urologii operacyjnej, występuje również w ginekologii. Polega on na nadmiernym wchłonięciu płynów zastosowanych do irygacji do naczyń krwionośnych, powodując zaburzenia elektrolitowe takie jak hiponatremia oraz hiperwolemię, które mogą prowadzić do powstania groźnych obrzęków. Powikłanie to dotyczy głównie zabiegów przeprowadzanych z wykorzystaniem resektoskopii monopolarnej, ze względu na stosowany rodzaj medium. Podczas zabiegu trudnością może być wprowadzenie resektoskopu w przypadku gdy kanał szyjki macicy jest zbyt wąski i trudny do rozciągnięcia, ponadto zwiększa to ryzyko perforacji macicy. Perforacja macicy może również wystąpić podczas usuwania zmiany [24,25]. W przypadku morcelacji histeroskopowej największym ograniczeniem jest struktura zmiany - jeśli jest ona zbyt twarda, usunięcie zmiany będzie niemożliwe. Ponadto konstrukcja morcelatora nie pozwala na szybkie opanowanie krwawienia przy uszkodzeniu naczyń, jeśli takowe wystąpi [23].

6. Przeszyjkowa ablacja radiowa

6.1. Mechanizm działania

Metoda wykorzystuje elektrodę, która generuje fale radiowe o wysokiej częstotliwości wynoszącej zwykle 300-500 Hz i mocy w zakresie 50-150 W w zależności od urządzenia i indywidualnych potrzeb. W wyniku zadziałania energii, występuje wzrost temperatury tkanki do około 60-100°C, czego efektem jest martwica koagulacyjna mięśniaka i zniszczenie naczyń krwionośnych zaopatrujących zmianę. Następnie zachodzi resorpcja martwych tkanek przez organizm, czego efektem jest zmniejszenie objętości mięśniaka. nawet do 60-80% w przeciągu 6-12 miesięcy [26,27].

6.2. Procedura zabiegu

Zabieg przebiega bez chirurgicznego nacinania tkanek. Polega na wprowadzeniu elektrody przez szyjkę macicy do jej jamy. Razem z elektrodą wprowadzana jest sonda USG, dzięki której jest możliwa precyzyjna lokalizacja mięśniaka. Po zlokalizowaniu zmiany elektroda jest doprowadzana do wnętrza mięśniaka przez endometrium [27].

6.3. Zalety metody

Przejszyjkowa ablacja radiowa przede wszystkim, umożliwia terapię mięśniaków, które są niedostępne dla histeroskopu oraz tych, które ze względu na duży rozmiar nie kwalifikują się do zabiegu histeroskopowego - dzięki wykorzystaniu elektrody wprowadzanej w ścianę macicy. Również w porównaniu do klasycznej histeroskopii w znacznie mniejszym stopniu narusza strukturę endometrium oraz zmniejsza ryzyko krwawienia śródoperacyjnego ze względu na brak wykonywanego w przypadku histeroskopii nacięcia [28].

6.4. Wyniki badań

Liczne badania kliniczne wykazały, że metoda jest bezpieczna i ma niskie ryzyko powikłań. Również zauważono, że w porównaniu do interwencji chirurgicznych pobyt w szpitalu, okres rekonwalescencji pacjentek i czas powrotu do pracy po zabiegu był znacznie krótszy. Na przestrzeni czasu obserwowano zmianę objętości mięśniaka po wykonanym zabiegu i zauważono zmniejszenie jego wielkości nawet do 71% w przeciągu 12 miesięcy. Równocześnie obserwowano spadek nasilenia objawów towarzyszących obecności mięśniaków oraz związany z tym wzrost jakości życia [29].

7. Histeroskopowa ablacja laserowa (HLA)

7.1. Technologie wykorzystywane w histeroskopowej ablacji laserowej

Metoda wykorzystuje energię świetlną w postaci skupionej wiązki o konkretnej długości fali. Najdłużej stosowanym, przez co najlepiej przebadanym w kontekście skuteczności laserem jest laser Nd-Yag, który zapewnia głęboką penetrację i silną koagulację, dzięki czemu możliwa jest skuteczna eliminacja zmiany przy dobrej hemostazie. Coraz częściej stosowane są nowoczesne lasery diodowe, których wiązka jest lepiej absorbowana przez wodę i hemoglobinę, co zapewnia precyzję i minimalizację uszkodzenia okolicznych tkanek. Dostępna jest również technologia lasera argonowego, jednak ze względu na wysoką absorpcję wiązki przez hemoglobinę, laser działa bardziej powierzchownie, przez co mogą występować trudności w usuwaniu głębiej położonych mięśniaków [30].

7.2. Technika zabiegu

Zabieg polega na wprowadzeniu do jamy macicy histeroskopu, który zapewnia wizualizację pola operacyjnego. Następnie przez kanał roboczy histeroskopu wprowadzany jest laser emitujący wiązkę. Kontakt wiązki laserowej z tkanką powoduje przekształcenie energii świetlnej w energię cieplną, czego efektem jest waporyzacja lub koagulacja tkanki, która prowadzi do jej zniszczenia. Rezultatem zabiegu jest zmniejszenie objętości mięśniaka, ograniczenie jego unaczynienia i wynikająca z tego poprawa stanu klinicznego [31].

7.3. Zalety metody

Histeroskopowa ablacja laserowa jest zabiegiem małoinwazyjnym, o niskim odsetku powikłań śródoperacyjnych i pooperacyjnych, szczególnie w porównaniu do resektoskopii. Bezpieczeństwo i mała inwazyjność zabiegu miały również przełożenie na skrócenie czasu rekonwalescencji. Dzięki wysokiej precyzji lasera metoda umożliwia oszczędzenie zdrowego endometrium i zachowanie integralności macicy, co ma bardzo duże znaczenie w przypadku kobiet planujących ciążę.

8. Analiza porównawcza i bezpieczeństwo

8.1. Zestawienie przedstawionych metod

Rozwój metod małoinwazyjnych poszerzył możliwości w zakresie zabiegowego leczenia mięśniaków macicy. W poniższej tabeli przedstawiono porównanie klasycznej miomektomii histeroskopowej, przeszłyjkowej ablacji radiowej i histeroskopowej ablacji laserowej z uwzględnieniem najważniejszych aspektów klinicznych i krzywej uczenia.

Histeroskopowa ablacja laserowa	Przeszłyjkowa ablacja radiowa	Klasyczna miomektomia histeroskopowa	Parametr
brak konkretnych danych liczbowych w literaturze	90±39 min [32]	143±79 min [32]	Średni całkowity czas trwania zabiegu
nie, zabieg w trybie ambulatoryjnym [33]	nie, zabieg w trybie ambulatoryjnym [32]	tak, 1-2 dni [32]	Hospitalizacja

brak konkretnych danych liczbowych w literaturze	kilka dni [35]	1-2 tygodnie [34]	Czas rekonwalescencji
20-30 zabiegów [36]	5-10 zabiegów [32]	około 50 zabiegów [37]	Krzywa uczenia

Z danych przedstawionych w tabeli wynika, że w przypadku histeroskopowej ablacji laserowej dostępne jest najmniej danych obrazujących najważniejsze aspekty kliniczne spośród przedstawionych metod.

8.2. Analiza ryzyka przedstawionych metod

Miomektomia histeroskopowa jest zabiegiem obarczonym największym odsetkiem powikłań spośród przedstawionych metod, jednakże i tak jest on niski. Badanie obejmujące 338 kobiet poddanych miomektomii histeroskopowej wykazało, że odsetek powikłań wynosił 13,01% z czego największą częścią było krwawienie śródoperacyjne (4,44%) i perforacja ściany macicy (4,14%) [38]. W przypadku przeszzyjkowej ablacji radiowej w badaniu retrospektywnym obejmującym 1290 pacjentek odsetek powikłań wyniósł 5,1% z czego najczęściej występowały infekcje (3,0%) i zrosty wewnątrzmaciczne (1,9%) [39]. W literaturze brakuje natomiast dużych badań dobrze obrazujących skalę powikłań po histeroskopowej ablacji laserowej. Dane z małych serii badań klinicznych przedstawiają zabieg jako bezpieczny i nieniosący poważnych powikłań [40].

8.3. Wpływ na płodność

Literatura wskazuje, że małoinwazyjne zabiegi w terapii mięśniaków macicy mają pozytywny wpływ na płodność kobiet, które z powodów obecności mięśniaków miały trudności z zajściem w ciążę. W badaniu kohortowym obejmującym 56 pacjentek odnotowano, że po zabiegu odsetek ciąż wyniósł około 30,40% [41]. W przypadku przeszzyjkowej ablacji radiowej w retrospektywnym badaniu obejmującym 226 pacjentek, 34,5% z nich zaszło w spontaniczną ciążę, a 65,5% zaszło w ciążę z pomocą technik wspomagania rozrodu, a odsetek żywych urodzeń wyniósł 84,1% [42]. Niestety wśród literatury obejmującej histeroskopową ablację laserową wciąż brak konkretnych danych obrazujących wpływ zabiegu na płodność.

9. Podsumowanie i wnioski

Mięśniaki macicy stanowią istotny problem kliniczny i dotyczą wielu kobiet wpływając na ich jakość życia, powodując między innymi przewlekły ból w obrębie miednicy, nieprawidłowe krwawienia oraz problemy z płodnością. Rozwój technologii medycznych pozwala na stosowanie małoinwazyjnych technik zabiegowych, dzięki którym możliwe jest leczenie oszczędzające narządy rozrodcze, co jest szczególnie istotne dla kobiet w wieku prokreacyjnym. Miomektomia histeroskopowa jest obecnie najlepiej przebadaną techniką małoinwazyjnego usuwania mięśniaków macicy. Zarówno miomektomia histeroskopowa, przeszzyjkowa ablacja radiowa i histeroskopowa ablacja laserowa są bezpieczne, co obrazuje niski odsetek powikłań oraz mogą pozytywnie wpływać na płodność kobiet, która jest zaburzona ze względu na obecność mięśniaków. Jednak konieczne są duże i perspektywne badania, które pozwolą na ocenę długoterminowych wyników obejmujących wpływ zabiegów na płodność czy występowanie rzadkich powikłań, a także umożliwią analizę porównawczą dostępnych metod małoinwazyjnych, szczególnie względem dobrze przebadanej miomektomii histeroskopowej. Konieczna jest również standaryzacja procedur w celu optymalizacji procesu terapeutycznego.

Referencje

- [1] Erica E. Marsh, Ganesa Wegienka, and David R. Williams. 2024. Uterine Fibroids. *JAMA* 331, 17: 1492. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0447>
- [2] Emma Giuliani, Sawsan As-Sanie, and Erica E. Marsh. 2020. Epidemiology and management of uterine fibroids. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 149, 1: 3–9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>
- [3] Anne Zimmermann, David Bernuit, Christoph Gerlinger, Matthias Schaeffers, and Katharina Geppert. 2012. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Women's Health* 12, 1. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-12-6>
- [4] E Saridogan, L Antoun, E.V.A. Bouwsma, T.J. Clark, A Di Spiezio Sardo, J Huirne, T.S. Walker, and V Tanos. 2024. European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) Good Practice Recommendations on surgical techniques for removal of fibroids: part 1 abdominal (laparoscopic and open) myomectomy. *Facts, Views and Vision in ObGyn* 16, 3: 263–280. <https://doi.org/10.52054/fvvo.16.3.041>
- [5] Jhanice Sangdaan Paredes, Chyi-Long Lee, and Peng Teng Chua. 2024. Myomectomy: Choosing the Surgical Approach – A Systematic Review. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy* 13, 3: 146–153. https://doi.org/10.4103/gmit.gmit_152_23

- [6] Malcolm G. Munro, Svetlana N. Tchaikovsky, and Ally Murji. 2025. The epidemiology and pathogenesis of uterine fibroids. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 171, 3: 1029–1045. <https://doi.org/10.1002/ijgo.70527>
- [7] Rosa Lakabi, Sebastian Harth, Ivo Meinhold-Heerlein, Alisha V. Olsthoorn, Malcolm G. Munro, and Ally Murji. 2025. Diagnosis and classification of uterine fibroids. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 171, 2: 566–573. <https://doi.org/10.1002/ijgo.70538>
- [8] Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas: ACOG Practice Bulletin, Number 228. *Obstet Gynecol.* 2021 Jun 1;137(6):e100-e115. doi: 10.1097/AOG.0000000000004401. PMID: 34011888.
- [9] Kanchan Puri, Abimbola O. Famuyide, Patricia J. Erwin, Elizabeth A. Stewart, and Shannon K. Laughlin-Tommaso. 2014. Submucosal fibroids and the relation to heavy menstrual bleeding and anemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 210, 1: 38.e1-38.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.09.038>
- [10] Xiaoxiao Catherine Guo and James H. Segars. 2012. The Impact and Management of Fibroids for Fertility. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 39, 4: 521–533. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2012.09.005>
- [11] Sue Wilde and Sarah Scott-Barrett. 2009. Radiological appearances of uterine fibroids. *Indian Journal of Radiology and Imaging* 19, 03: 222–231. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.54887>
- [12] Erin Gomez, My-Linh T. Nguyen, Dzmitry Fursevich, Katarzyna Macura, and Ayushi Gupta. 2021. MRI-based pictorial review of the FIGO classification system for uterine fibroids. *Abdominal Radiology* 46, 5: 2146–2155. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02882-z>
- [13] Sanket Pisat and Amal Drizi. 2023. Diagnostic hysteroscopy for submucous myomas. *The Trocar* 4, 1: 80–91. <https://doi.org/10.36205/trocar1.2023008>
- [14] Ricardo Bassil Lasmar, Bernardo Portugal Lasmar, and Nash S. Moawad. 2022. HYSTEROSCOPIC MYOMECTOMY. *Medicina* 58, 11: 1627. <https://doi.org/10.3390/medicina58111627>
- [15] Lasmar RB, Xinmei Z, Indman PD, Celeste RK, Di Spiezio Sardo A. Feasibility of a new system of classification of submucous myomas: a multicenter study. *Fertil Steril.* 2011 May;95(6):2073-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.147. Epub 2011 Feb 21. PMID: 21333985.
- [16] Ally Murji, Lucy Whitaker, Tiffany L Chow, and Mara L Sobel. 2017. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010770.pub2>
- [17] Anne Lethaby, Beverley Vollenhoven, and Martin C Sowter. 2001. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000547>

- [18] Anne Lethaby, Lucian Puscasiu, and Beverley Vollenhoven. 2017. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, 11. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000547.pub2>
- [19] Md Soriful Islam, Sadia Afrin, Sara Isabel Jones, and James Segars. 2020. Selective Progesterone Receptor Modulators—Mechanisms and Therapeutic Utility. *Endocrine Reviews* 41, 5. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa012>
- [20] Ally Murji, Lucy Whitaker, Tiffany L Chow, and Mara L Sobel. 2017. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010770.pub2>
- [21] Sia, T. 2021. Electrosurgical hysteroscopy: Principles and expert techniques for optimizing the resectoscope loop. *OBG Management*. 33, 8 (Aug. 2021). <https://doi.org/10.12788/obgm.0121>.
- [22] Moawad, N.S. and Palin, H. 2022. Hysteroscopic Myomectomy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 49, 2 (June 2022), 329–353. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2022.02.012>.
- [23] Ren, F. et al. 2022. Comparison of Hysteroscopic Morcellation Versus Resectoscopy in Treatment of Patients with Endometrial Lesions: A Meta-Analysis. *Medical Science Monitor*. 28, (July 2022). <https://doi.org/10.12659/msm.936771>.
- [24] Gonzales, R. et al. 1994. Posthysteroscopic Hyponatremia. *American Journal of Kidney Diseases*. 23, 5 (May 1994), 735–738. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(12\)70286-x](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(12)70286-x).
- [25] MUNRO, M.G. and CHRISTIANSON, L.A. 2015. Complications of Hysteroscopic and Uterine Resectoscopic Surgery. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 58, 4 (Dec. 2015), 765–797. <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000146>.
- [26] Shifrin, G. et al. 2021. Transcervical fibroid ablation with the Sonata™ system for treatment of submucous and large uterine fibroids. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 155, 1 (Mar. 2021), 79–85. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13638>.
- [27] Hai, N. et al. 2017. Ultrasound-guided transcervical radiofrequency ablation for symptomatic uterine adenomyosis. *The British Journal of Radiology*. 90, 1069 (Jan. 2017), 20160119. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160119>.
- [28] Piriyeve, E. et al. 2025. Combined transcervical radiofrequency ablation and hysteroscopic myomectomy: expanding treatment to diverse fibroid types. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 312, 4 (July 2025), 1247–1252. <https://doi.org/10.1007/s00404-025-08127-y>.
- [29] Lindner, L.H., Roy, K. & Toub, D.B. Transcervical Fibroid Ablation (TFA) with the Sonata System: Updated Review of a New Paradigm for Myoma Treatment. *Curr Obstet Gynecol Rep* 11, 238–248 (2022). <https://doi.org/10.1007/s13669-022-00341-8>

- [30] Vitale, S.G. et al. 2023. Diode laser use in hysteroscopic surgery: current status and future perspectives. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*. 32, 6 (Aug. 2023), 275–284. <https://doi.org/10.1080/13645706.2023.2247483>.
- [31] Vitale, S.G. et al. 2023. Hysteroscopic laser ablation of symptomatic uterine fibroids: insights from a prospective study. *Climacteric*. 26, 5 (May 2023), 497–502. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2205581>.
- [32] Brooks, E.A. et al. 2020. <p><p>The CHOICES Study: Facility Level Comparative Cost, Resource Utilization, and Outcomes Analysis of Myomectomy Compared to Transcervical Fibroid Ablation<p><p> ClinicoEconomics and Outcomes Research. Volume 12, (June 2020), 299–306. <https://doi.org/10.2147/ceor.s253891>.
- [33] Etrusco, A., Buzzaccarini, G., Laganà, A. S., Chiantera, V., Vitale, S. G., Angioni, S., D’Alterio, M. N., Nappi, L., Sorrentino, F., Vitagliano, A., Difonzo, T., Riemma, G., Mereu, L., Favilli, A., Peitsidis, P., & D’Amato, A. (2024). Use of Diode Laser in Hysteroscopy for the Management of Intrauterine Pathology: A Systematic Review. *Diagnostics*, 14(3), 327. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030327>
- [34] Laughlin-Tommaso, S.K. et al. 2020. Short-term quality of life after myomectomy for uterine fibroids from the COMPARE-UF Fibroid Registry. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 222, 4 (Apr. 2020), 345.e1-345.e22. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.052>.
- [35] Arnreiter, C. and Oppelt, P. 2021. A Systematic Review of the Treatment of Uterine Myomas Using Transcervical Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation with the Sonata System. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 28, 8 (Aug. 2021), 1462–1469. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.04.009>.
- [36] Friedman, J.A. et al. 2018. Hysteroscopic myomectomy: a comparison of techniques and review of current evidence in the management of abnormal uterine bleeding. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 30, 4 (Aug. 2018), 243–251. <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000475>.
- [37] Loddo, A. et al. 2022. Hysteroscopic myomectomy: The guidelines of the International Society for Gynecologic Endoscopy (ISGE). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 268, (Jan. 2022), 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.11.434>.
- [38] Lima, M.P.J. de S. et al. 2020. Factors Associated with the Complications of Hysteroscopic Myomectomy. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*. 42, 08 (Aug. 2020), 476–485. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713915>.
- [39] Hai, N. et al. 2025. Major complications and surgical reintervention after ultrasound-guided transcervical radiofrequency ablation of uterine fibroids: a 10-year experience. *British Journal of Radiology*. 98, 1174 (July 2025), 1658–1663. <https://doi.org/10.1093/bjr/tqaf167>.
- [40] Vitale, S.G. et al. 2023. Hysteroscopic laser ablation of symptomatic uterine fibroids: insights from a prospective study. *Climacteric*. 26, 5 (May 2023), 497–502. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2205581>.

- [41] Biljic-Erski, I.R. et al. 2019. The impact of hysteroscopic myomectomy on fertility and pregnancy outcomes of infertile women according characteristics of submucous fibroids. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 46, 2 (Apr. 2019), 235–240. <https://doi.org/10.12891/ceog4509.2019>.
- [42] Rey, V.E. et al. 2025. Pregnancy Outcomes After Transvaginal Radiofrequency Ablation of Leiomyomas. *Obstetrics & Gynecology*. 145, 3 (Jan. 2025), 346–353. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000005826>.

INHIBITORY PARP JAKO INNOWACYJNA STRATEGIA TERAPEUTYCZNA W LECZENIU RAKA JAJNIKA - PODSTAWY MOLEKULARNE I ZNACZENIE KLINICZNE

Natalia Bogacz¹, Kinga Półgrabia², Aleksandra Borkowska³,
Kamil Janczyk⁴, Kinga Abrachamczyk⁵

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

Abstrakt: Rak jajnika jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonka jajnikowego, charakteryzującym się niekontrolowanym i nieustającym wzrostem komórek nowotworowych. Stanowi on najczęstszą przyczynę zgonów spośród nowotworów żeńskich narządów płciowych na świecie. Ponad 70% przypadków rozpoznawanych jest w stadium zaawansowanym (III-IV) według klasyfikacji FIGO, co istotnie wpływa na niekorzystne rokowanie. Dotychczasowe leczenie raka jajnika opierało się głównie na leczeniu chirurgicznym oraz nieselektywnej chemioterapii z wykorzystaniem taksonów i pochodnych platyny, co okazało się niewystarczające z powodu częstych nawrotów choroby oraz rozwoju lekooporności, prowadzących do złego rokowania. Celem niniejszej monografii jest omówienie molekularnych mechanizmów działania inhibitorów poli-ADP-rybozy polimerazy (PARP) oraz ich znaczenia klinicznego w leczeniu raka jajnika, ze szczególnym uwzględnieniem danych pochodzących z aktualnych badań klinicznych. PARP uczestniczą w naprawie jednoniciowych uszkodzeń DNA. Zahamowanie ich aktywności prowadzi do akumulacji tych uszkodzeń oraz wtórnego powstawania pęknięć dwuniciowych DNA. W komórkach z defektem naprawy dwuniciowych pęknięć, w tym z mutacjami BRCA 1/2 oraz innymi zaburzeniami homologicznej rekombinacji (HRD), mechanizm ten powoduje nasilone uszkodzenie genomu i selektywną śmierć komórek nowotworowych na drodze syntetycznej letalności. Inhibitory PARP znalazły zastosowanie w leczeniu nowotworów o podłożu genetycznym, w tym raka jajnika. U pacjentek z mutacjami BRCA 1/2

i cechami HRD ich stosowanie wiązało się z znaczącym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), potwierdzonym w badaniach klinicznych III fazy. Obecnie zarejestrowane są leki z tej grupy: olaparib, rucaparib, niraparib. Analiza dostępnych danych wskazuje, że inhibitory PARP stanowią innowacyjną i skuteczną strategię terapeutyczną oraz tworzą podstawy do dalszego rozwoju terapii spersonalizowanej w leczeniu raka jajnika.

Słowa kluczowe: inhibitory PARP, mutacje BRCA 1/2, rak jajnika

Abstract: Ovarian cancer is a malignant neoplasm originating from the ovarian epithelial cells and is characterized by uncontrolled and continuous proliferation of cancer cells. It represents the leading cause of death among malignancies of the female reproductive system worldwide. More than 70% of ovarian cancer cases are diagnosed at an advanced stage (FIGO stage III–IV), which significantly contributes to an unfavorable prognosis. Historically, the treatment of ovarian cancer has been based primarily on surgical intervention combined with non-selective chemotherapy using taxanes and platinum-based agents. However, this therapeutic approach has proven insufficient due to the high rate of disease recurrence and the development of chemoresistance, resulting in poor clinical outcomes. The aim of this monograph is to discuss the molecular mechanisms of action of poly-ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors and to evaluate their clinical relevance in the treatment of ovarian cancer, with particular emphasis on data derived from recent clinical trials. PARP enzymes play a crucial role in the repair of single-strand DNA breaks. Inhibition of PARP activity leads to the accumulation of single-strand DNA damage and the subsequent formation of double-strand breaks. In cells with impaired double-strand break repair, including those harboring BRCA1/2 mutations or other defects in homologous recombination repair (HRD), this mechanism results in increased genomic instability and extensive DNA damage, ultimately leading to selective cancer cell death through the process of synthetic lethality. PARP inhibitors have been implemented in the treatment of genetically driven malignancies, including ovarian cancer. In patients with BRCA1/2 mutations and HRD-positive tumors, the use of PARP inhibitors has been associated with a statistically significant prolongation of progression-free survival (PFS), as demonstrated in multiple phase III clinical trials. Currently, PARP inhibitors are approved for clinical use: olaparib, rucaparib, niraparib. Analysis of the available evidence indicates that PARP inhibitors represent an innovative and effective therapeutic strategy in ovarian cancer and provide a foundation for the further development of personalized oncological treatment.

Keywords: BRCA 1/2 mutations, ovarian cancer, PARP inhibitors

1. Wstęp

Rak jajnika to jeden z nowotworów ginekologicznych o najwyższej śmiertelności na świecie. Stanowi istotny problem kliniczny. Charakteryzuje się znaczną heterogennością biologiczną, przy czym dominującym podtypem jest rak surowiczy o wysokim stopniu (HGSOC), często związany z mutacjami genów BRCA1 i BRCA2. W wyniku częstych nawrotów oraz rozwoju oporności na leczenie, rokowanie u pacjentek z zaawansowaną postacią choroby pozostaje niekorzystne. Podstawą leczenia pozostaje chemioterapia oparta na związkach platyny, jednak u wielu pacjentek dochodzi do progresji choroby lub nawrotu po zakończeniu terapii. Wprowadzenie inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym umożliwiło wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czasu całkowitego przeżycia (OS), tym samym zmieniając podejście terapeutyczne. Uwzględniając indywidualne cechy guza w raku jajnika, ogromne znaczenie mają zaburzenia mechanizmów naprawy DNA, w tym niedobór rekombinacji homologicznej (HRD), co jest podstawą do kwalifikacji leczenia inhibitorami PARP. Dynamiczna ocena biomarkerów, takich jak mutacje BRCA lub analiza ctDNA, stwarza warunki do lepszego przewidywania odpowiedzi na leczenie oraz monitorowanie rozwoju oporności. Inhibitory PARP skutecznie wykorzystują defekty naprawy DNA w komórkach nowotworowych, co stanowi przełom w leczeniu określonej grupy pacjentek. Mimo sukcesów klinicznych, pojawiająca się oporność na te leki zmusza do dalszych badań nad optymalizacją terapii. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie podstaw molekularnych działania inhibitorów PARP, ocena ich klinicznego znaczenia w leczeniu raka jajnika oraz analiza mechanizmów oporności i możliwości ich pokonania w kontekście współczesnych strategii terapeutycznych. [1, 2, 3]

2. Epidemiologia i charakterystyka raka jajnika

2.1. Częstość występowania i śmiertelność

Rak jajnika jest jedną z częstszych przyczyn zgonów na nowotwory u kobiet zajmując 8. miejsce na świecie. W 2022 r. liczba zachorowań wynosiła ok. 324 tys. kobiet, natomiast liczba zgonów wyniosła 207 tys. W Polsce, w latach 2013-2022, stwierdzono średnio 3,6 tys. przypadków rocznie, co stanowiło 4% przypadków nowotworów złośliwych w kraju. Zachorowalność na raka jajnika w Polsce wynosi 18,4/100 tys. kobiet. Dla porównania w Stanach Zjednoczonych rocznie diagnozuje się 21 tys. nowych przypadków, co przekłada się na 12-13 tys. zgonów. Śmiertelność na raka jajnika wynosi ponad 50%. [4, 5]

2.2. Typy histologiczne

W krajach rozwiniętych, profile histologiczne raka jajnika zależą od komórek, z których nowotwór się wywodzi. Nowotwory nabłonkowe stanowią 90% przypadków, guzy podścieliskowe i sznurów płciowych (w tym guzy ziarniste, torbiele, teratoma) - 5-6%, a nowotwory komórek rozrodczych - 2-3%. Raki pochodzenia nabłonkowego obejmują raki surowicze jajnika wysokiego stopnia (HGSOC) - 70%; raki endometrioidalne - 10%; raki jasnokomórkowe - 10%; i rak surowiczy jajnika niskiego stopnia (LGSOC) - <5%. HGSOC cechuje wysoka agresywność i niemal zawsze obecna mutacja TP53, co odróżnia je od rzadziej występujących nowotworów niskiego stopnia i endometrioidalnych. [6]

2.3. Czynniki ryzyka

Do czynników ryzyka raka jajnika zaliczamy czynniki genetyczne, hormonalne oraz środowiskowe. Mutacje w genach BRCA1 i BRCA2, powiązane z dziedzicznymi nowotworami piersi i jajników, prowadzące do odrębnego fenotypu raka, są najsilniejszymi znanymi predyspozycjami do rozwoju tego nowotworu. Szacuje się, że ryzyko zachorowania na raka jajnika w ciągu życia wynosi około 15–45% dla nosicielek mutacji BRCA1 oraz 10–40% dla mutacji BRCA2, podczas gdy w populacji ogólnej wartość ta nie przekracza 2%. Oznacza to wielokrotny wzrost ryzyka w porównaniu z kobietami bez tych mutacji. Kolejnym czynnikiem genetycznym jest zespół Lyncha (LS) dziedziczony autosomalnie dominująco. Charakteryzuje się mutacjami genów odpowiadających za naprawę niezgodności DNA (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM). Zespół Lyncha zwiększa ryzyko zachorowania o ok. 9-12% w ciągu życia, dotyczy to raków niesurowiczych i nieśluzowych (szczególnie endometrioidalnych). Ogólnie rzecz biorąc, stanowi rzadką, ale istotną przyczynę genetyczną raka jajnika (ok. 2% przypadków potwierdzonych LS). Przebyta ciąża oraz stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych mają działanie ochronne, lecz rezultat ten jest dużo słabszy u nosicielek mutacji BRCA. Hormonalna terapia zastępcza, która jest uznawana za czynnik zwiększający ryzyko zachorowania na raka jajnika, wykazuje słabszy związek z ryzykiem raka jajnika u kobiet z mutacją BRCA. Podobnie endometrioza, zwiększa ryzyko raka jajnika, ale wpływ jest ograniczony w grupie pacjentek z mutacją BRCA. Czynniki związane ze stylem życia, do których należą m.in.: palenie tytoniu, wskaźnik masy ciała (BMI), aktywność fizyczna i stosowanie aspiryny nie wykazują związku z mutacją BRCA. [7]

2.4. Patogeneza molekularna

Rak jajnika charakteryzuje się złożoną patogenezą molekularną obejmującą mechanizmy genetyczne i epigenetyczne. Wyróżnia się dwa główne typy nowotworów, które odróżnia dynamika rozwoju, profil mutacyjny oraz stopień niestabilności genomowej. Typ 1 charakteryzuje się powolnym wzrostem i względną stabilnością genetyczną. Obejmuje m.in. raka endometrioidalnego, często rozwijającego się na podłożu zmian prekursorowych, takich jak endometrioza. Natomiast typ 2 cechuje wysoka agresywność, szybki przebieg kliniczny oraz znaczna niestabilność genomowa. Obejmuje głównie HGSOE. Typ 1 rozwija się etapowo z istniejących zmian przednowotworowych, a typ 2 powstaje *de novo* (łac.) i wykazuje bardziej złożone zaburzenia genetyczne. Patogeneza raka endometrialnego jest ściśle związana ze zmianami w genach: CTNNB1(30-50%), PIK3CA(30-50%), KRAS(25-40%), PTEN(30-45%), ARID1A(20-40%). Podane mutacje mają wpływ na szlaki sygnałowe regulujące proliferację, na różnicowanie oraz przeżycie komórek nowotworowych. Zmiany w obrębie genu TP53 występują rzadziej (ok. 20%) i są związane z nowotworami o wysokim stopniu złośliwości, co odróżnia raka endometrioidalnego od HGSOE, gdzie mutacja TP53 występuje niemal zawsze. Rozwój raka jajnika jest wynikiem współdziałania wielu mechanizmów molekularnych takich jak: zaburzenia naprawy DNA (występuje w 12% przypadków raka endometrioidalnego, często związany z hipermetylacją promotora MLH1 lub zespołem Lynch), niestabilność genomowa (DNA komórki jest niestabilne i łatwo ulega uszkodzeniom oraz mutacjom), deregulacja szlaków sygnałowych (mutacje w genach PIK3CA czy KRAS prowadzą do aktywacji szlaków proliferacyjnych, np. PI3K/AKT, co sprzyja niekontrolowanemu wzrostowi komórek), unikanie apoptozy i zmiany epigenetyczne (prowadzą do zahamowania apoptozy, co umożliwia przeżycie i dalszą proliferację komórek nowotworowych). W patogenezie raka jajnika istotny jest również deficyt rekombinacji homologicznej (HDR), który odgrywa kluczową rolę w nowotworach złośliwych. HDR wynika z nieprawidłowego funkcjonowania systemów odpowiedzialnych za naprawę dwuniciowych uszkodzeń DNA i jest ściśle związany z mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2. Obecność tych zaburzeń prowadzi do zwiększonej niestabilności genomowej, a jednocześnie wiąże się ze zwiększoną wrażliwością komórek nowotworowych na terapie celowane, w tym inhibitory PARP. Współczesna patogeneza raka jajnika uwzględnia klasyfikację molekularną (TCGA) opartą na danych genomowych. TCGA wyróżnia cztery podtypy: POLE-ultramutated, MMR-deficient, p53-abnormal, NSMP (*no specific molecular*

profile; ang.) co ma znaczenie dla prognozy i personalizacji terapii, jak również identyfikuje pacjentki wymagające intensywniejszej terapii. [8]

2.5. Znaczenie mutacji BRCA1/2

Mutacje BRCA1 i BRCA2 stanowią kluczową przyczynę dziedzicznego raka jajnika, odpowiadając za około 24% przypadków nabłonkowego raka jajnika. Geny te uczestniczą w naprawie dwuniciowych uszkodzeń DNA poprzez rekombinację homologiczną. Utrata ich funkcji predysponuje do nowotworzenia. Fizjologicznie, zapewniają stabilność genomu oraz kontrolę cyklu komórkowego. Mutacje BRCA1/2 są dziedziczone autosomalnie dominująco. Ryzyko zachorowania na raka jajnika wynosi: BRCA1 - 40%, BRCA2 - 18%. Nosicielki mutacji stanowią grupę wysokiego ryzyka, co ma znaczenie w diagnostyce i profilaktyce nowotworowej. Współczesne badania wykazują, że proces karcynogenezy u nosicielki BRCA rozpoczyna się najczęściej w nabłonku strzępek jajowodu, a nie w samym jajniku. W obrębie jajowodu powstają zmiany przednowotworowe, określane jako *serous tubal intraepithelial carcinoma* (STIC; ang.), które stanowią prekursor wysoko zróżnicowanego raka srorowiczego (HGSOc). W związku z tym komórki nabłonka jajowodu u nosicielek mutacji BRCA wykazują zwiększoną podatność na uszkodzenia DNA, szczególnie w warunkach stresu oksydacyjnego związanego z owulacją. Towarzyszą temu zmiany w ekspresji genów odpowiedzialnych za: regulację cyklu komórkowego, odpowiedź na uszkodzenia DNA, procesy zapalne i stres komórkowy. Haploinsuficjencja genu BRCA, czyli utrata jednej kopii, zaburza funkcję komórki i sprzyja nowotworzeniu. Towarzyszą temu zmiany w ekspresji genów regulujących proliferację, aktywacja szlaków sygnałowych (p53, MAPK, TGF-β) oraz modyfikacje epigenetyczne, w tym metylacja genów supresorowych, tworząc środowisko sprzyjające transformacji nowotworowej. Mutacje BRCA1/2 są istotne w praktyce klinicznej. Obecnie według wytycznych zalecane jest wykonywanie badań genetycznych u wszystkich pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika oraz przeprowadzanie tzw. badań kaskadowych w rodzinach osób z mutacją. Nosicielkom mutacji zaleca się profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów, co ma na celu zredukować ryzyko zachorowania. Oprócz BRCA1 i BRCA2 istnieją inne geny związane z naprawą DNA np. PALB2, RAD51, ATM, BRIP1, również zwiększające ryzyko raka jajnika, wskazując na konieczność rozszerzonej diagnostyki genetycznej i personalizacji terapii. [9]

3. Mechanizmy naprawy DNA

3.1. Rodzaje uszkodzeń

DNA komórkowe podlega nieustannym uszkodzeniom wynikającym zarówno z procesów endogennych, jak i działania czynników egzogennych, takich jak promieniowanie rentgenowskie, promieniowanie ultrafioletowe (UV) i substancje chemiczne, które stale zmieniają DNA.

Mutacje, ze względu na powstawanie różnorodności genetycznej i doboru naturalnego, są korzystne. Niestety niestabilność genomu będąca ich skutkiem, prowadzi do poważnych chorób nowotworowych. Przyczyną mutacji jest wadliwe działanie systemów naprawczych DNA lub przeciążenie sprawnego systemu naprawy przez intensywne stresy genotoksyczne, generowane przez procesy komórkowe takie jak transkrypcja, bądź replikacja. Każdego dnia w komórce dochodzi do 70 000 zdarzeń zniekształcających strukturę DNA, co świadczy o niezwyklej wydajności mechanizmów naprawczych. [10]

Uszkodzenia DNA można klasyfikować w zależności od ich charakteru chemicznego oraz wpływu na strukturę helisy DNA. Jedne z najczęstszych to modyfikacje zasad azotowych, takich jak oksydacja, deaminacja, czy też alkilacja prowadzące do błędów replikacyjnych. Utrata zasady azotowej generuje powstanie miejsc AP (*abasic sites*; ang.), które destabilizują strukturę dupleksu. Miejsca abasowe są również półproduktami szlaku naprawy poprzez wycinanie zasad (BER). Pęknięcia pojedynczej nici (SSB), powstające w wyniku uszkodzenia DNA wskutek oksydacji lub niepoprawnej naprawy struktury DNA, stanowią większość uszkodzeń genomu (75%). Pęknięcia SSB mogą przekształcić się w bardziej toksyczne pęknięcia dwuniciowe (DSB), bezpośrednio zagrażające integralności genomu, a nieprawidłowo naprawione prowadzą do translokacji chromosomowych i w ostateczności do karcynogenezy. Ponadto wyróżnia się addukty DNA, będące skutkiem kowalencyjnego przyłączenia związków chemicznych do zasad azotowych oraz generowanie promieniowaniem UV dimery pirymidynowe, które powodują znaczne zniekształcenie helisy DNA i zaburzają procesy replikacji oraz transkrypcji. [11, 12, 13]

Niewydolność mechanizmów naprawy DNA prowadzi do akumulacji uszkodzeń, a w konsekwencji do zaburzeń integralności genomu, co skutkuje rozwojem niestabilności genomowej charakteryzującej komórki nowotworowe. Zjawisko to obejmuje zwiększoną częstość mutacji punktowych, rearanżacji chromosomowych oraz zmian w strukturze DNA. Niestabilność genomowa sprzyja inicjacji i progresji nowotworzenia. Komórki nowotworowe odpowiadają na leczenie oparte na

indukowaniu uszkodzeń DNA oraz zjawisku syntetycznej letalności, na co mają wpływ zaburzenia w funkcjonowaniu szlaków naprawy DNA. W odpowiedzi na nieustającą presję uszkodzeń egzogennych i endogennych, ewolucja wymusiła na komórkach rozwój enzymatycznych mechanizmów naprawy DNA, kluczowych dla zachowania stabilności genomu i prawidłowego funkcjonowania komórki. [10, 11, 12]

3.2. Mechanizmy naprawcze komórki

W odpowiedzi na zróżnicowany charakter uszkodzeń DNA funkcjonuje kilka głównych szlaków naprawczych, z których każdy jest dostosowany do określonego typu uszkodzeń DNA. Naprawa przez wycinanie zasad (BER) odpowiada głównie za usuwanie jednoniciowych pęknięć DNA (SSB) oraz zmutowanych pojedynczych zasad DNA. Naprawa przez wycinanie nieprawidłowych nukleotydów (NER) eliminuje większe uszkodzenia zniekształcające helisę DNA, w tym dimery generowane promieniowaniem UV. Niepowodzenie naprawy NER prowadzi do mutacji przejściowych (np. pojawiają się zmiany cytozyny (C) na tyminę (T) w specyficznych miejscach - dwie cytozyny obok siebie) co prowadzi do nowotworów skóry. System naprawy niedopasowań (MMR) wykrywa i usuwa zasady błędnie włączone podczas replikacji DNA, takie jak nieprawidłowe pary zasad lub pętle insercyjno-delecyjne. Natomiast pęknięcia dwuniciowe DNA (DSB) są usuwane przez dwa mechanizmy: rekombinację homologiczną (HR) polegającą na wykorzystaniu matrycy homologicznej, która zapewnia wysoką wierność naprawy oraz łączeniu końców niehomologicznych (NHEJ), które umożliwiają szybkie, lecz podatne na błędy, połączenia końców DNA. Wszystkie szlaki naprawy DNA tworzą wzajemnie powiązaną sieć charakteryzującą się nadmiarowością funkcjonalną. W momencie zaburzenia jednego z mechanizmów naprawczych, komórka wykorzystuje alternatywny szlak, dzięki czemu stabilność genomu jest stale podtrzymywana. W związku z tym, deficyt precyzyjnej rekombinacji homologicznej (HR), wymusza na komórce korzystanie z mniej precyzyjnych mechanizmów naprawy, takich jak NHEJ, co sprzyja akumulacji błędów genetycznych. Opisane zjawisko stanowi podstawę koncepcja syntetycznej letalności (SL), polegającej na zależności funkcjonalnej pomiędzy dwoma genami, gdzie zaburzenie dwóch komplementarnych mechanizmów naprawczych prowadzi do selektywnej apoptozy komórki, szczególnie wykorzystywanej w kontekście terapii przeciwnowotworowych. Mechanizmy naprawcze komórki obejmujące naprawę opartą na wycinaniu (BER, NER, MMR) oraz rekombinacji (HR, NHEJ), to złożony arsenał enzymatyczny, który ze względu na stopień złożoności uszkodzeń DNA, jak również konieczność ich precyzyjnego i skoordynowanego usuwania, nieustannie

monitoruje genom, koryguje błędy w DNA i usuwa uszkodzenia. W konsekwencji zapewnia integralność informacji genetycznej, a w sytuacji wystąpienia rozległych uszkodzeń DNA, uruchamia mechanizm programowanej śmierci (apoptozę), co stanowi zabezpieczenie przed utrwaleniem mutacji.

3.2.1. Naprawa poprzez wycinanie zasad (BER)

Naprawa przez wycinanie zasad (BER) to wysoce konserwatywny szlak biochemiczny mający kluczowe znaczenie dla stabilności genomu, tym samym zdrowia człowieka. Jest podstawowym mechanizmem usuwania jednoniciowych pęknięć DNA (SSB) oraz drobnych, niezakłócających struktury helisy uszkodzeń pojedynczych zasad DNA. Obejmuje naprawę defektów w genomie spowodowanych zmianami oksydacyjnymi, deaminacją, alkilacją oraz abastycznymi uszkodzeniami pojedynczych zasad, które powstają zarówno w wyniku procesów metabolicznych, jak i działania czynników środowiskowych. Dzięki BER, uszkodzone zasady azotowe DNA, są automatycznie wykrywane, wycinane i zastępowane przez prawidłowo zbudowane nukleozasady. BER to jeden z najaktywniejszych szlaków naprawczych w komórkach ssaków, ze względu na stałe narażenie komórek na stres oksydacyjny i spontaniczną niestabilność chemiczną DNA.

Szlak biochemiczny BER inicjuje swoista N-glikozydaza DNA, która rozpoznaje i wycina uszkodzoną zasadę poprzez hydrolizę wiązania N-glikozydowego, prowadząc do powstania miejsca apurynowego/apirymidynowego (AP). W zależności od rodzaju glikozydazy powstają odmienne struktury pośrednie. Monofunkcyjne glikozylazy DNA tworzą nienaruszone miejsca abasowe, natomiast glikozydazy bifunkcyjne stwarzają możliwość dodatkowego rozszczepienia miejsca abastycznego na stronie 3' bezzasadowego cukru. Typ użytej glikozydazy ma ogromne znaczenie dla dalszych etapów procesów enzymatycznych wymaganych dla BER, gdyż bezpośrednio wpływa na strukturę chemiczną pośredniego, tworzonego podczas reakcji naprawy, produktu SSB. W większości przypadków kolejnym etapem jest działanie endonukleazy AP (APE1), która nacinając nić DNA po stronie 5' miejsca AP, tworzy produkt pośredni SSB z końcami: 3'-hydroksylowym i 5'-deoksyrybozofosforanowym (5'-dRP). Hamowana przez produkt APE1 zostaje przyłączona do rozszczepionego miejsca abasowego w celu ochrony produktu pośredniego SSB przed niepożądaną aktywnością pozostałych enzymów. Następnie polimeraza DNA β (Pol β) usuwa resztę 5'-dRP poprzez aktywną wiązkę oraz wypełnia luki prawidłowym nukleotydem. Ostatnim etapem procesu jest połączenie przerwanego nici DNA. W wariantcie krótkiego fragmentu (SP-BER), ligacja zachodzi z udziałem ligazy DNA III alfa, która

jest koordynowana i stabilizowana przez białko rusztowania XRCC1. Natomiast w wariantcie długiego fragmentu (LP-BER) dominującą rolę pełni ligada DNA I, która działa w kompleksie z antygenem jądrowym proliferującej komórki (PCNA).

BER ma dwa warianty: przebiega drogą krótkiego fragmentu (short-patch BER, SP-BER; ang.) oraz długiego fragmentu (long-patch BER, LP-BER; ang.). Dominującym wariantem naprawy w warunkach fizjologicznych jest SP-BER, gdyż w tym wariantcie wymieniany jest pojedynczy nukleotyd. Natomiast, gdy reszta 5'-dRP ulega modyfikacji (np. oksydacji) i nie ma możliwości jej usunięcia przez Pol β , aktywowany jest szlak LP-BER. Wówczas dochodzi do syntezy z przesunięciem nici i wbudowaniu kilku nukleotydów, przez co powstaje struktura 5'-kłapy, która jest usuwana przez endonukleazę FEN1 oraz aktywnego PCNA. Obie podścieżki generują przejściowe pośrednie produkty SSB, które przy braku sprawnej koordynacji enzymatycznej, mogą prowadzić do połączenia się widełek replikacyjnych oraz powstawaniu wtórnych pęknięć dwuniciowych.

Polimorfizmy, jak również zaburzenia ekspresji genów kodujących istotnych białek szlaku BER, mają ogromny wpływ na zdolność komórki do reagowania na szkodliwy stres oksydacyjny oraz czynniki rakotwórcze w otaczającym środowisku, co wiąże się z istnieniem wielu nowotworów u ludzi. Polimorfizmy i mutacje w genie APE1 mogą skutkować obniżeniem aktywności endonukleazowej i zaburzeń interakcji z XCCR1 oraz polimerazą DNA β , natomiast zależnie od nowotworu, zmiany poziomu ekspresji APE1, korelują z agresywnością guza i rokowaniem. U chorych na nabłonkowego raka jajnika, istotne znaczenie kliniczne wykazuje również subkomórkowa lokalizacja APE1, której ekspresja cytoplazmatyczna wiąże się z niekorzystnym rokowaniem i niską przeżywalnością.

Mutacje i zmniejszona ekspresja enzymu POL β , podobnie jak polimorfizmy XRCC1 oraz nadekspresja FEN1 korelują z agresywnym fenotypem, gorszym rokowaniem i skróconym przeżyciem. Dane te wskazują, że deregulacja elementów szlaku BER sprzyja niestabilności genomu, jak również wpływa na wrażliwość komórek nowotworowych, powodując zwiększone ryzyko rozwoju raka. [13, 14]

3.2.2. Rekombinacja homologiczna

Rekombinacja homologiczna (HR) stanowi jeden z podstawowych mechanizmów naprawy dwuniciowych pęknięć DNA (DSB). Ze względu na konieczność posiadania matrycy homologicznej, proces ten jest aktywny w fazie S i fazie G2 cyklu komórkowego.

Ten mechanizm naprawy (HR) jest procesem złożonym i wymaga obecności kilku białek. Kompleks MRN, złożony z MRE11, Rad50 i Nbs1, po wykryciu DSB, inicjuje naprawę pęknięć poprzez aktywację rekombinacji homologicznej. Następnie rekrutuje i aktywuje kinazę ATM, która fosforyluje różne białka, w tym kompleks MRN, co pozwala wzmocnić sygnał uszkodzenia i uruchomić dalszą odpowiedź komórki. Kompleks MRN z białkiem CtlP, zainicjował degradację nici DNA od końca 5' do końca 3', w wyniku czego powstał jednoniciowy odcinek DNA z wystającym końcem 3' (ang. 3' overhang). Proces ten został pogłębiony przez egzonukleazy, m.in. Exo1. Następnie heterodimer RPA wiąże się z powstałym ssDNA (single-stranded DNA; ang.), tym samym usuwając struktury drugorzędowe i chroniąc niestabilny DNA przed degradacją. Kolejnym kluczowym etapem jest zastąpienie RPA przez Rad51, dzięki aktywności białek BRCA1 i BRCA2. Powstaje filament nukleoproteinowy Rad51 na pojedynczej nici DNA, dzięki czemu Rad51 wyszukuje homologiczną do tego fragmentu sekwencję DNA i inicjuje inwazję nici do zdrowej cząsteczki DNA. Tym sposobem tworzy się struktura krzyżowa pod nazwą złącza Hollidaya. Koniec 3' służy jako starter do naprawy brakującego fragmentu DNA i dochodzi do rozszerzenia regionu homologii. W celu przywrócenia poprawnej struktury dwuniciowej, struktury DNA zostają rozplątane (złącza Hollidaya) przez kompleks BTR, składający się z helikazy zespołu Blooma (BLM), topoizomerazy III α oraz RMI1 i RMI2. Efektem tego etapu jest zakończenie naprawy - DNA zostaje odtworzone bez błędów, sygnał naprawy znika, a komórka wraca do normalnego cyklu. [15]

Rekombinacja homologiczna (HR) stanowi kluczowy mechanizm utrzymania stabilności genomu, poprzez precyzyjną naprawę dwuniciowych pęknięć DNA (DSB), wiązań międzyniciowych (ICL), jak i ochronę oraz wznowienie zatrzymanych widełek replikacyjnych. Wykorzystanie matrycy homologicznej minimalizuje ryzyko wystąpienia mutacji i zapewnia wysoką wierność naprawy uszkodzonego genomu w przeciwieństwie do innych, podatnych na błędy mechanizmów naprawy, takich jak NHEJ.

Zaburzenia w szlaku HR skutkują niedoborem rekombinacji homologicznej, co powoduje akumulację uszkodzeń DNA. W związku z tym, HR funkcjonuje jako istotny supresor transformacji nowotworowej. Jak wynika z powyższego, mutacje inicjujące w licznych genach zaangażowanych w proces rekombinacji homologicznej, takie jak BRCA1 i BRCA2, są charakterystyczne dla nowotworów, w szczególności w dziedzicznym raku jajnika i piersi. [16]

3.2.3. Rola enzymów PARP1 i PARP2

Rodzina 17 polimeraz poli(ADP-rybozy) (PARP) pełni wiele istotnych funkcji w procesach komórkowych, w tym regulacja transkrypcji, apoptozy i odpowiedzi na uszkodzenie DNA. Najważniejszym enzymem, odpowiadającym za 85% całkowitej aktywności PARP jest enzym jądrowy PAPR1. Jego funkcją jest wykrywanie uszkodzenia DNA - głównie pęknięć jednoniciowych (SSB) oraz potranslacyjna modyfikacja białek (poli-ADP-rybozylacja). Enzym PARP katalizuje przeniesienie jednostek ADP-rybozy z dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD⁺) na białka docelowe, tworząc tym samym łańcuchy poli-ADP-rybozy (PAR), jak i samego enzymu PARP, która działa jak sygnał alarmowy i platforma rekrutacyjna, tworząc ładunek ujemny i zmieniając strukturę białek. Powyższy proces jest nazywany PARylacją białek. Skutkiem jest przyciągnięcie innych białek naprawczych DNA, takich jak XRCC1, ligazę DNA III, polimerazę DNA β , kompleks MRN, które działają jako czynniki rusztowania integrujące kolejne etapy naprawy. Auto-PARylacja PARP prowadzi do zmniejszenia powinowactwa enzymu do DNA i jego dysocjacji z miejsca uszkodzenia, tym samym umożliwiając dostęp innym białkom naprawczym. Dlatego funkcja enzymu PARP organizuje naprawę DNA, szczególnie w szlaku naprawy przez wycięcie zasad (BER), wpływając jednocześnie mechanizmy HR i NHEJ.

Funkcja PARP1 i PARP2 są szczególnie istotna w naprawie jednoniciowych pęknięć DNA (SSB), które są bardzo częste i zazwyczaj łatwe do naprawy. Hamowanie tych enzymów prowadzi do trwałych SSB, które po napotkaniu widełek replikacyjnych przekształcają się w pęknięcia dwuniciowe DNA (DSB). W związku z tym, do ich naprawy jest potrzebny sprawny mechanizm rekombinacji homologicznej (HR).

Oprócz fizjologicznej roli w naprawie DNA, PARP1 i PARP2 stanowią cel terapeutyczny w leczeniu m.in. nowotworu jajnika, a mechanizm ich inhibitorów wykracza poza prostą blokadę aktywności enzymatycznej. Inhibitory PARP (PARPi) blokują proces auto-PARylacji, co skutkuje trwałym związaniem PARP1 z DNA i stabilizacją kompleksu PARP-DNA w miejscu uszkodzenia. W konsekwencji powstaje wiele toksycznych pęknięć dwuniciowych DNA (DSB) podczas replikacji, co prowadzi do akumulacji uszkodzeń DNA, niestabilności genomowej i śmierci komórki. Mechanizm ten ma szczególne znaczenie w komórkach z niedoborem mechanizmu rekombinacji homologicznej (HRD), gdzie brak alternatywnych szlaków naprawy potęguje efekt cytotoksyczny PARPi. [17, 18, 19]

3.2.4. Defekt rekombinacji homologicznej

Niedobór naprawy rekombinacji genetycznej (HRD) to upośledzenie aktywności naprawy pęknięć dwuniciowych DNA (DSB) z wykorzystaniem siostrzanej chromatydy jako matrycy. Przyczyną HRD są patogenne warianty genów BRCA1/2, PALB2 lub RAD51C/D, występujące zarówno w linii zarodkowej, jak i somatycznej (mutacje w obrębie guza) oraz czynniki epigenetyczne (np. metylacji BRCA1). Prowadzi to do niestabilności genomowej wykrywalnej na podstawie bliźni i sygnatur mutacji. Przyczyną zaburzeń funkcji szlaku rekombinacji homologicznej (HR) mogą być również mutacje innych genów, takich jak ATM, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, czy BRD1, uczestniczących w rozpoznawaniu uszkodzeń, przekazywaniu sygnału oraz właściwej naprawie DNA.

Fenotyp niedoboru naprawy rekombinacji homologicznej, niezależny od mutacji genów BRCA1/2 określony jest mianem “BRCAness” (ang.). Bardzo często towarzyszą mu cechy niestabilności genomowej: utrata heterozygotyczności, telomerowa nierównowaga alleliczna oraz zmiany strukturalne na dużą skalę, będące następstwem przewlekłego upośledzenia zdolności komórki do naprawy DSB.

Rak jajnika stanowi heterogenna grupę nowotworów o odmiennym podłożu molekularnym, pochodzeniu komórkowym i odpowiedziami na terapię, mających wspólną lokalizację anatomiczną. Najbardziej agresywnym, a zarazem najczęstszym (70% do 80%) podtypem raka jajnika jest rak surowiczy jajnika wysokiego stopnia (HGSOC). Występuje zazwyczaj u kobiet w średnim wieku około 50. roku życia, często wykrywany już w zaawansowanym stadium. [22, 23] Niemal u wszystkich zdiagnozowanych pacjentek z HGSOC, stwierdza się mutacje genu supresora nowotworu TP53, natomiast, około 50% przypadków tego podtypu wykazuje niedobór HR. [24] Prócz HCSOC, patogenne warianty BRCA1/2 oraz innych genów HR identyfikuje się również w podtypie endometrioidalnym, którego częstotliwość występowania wynosi 10% oraz podtypie jasnokomórkowym (5% do 10%). Łącznie zmiany genetyczne i epigenetyczne prowadzące do HRD obserwuje się u istotnego odsetka chorych, co ma bezpośrednie implikacje terapeutyczne.

Genomiczne metody wykrywania HRD opiera się na analizie mutacji genów związanych z HR oraz na pomiarze tzw. bliźni genomowej, będącej odzwierciedleniem skumulowanej niestabilności chromosomalnej.

HRD-score (GIS, HRDsum; ang.) stanowi sumę trzech parametrów: utrata heterozygotyczności (LOH), telomerowej równowagi allelicznej (TAI), dużych przejść stanów chromosomalnych (LST). Określa niestabilność genomową, zaś wysoki wynik HRD koreluje z wrażliwością na platynę i inhibitory PARP (PARPi). Jednak

blizny genomowe mają charakter statyczny i nie zawsze odzwierciedlają aktualną aktywność HRR, zwłaszcza w przypadku mutacji rewersyjnych przywracających funkcję BRCA.

My Choice CDx łączy analizę mutacji BRCA1/2 z oceną HRD-score (ang.). Charakteryzuje się wysoką czułością (około 89% dla HRD związanego z BRCA1/2), jednak może przeoczyć inne przypadki mutacji np. RAD51C. Stanowi jeden ze standardów kwalifikacji do leczenia inhibitorami PARP w raku jajnika. Foundation One CDx (F1CDx) obejmuje analizą 324 geny z wykorzystaniem ilościowego testu sekwencjonowania nowej generacji (NGS), dostarczając informacji o globalnej utracie heterozygotyczności, jak również mutacjach, amplifikacjach, czy też rearanżacjach. Test umożliwia również kwalifikację pacjenta do leczenia PARPi w raku piersi i jajnika, jednak jest mniej swoisty w wykrywaniu HRD niezależnie od BRCA, w porównaniu z wyspecjalizowanymi testami HRD. Jest w 85% swoisty względem utraty heterozygotyczności (LOH), ale ma problemy z heterozygotycznymi delecjami. Zaawansowane metody pełnego sekwencjonowania genomu (WGS) umożliwia identyfikację sześciu sygnatur mutacyjnych charakterystycznych dla HRD (w tym sygnatura 3 i delecje lub insercje zależne od mikrohomologii). HRDetect i CHORD wykorzystuje modele uczenia maszynowego do detekcji fenotypu BRCA-ness w sporadycznych nowotworach, osiągając całość przekraczającą 90%. Ograniczeniem rutynowego stosowania HRDetect jest wysoki koszt wykonania i złożoność bioinformatyczna. [25]

Komórki z HRD tracą zdolność do precyzyjnej naprawy DSB, czego skutkiem jest aktywacja alternatywnych szlaków naprawy - głównie NHEJ. Mechanizm NHEJ polega na wiązaniu końców dwuniciowego DNA oraz rekrutacji DNA-PKcs do inicjacji, przez wcześniej powstały kompleks Ku70-Ku80. Kolejne etapy modyfikują końce uszkodzonego DNA, w celu stworzenia ich kompatybilności do ligacji. W ostatnim etapie następuje ligacja i przywrócenie integralności genomu, dzięki rekrutacji ligazy DNA IV z XCCR 4 i XLF (czynnikiem podobnym do XCCR4). Aktywacja alternatywnych szlaków naprawy takich jak NHEJ, prowadzi do narastającej niestabilności genomowej oraz akumulacji rearanżacji chromosomalnych ze względu na częstą utratę informacji genetycznej w miejscu pęknięcia nici DNA. Jednocześnie wzrasta zależność komórki nowotworowej od pozostałych szlaków naprawy DNA, w tym naprawy przez wycinanie zasad (BER).

PARYlacja jest procesem modyfikacji białek i samego PARP, który polega na przyłączaniu długich łańcuchów poli(ADP-rybozy) przez enzymy: PARP1 i PARP2. Inhibitory PARP hamują cały ten proces, prowadząc do akumulacji jednoniciowych pęknięć DNA oraz do tzw. "uwięzienia" kompleksów PARP-DNA,

co skutkuje powstanie wtórnych DSB w trakcie replikacji i silnego efektu cytotoksycznego. W komórkach z zachowaną funkcją HR uszkodzenia DSB naprawiane są poprzez mechanizm homologicznej rekombinacji (HRR). W warunkach HRD, komórki są zmuszone do korzystania z NHEJ, prowadząc do akumulacji uszkodzeń genomowych, niestabilności genetycznej i śmierci komórki. Ta biologiczna podatność stanowi podstawę koncepcji syntetycznej letalności, wykorzystywanej w terapii inhibitorami PARP.

Obecnym fundamentem personalizacji leczenia raka jajnika i innych nowotworów z zaburzeniami naprawy DNA jest zrozumienie molekularnych podstaw HDR oraz identyfikacji jego biomarkerów. [20 - 26]

3.2.5. Koncepcja syntetycznej letalności

Letalność syntetyczna (SL) polega na zależności funkcjonalnej pomiędzy dwoma genami. Zaburzenie tylko jednego genu jest tolerowane, natomiast jednoczesna inaktywacja obu prowadzi do śmierci komórki. Zjawisko to wynika z istnienia redundancji funkcjonalnej i mechanizmów kompensacyjnych utrzymujących integralność kluczowych procesów komórkowych, w tym naprawy DNA. Alternatywny szlak naprawy DNA wyrównuje utratę jednego elementu, natomiast jednoczesne zniesienie obu mechanizmów przekracza zdolności adaptacyjne komórki.

Wzorcowym przykładem letalności syntetycznej jest jednoczesne występowanie niedoboru rekombinacji genetycznej (HRD) oraz inhibicji polimerazy poli(ADP-rybozy). Enzymy PARP1/2 dzięki PARylacji, umożliwiają rekrutację białek naprawczych i dysocjację kompleksu PARP-DNA po ukończeniu naprawy, skutkując usunięciu i naprawie jednoniciowych pęknięć DNA (SSB). Farmakologiczne zastosowanie inhibitorów PARP, prowadzi do zahamowania katalitycznej aktywności enzymu PARP i stabilizacji kompleksów PARP-DNA. Zatrzymując to progresję widełek replikacyjnych i nasila akumulację SSB. W replikujących się komórkach bez zachowanej sprawczości szlaku rekombinacji homologicznej (HRD) - najczęściej w następstwie mutacji genów BRCA1 lub/i BRCA2 - SSB są przekształcane we wtórne pęknięcia dwuniciowe. Ich eliminacja jest możliwa dzięki procesowi naprawy: łączenia niehomologicznych końców (NHEJ), który jest obciążony wysokim ryzykiem błędów. Skutki alternatywnej naprawy obejmują niestabilność genomu, rearanżacje chromosomalne i apoptozę komórki. Koncepcję współwystępowania HRD i inhibicji PARP w celu obciążenia i wymuszenia śmierci komórki, tłumaczy definicję syntetycznej letalności.

W terapii przeciwnowotworowej wykorzystuje się koncepcję syntetycznej letalności. Poprzez farmakologiczne zahamowanie genu, będącego syntetycznie letalnym partnerem dla mutacji obecnej selektywnie w komórkach nowotworowych, jest możliwa wybiórcza eliminacja tych komórek. Przy tym zachowują się zdrowe komórki i zmniejsza się toksyczność poza celem. U chorych ze stwierdzonym nowotworem z mutacją genów BRCA (w tym raku jajnika), wprowadzenie inhibitorów PARP okazało się wielkim przełomem klinicznym, co potwierdziło zasadność wykorzystania strategii syntetycznej letalności. Skuteczność stosowania inhibitorów PARP znalazło również zastosowanie w leczeniu innych nowotworów, takich jak rak piersi, rak prostaty czy rak trzustki.

Obecnie badania koncentrują się na rozszerzaniu zastosowania koncepcji syntetycznej letalności w terapii nowotworów, ponieważ nie wszystkie raki jajnika wykazują niedobór rekombinacji homologicznej HRD, część guzów rozwija oporność na inhibitory PARP, a nowotwory z prawidłowo funkcjonującym mechanizmem rekombinacji homologicznej (HRR) nie wykazują wystarczającej odpowiedzi na leczenie PARPi. Nowe strategie terapeutyczne zmierzają w kierunku wymuszania defektu naprawy DNA lub identyfikacji alternatywnych krytycznych zależności komórki nowotworowej. Kluczowym czynnikiem w raku surowiczym wysokiego stopnia (HG-SOC) jest mutacja genu TP53, która prowadzi do zaburzeń kontroli cyklu komórkowego, osłabienia odpowiedzi na uszkodzenia DNA i zwiększonej zależności komórek od alternatywnych punktów kontrolnych. Proponowanymi partnerami syntetycznie letalnymi dla zmutowanego p53 są kinazy punktów kontrolnych CHK1, WEE1, ATR oraz komponenty szlaku PI3K. Ich inhibicja może prowadzić do selektywnej eliminacji komórek nowotworowych z mutacją TP53. Inną, nadal badaną strategią jest farmakologiczna indukcja fenotypu HRD w guzach sprawnych w zakresie HRR. Koncepcja ta obejmuje hamowanie regulatora glikolizy i apoptozy indukowanego przez TP53 (TIGAR), co prowadzi do obniżenia ekspresji genu BRCA1 oraz osłabienia szlaku niedokrwistości Fanconiego, skutkując funkcjonalnym upośledzeniem HRR. Koncepcja syntetycznej letalności jest stabilnym fundamentem projektowania kolejnych strategii terapeutycznych w leczeniu nowotworu jajnika. [21, 27]

4. Inhibitory PARP - mechanizm działania

4.1. Mechanizm farmakologiczny

W warunkach fizjologicznych PARP1 i PARP2 to enzymy biorące udział w PARylacji przy uszkodzeniach DNA. Inhibitory PARP (PARPi) blokują enzym PARP,

zapobiegając PARylacji i wiązaniu się enzymów z miejscem uszkodzenia DNA lub hamując dysocjację enzymu PARP od DNA, co generuje groźniejsze pęknięcia dwuniciowe DNA (DSB), które w celu naprawy, wymagają sprawnego mechanizmu rekombinacji homologicznej (HR). Zjawisko syntetycznej letalności zachodzi w wyniku połączenia niedoboru w szlaku naprawy rekombinacji homologicznej (HRD) oraz blokowaniem aktywności enzymów PARP. Ze względu na niemożność naprawy kumulujących się uszkodzeń materiału genetycznego, dochodzi do śmierci komórki. Z tego też powodu enzymy PARP1 i PARP2 stanowią nową klasę leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu m.in. nowotworu jajnika. [21]

4.2. Zjawisko “PARP-trapping” (ang.)

Oprócz hamowania aktywności katalitycznej inhibitory PARP wykazują dodatkowy mechanizm działania określany jako “PARP trapping” (ang.). W warunkach fizjologicznych, w trakcie replikacji DNA mogą się pojawić uszkodzenia np. SSB, skutkiem czego PARP1 zostaje aktywowany i pozwala ponownie uruchomić zatrzymane widelki replikacyjne, przez co defekt staje się niegroźny. W obecności inhibitorów PARP, widelki replikacyjne nie mogą się wznowić, w szczególności w komórkach z defektem HR. Inhibitory PARP wiążą się w miejscu wiązania NAD⁺, przez co blokują auto-PARylację. Powstałe stabilne kompleksy PARP–DNA prowadzą do tzw. “pułapki PARP” i blokują widelki replikacyjne. W rezultacie, replikacja DNA jest niemożliwa do przeprowadzenia i prowadzi do śmierci komórki nowotworowej. [15]

4.3. Olaparib

Olaparib był pierwszym inhibitorem PARP wprowadzonym do praktyki klinicznej, dzięki czemu stworzył możliwość rozwoju terapii o sprecyzowanym kierunku molekularnym w leczeniu nowotworów z defektem naprawy DNA. Lek ten został wdrożony w szczególności w leczeniu raka jajnika, przede wszystkim u pacjentek z mutacjami genów BRCA1/2 oraz defektami mechanizmu rekombinacji homologicznej (HRD).

Mechanizm działania olaparibu polega na hamowaniu aktywności katalitycznej enzymów PARP1 i PARP2, jak również indukowaniu zjawiska “PARP trapping”.

Badania kliniczne wykazały istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji szczególnie w populacji pacjentek z mutacją BRCA oraz fenotypem HRD leczonych olaparibem. Wprowadzenie na rynek tego inhibitora PARP stanowiło

kamień milowy w onkologii klinicznej, torując drogę dla kolejnych terapii celowanych opartych na mechanizmie syntetycznej letalności. [28]

4.4. Niraparib

Niraparib to kolejny lek należący do grupy inhibitorów PARP, który znalazły zastosowanie w leczeniu raka jajnika. W porównaniu do olaparibu, niraparib charakteryzuje się szerszym zakresem działania klinicznego, jednak jego skuteczność nie tylko ogranicza się do pacjentek z mutacją BRCA, lecz obejmuje również chore bez wykrywalnych zaburzeń HR, dzięki czemu lek stał się istotnym elementem terapii w szerszej populacji pacjentek.

Niraparib działa nie tylko jako klasyczny inhibitor PARP, ale wyróżnia się znacznie silniejszym efektem “PARP trapping” na DNA. Skutkuje to trwalszą stabilizacją kompleksów PARP-DNA, co potęguje działanie cytotoksyczne wobec komórek nowotworowych.

Porównując niraparib z olaparibem, lek obejmuje dłuższy okres półtrwania i wprowadza możliwość stosowania go niezależnie od statusu BRCA. Różnice mają istotne znaczenie kliniczne, gdyż stwarzają możliwość jego wykorzystania u szerszego spektrum pacjentów. [28]

4.5. Rucaparib

Rucaparib jest inhibitorem PARP wdrożonym do leczenia raka jajnika zarówno w leczeniu podtrzymującym, jak i terapii nawrotowej. Wysoka skuteczność tego preparatu jest ściśle skorelowana z obecnością defektów w szlaku rekombinacji homologicznej (HR), obejmujących patogenne warianty genów BRCA1/2 oraz szerzej definiowany fenotyp niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD).

Jego skuteczność wiąże się z hamowaniem aktywności PARP oraz indukcją “PARP trapping”. Rucaparib, mimo podobieństwa mechanizmu działania do innych przedstawicieli tej klasy, cechuje się odrębnym profilem farmakokinetycznym. Wyróżnia go znaczna objętość dystrybucji (sugerująca wysoką penetrację tkankową) oraz odmienny metabolizm, przebiegający głównie z udziałem enzymów cytochromu P450. Kluczowe znaczenie kliniczne rucaparibu opiera się na udowodnionej skuteczności terapeutycznej w subpopulacjach pacjentów z nowotworami wykazującymi deficyt rekombinacji homologicznej. Strategia terapeutyczna, wykorzystująca zaawansowane biomarkery molekularne (mutacja genów BRCA1/2 oraz niestabilność genomu), umożliwia precyzyjną kwalifikację pacjentów, będąca kluczowym

elementem w personalizacji leczenia w zaawansowanym raku jajnika, jak również raku jajowodu lub raku otrzewnej. [28]

4.6. Różnice farmakodynamiczne

Mimo, że inhibitory PARP, takie jak olaparib, niraparib oraz rucaparib, wykazują zbliżoną zdolność do hamowania aktywności katalitycznej PARP1 i PARP2, ich farmakodynamika istotnie się różni, co przekłada się na zróżnicowany efekt zarówno biologiczny, jak i kliniczny. Jednym z kluczowych parametrów różnicujących jest zdolność do indukowania tzw. "PARP trapping", czego skutkiem jest stabilizacja kompleksów PARP-DNA w miejscu defektu DNA.

Według badań, siła "PARP trapping" nie koreluje bezpośrednio z hamowaniem aktywności enzymatycznej, lecz stanowi niezależny mechanizm determinujący cytotoksyczność. Niraparib wykazuje większy potencjał trappingu, niż olaparib i rucaparib. Podane różnice mają ogromny wpływ na działanie terapeutyczne, ponieważ stabilizacja kompleksów PARP-DNA prowadzi do blokady widełek replikacyjnych, ich zapadania się oraz powstawania pęknięć dwuniciowych DNA (DSB), które w warunkach deficytu rekombinacji homologicznej (HRD) nie mogą być efektywnie naprawione.

Leki te posiadają podobny zakres wartości IC₅₀ dla hamowania PARP1/2, jednak ze względu na odmienne zdolności do utrzymywania PARP w związaniu z DNA, różnią się cytotoksycznością. Skuteczność terapeutyczna inhibitorów PARP wynika z synergii hamowania katalitycznego oraz „trappingu” enzymu na DNA, przy czym kluczowym mechanizmem cytotoksycznym, prowadzącym do śmierci komórki nowotworowej, jest unieruchomienie kompleksu PARP-DNA.

Omawiane preparaty istotnie różnią się profilem farmakokinetycznym. Najdłuższym okresem półtrwania charakteryzuje się niraparib (około 36 godzin) co daje możliwość stosowania leku raz dziennie. Zarówno olaparib, (około 15 godzin), jak i rucaparib (około 26 godzin) wymagają podawania dwa razy dziennie, mimo różnic w półtrwaniu. Leki posiadają również odmienny potencjał interakcji lekowych, wskutek różnic w metabolizmie - olaparib jest głównie metabolizowany przez enzymy CYP3A4/5, rucaparib przez CYP2D6 wraz z udziałem innych izoenzymów, a niraparib ulega przemianom z udziałem karboksylesteraz.

W zakresie farmakokinetyki (eliminacji i dystrybucji) pomiędzy analizowanymi lekami występują istotne różnice. Rucaparib wykazuje największą objętość dystrybucji, co wskazuje na intensywną penetrację tkanek, w przeciwieństwie do olaparibu z niższą objętością dystrybucji. Odmienne profile klirensu, jak również różnice

w stopniu wiązania się z białkami osocza, dodatkowo modulują ekspozycję organizmu na lek i jego efekt biologiczny.

Odmienność farmakokinetyki i farmakodynamiki omawianych leków wskazuje na wielowymiarowość znaczenia klinicznego. Preparaty ze względu na swoją odmienność, wykazują skuteczność terapii w określonych podtypach nowotworów, szczególnie w kontekście HRD, jak również determinują profil bezpieczeństwa leku oraz ryzyko działań niepożądanych. W badaniach przedklinicznych obserwuje się zależność, że im większa zdolność danego leku do trappingu PARP, tym większa cytotoksyczność. Jednak nie zawsze ma to taki sam efekt kliniczny, gdyż w organizmie pacjenta działają dodatkowe czynniki i mechanizmy wpływające na ostateczną skuteczność leku.

Istotne różnice międzyinhibitorowe w zakresie PARP trappingu, farmakokinetyki i metabolizmu są determinującym czynnikiem w zindywidualizowanym doborze leczenia pacjentów z nowotworami z defektem naprawy DNA. [28-31]

5. Zastosowanie kliniczne inhibitorów PARP

5.1. Leczenie podtrzymujące po I linii chemioterapii

Wprowadzenie inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) istotnie zmieniło standard postępowania w leczeniu i/lub terapii podtrzymującej po chemioterapii opartej na platynie u pacjentek z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem nabłonkowym jajnika (EOC). Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP stanowi obecnie kluczowy element strategii terapeutycznej, która ma na celu wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Inhibitory PARP opracowano z myślą o leczeniu pacjentów z HRD, w szczególności tych z mutacją genów BRCA1/2, u których obserwuje się największe kliniczne korzyści. Fakt ten podkreśla znaczenie personalizacji leczenia na podstawie biomarkerów molekularnych. [32]

5.1.1. Badanie SOLO-1

Na wysokie ryzyko progresji są narażeni wszyscy pacjenci z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika (EOC). Badanie SOLO-1 było pierwszym przełomowym badaniem fazy III, które wykazało skuteczność olaparibu w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii opartej na platynie u pacjentek z nowo rozpoznanym zaawansowanym rakiem jajnika, z mutacją BRCA1/2 i reagujących na chemioterapię platynową. Do badania włączono 391 chorych w stadium choroby III-IV,

którym podawano dwa razy dziennie tabletki olaparibu w porównaniu z placebo do czasu progresji choroby, bądź do 2 lat (chorzy z utrzymującą się częściową odpowiedzią mogli kontynuować leczenie). Wyniki wskazały na zredukowanie o około 70%, w porównaniu z placebo, ryzyka progresji choroby lub zgonu, czego skutkiem jest istotna statystycznie i klinicznie poprawa PFS. W analizie długoterminowej mediana PFS wyniosła 56,0 miesięcy w grupie leczonej olaparibem, w porównaniu do 13,8 miesiąca w grupie kontrolnej. Niemal połowa pacjentek leczonych olaparibem pozostawała bez progresji choroby po 5 latach obserwacji, co świadczy o efekcie utrzymującym się nawet po zakończeniu leczenia. Najczęstsze działania niepożądane obejmują nudności, zmęczenie oraz niedokrwistość, które nie wpływały znacząco na jakość życia pacjentek.

Badanie SOLO-1 pozwoliło na ustanowienie olaparibu jako standard leczenia podtrzymującego u pacjentek z mutacją BRCA po pierwszej linii chemioterapii. [32]

5.1.2. Badanie PRIMA

PRIMA badało skuteczność monoterapii niraparibu w leczeniu podtrzymującym, u szerokiej populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, niezależnie od statusu mutacji BRCA. W badaniu wzięły udział 733 chore, które uzyskały całkowitą, bądź częściową odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartej na platynie. Podawano raz dziennie tabletki niraparibu w dawce stałej początkowej lub indywidualnej w porównaniu z placebo.

W całej populacji wykazano istotne wydłużenie PFS (13,8 miesiąca względem 8,2 miesiąca). U pacjentek z dodatnim statusem HRD zaobserwowano największą korzyść, gdzie mediana PFS wyniosła 21,9 miesiąca w porównaniu z 10,4 miesiąca w grupie placebo. Poprawę kliniczną zauważono najsilniejszy w grupach HRD-dodatnich oraz z mutacją BRCA.

Wyjątkową cechą niraparibu, odróżniającą go od innych inhibitorów PARP jest jego efekt terapeutyczny niezależnie od obecności powyższych zaburzeń molekularnych, dzięki czemu preparat poszerza populację potencjalnych beneficjentów terapii.

Niraparib okazał się być hematotoksycznym lekiem (trombocytopenia, anemia, neutropenia), dlatego w praktyce klinicznej często koniecznością było dostosowanie dawki, czego efektem było zmniejszenie nasilenia działań niepożądanych, jak również podobna skuteczność i utrzymanie terapii. [32]

5.1.3. Badanie PAOLA-1

Badanie PAOLA-1 oceniało skuteczność terapii skojarzonej olaparibu z bewacyzumabem (przeciwciało monoklonalne przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF), w leczeniu podtrzymującym po zakończeniu chemioterapii pierwszej linii z zastosowaniem platyny i taksanu w połączeniu z bewacyzumab. Do badania włączono 806 pacjentek niezależnie od obecności mutacji BRCA, z zaawansowanym EOC, którym podawano tabletki olaparibu z bewacyzumabem co trzy tygodnie w porównaniu z placebo. W całej populacji uzyskano istotne wydłużenie PFS (22,1 miesiąca względem 16,6 miesiąca placebo). Największą korzyść z leczenia odniosła podgrupa pacjentek ze statusem HRD-dodatnim, z mutacją BRCA. W tej grupie mediana wyniosła 37,2 w porównaniu z 21,7 miesiąca. Brak znaczącej korzyści u pacjentek z ujemnym statusem HRD z dodania olaparibu świadczy o konieczności selekcji chorych do leczenia na podstawie biomarkerów. Olaparib podawany w skojarzeniu z bewacyzumabem, nie nasila jego toksyczności. Działania niepożądane najczęściej obejmują zmęczenie, nudności i nadciśnienie tętnicze (głównie przez bewacyzumab). Badanie PAOLA-1 wskazuje, że połączenie olaparibu z bewacyzumabem stanowi optymalną strategię leczenia podtrzymującego u pacjentek HRD-dodatnich, zwłaszcza gdy bewacyzumab był stosowany w terapii pierwszej linii.

Wyniki badań randomizowanych fazy III (SOLO-1, PRIMA, PAOLA-1) ugruntowały pozycję inhibitorów PARP (PARPi) jako standardu w leczeniu podtrzymującym po I linii chemioterapii u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, zmiennie wydłużając czas wolny od progresji choroby (PFS) u pacjentek odpowiadających na chemioterapię opartą na platynie. Optymalizacja strategii terapeutycznej wymaga precyzyjnej kwalifikacji opartej na statusie molekularnym (obecność mutacji BRCA1/2, status HRD/HRP), analizy profilu toksyczności (zaburzenia hematologiczne) oraz cech klinicznych choroby w celu personalizacji terapii. [32]

5.2. Leczenie nawrotowego raka jajnika

Nawrotowy rak jajnika wrażliwy na platynę definiuje się jako chorobę, która odpowiadała na wcześniejszą chemioterapię opartą na platynie, a następnie uległa nawrotowi po okresie wolnym od leczenia. U pacjentek z takim typem nawrotu stosuje się inhibitory PARP (PARPi) jako element leczenia podtrzymującego, które znacznie wydłużają czas wolny od progresji choroby. Olaparib, niraparib i rucaparib wykazują największą skuteczność u pacjentek z mutacjami BRCA, jak również

u części pacjentek bez mutacji. W tej grupie stosowanie inhibitorów PARP wydłuża PFS. Ze względu na odmienną terapię nawrotowego raka jajnika względem leczenia pierwszej linii, pacjentki są już po jednej lub kilku liniach chemioterapii, a dobór leczenia zależy od statusu mutacji BRCA i HRD oraz wrażliwości na platynę. [33]

5.2.1. Badanie SOLO-2

Badanie fazy III, SOLO-2, badało olaparib jako terapię podtrzymującą w nawrotowym raku jajnika wrażliwym na platynę i mutacją BRCA1/2. Grupę pacjentek 196, które uzyskały odpowiedź na ostatni schemat chemioterapii, losowo przydzielono do stosowania olaparib dwukrotnie w trakcie doby, natomiast 99 pacjentek zakwalifikowano do grupy placebo. Porównując grupę otrzymującą olaparib z grupą placebo, mediana PFS wyniosła 19,1 miesiąca, natomiast w grupie placebo mediana sięgnęła 5,5 miesiąca. Rezultaty badań potwierdziły skuteczność olaparibu w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jajnika. W związku z tym, leki stały się podstawą do zatwierdzenia tej terapii przez FDA. [33]

5.2.2. Badanie ARIEL3

Rucaparib był badany w kontekście terapii podtrzymującej w badaniu fazy 3 ARIEL3 wśród 564. pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika wrażliwym na platynę, surowiczym o wysokim stopniu złośliwości lub endometrioidalnym, które ukończyły co najmniej dwa schematy chemioterapii opartych na platynie i zyskały odpowiedź na ostatni schemat. Pacjentki zrandomizowano do grupy otrzymującej rucaparib dwukrotnie w ciągu doby lub do grupy placebo. Randomizację stratyfikowano w oparciu o status HRD, czasu trwania ostatniego okresu wolnego od progresji choroby oraz charakter odpowiedzi na ostatnią chemioterapię opartą na platynie. Skuteczność rucaparibu w leczeniu podtrzymującym została potwierdzona znaczącym wydłużeniem PFS, szczególnie u pacjentek z fenotypem HRD (13,6 vs 5,4 miesiąca), ale w JNCCN nie zaobserwowano statystycznie istotnej poprawy, także w populacji ITT (10,8 vs 5,4 miesiąca). Wyrażna redukcja ryzyka progresji (HR odpowiednio 0,32 i 0,36) doprowadziła do zatwierdzenia leku przez FDA jako terapii podtrzymującej w nawrotach choroby, bez konieczności oznaczania statusu biomarkerów BRCA/HRD. [33]

5.2.3. Badanie NOVA

W badaniu fazy III ENGOT-OV16/NOVA oceniano skuteczność niraparibu w grupie 533. pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika wrażliwym na platynę podzielonych na kohorty z mutacją BRCA i bez mutacji BRCA. W kohorcie BRCA-negatywnej wyróżniono podgrupy HRD-pozytywne i HRD-negatywne. Pacjentki losowo przydzielono do grupy otrzymującej niraparib dwa razy dziennie lub placebo. Proces przydziału do grup badawczych był stratyfikowany względem czasu wolnego od progresji po leczeniu platyną, stopnia odpowiedzi na ostatnią linię chemioterapii oraz wcześniejszej ekspozycji na bewacyzumab w skojarzeniu z pochodnymi platyny. Niraparib wykazał znamiennej statystycznie i klinicznie przewagę nad placebo w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) we wszystkich ocenianych kohortach. Największą korzyść z terapii tym preparatem odnotowano u pacjentek z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2, u których mediana wyniosła 21,0 miesiąca w porównaniu z 5,5 miesiąca w grupie placebo. W populacji BRCA-negatywnej stosowanie niraparibu wiązało się z wydłużeniem PFS do 9,3 miesiąca w porównaniu do 3,9 miesiąca grupy placebo. Wewnątrz tej kohorty wyodrębniono podgrupę pacjentek z nowotworami wykazującymi niedobór rekombinacji homologicznej (HRD), u których mediana PFS leczonych niraparibem była znacząco wyższa i wynosiła 12,9 miesiąca w porównaniu do 3,8 miesiąca grupy placebo.

Wyniki wskazują na wysoką skuteczność niraparibu - wydłuża znacząco PFS niezależnie od statusu BRCA i HRD, dzięki czemu lek został zatwierdzony do terapii podtrzymującej przez FDA. [33]

5.3. Kryterium kwalifikacji pacjentek

Kwalifikacja pacjentek do leczenia inhibitorami PARP (PARPi) w raku jajnika opiera się głównie na charakterystyce molekularnej nowotworu, ze szczególnym uwzględnieniem obecności mutacji w genach BRCA1/2 oraz statusu niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD). Powyższe determinanty warunkują odpowiedź nowotworu na zastosowaną terapię, co bezpośrednio przekłada się na istotne klinicznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (PFS). [34]

5.3.1. Mutacje BRCA

Kluczowym biomarkerem predykcyjnym skuteczności terapii PARPi są mutacje w genach BRCA1 i BRCA2. Zarówno germinalne, jak i somatyczne patogenne warianty tych genów prowadzą do upośledzenia mechanizmu naprawy DNA przez rekombinację homologiczną. W konsekwencji komórki nowotworowe stają się szczególnie podatne na inhibitory PARP, o czym świadczy zjawisko syntetycznej letalności. Mutacje BRCA1/2 występują u znacznego odsetka kobiet - odpowiednio u 11-15% w postaci germinalnej oraz około 7% w postaci somatycznej. Największe korzyści z leczenia PARPi zyskała populacja z mutacją BRCA, gdzie zaobserwowano największe zmniejszenie ryzyka progresji choroby. [34]

5.3.2. Status HRD

Status HRD obejmuje szerszą grupę zaburzeń związanych z defektem rekombinacji homologicznej, który jest drugim kluczowym elementem klasyfikacji pacjentek. Cechy HRD wykazuje około 50% pacjentek z wysoko zróżnicowanym rakiem surowiczym jajnika (HGSOC) obejmujące zarówno przypadki związane z mutacją BRCA, jak i inne nieprawidłowości związane z zaburzeniem szlaków naprawy DNA. HRD stanowi niezależny biomarker predykcyjny odpowiedzi, co sugeruje fakt, że pacjentki z nowotworem HRD-dodatnim odnoszą istotne korzyści z leczenia PARPi. Jednak jednoczesna interpretacja wyników i bezpośrednie porównania są utrudnione ze względu na niejednorodność definicji HRD pomiędzy badaniami klinicznymi. Uzasadniając stwierdzenie, w badaniu NOVA do populacji HRD zostały zakwalifikowane pacjentki z somatyczną mutacją BRCA, jak i inne przypadki zaburzeń HRR, natomiast w badaniu ARIEL3 dodatkowo uwzględniono wysoki poziom utraty heterozygotyczności. W konsekwencji, powyższe informacje wskazują na potrzebę dalszej standaryzacji kryteriów do oceny HRD. [34]

5.3.3. Znaczenie testów molekularnych

W kontekście kwalifikacji do terapii PARPi, kluczowe znaczenia mają testy molekularne. Fundamentem personalizacji leczenia jest ocena statusu BRCA oraz HRD, co bezpośrednio przekłada się na korzyść terapeutyczną pacjentki i jej rokowanie. Ocena tych biomarkerów ma istotne znaczenie kliniczne, jednak ze względu na niejednoznaczność definicji HRD oraz brak bezpośrednich danych dotyczących całkowitego przeżycia (OS) napotyka się pewne ograniczenia, ponieważ w tym przypadku

decyzje terapeutyczne nie zawsze mogą się opierać wyłącznie na tych parametrach. Dodatkowo zauważono, że korzyści z leczenia inhibitorami PARP odnoszą też pacjentki bez mutacji BRCA (tzw. BRCA wild-type, ang.), co może wskazywać na nierozpoznany HRD. Powyższe zależności stanowią silny argument przemawiający za koniecznością rutynowego wdrożenia kompleksowej diagnostyki molekularnej w procesie kwalifikacji pacjentów do leczenia.

Optymalizacja leczenia inhibitorami PARP opiera się na precyzyjnej diagnostyce molekularnej (BRCA/HRD), która mimo pewnych ograniczeń metodologicznych, pozostaje fundamentem identyfikacji pacjentek odnoszących największą korzyść z terapii. [34]

5.4. Miejsce inhibitorów w aktualnych wytycznych (ESMO/NCCN)

Inhibitory PARP (PARPi) stanowią obecnie fundament leczenia podtrzymującego w raku jajnika, a ich wysoka skuteczność kliniczna doprowadziła do ugruntowania ich pozycji w standardach terapeutycznych, obejmujących zarówno pierwszą linię leczenia, jak i wybrane sytuacje nawrotu choroby. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESMO oraz NCCN, zastosowanie PARPi po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na pochodnych platyny jest standardem postępowania, w szczególności u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika. Wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (PFS) jest kluczowym celem tej strategii terapeutycznej. Stanowi główny punkt końcowy większości badań klinicznych oraz podstawę rekomendacji klinicznych.

Według wytycznych, kluczem w wyborze i zastosowaniu konkretnego inhibitora PARP jest indywidualna charakterystyka molekularna nowotworu oraz profil kliniczny pacjentki. Do zasadniczych kryteriów włączenia, warunkujących optymalną odpowiedź na leczenie, należy status mutacji w genach BRCA1/2 oraz obecność niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD). Z największą skutecznością PARPi wiąże się obecność, zarówno germinalnych jak i somatycznych, mutacji BRCA, które są najsilniejszym biomarkerem predykcyjnym w odpowiedzi na leczenie. W konsekwencji w tej grupie pacjentek, inhibitory PARP są preferowaną opcją terapeutyczną w leczeniu podtrzymującym pierwszej linii. Rozszerzenie wskazań restrykcyjnych o kohortę pacjentek z fenotypem HRD-dodatnim, niezależnie od statusu BRCA, odzwierciedla dążenie do maksymalizacji korzyści klinicznych poprzez holistyczne podejście do diagnostyki predykcyjnej.

W przypadku pacjentek HRD-dodatnich, lecz bez mutacji BRCA, wytyczne dopuszczają zastosowanie PARPi jako standardowej opcji leczenia podtrzymującego,

co podkreśla znaczenie HRD jako biomarkera predykcyjnego, jednak ze względu na niejednorodność definicji HRD oraz metod jego oznaczenia, interpretacja wyników badań może być nieprecyzyjna, a podjęcie decyzji klinicznej zostaje utrudnione. Wbrew temu, rekomendacje ESMO oraz NCCN wskazują na uwzględnianie statusu HRD w procesie kwalifikacji pacjentki do terapii, traktując go jako nieodłączny element personalizacji leczenia.

Kolejnym kluczowym aspektem naznaczonym w aktualnych wytycznych jest znaczenie tolerancji leczenia oraz profilu bezpieczeństwa. Poza skutecznością konkretnego PARPi, w praktyce klinicznej należy uwzględnić potencjalne działania niepożądane, w szczególności toksyczność hematologiczną, dlatego też różnice w profilach bezpieczeństwa poszczególnych preparatów mogą wpływać na decyzje terapeutyczne, co głównie dotyczy pacjentek obciążonych chorobami współistniejącymi lub o ograniczonej rezerwie szpikowej. Tym samym, indywidualna tolerancja leczenia, oprócz czynników molekularnych, stanowi jeden z filarów doboru terapii.

Standardem leczenia podtrzymującego w pierwszej linii terapii zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, które uzyskały całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny są inhibitory PARP. Olaparib stosowany w monoterapii u pacjentek z mutacją BRCA1/2, istotnie wydłużył przeżycie wolne od progresji oraz długoterminowe korzyści przeżyciowe. W większej populacji, niezależnie od statusu BRCA, zastosowanie znajduje również niraparib, który wykazuje skuteczność zarówno w grupie z niedoborem rekombinacji homologicznej, jak i w populacji pacjentek z nowotworem wykazującym sprawne mechanizmy naprawy DNA (HRR), lecz w mniejszym stopniu. Obecność statusu HRD determinuje wysoką skuteczność terapii skojarzonej olaparibem i bewacyzumabem, wskazując na to połączenie jako preferowaną strategię podtrzymującą u chorych leczonych uprzednio bewacyzumabem.

W przypadku nawrotu choroby zastosowanie inhibitorów PARP jako terapii podtrzymującej zawężono do pacjentek z obecnością mutacji BRCA1/2 nieleczonych wcześniej tą grupą leków, u których uzyskano odpowiedź na kolejną linię pochodnych platyny, gdyż w populacji bez tych mutacji nie potwierdzono istotnych korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (OS).

Monoterapia inhibitorami PARP w nawrotowej chorobie, zarówno wrazliwej, jak i odpornej na platynę, uległa w ostatnich latach istotnej rewizji. Analizy nie potwierdziły jednoznacznej korzyści w zakresie przeżycia całkowitego, co doprowadziło do ograniczenia wskazań oraz wycofania części rejestracji w późniejszych liniach leczenia.

Ewolucja standardów terapeutycznych doprowadziła do ograniczenia stosowania inhibitorów PARP w monoterapii nawrotów raka jajnika, ponieważ analizy kliniczne nie wykazały spodziewanego wpływu na wydłużenie życia pacjentek, co stało się bezpośrednią przyczyną wycofania uprawnień rejestracyjnych w zaawansowanych liniach leczenia. Obecnie monoterapia PARPi w tym kontekście ma znaczenie marginalne. Istnieje możliwość stosowania tych preparatów wyłącznie w ściśle wyselekcjonowanych grupach pacjentek, przede wszystkim z mutacją BRCA, przy uwzględnianiu wcześniejszych ekspozycji na leczenie oraz profil bezpieczeństwa.

Wytyczne jednoznacznie wskazują na konieczność personalizacji leczenia raka jajnika, dlatego też podejście powinno opierać się na integracji danych klinicznych i molekularnych, co umożliwi optymalizację skuteczności terapii i jednocześnie ograniczenie toksyczności leczenia. Personalizacja terapii dotyczy również zastosowania odpowiedniego inhibitora w określonym momencie leczenia, w zależności od odpowiedzi na chemioterapię oraz charakterystyki biologicznej nowotworu. W międzynarodowych analizach porównawczych wyszczególniono ewolucję podejścia do leczenia raka jajnika w kierunku modelu *biomarker-driven therapy* (ang.), w którym decyzje terapeutyczne są ściśle uzależnione od profilu molekularnego guza.

Współczesne wytyczne ESMO i NCCN definiują inhibitory PARP jako fundament terapii podtrzymującej pierwszej linii u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika odpowiadającym na platynę, przy czym wybór konkretnego leku - olaparibu, niraparibu lub schematu z bewacyzumabem - zależy od statusu mutacji BRCA1/2 oraz profilu HRD. W leczeniu nawrotowym raka jajnika, rola inhibitorów PARP została zawężona do populacji z obecnością mutacji genów BRCA, która nie była eksponowana wcześniej na tę grupę leków, ze względu na brak potwierdzonych korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (OS) u pacjentek bez tych zmian molekularnych. Ewolucja standardów w kierunku *biomarker-driven therapy* nakłada obowiązek ścisłej personalizacji leczenia poprzez integrację zaawansowanej diagnostyki molekularnej z indywidualną oceną profilu bezpieczeństwa i tolerancji pacjentek. [36, 39]

6. Bezpieczeństwo terapii

6.1. Najczęstsze działania niepożądane i toksyczność hematologiczna

Leki z grupy inhibitorów PARP takie jak olaparib, niraparib i rucaparib, są na ogół dobrze tolerowane, jednak ich stosowanie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o różnym nasileniu. Do najczęstszych działań niepożądanych o charakterze hematologicznym w leczeniu raka jajnika inhibitorami PARP należy

niedokrwistość, neutropenia oraz trombocytopenia. Niedokrwistość występuje u ok. 30-50% pacjentek (wszystkie stopnie nasilenia), przy czym działania o dużym nasileniu (większe bądź równe 3 stopnia wg CTCAE) obserwuje się u 10-20% chorych. Neutropenia występuje rzadziej, u ok. 15-25% pacjentek, natomiast trombocytopenia jest charakterystycznym skutkiem dla niraparibu i może występować u 30-60% chorych. Do działań niepożądanych o charakterze niehematologicznym należą głównie zaburzenia układu pokarmowego. Najczęściej zgłaszanym objawem są nudności, występujące u około 60-80% pacjentek, zazwyczaj o łagodnym nasileniu (1-2 stopień według CTCAE). Wymioty obserwuje się u 30-40% chorych, natomiast biegunka i zaparcia występują u 20-30% pacjentek. Rzadziej pojawiają się zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku oraz bóle brzucha. Bardzo często zgłaszanym objawem jest również zmęczenie, które dotyczy 50-70% pacjentek, jednak tylko u niewielkiego odsetka osiąga wysoki stopień nasilenia (stopień 3 i więcej). Przy stosowaniu niraparibu obserwuje się przejściowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALT, AST) u 30-40% pacjentek, przy czym rzadko o wysokim stopniu nasilenia - ok. 10% chorych. Zmiany te pojawiają się we wczesnych fazach leczenia, są odwracalne i rzadko prowadzą do trwałego przerwania terapii. Podsumowując, inhibitory PARP są stosunkowo bezpieczne, jest możliwość skutecznej kontroli przez co większość działań niepożądanych jest przewidywalna oraz ma charakter łagodny bądź umiarkowany. [30]

6.2. Powikłania rzadkie (AML/MDS)

Rzadkimi, lecz potencjalnie ciężkimi powikłaniami leczenia inhibitorami PARP są wtórne nowotwory układu krwiotwórczego, w szczególności zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndromes; ang.*) oraz ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia; ang.*). MDS stanowi grupę chorób klonalnych charakteryzujących się nieefektywną hematopoezą oraz dysplazją w szpiku kostnym, prowadzącą do cytopenii obwodowych. Z kolei AML jest nowotworem złośliwym cechującym się niekontrolowaną proliferacją niedojrzałych komórek blastycznych oraz zahamowaniem prawidłowej hematopoezy. Powikłania te występują rzadko, u około 0,5-2% pacjentek, jednak mają ciężki przebieg i niekorzystne rokowania. Do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju MDS/AML należą mutacje w genach BRCA1/2, wcześniejsze wielokrotne leczenie cytotoksyczne oraz długotrwała ekspozycja na inhibitory PARP. Znaczenie kliniczne omawianych powikłań jest bardzo istotne, ponieważ ich wystąpienie zmusza do natychmiastowego przerwania leczenia inhibitorami PARP oraz wdrożenia specjalistycznej terapii hematologicznej. W związku

z tym konieczne jest monitorowanie parametrów morfologii krwi u pacjentek poddawanych terapii oraz indywidualne uwzględnienie ryzyka przed rozpoczęciem leczenia. [37]

6.3. Monitorowanie pacjentek

Monitorowanie pacjentek leczonych inhibitorami PARP stanowi bardzo ważny element bezpiecznej terapii ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i powikłań. Podstawowym elementem kontroli są badania morfologii krwi, szczególnie w początkowym okresie leczenia, gdy ryzyko toksyczności jest największe. Istotnym elementem jest nadzorowanie funkcji narządowych, zwłaszcza w przypadku stosowania, który może spowodować przejściowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALT, AST). Ocena kliniczna pacjentki powinna obejmować obserwację objawów subiektywnych takich jak zmęczenie, nudności czy objawy infekcji, które mogą świadczyć o rozwijających się powikłaniach hematologicznych. Wczesne ich wykrycie umożliwia wdrożenie odpowiedniego postępowania, w tym leczenia objawowego, redukcji dawki lub czasowego przerwania terapii. [38]

6.4. Jakość życia podczas terapii

Jakość życia pacjentek (*quality of life*, QoL; ang.) stanowi ważny element oceny skuteczności terapii onkologicznej, szczególnie w kontekście leczenia podtrzymującego PARPi w raku jajnika. Wyniki badań klinicznych oraz metaanaliz wskazują, że stosowanie inhibitorów PARP nie pogarsza jakości życia pacjentek w porównaniu z placebo. Wynika to z faktu, iż większość działań niepożądanych ma charakter łagodny i może być skutecznie kontrolowana. Dodatkowo wykazano, że wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (PFS), będące głównym efektem stosowania inhibitorów PARP, ma pozytywny wpływ na jakość życia pacjentek. Opóźnienie progresji choroby wiąże się z dłuższym okresem stabilizacji klinicznej oraz ograniczeniem konieczności stosowania bardziej toksycznych metod leczenia, takich jak chemioterapia. Z drugiej strony działania niepożądane, zwłaszcza przewlekłe zmęczenie i zaburzenia hematologiczne, mogą negatywnie wpływać na codzienne funkcjonowanie pacjentek. W związku z tym, istotne jest indywidualne podejście terapeutyczne oraz uwzględnienie subiektywnych odczuć chorej. Współczesne badania coraz częściej wykorzystują wskaźniki raportowane przez pacjentów (PROs), które pozwalają na szerszą ocenę wpływu leczenia na jakość życia. Dane te wskazują, że odpowiednie

monitorowanie i zarządzanie działaniami niepożądanymi odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu dobrej jakości życia podczas terapii inhibitorami PARP. [38]

7. Oporność na inhibitory PARP

7.1. Mechanizmy molekularne oporności

Oporność na inhibitory PARP to wielopłaszczyznowy i dynamicznie ewoluujący problem systemowy, obejmujący zarówno mechanizmy pierwotne, jak i nabyte. Ma charakter wieloczynnikowy, wynikający z nakładających się zaburzeń w obrębie osi DNA, a nie z pojedynczego defektu molekularnego. W jednej komórce nowotworowej mogą jednocześnie współistnieć zmiany w szlaku HR, stabilizacja widełek replikacyjnych, zwiększony wpływ leków z komórek oraz modyfikacja PARP1. Oporność pierwotna wynika z natywnej zdolności komórek nowotworowych do naprawy DNA (sprawna rekombinacja homologiczna wbrew zaburzeń BRCA) mimo obecności defektów molekularnych (mutacji BRCA) oraz z konstytucyjnie zwiększonej aktywności transporterów usuwających lek z cytoplazmy. Natomiast oporność nabyta rozwija się w trakcie leczenia i obejmuje zmiany adaptacyjne, takie jak wtórne mutacje przywracające funkcjonalność genów BRCA1/2, modyfikacje funkcji PARP1 lub nadekspresja pomp białkowych typu ABC. Ekspozycja na inhibitory PARP stanowi presję selekcyjną prowadzącą do ewolucji klonalnej i selekcji komórek opornych.

Jednym z głównych mechanizmów oporności jest restytucja rekombinacji homologicznej, która obejmuje zarówno wtórne mutacje rewersyjne w genach BRCA1/2, przywracając prawidłową ramkę odczytu i funkcję białek, jak również zmiany w innych komponentach szlaku takich jak RAD51C, RAD51D, czy PALB2, a także poprzez deregulację procesów epigenetycznych np. demetylację promotorów BRCA1 lub RAD51C. Kluczową rolę, prowadzącą do powstania częściowo funkcjonalnych białek, jest deregulacja osi regulacyjnych, takich jak nadekspresja KLF5, czy warianty splicingowe BRCA1 ($\delta 11$, $\delta 11q\delta$). Przywrócenie HR zwiększa resekcję DNA w kontekstach z niedoborem BRCA1, sprzyjają zaburzenie kompleksu shieldin (złożonego z SHLD3, SHLD1, REV7 i SHLD2) oraz utrata białek hamujących resekcję końców DNA. Mechanizmy te skutkują uzyskaniem zdolności efektywnej naprawy dwuniciowych pęknięć DNA i zniesieniem efektu syntetycznej letalności.

Stabilizacja widełek replikacyjnych jest mechanizmem oporności niezależnym od HR. Fizjologicznie, w warunkach niedoboru BRCA1/2 dochodzi do degradacji widełek przez nukleazy, a w konsekwencji do śmierci komórki, co jest efektem

działania inhibitorów PARP. Wbrew temu, zaburzenia w szlakach regulujących aktywność nukleaz lub supresja remodelerów chromatyny ograniczają degradację DNA i stabilizują widełki. Ponadto białka takie jak FANCD2, czy RADX regulują aktywność RAD51, tym samym zapobiegają nadmiernej resekcji DNA i chronią widełki replikacyjne nawet bez HR. Skutkiem powyższych mechanizmów jest utrzymanie integralności genomu komórki nowotworowej, mimo ekspozycji na PARPi, co powoduje oporność terapeutyczną.

Klasycznym, nadal istotnym elementem oporności jest mechanizm wypływu leków z komórek nowotworowych, gdzie przykładem są transportery ABC. Długotrwała ekspozycja na PARPi indukuje ekspresję transporterów, a ich aktywność jest dodatkowo regulowana epigenetycznie. Nadekspresja transporterów ABC prowadzi do aktywnego usuwania inhibitorów PARP z komórek, przez co jednocześnie zmniejsza się ich stężenie wewnątrzkomórkowe i efekt terapeutyczny.

Kolejnym istotnym mechanizmem jest zmniejszenie zdolności PARPi do indukowania tzw. "PARP trapping". Komórka zmniejsza zdolność PARP1 do wiązania się z DNA lub jego utrzymywania w miejscu uszkodzenia. Powstania oporności obejmuje mutacje, zmiany w ekspresji oraz interakcji PARP1 z innymi białkami. UPS1 usuwa ubikwitylizację PARP1, co zmniejsza jego zdolność do wiązania chromatyny, a w efekcie do PARylacji i zwiększenia stopnia uszkodzenia DNA. Ponadto kompleksy białkowe (np. KAT6A, APEX1 z PARP1), czy też interakcje z HMGB3 modulują lokalizację i stabilność PARP1 w punkcie defektu DNA. Zaburzenia tych procesów powodują, że PARPi tracą skuteczność, gdyż nie są w stanie utrzymać kompleksu PARP1-DNA, redukując cytotoksyczny efekt preparatu i sprzyjając oporności.

Mikrośrodowisko guza (TME) jest aktywnym regulatorem odpowiedzi na leczenie. Stanowi złożony układ elementów komórkowych i bezkomórkowych. Główną cechą TME jest hipoksja, która powoduje zmniejszone ryzyko uszkodzeń DNA indukowanych przez PARPi, osłabienie szlaku NHEJ i spadek poziomu reaktywnych form tlenu, przez co komórki stają się odporne na inhibitory PARP. Mechanizm jest niezależny od HIF, dlatego różni się od klasycznych odpowiedzi na niedotlenienie. Wykazano również, że wykorzystanie hipoksji jako celu terapeutycznego, np. poprzez zastosowanie tirapazaminy, może zwiększać skuteczność PARPi bez nasilania toksyczności wobec zdrowych tkanek. Dodatkowo, PARP1 promuje angiogenezę oraz stymuluje stan zapalny, prowadzący do wzrostu cytokin prozapalnych. Stosowanie PARPi prowadzi do kumulacji uszkodzeń DNA, przez co aktywuje oś cGAS/STING i indukuje odpowiedź interferonową, zwiększając immunogenność guza. Efekt ten potęguje stosowanie terapii skojarzonych np. z inhibitorami

PD-L1. Skuteczność leczenia zależy również od stabilności genomowej, gdyż utrata białka 53BP1, nasila aktywację cGAS/STING i napływ komórek odpornościowych, co może zwiększyć wrażliwość na immunoterapię mimo oporności na PARPi. Z drugiej strony, czynniki takie jak STAT3, LY6E i IL-34 sprzyjają tworzeniu środowiska immunosupresyjnego, co ogranicza efekty terapii. Oporność zależna od TME jest wieloczynnikowa i wynika z integracji procesów związanych z hipoksją, angiogenezą, odpowiedzią immunologiczną oraz sygnalizacją związaną z defektem budowy DNA.

Oś DDR (DNA damage response; ang.) stanowi fundament opisanych mechanizmów, integrując systemy naprawy pęknięć (HR, NHEJ), regulację replikacji oraz rolę PARP1 jako czujnika uszkodzeń. To właśnie stan funkcjonalny DDR decyduje o wrażliwości na inhibitory PARP, a wszelkie adaptacyjne zmiany w tej osi są bezpośrednią przyczyną powstawania oporności na leczenie. [39, 40]

7.2. Rewersja mutacji BRCA

Rewersja mutacji BRCA1/2 odnosi się do wtórnych zmian epigenetycznych, które znoszą efekt pierwotnej mutacji patogenicznej i prowadzą do przywrócenia funkcji genu. Obejmują one m. in. wtórne insercje, delecje lub rzeczywiste mutacje powrotne ("back mutation"; ang.), które skutkują odzyskaniem prawidłowej sekwencji kodującej białko BRCA1/2 typu dzikiego. W konsekwencji dochodzi do ponownej ekspresji funkcjonalnego białka.

Przywrócenie otwartej ramki odczytu (open reading frame, OFR; ang.), umożliwiając syntezę funkcjonalnego białka BRCA1/2, prowadzi do reaktywacji szlaku rekombinacji homologicznej (HR) i odtworzenia zdolności komórki do naprawy dwuniciowych pęknięć DNA. Wtórne delecje, bądź insercje kompensują pierwotną mutację przesunięcia ramki, przy czym często zaangażowany jest mechanizm łączenia końców mikrohomologicznych (MMEJ). Możliwe są także inne zmiany, np. utrata metylacji promotora BRCA1 lub zmiany strukturalne umożliwiające ekspresję genu. Efektem jest funkcjonalna rekonstrukcja szlaku HR, który wcześniej był zaburzony.

Rewersja mutacji BRCA1/2 ma kluczowe znaczenie terapeutyczne, ponieważ prowadzi do utraty wrażliwości na inhibitory PARP (PARPi) oraz oporności na chemioterapię opartą na związkach platyny. Konsekwencją jest odzyskanie sprawnego systemu naprawy DNA - rekombinacji homologicznej, co znosi efekt syntetycznej letalności, będący podstawą działania inhibitorów PARP. Jednocześnie rewersja mutacji BRCA1/2 jest odpowiedzialna za rozwój oporności krzyżowej pomiędzy terapią platynową, a PARPi, co stanowi dodatkowe ograniczenie w kolejnych liniach leczenia. Należy jednak podkreślić, że zależność ta nie jest absolutna, gdyż w części

przypadków obserwuje się pewne rozbieżności, co odzwierciedla złożoność i heterogenność mechanizmów molekularnych leżących u podłoża progresji choroby. Identyfikacja mutacji rewersyjnych ma istotne znaczenie prognostyczne i predykcyjne, jak również może stanowić podstawę do bardziej precyzyjnej stratyfikacji pacjentów oraz optymalizacji strategii terapeutycznych.

Mutacje rewersyjne mogą być identyfikowane w różnych materiałach biologicznych. Klasycznym źródłem materiału pozostaje tkanka guza, wykorzystująca techniki sekwencjonowania nowej generacji (NGS) (biopsja tkankowa), które umożliwiają rozpoznanie konkretnych zmian strukturalnych. Analiza tkankowa jest badaniem dostarczającym szczegółowych informacji o charakterze molekularnym nowotworu, jednak jej ograniczeniem jest często jednopunktowy charakter oceny oraz brak pełnego odzwierciedlenia heterogenności guza.

Istotne znaczenie ma również analiza krążącego DNA nowotworowego (ctDNA), który jest podstawą tzw. biopsji płynnej. Metoda jest wysoce czuła, swoista i mało inwazyjna. Warto podkreślić, że ctDNA stwarza szansę na uchwycenie heterogenności wewnątrzguzowej poprzez identyfikację subpopulacji komórek nowotworowych, często niewykrywalnych w pojedynczej biopsji tkankowej. Dodatkowo, technika ta pozwala na bezinwazyjne śledzenie zmian w genomie nowotworu, w tym ocenę częstości alleli wariantów (MAF), bez konieczności powtarzania klasycznej biopsji tkankowej. Metoda ta staje się potencjalnym narzędziem własnej oceny oporności na leczenie, ponieważ mutacje rewersyjne mogą być wykrywane w ctDNA na kilka miesięcy przed wystąpieniem progresji radiologicznej lub klinicznej.

Rewersja mutacji BRCA1/2 jest modelowym przykładem nabytej oporności, indukowanej silną presją selekcyjną związkami platyny oraz inhibitorami PARP w trakcie terapii przeciwnowotworowej. Mutacje rewersyjne mogą pojawić się zarówno po ekspozycji na platynę, jak i w trakcie leczenia PARPi, odzwierciedlając adaptacyjną odpowiedź komórek nowotworowych. Często występują one w wielu subklonach guza, co świadczy o zachodzącej ewolucji klonalnej i zwiększa złożoność oporności terapeutycznej.

Dynamika kliniczna i zróżnicowany wpływ poszczególnych mutacji rewersyjnych na wrażliwość terapeutyczną podkreślają funkcjonalną heterogenność tego zjawiska. Monitorowanie zmian w częstości alleli (MAF) przy użyciu ctDNA jest skutecznym narzędziem do nieinwazyjnej oceny odpowiedzi na leczenie oraz wczesnego wykrywania nabytej oporności molekularnej. [41]

7.3. Utrata HRD

Kluczowym warunkiem skuteczność inhibitorów PARP jest deficyt rekombinacji homologicznej (HRD), będący podstawą syntetycznej letalności, ponieważ komórki nowotworowe, z upośledzoną funkcją tego szlaku, akumulują uszkodzenia DNA, w szczególności dwuniciowe pęknięcia DNA (DSB), które nie mogą być efektywnie naprawione. W takich warunkach zahamowanie aktywności PARP prowadzi do destabilizacji genomu i śmierci komórki. Tym samym obecność HRD stanowi ważny biomarker predykcyjny odpowiedzi na leczenie inhibitorami PARP w leczeniu raka jajnika, zwłaszcza w podtypie surowiczym wysokiego stopnia.

Mimo to, utrata HRD jest jednym z głównych mechanizmów wtórnej oporności na PARPi, ponieważ przywrócenie sprawczości tego szlaku umożliwia komórkom nowotworowym naprawę uszkodzeń DNA. Efektem jest zniesienie syntetycznej letalności, przez co komórki przetrwają bez względu na działanie inhibitorów PARP.

Znaczącym mechanizmem, prócz rewersji mutacji w genach BRCA1/2, jest utrata białek hamujących rekombinację homologiczną, takich jak 53BP1, które fizjologicznie promują wybór alternatywnego szlaku naprawy DNA - łączenia końców niehomologicznych (NHEJ). Utrata 53BP1, niezależnie od mutacji BRCA1, prowadzi do przesunięcia równowagi w kierunku HR, przez co zmniejsza się wrażliwość na inhibitory PARP. Do odzyskania zdolności naprawczych komórki może przyczyniać się kompensacyjna aktywacja innych genów zaangażowanych w naprawę DNA, w tym elementów szlaku HRR, takich jak RAD51 lub RAD51C.

Podstawą działania PARPi w leczeniu raka jajnika jest efekt syntetycznej letalności, która zostaje utracona w wyniku przywrócenia funkcji HR, dlatego też komórki nowotworowe stają się zdolne do skutecznej naprawy uszkodzeń DNA indukowanych zarówno przez terapię, jak i procesy replikacyjne, co prowadzi do rozwoju oporności na leczenie. Status HRD w raku jajnika ma dynamiczny charakter, ponieważ ciągle ulega zmianom w trakcie leczenia pod wpływem presji selekcyjnej. Badania wykazały [1], że chemioterapia oparta na związkach platyny może selektywnie eliminować komórki HRD-dodatnie, prowadząc do wzbogacenia populacji komórek HR-proficient (HRP) w guzie resztkowym. Z kolei w nawrocie choroby może dochodzić do ponownego pojawienia się cech HRD w wyniku ekspansji określonych subklonów. Zjawisko to odzwierciedla znaczną heterogenność wewnątrzguzową oraz ewolucję klonalną nowotworu, co ma istotne implikacje kliniczne, zwłaszcza w kontekście kwalifikacji pacjentów do terapii inhibitorami PARP.

Reasumując, zniesienie fenotypu HRD poprzez przywrócenie funkcji homologicznej rekombinacji stanowi kluczowy mechanizm nabytej oporności na inhibitory

PARP w raku jajnika. Dogłębne poznanie molekularnych uwarunkowań oraz dynamiki tego procesu jest niezbędne do optymalizacji algorytmów terapeutycznych i opracowania innowacyjnych strategii przełamujących oporność farmakologiczną. [1, 2, 42, 43]

7.4. Strategie przewyższania oporności

7.4.1. Terapie skojarzone i kierunki rozwoju

Jedną z głównych terapii przewyższania oporności na inhibitory PARP w raku jajnika jest stosowanie terapii skojarzonych. Wykorzystuje się efekty synergistyczne pomiędzy różnymi klasami leków, które prowadzą do zwiększenia uszkodzeń DNA, modulacji mikrośrodowiska guza oraz zaburzenia mechanizmów naprawczych komórek nowotworowych.

7.4.1.1. PARPi z immunoterapią

Strategia terapeutyczna połączenia inhibitorów PARP z inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (ICI) opiera się na synergii pomiędzy nasileniem uszkodzeń DNA, a aktywacją odpowiedzi immunologicznej. Immunogenności guza sprzyjają zwiększona niestabilność genomowa i wyższy ładunek neoantygenów, szczególnie znaczenie występuje w nowotworach z defektem rekombinacji homologicznej (HRD), w tym z mutacjami BRCA1/2. Liczne uszkodzenia DNA w wyniku działania inhibitorów PARP, prowadzą do aktywacji szlaku cGAS/STING oraz produkcji interferonów typu I i cytokin prozapalnych, sprzyjając rekrutacji komórek efektorowych układu odpornościowego. Dodatkowo PARPi mogą zwiększać ekspresję PD-L1, co stanowi potencjalny cel dla terapii anty-PD-1/PD-L1. Jednak w badaniach klinicznych wykazano umiarkowaną skuteczność tej kombinacji. Badanie TOPACIO/KEYNOTE-162 (niraparib + pembrolizumab), niezależnie od statusu BRCA, uzyskano wskaźnik kontroli choroby (DCR) 65% oraz odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR) 18%. Natomiast badanie MEDIOLA (olaparib + durwalumab) wykazało wyższą skuteczność w populacji z mutacją BRCA (ORR 71,9%, a w wybranych kohortach do 92,2%), podczas gdy u pacjentek bez mutacji BRCA efektywność była istotnie niższa, lecz mogła ulec poprawie po podaniu leku antyangiogennego. Potrójna terapia (chemioterapia + bewacyzumab + durwalumab, a później leczenie podtrzymujące z PARPi) analizowana w badaniu DUO-O, wydłużała PFS także u pacjentek bez mutacji BRCA. Mimo obiecujących danych z badań TOPACIO,

czy MEDIOLA, próby kliniczne ATHENA-COMBO, ANITA oraz OPAL nie wykazały istotnych korzyści z łączenia immunoterapii z PARPi, niezależnie od statusu HRD, czy ekspresji PD-L. Główne ograniczenia tej strategii obejmują niespójność wyników, immunosupresyjne mikrośrodowisko raka jajnika, zwiększone ryzyko toksyczności oraz brak wiarygodnych biomarkerów predykcyjnych. W przypadku zaawansowanej oporności, szczególnie w nowotworach opornych na platynę lub wcześniejsze leczenie PARPi, efekt zwiększenia immunogenności guza przez PARPi może być niewystarczający. W związku z tym terapia skojarzona i przewaga ICI nad monoterapią PARPi wymaga dalszych badań. [39, 40]

7.4.1.2. PARPi z DDR

W celu przezwyciężenia oporności na PARPi, obiecującą możliwością jest strategia terapeutyczna łącząca inhibitory PARP z inhibitorami kinaz odpowiedzi na uszkodzenie DNA (DDR), takimi jak ATR, CHK1 i WEE1. Mechanizm wykorzystuje koncepcję syntetycznej letalności, poprzez nasilenie uszkodzeń DNA oraz zniesienie punktów kontrolnych cyklu komórkowego, w skutek czego dochodzi do akumulacji nienaprawionych uszkodzeń i śmierci komórki.

Inhibitory ATR (np. berzosertyb, ceralaserib) hamują aktywację CHK1 i zatrzymują cykl komórkowy w fazach S i G2/M, przez co zaburzają odpowiedź komórki na stres replikacyjny. Podanie PARPi destabilizuje widełki replikacyjne, co nasila uszkodzenia DNA. Aktywność tej kombinacji preparatów według badań klinicznych jest istotna u chorych z zaburzeniami w genach DDR oraz populacjach opornych na PARPi lub platynę, z obserwowaną poprawą wskaźników choroby i PFS.

Inhibitory CHK1 (np. preksasertyb) znoszą punkt kontrolny cyklu komórkowego zależny od uszkodzeń DNA, nasilając efekt cytotoksyczny PARPi. Ich aktywność wykazano zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z PARPi, w szczególności w rakach jajnika o wysokim stopniu złośliwości, w tym opornych na platynę. Na skuteczność kliniczną terapii wpływają molekularne mechanizmy kontroli replikacji, w tym poziom stresu replikacyjnego oraz ekspresja genów związanych z replikacją DNA (np. POLA1), z kolei amplifikacja CCNE1 może zwiększać wrażliwość na tę formę terapii.

Inhibitory WEE1 (np. adavosertib) oddziałują na punkt kontrolny G2/M poprzez deregulację aktywności CDK1, prowadząc do przedwczesnego wejścia komórek w mitozę pomimo uszkodzeń DNA. Połączenie z PARPi, wykazuje zwiększoną skuteczność terapeutyczną (zwłaszcza w guzach z amplifikacją CCNA1 i mutacją TP53) w porównaniu z monoterapią, szczególnie u chorych z opornością na

wcześniejsze leczenie, w tym PARPi. Niestety ze względu na toksyczność hematologiczną, stosowanie inhibitorów WEE1 zostaje ograniczone i wymaga dokładniej kwalifikacji pacjentów.

Kombinacje PARPi z inhibitorami DDR stanowią obiecującą strategię przewijczniania oporności nowotworu poprzez jednoczesną blokadę systemów naprawy DNA oraz kluczowych punktów kontrolnych cyklu komórkowego, jednak ich zastosowanie wymaga dalszej optymalizacji, identyfikacji biomarkerów predykcyjnych oraz zarządzania toksycznością. [39, 40]

7.4.1.3. PARPi z chemioterapią

Strategia terapeutyczna połączenia inhibitorów PARP z inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (ICI) opiera się na synergii pomiędzy nasileniem uszkodzeń DNA, a aktywacją odpowiedzi immunologicznej. Immunogenności guza sprzyjają zwiększona niestabilność genomowa i wyższy ładunek neoantygenów, szczególnie znaczenie występuje w nowotworach z defektem rekombinacji homologicznej (HRD), w tym z mutacjami BRCA1/2. Liczne uszkodzenia DNA w wyniku działania inhibitorów PARP, prowadzą do aktywacji szlaku cGAS/STING oraz produkcji interferonów typu I i cytokin prozapalnych, sprzyjając rekrutacji komórek efektorowych układu odpornościowego. Dodatkowo PARPi mogą zwiększać ekspresję PD-L1, co stanowi potencjalny cel dla terapii anty-PD-1/PD-L1. Jednak w badaniach klinicznych wykazano umiarkowaną skuteczność tej kombinacji. Badanie TOPACIO/KEYNOTE-162 (niraparib + pembrolizumab), niezależnie od statusu BRCA, uzyskano wskaźnik kontroli choroby (DCR) 65% oraz odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR) 18%. Natomiast badanie MEDIOLA (olaparib + durwalumab) wykazało wyższą skuteczność w populacji z mutacją BRCA (ORR 71,9%, a w wybranych kohortach do 92,2%), podczas gdy u pacjentek bez mutacji BRCA efektywność była istotnie niższa, lecz mogła ulec poprawie po podaniu leku antyangiogennego. Potrójna terapia (chemioterapia + bewacyzumab + durwalumab, a później leczenie podtrzymujące z PARPi) analizowana w badaniu DUO-O, wydłużała PFS także u pacjentek bez mutacji BRCA. Mimo obiecujących danych z badań TOPACIO, czy MEDIOLA, próby kliniczne ATHENA-COMBO, ANITA oraz OPAL nie wykazały istotnych korzyści z łączenia immunoterapii z PARPi, niezależnie od statusu HRD, czy ekspresji PD-L. Główne ograniczenia tej strategii obejmują nieśpójność wyników, immunosupresyjne mikrośrodowisko raka jajnika, zwiększone ryzyko toksyczności oraz brak wiarygodnych biomarkerów predykcyjnych. W przypadku zaawansowanej oporności, szczególnie w nowotworach opornych na platynę

lub wcześniejsze leczenie PARPi, efekt zwiększenia immunogenności guza przez PARPi może być niewystarczający. W związku z tym terapia skojarzona i przewaga ICI nad monoterapią PARPi wymaga dalszych badań. [39, 40]

7.4.1.4. PARPi z lekami antyangiogennymi

PARPi w skojarzeniu z lekami antyangiogennymi (np. bewacyzumabem) hamują szlak VEGF/VEGFR, prowadząc do zahamowania angiogenezy i indukcji niedotlenienia w mikrośrodowisku guza. Hipoksja wtórnie ogranicza aktywność rekombinacji homologicznej, powodując zwiększenie wrażliwości komórek nowotworowych na PARPi. Dodatkowo, działania normujące naczynia guza poprawiają penetrację leków, tym samym ich efekt terapeutyczny. Badania Study 41 (NCT01081951) oraz VELIA/GOG-3005 (NCT02470585) wykazały, że dodanie inhibitorów PARP (odpowiednio oliparibu i veliparibu) do standardowej chemioterapii opartej na karboplatynie i paklitakselu, a następnie ich zastosowanie w leczeniu podtrzymującym, istotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji, szczególnie u pacjentek z mutacjami BRCA1/2, choć kosztem zwiększonej toksyczności hematologicznej. Ograniczeniem tej strategii pozostaje kumulująca się toksyczność (m.in. nadciśnienie, białkomocz, mielosupresja) oraz zmniejszona skuteczność u pacjentek wcześniej leczonych lekami antyangiogennymi. [39, 40]

7.4.1.5. Strategie sekwencyjne

PARPi rechallenge (ang.) to strategia ponownego zastosowania inhibitorów PARP po wcześniejszej ekspozycji, co stanowi potencjalną opcję terapeutyczną u wybranych pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika. Efekt terapeutyczny jest możliwy dzięki różnic farmakologicznym oraz braku oporności krzyżowej poszczególnych PARPi, jednak skuteczność tej terapii jest uzależniona od mechanizmów oporności, takich jak m.in. wzrost ekspresji transporterów wypływu np. P-gp, przez co stężenie leku wewnątrz komórki maleje. Badania zarówno prospektywne (OReO, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy), jak i retrospektywne wykazały wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w wyselekcjonowanych grupach chorych, szczególnie u pacjentek uprzednio odpowiadających na PARPi i leczenie platyną. Zastosowanie tej strategii wymaga dalszej walidacji.

Sekwencjonowanie terapii w raku jajnika pozostaje nadal wyzwaniem klinicznym. Strategie planowania leczenia, czy też ewentualne zmiany linii leczenia powinny uwzględniać wcześniejszą odpowiedź na PARPi, czas do progresji oraz mechanizmy

oporności. W leczeniu raka jajnika są możliwe różne strategie obejmujące zastosowanie PARPi, przejście na chemioterapię (w szczególności oparta na platynie u pacjentek wrażliwych), jak również wykorzystanie terapii skojarzonych z lekami ukierunkowanymi molekularnie, antyangiogennymi lub immunoterapią. Ważnym również czynnikiem jest potencjalny wpływ wcześniejszego leczenia PARPi na skuteczność kolejnych linii terapii. W związku z tym, dobór kolejnych schematów leczenia powinien mieć charakter zindywidualizowany i opierać się na czynnikach klinicznych i molekularnych. [30, 40, 46]

7.4.1.6. Personalizacja terapii

Personalizacja terapii w raku jajnika opiera się na precyzyjnej selekcji pacjentek z wykorzystaniem markerów molekularnych. Identyfikację chorych odnoszących korzyść z leczenia PARPi umożliwia dynamiczna ocena niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD). kluczowa jest również analiza krążącego DNA nowotworowego (ctDNA), który jest nieinwazyjną metodą monitorowania zmian molekularnych i przebiegu choroby. Wysokie poziomy ctDNA korelują z gorszym rokowaniem. W wyniku integracji tych parametrów z innymi biomarkerami molekularnymi, możliwe staje się precyzyjne dostosowanie terapii i optymalizacja wyników leczenia.

Personalizacja terapii w raku jajnika opiera się na precyzyjnej selekcji pacjentek z wykorzystaniem klasycznych oraz nowoczesnych biomarkerów molekularnych, które umożliwiają precyzyjną stratyfikację pacjentek i monitorowanie odpowiedzi na terapię. Podstawowym źródłem informacji molekularnych jest tkanka nowotworowa, wykorzystywana do oceny statusu HRD i mutacji BRCA1/2. Przydatny w praktyce klinicznej i rutynowo oznaczany jest marker CA-125, jednak charakteryzuje się ograniczoną czułością i opóźnioną dynamiką zmian, przez co jego wartość we wczesnej ocenie odpowiedzi na leczenie, czy też wykrywaniu nawrotu, maleje. Kluczowa jest również oznaczenie i analiza krążącego DNA nowotworowego (ctDNA), który jest nieinwazyjną metodą monitorowania zmian molekularnych i przebiegu choroby w czasie rzeczywistym. ctDNA odzwierciedla aktualne obciążenie nowotworem, koreluje z przeżyciem wolnym od progresji i przeżyciem całkowitym, a także pozwala na wcześniejsze wykrycie nowotworu w porównaniu z metodami obrazowymi i CA-125. Pomimo obiecującego potencjału klinicznego, jego rola progrontyczna wymaga dalszych badań.

Dynamiczna ocena HRD może lepiej odzwierciedlać aktualny stan funkcjonalny mechanizmów naprawy DNA, niż statyczne testy oparte na "bliznach genomowych", co również jest ważnym elementem personalizacji terapii. Aktualnie rozwijają

się nowe strategie diagnostyczne, które obejmują nowoczesne badania skupiające się na jednoczesnej analizie różnych poziomów informacji biologicznej celu uzyskania kompleksowego obrazu funkcjonowania organizmu, który łączy dane z różnych dziedzin - integrację danych multi-omicznych, aby lepiej przewidywać HRD na podstawie zmian genetycznych, poziomie transkrypcyjnym i epigenetycznym. Wykorzystanie sztucznej inteligencji (AI) i metod uczenia maszynowego (ML) ma świetlane nadzieje na przyszłość odkrywania biomarkerów, które zmaksymalizują wczesne wykrywanie raka jajnika, umożliwią zwiększenie skuteczności leczenia oraz poprawy życia pacjentów. Integracja tych podejść, obejmujących klasyczne biomarkery, ctDNA, ocena statusu HRD oraz zaawansowane narzędzia analityczne, stanowią podstawę rozwoju medycyny w kierunku raka jajnika i nie tylko. [43, 44]

7.4.1.7. Nowe kierunki

Przeciwciała sprzężone z lekiem (ADC, antibody-drug conjugates; ang.) to nowa strategia terapeutyczna, szczególnie istotna u pacjentek po nieskuteczności PARPi. ADC stanowią klasę terapeutyków celowanych, w których przeciwciało monoklonalne, wykazujące swoistość wobec antygenów nowotworowych, jest trwale połączone za pomocą chemicznego łącznika z wysoce aktywnym ładunkiem cytotoksycznym uwalnianym wewnątrzkomórkowo, dzięki czemu lek trafia selektywnie do komórek nowotworowych, co potęguje skuteczność i zmniejsza toksyczność ogólnoustrojową. W raku jajnika szczególne znaczenie wykazują ADC ukierunkowane na receptor kwasu foliowego (FR α), takie jak mirwetuksymab sorawtazyna, które wykazują istotną aktywność kliniczną zwłaszcza w populacji pacjentek z wysoką ekspresją FR α . W badaniach klinicznych zauważono poprawę odsetka odpowiedzi oraz korzyści w zakresie przeżycia w porównaniu z chemioterapią, nawet u chorych wcześniej leczonych inhibitorami PARP. Według danych ADC mogą stanowić potencjalny element strategii skojarzonych oraz istotną opcję terapeutyczną po niepowodzeniu leczenia PARPi. [39]

8. Dyskusja

Dane z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych wskazują na istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) po zastosowaniu inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika, szczególnie w populacji pacjentek z mutacją BRCA1 i BRCA2, jak również zaburzeniami HRD, na czym polega też kwalifikacja pacjentek do leczenia. Wpływ na całkowite przeżycie (OS) pozostaje mniej

jednoznaczny, niemniej jednak w wyselekcjonowanych kohortach odnotowuje się pozytywne trendy przeżywalności. Główną zaletą terapeutyczną PARPi, poza wydłużeniem PFS jest możliwość stosowania leczenia doustnego o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Jednocześnie ograniczenia obejmują rozwijającą się oporność, występowanie toksyczności hematologicznej oraz potencjalne ryzyko wtórnych nowotworów hematologicznych (np. AML). Efekt terapeutyczny zależy przede wszystkim od statusu biomarkerów predykcyjnych, co ogranicza zastosowanie tych preparatów w populacji HRD-ujemnej. Wprowadzenie biomarkerów predykcyjnych stwarza warunki do optymalizacji doboru terapii i maksymalizacji korzyści klinicznej, tym samym PARPi zyskały lepszy efekt w terapii pierwszej linii, głównie w terapii podtrzymującej, aniżeli w leczeniu nawrotu choroby. Najnowsze strategie terapeutycznie skupiają się na zwalczaniu oporności i usprawnieniu terapii skojarzonych, w tym z lekami antyangiogennymi i immunoterapią.

9. Wnioski

Podsumowując, wprowadzenie inhibitorów PARP do leczenia raka jajnika stanowiło istotny przełom terapeutyczny, szczególnie w grupie pacjentek z mutacjami BRCA1/2 oraz zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HRD). Wyniki badań klinicznych potwierdzają ich skuteczność w wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji choroby, zwłaszcza w leczeniu podtrzymującym pierwszej linii. Skuteczność terapii jest jednak uzależniona od obecności odpowiednich biomarkerów predykcyjnych, co podkreśla znaczenie profilowania molekularnego w kwalifikacji pacjentek do leczenia. Pomimo niewątpliwych korzyści klinicznych, istotnymi ograniczeniami pozostają rozwój oporności, toksyczność hematologiczna oraz brak optymalnych strategii sekwencjonowania kolejnych linii terapii. Dalszy rozwój leczenia raka jajnika będzie wymagał identyfikacji nowych biomarkerów, doskonalenia terapii skojarzonych oraz wdrażania założeń medycyny spersonalizowanej w celu poprawy długoterminowych wyników leczenia.

Referencje

- [1] Kyo S, Kanno K, Takakura M, Yamashita H, Ishikawa M, Ishibashi T, Sato S, Nakayama K. Clinical Landscape of PARP Inhibitors in Ovarian Cancer: Molecular Mechanisms and Clues to Overcome Resistance. *Cancers (Basel)*. 2022 May 19;14(10):2504. doi: 10.3390/cancers14102504. PMID: 35626108; PMCID: PMC9139943.

- [2] Apelian S, Martincuks A, Whittum M, Yasukawa M, Nguy L, Mathyk B, Andikyan V, Anderson ML, Rutherford T, Cristea M, Stewart D, Kohut A. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer: Resistance Mechanisms, Clinical Evidence, and Evolving Strategies. *Biomedicines*. 2025 May 6;13(5):1126. doi: 10.3390/biomedicines13051126. PMID: 40426953; PMCID: PMC12108591.
- [3] Wang Z, Liu Y, Yang Q. Navigating PARP Inhibitor Resistance in Ovarian Cancer: Bridging Mechanistic Insights To Clinical Translation. *Curr Treat Options Oncol*. 2025 Sep;26(9):797-819. doi: 10.1007/s11864-025-01347-z. Epub 2025 Aug 19. PMID: 40828454.
- [4] Caruso G, Weroha SJ, Cliby W. Ovarian Cancer: A Review. *JAMA*. 2025 Oct 14;334(14):1278-1291. doi: 10.1001/jama.2025.9495. PMID: 40690248. Ministerstwo Zdrowia, „Epidemiologia raka jajnika” [online],
- [5] Ministerstwo Zdrowia. (2025, 31 stycznia). Epidemiologia | Jajnik | Kompendium chorób nowotworowych. Narodowy Portal Onkologiczny. pacjent.gov.pl.
- [6] Mogos RA, Popovici R, Tanase AE, Calistru T, Popovici P, Grigore M, Carauleanu A. New approaches in ovarian cancer based on genetics and carcinogenesis hypotheses (Review). *Exp Ther Med*. 2022 Jun;23(6):423. doi: 10.3892/etm.2022.11351. Epub 2022 May 4. PMID: 35607380; PMCID: PMC9121196.
- [7] Gersekowski K, Na R, Alsop K, Delahunty R, Goode EL, Cunningham JM, Winham SJ, Pharoah PDP, Song H, Webb PM. Risk Factors for Ovarian Cancer by BRCA Status: A Collaborative Case-Only Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2024 Apr 3;33(4):586-592. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-23-0984. PMID: 38300121; PMCID: PMC11268497.
- [8] Yoshida H, Kato MK. Molecular Pathology of Ovarian Endometrioid Carcinoma: A Review. *Oncol Res*. 2025 Nov 27;33(12):3701-3730. doi: 10.32604/or.2025.068432. PMID: 41425725; PMCID: PMC12712677.
- [9] Samuel D, Diaz-Barbe A, Pinto A, Schlumbrecht M, George S. Hereditary Ovarian Carcinoma: Cancer Pathogenesis Looking beyond BRCA1 and BRCA2. *Cells*. 2022 Feb 4;11(3):539. doi: 10.3390/cells11030539. PMID: 35159349; PMCID: PMC8834207.
- [10] Tubbs A, Nussenzweig A. Endogenous DNA Damage as a Source of Genomic Instability in Cancer. *Cell*. 2017 Feb 9;168(4):644-656. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.002. PMID: 28187286; PMCID: PMC6591730.
- [11] Mingard C, Wu J, McKeague M, Sturla SJ. Next-generation DNA damage sequencing. *Chem Soc Rev*. 2020 Oct 21;49(20):7354-7377. doi: 10.1039/d0cs00647e. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32968744.
- [12] Cao M, Zhang X. DNA Adductomics: A Narrative Review of Its Development, Applications, and Future. *Biomolecules*. 2024 Sep 19;14(9):1173. doi: 10.3390/biom14091173. PMID: 39334939; PMCID: PMC11430648.

- [13] Caldecott KW. Mammalian DNA base excision repair: Dancing in the moonlight. *DNA Repair (Amst)*. 2020 Sep;93:102921. doi: 10.1016/j.dnarep.2020.102921. PMID: 33087262.
- [14] Gohil D, Sarker AH, Roy R. Base Excision Repair: Mechanisms and Impact in Biology, Disease, and Medicine. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 16;24(18):14186. doi: 10.3390/ijms241814186. PMID: 37762489; PMCID: PMC10531636.
- [15] Rose M, Burgess JT, O'Byrne K, Richard DJ and Bolderson E (2020) PARP Inhibitors: Clinical Relevance, Mechanisms of Action and Tumor Resistance. *Front. Cell Dev. Biol*. 8:564601. doi: 10.3389/fcell.2020.564601
- [16] Lopez BS. RAD51-mediated homologous recombination is a pro-tumour driver pathway. *Oncogene*. 2025 Nov;44(42):4006-4016. doi: 10.1038/s41388-025-03583-x. Epub 2025 Sep 24. PMID: 40993217; PMCID: PMC12518138.
- [17] Nambiar DK, Mishra D, Singh RP. Targeting DNA repair for cancer treatment: Lessons from PARP inhibitor trials. *Oncol Res*. 2023 Jun 27;31(4):405-421. doi: 10.32604/or.2023.028310. PMID: 37415740; PMCID: PMC10319588.
- [18] Schwarz SD, Xu J, Gunasekera K, Schürmann D, Vågbø CB, Ferrari E, Slupphaug G, Hottiger MO, Schär P, Steinacher R. Covalent PARylation of DNA base excision repair proteins regulates DNA demethylation. *Nat Commun*. 2024 Jan 2;15(1):184. doi: 10.1038/s41467-023-44209-8. PMID: 38167803; PMCID: PMC10762122.a
- [19] Marks D, Garcia E, Kumar S, Tyson K, Koch C, Ivanov AP, Edel JB, Mirza HB, Flanagan W, Dunsby C, French PMW, McNeish IA. Assessing PARP trapping dynamics in ovarian cancer using a CRISPR-engineered FRET biosensor. *Cell Rep Methods*. 2026 Jan 26;6(1):101270. doi: 10.1016/j.crmeth.2025.101270. Epub 2025 Dec 30. PMID: 41475353; PMCID: PMC12853179.
- [20] Wagener-Rydzek S, Merkelbach-Bruse S, Siemanowski J. Biomarkers for Homologous Recombination Deficiency in Cancer. *J Pers Med*. 2021 Jun 28;11(7):612. doi: 10.3390/jpm11070612. PMID: 34203281; PMCID: PMC8304859.
- [21] Xie T, Dickson KA, Yee C, Ma Y, Ford CE, Bowden NA, Marsh DJ. Targeting Homologous Recombination Deficiency in Ovarian Cancer with PARP Inhibitors: Synthetic Lethal Strategies That Impact Overall Survival. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 23;14(19):4621. doi: 10.3390/cancers14194621. PMID: 36230543; PMCID: PMC9563432.
- [22] Ittner E, Swenson H, Werner L, Rönnerman EW, Mateoiu C, Kovács A, Dahm-Kähler P, Saed G, Karlsson P, Parris TZ, Helou K. Diagnostic and prognostic biomarkers associated with histotype in advanced epithelial ovarian cancer. *Sci Rep*. 2025 Oct 23;15(1):37171. doi: 10.1038/s41598-025-24938-0. PMID: 41131133; PMCID: PMC12550092.a
- [23] Titcomb CP. Ovarian Cancer: Many Diseases Under One Name. *J Insur Med*. 2025 Oct 9;52(3):191-200. doi: 10.17849/insm-52-3-1-10.2A. PMID: 40983328.

- [24] Pavanello M, Vieira CM, Arenhardt MP, Nogueira-Rodrigues A. Homologous Recombination Proficiency in High-Grade Serous Epithelial Ovarian Cancer Tumors: The Dark Side of the Moon. *Curr Issues Mol Biol.* 2025 Sep 1;47(9):702. doi: 10.3390/cimb47090702. PMID: 41020824; PMCID: PMC12469131.
- [25] Shah B, Hussain M, Seth A. Homologous Recombination Deficiency in Ovarian and Breast Cancers: Biomarkers, Diagnosis, and Treatment. *Curr Issues Mol Biol.* 2025 Aug 8;47(8):638. doi: 10.3390/cimb47080638. PMID: 40864792; PMCID: PMC12384633.
- [26] Brozek I, Ochman K, Debniak J, Morzuch L, Ratajska M, Stepnowska M, Stukan M, Emerich J, Limon J. High frequency of BRCA1/2 germline mutations in consecutive ovarian cancer patients in Poland. *Gynecol Oncol.* 2008 Feb;108(2):433-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.09.035. Epub 2007 Nov 7. PMID: 17997147.
- [27] Lebeau A, Kakkos A, Leroi N, Bours V, Delbecque K, Goffin F, Gonne E, Gennigens C. Targeting synthetic lethality: an effective therapeutic approach in ovarian and endometrial cancers. *Ther Adv Med Oncol.* 2025 Dec 5;17:17588359251392106. doi: 10.1177/17588359251392106. PMID: 41383404; PMCID: PMC12690063.
- [28] Devi S, Chandrababu R. Impact of Olaparib, Niraparib, Rucaparib therapies on Newly Diagnosed and Relapsed Ovarian Cancer -Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2025 Jun 1;26(6):1931-1941. doi: 10.31557/APJCP.2025.26.6.1931. PMID: 40542754; PMCID: PMC12374494.
- [29] Zeng Y, Arisa O, Peer CJ, Fojo A, Figg WD. PARP inhibitors: A review of the pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacogenetics. *Semin Oncol.* 2024 Feb-Apr;51(1-2):19-24. doi: 10.1053/j.seminoncol.2023.09.005. Epub 2023 Oct 14. PMID: 37880048; PMCID: PMC11016131.
- [30] O'Malley DM, Krivak TC, Kabil N, Munley J, Moore KN. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer: A Review. *Target Oncol.* 2023 Jul;18(4):471-503. doi: 10.1007/s11523-023-00970-w. Epub 2023 Jun 3. PMID: 37268756; PMCID: PMC10344972.
- [31] Luo J, Ou S, Wei H, Qin X, Jiang Q. Comparative Efficacy and Safety of Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Patients With Ovarian Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2022 Jun 8;12:815265. doi: 10.3389/fonc.2022.815265. PMID: 35756600; PMCID: PMC9213680.
- [32] DiSilvestro P, Colombo N, Harter P, González-Martín A, Ray-Coquard I, Coleman RL. Maintenance Treatment of Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: Time for a Paradigm Shift? *Cancers (Basel).* 2021 Nov 17;13(22):5756. doi: 10.3390/cancers13225756. PMID: 34830911; PMCID: PMC8616471.
- [33] Smith M, Pothuri B. Appropriate Selection of PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2022 Jun;23(6):887-903. doi: 10.1007/s11864-022-00938-4. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35412195.
- [34] Baradács I, Teutsch B, Váradi A, Bilá A, Vincze Á, Hegyi P, Fazekas T, Komoróczy B, Nyirády P, Ács N, Bánhidý F, Lintner B. PARP inhibitor era in ovarian cancer

- treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ovarian Res.* 2024 Feb 26;17(1):53. doi: 10.1186/s13048-024-01362-y. PMID: 38409030; PMCID: PMC10895809.
- [35] Liu J, Berchuck A, Backes FJ, Cohen J, Grisham R, Leath CA, Martin L, Matei D, Miller DS, Robertson S, Barroilhet L, Uppal S, Hendrickson AW, Gershenson DM, Gray HJ, Hakam A, Jain A, Konecny GE, Moroney J, Ratner E, Schorge J, Thaker PH, Werner TL, Zsiros E, Behbakht K, Chen LM, DeRosa M, Eisenhauer EL, Leiserowitz G, Litkouhi B, McHale M, Percac-Lima S, Rodabaugh K, Vargas R, Jones F, Kovach E, Hang L, Ramakrishnan S, Alvarez RD, Armstrong DK. NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024 Oct;22(8):512-519. doi: 10.6004/jnccn.2024.0052. PMID: 39413835.
- [36] Arcieri M, Tius V, Filippin S, Aletti G, Lorusso D, Fagotti A, Sehoul J, Zapardiel I, De Iaco P, Scollo P, Ciavattini A, Petrillo M, Donato VD, Perelli F, Bogani G, Restaino S, Vizzielli G, The Gynecologic Oncology Group. Management of Patients with Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Comparison of International Guidelines from Scientific Societies (AIOM-BGCS-ESGO-ESMO-JGSO-NCCN-NICE). *Cancers (Basel).* 2025 Dec 7;17(24):3915. doi: 10.3390/cancers17243915. PMID: 41463165; PMCID: PMC12730224.
- [37] Navitski A, Al-Rawi DH, Liu Y, Rubinstein MM, Friedman CF, Rampal RK, Mandelker DL, Cadoo K, O'Cearbhaill RE. Baseline risk of hematologic malignancy at initiation of frontline PARP inhibitor maintenance for BRCA1/2-associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol Rep.* 2021 Oct 5;38:100873. doi: 10.1016/j.gore.2021.100873. PMID: 34926756; PMCID: PMC8651772.
- [38] Sun G, Liu Y. Efficacy and safety of PARP inhibitor maintenance therapy for ovarian cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2024 Sep 18;15:1460285. doi: 10.3389/fphar.2024.1460285. PMID: 39376601; PMCID: PMC11457084.
- [39] Wang Z, Liu Y, Yang Q. Navigating PARP Inhibitor Resistance in Ovarian Cancer: Bridging Mechanistic Insights To Clinical Translation. *Curr Treat Options Oncol.* 2025 Sep;26(9):797-819. doi: 10.1007/s11864-025-01347-z. Epub 2025 Aug 19. PMID: 40828454.
- [40] Bi R, Chen L, Huang M, Qiao Z, Li Z, Fan G, Wang Y. Emerging strategies to overcome PARP inhibitors' resistance in ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2024 Nov;1879(6):189221. doi: 10.1016/j.bbcan.2024.189221. Epub 2024 Nov 19. PMID: 39571765.
- [41] Collet L, Hanvic B, Turinetto M, Treilleux I, Chopin N, Le Saux O, Ray-Coquard I. BRCA1/2 alterations and reversion mutations in the area of PARP inhibitors in high grade ovarian cancer: state of the art and forthcoming challenges. *Front Oncol.* 2024 Mar 13;14:1354427. doi: 10.3389/fonc.2024.1354427. PMID: 38544832; PMCID: PMC10965616.

- [42] Hurley RM, Wahner Hendrickson AE, Visscher DW, Ansell P, Harrell MI, Wagner JM, Negron V, Goergen KM, Maurer MJ, Oberg AL, Meng XW, Flatten KS, De Jonge MJA, Van Herpen CD, Gietema JA, Koornstra RHT, Jager A, den Hollander MW, Dudley M, Shepherd SP, Swisher EM, Kaufmann SH. 53BP1 as a potential predictor of response in PARP inhibitor-treated homologous recombination-deficient ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2019 Apr;153(1):127-134. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.01.015. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30686551; PMCID: PMC6430710.
- [43] Stiegeler N, Garsed DW, Au-Yeung G, Bowtell DDL, Heinzelmann-Schwarz V, Zwimpfer TA. Homologous recombination proficient subtypes of high-grade serous ovarian cancer: treatment options for a poor prognosis group. *Front Oncol.* 2024 Jun 4;14:1387281. doi: 10.3389/fonc.2024.1387281. PMID: 38894867; PMCID: PMC11183307.
- [44] Guffanti F, Mengoli I, Damia G. Current HRD assays in ovarian cancer: differences, pitfalls, limitations, and novel approaches. *Front Oncol.* 2024 Aug 16;14:1405361. doi: 10.3389/fonc.2024.1405361. PMID: 39220639; PMCID: PMC11361952.
- [45] Taliento C, Morciano G, Nero C, Froyman W, Vizzielli G, Pavone M, Salvioli S, Tormen M, Fiorica F, Scutiero G, Scambia G, Giorgi C, Greco P, Pinton P. Circulating tumor DNA as a biomarker for predicting progression-free survival and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2024 Jun 3;34(6):906-918. doi: 10.1136/ijgc-2024-005313. PMID: 38658022.
- [46] Li J, Zhao L, Zheng F, Zhu H, Li E, Zhou W, Yao G, Liu J, Zheng J, Pan S, Hu J, Shao F, Wu X. PARP Inhibitors Rechallenge in Patients With Recurrent Ovarian Cancer: A Multicentre Real-World Study in China. *BJOG.* 2025 Jun;132(Suppl 4):45-51. doi: 10.1111/1471-0528.18181. Epub 2025 Apr 24. PMID: 40275473.

TERAPIE KOMÓRKOWE CAR-T JAKO PRZEŁOM W ONKOHEMATOLOGII XXI WIEKU: MECHANIZMY, SKUTECZNOŚĆ I PERSPEKTYWY ROZWOJU

Maja Pluta¹, Wiktoria Skwirczyńska¹, Kacper Artykiewicz^{1,2},
Alicja Pluta^{1,2,3}, Aleksandra Skóra^{1,2}, Nikola Szyller¹

1. IMPAKT – Interdyscyplinarne Studenckie Koło Immunologii, Alergologii, Parazytologii i Medycyny Molekularnej, Collegium Medicum im. dr. W. Biegańskiego, Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
2. Studenckie Koło Naukowe Chorób Układu Krążenia, Collegium Medicum im. dr. W. Biegańskiego, Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
3. SKN Analiz Komputerowych i Sztucznej Inteligencji przy Katedrze Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Terapie komórkowe CAR-T to nowatorska forma leczenia, która zmienia sposób, w jaki leczymy choroby nowotworowe. Polega ona na modyfikacji komórek limfocytów T, aby rozpoznały i zaatakowały komórki nowotworowe. Dzięki temu można osiągnąć bardzo dobre wyniki w leczeniu niektórych typów nowotworów, takich jak białaczka, chłoniak czy szpiczak. Terapie CAR-T są szczególnie skuteczne u pacjentów, którzy nie reagują na standardowe metody leczenia, i mogą prowadzić do długotrwałych remisji. Mechanizmy działania komórek CAR-T polegają na aktywacji wewnętrznych dróg sygnałowych, szybkim rozwoju komórek odpowiedzialnych za walkę z chorobą, wydzielaniu cytokin oraz bezpośrednim niszczeniu komórek nowotworowych. Jednocześnie ta terapia niesie ze sobą wiele wyzwań biologicznych i klinicznych, jak na przykład zespół wywołany przez cytokiny, uszkodzenie układu nerwowego, mechanizmy pozwalające nowotworom uniknąć odporności, różnorodność białek nowotworowych oraz ograniczona skuteczność w leczeniu nowotworów

wywodzących się z układu krwiotwórczego i immunologicznego. Rozwój inżynierii komórkowej prowadzi do tworzenia nowych wersji receptorów CAR, terapii atakujących wiele celów, terapii gotowych do użycia oraz strategii zwiększających bezpieczeństwo i trwałość leczenia. Terapie CAR-T wykazują również potencjał zastosowań poza onkohematologią, w tym w chorobach autoimmunologicznych i zaburzeniach immunologicznych. Analiza dostępnych badań wskazuje, że CAR-T stanowią fundament rozwoju nowoczesnej medycyny spersonalizowanej, a dalsze badania nad optymalizacją ich konstrukcji, bezpieczeństwa, dostępności i integracji z innymi formami immunoterapii mogą znacząco poszerzyć ich zastosowania kliniczne i terapeutyczne.

Słowa kluczowe: CAR-T, immunoterapia, medycyna spersonalizowana, onkohematologia, terapia komórkowa

Abstract: CAR-T cell therapies are an innovative form of treatment that is transforming the way cancer is managed. They involve modifying T lymphocytes so that they can recognize and attack cancer cells. As a result, particularly good outcomes can be achieved in the treatment of certain types of cancer, such as leukemia, lymphoma, and myeloma. CAR-T therapies are particularly effective in patients who do not respond to standard treatment methods and can lead to long-term remissions. The mechanisms of action of CAR-T cells include the activation of intracellular signaling pathways, rapid expansion of cells responsible for fighting the disease, secretion of cytokines, and the direct destruction of cancer cells. At the same time, this therapy poses many biological and clinical challenges, such as cytokine release syndrome, nervous system toxicity, mechanisms that allow tumors to evade immune responses, tumor antigen heterogeneity, and limited effectiveness in the treatment of solid tumors. Advances in cellular engineering are leading to the development of new CAR receptor designs, multi-target strategies, off-the-shelf therapies, and approaches that improve the safety and durability of treatment. CAR-T therapies also show potential for applications beyond oncohematology, including autoimmune diseases and immune disorders. Analysis of available studies indicates that CAR-T therapies form a foundation for the development of modern personalized medicine, and further research into optimizing their design, safety, accessibility, and integration with other forms of immunotherapy may significantly expand their clinical and therapeutic applications.

Key words: CAR-T, cell therapy, immunotherapy, oncohematology, personalized medicine

1. Wprowadzenie – znaczenie terapii CAR-T w onkohematologii

1.1 Geneza i ewolucja koncepcji żywego leku

Terapia CAR-T (*ang. Chimeric Antigen Receptor T-cells* - limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym) stanowi fundament, na którym opierają się praktyki medycyny personalizowanej w onkohematologii XXI wieku. Terapia ta wprowadza nowatorską formę immunoterapii, która umożliwia genetyczną modyfikację

własnych limfocytów T pacjenta, aby mogły one skuteczniej identyfikować i niszczyć komórki nowotworowe. Koncepcja ta definiuje limfocyty jako „żywy lek” (living drug), ponieważ jej rozwój wywodzi się z dążeń do stworzenia narzędzia łączącego swoistość przeciwciał w rozpoznawaniu antygenów zewnątrzkomórkowych z potężnym potencjałem litycznym układu odpornościowego [1]. Możliwość projektowania receptorów CAR „na zamówienie” uczyniła tę metodę atrakcyjną alternatywą dla konwencjonalnych strategii, takich jak radioterapia czy chemioterapia, które często obciążone są wysoką nieswoistością i toksycznością narządową [2]. Historycznie idea ta wywodzi się z przełomu lat 80. i 90. XX wieku, kiedy profesor Zelig Eshhar sformułował koncepcję chimerycznego receptora. Kluczowym założeniem było stworzenie hybrydowej cząsteczki rozpoznającej antygeny powierzchniowe w sposób bezpośredni, omijając restrykcje głównego układu zgodności tkankowej (MHC). To pionierskie podejście pozwoliło na neutralizację jednego z najskuteczniejszych mechanizmów ucieczki nowotworów - redukcji ekspresji antygenów HLA, co do tychczas czyniło komórki rakowe „niewidzialnymi” dla naturalnych limfocytów T [3]. Ewolucja technologii od prostych receptorów pierwszej generacji do zaawansowanych konstrukcji wzbogaconych o domeny kostymulujące (np. CD28 lub 4-1BB) umożliwiła limfocytom CAR-T nie tylko gwałtowną ekspansję, ale przede wszystkim zdolność do wieloletniego nadzoru immunologicznego [4].

1.2. Aktualna pozycja CAR-T w leczeniu nowotworów hematologicznych

Obecnie terapie CAR-T ugruntowały swoją pozycję jako standardowe metody leczenia pacjentów z nowotworami układu chłonnego i krwi, u których wystąpił nawrót choroby lub oporność na leczenie. Tysagenlecleucel, aktykabtagen cykloleucel oraz idekabtagen wikleucel stały się standardami w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (B-ALL), agresywnych chłoniaków złośliwych (DLBCL, MCL, FL) oraz szpiczaka mnogiego (MM) [5]. Wskazania te dotyczą pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyły się co najmniej dwie wcześniejsze linie leczenia, ponieważ terapia ta pozwoliła pokonać barierę, która wcześniej ograniczała tę grupę chorych. Dane kliniczne z 2026 roku wykazują, że terapia CAR-T prowadzi do długotrwałej remisji u większości pacjentów, którzy nie wymagają już allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego. Ten postęp zmienia dotychczasowy pogląd, według którego immunoterapia była postrzegana jedynie jako rozwiązanie tymczasowe, stanowiące „pomost” do transplantacji [6]. Wysoka trwałość zmodyfikowanych komórek w organizmie sprawia, że CAR-T jest uznawana za samodzielną metodę leczenia o potencjale radykalnego

wyleczenia pacjenta. Chorzy na chłoniaki otrzymują obecnie te innowacyjne terapie na wcześniejszych etapach leczenia, ponieważ wykazują one lepsze wyniki w porównaniu ze standardową chemioterapią wysokodawkową połączoną z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych [7].

2. Mechanizmy działania i inżynieria receptora CAR

2.1. Budowa i komponenty strukturalne receptora

Podstawą terapii komórkami CAR-T jest architektura genetycznie zmodyfikowanych receptorów CAR-T, to zmodyfikowane syntetyczne receptory antygenowe z czterema kluczowymi elementami strukturalnymi: zewnątrzkomórkową domeną rozpoznającą antygen, obejmującą jednołańcuchowy fragment zmienny (ScFv) i region zawiasowy; domeną transbłonową (TMD); oraz wewnątrzkomórkową domeną aktywacji limfocytów T [8]. Domena rozpoznająca antygen składa się z ScFv utworzonego przez połączenie zmiennego łańcucha ciężkiego (VH) i łańcucha lekkiego (VL) przeciwciała monoklonalnego za pomocą łącznika. Domena rozpoznająca antygen CAR często pochodzi z regionów zmiennych przeciwciała monoklonalnego (MoAb) połączonych ze sobą jako jednołańcuchowy fragment zmienny (scFv). Zgodnie z miejscem działania MoAb, scFv może nadawać rozpoznawanie zarówno antygenów powierzchniowych, jak i rozpuszczalnych, ale nie antygenów wewnątrzkomórkowych [9]. Oprócz scFv, do sterowania specyficznością CAR stosowano również podejścia nieoparte na przeciwciałach, w tym naturalne pary ligand/receptor. Na przykład cytokiny, receptory wrodzonego układu odpornościowego, członków rodziny receptorów TNF, czynniki wzrostu i białka strukturalne zostały również pomyślnie wykorzystane jako domeny rozpoznające antygeny CAR [10]. Region zawiasowy receptora CAR (chimeric antigen receptor) pełni kluczową funkcję strukturalną, zapewniając domenie rozpoznającej antygen odpowiednią elastyczność przestrzenną oraz właściwy dystans względem błony komórkowej limfocyta T, co umożliwia efektywne formowanie synaps immunologicznych z komórkami docelowymi [11]. Sekwencje zawiasowe pozyskiwano z obszarów proksymalnych wobec błony komórkowej licznych cząsteczek układu odpornościowego, w tym CD28, CD47, CD48, CD8 α oraz regionów stałych immunoglobulin. Poza determinowaniem dostępności fizycznej domeny rozpoznającej antygen do ligandu na powierzchni komórki docelowej, region zawiasowy wykazuje również wpływ na trwałość populacji limfocytów T oraz na prawdopodobieństwo indukcji zespołu uwalniania cytokin (CRS) [12]. Domena przez błonową (*ang. transmembrane domain, TM*) kotwicz

receptor CAR w błonie komórkowej, łącząc zewnątrzkomórkową domenę zawiąsową i domenę rozpoznającą antygen z wewnątrzkomórkowym regionem sygnałowym. Region TM warunkuje stabilną ekspresję powierzchniową CAR oraz może modylować zdolność receptora do homoagregacji lub interakcji z endogennymi kompleksami CD3 ζ [13]. Regiony zewnątrzkomórkowy i przezbłonowy są kowalencyjnie połączone z wewnątrzkomórkowym regionem sygnałowym zdolnym do inicjowania aktywacji limfocytów T. Najwcześniejsze konstrukcje, określane jako receptory CAR pierwszej generacji, zawierały wyłącznie pojedynczą endodomenę CD3 ζ składającą się z trzech motywów aktywacyjnych ITAM (*ang. immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*), będących konserwatywnymi sekwencjami aminokwasowymi, które po fosforylacji tworzą miejsca wiązania dla kinazy sygnałowej Zap70 [14]. Pomimo że ligacja CAR pierwszej generacji indukuje antygenowo-specyficzne wydzielanie cytokin oraz aktywność cytolityczną *in vitro*, nie zapewnia ona utrzymania proliferacji ani długoterminowego przeżycia limfocytów T. W odpowiedzi na te ograniczenia opracowano CAR drugiej generacji, które zawierają dodatkowe domeny kostymulujące zlokalizowane proksymalnie względem sekwencji CD3 ζ . Taka konfiguracja strukturalna sprzyja utrzymaniu trwałości limfocytów T po wielokrotnych restymulacjach *in vitro* oraz istotnie zwiększa skuteczność przeciwnowotworową *in vivo* [15].

Pierwszą domeną kostymulującą testowaną przedklinicznie była domena pochodząca z cząsteczki CD28. Następnie z powodzeniem zastosowano domeny sygnałowe pochodzące z szeregu innych cząsteczek kostymulujących, w tym CD27, CD134 (OX40), CD137 (4-1BB), CD154 (CD40L), CD278 (ICOS) oraz CD244 (2B4). Konstrukcje CAR trzeciej generacji, zawierające dwie lub więcej domen kostymulujących, wykazują aktywność biologiczną, jednak nie wykazano ich systematycznej przewagi funkcjonalnej nad CAR drugiej generacji [16]. Dotychczas do stosowania klinicznego u ludzi zatwierdzono dwa receptory CAR, oba należące do drugiej generacji i skierowane przeciwko antygenowi różnicowania linii komórek B CD19. Jeden z nich zawiera konfigurację CD28 ζ (axicabtagene ciloleucel), natomiast drugi wykorzystuje konfigurację 4-1BB ζ (tisagenlecleucel). W perspektywie kolejnych lat przewidywane jest uzyskanie dopuszczeń regulacyjnych dla kolejnych terapii CAR drugiej generacji ukierunkowanych na dodatkowe markery linii komórek B, w szczególności antygen BCMA (*ang. B-cell maturation antigen*) [17].

2.2. Rozpoznawanie antygeny w mechanizmie niezależnym od MHC

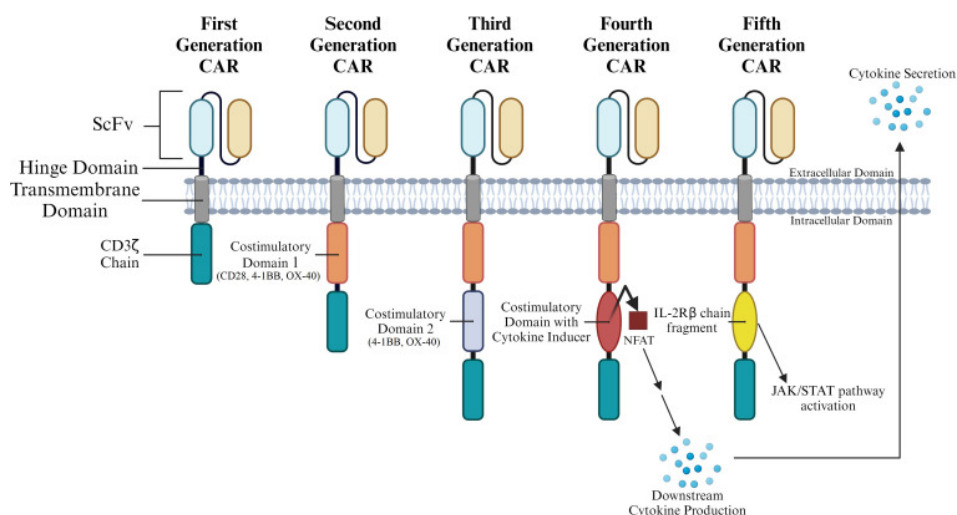
Fundamentalną cechą wyróżniającą limfocyty CAR-T jest ich zdolność do rozpoznawania antygenów powierzchniowych bez konieczności kierowania się

restrykcjami związanymi z głównym układem zgodności tkankowej (MHC/HLA). W normalnych okolicznościach naturalny receptor TCR identyfikuje jedynie przetworzone peptydy, które są prezentowane przez cząsteczki MHC klasy I. Ten mechanizm jest narażony na wpływ nowotworów; komórki rakowe często prezentują zjawisko *down regulation*, obniżając ekspresję antygenów HLA lub posiadając wady w systemie przetwarzania antygenów, na przykład mutacje w białkach TAP, co prowadzi do ich odporności na działania cytotoksyczne klasycznych limfocytów T CD8+ [18]. Integracja domeny scFv w konstrukcji CAR pozwala na bezpośrednią interakcję z natywnymi epitopami obecnymi w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Ta innowacyjna koncepcja, opracowana przez Zeliga Eshhara, umożliwia ominięcie wewnątrzkomórkowego szlaku prezentacji, co pozwala limfocytom CAR-T na zachowanie pełnej efektywności w likwidacji komórek rakowych, które mają niedobór MHC [19]. Brak zależności od MHC wiąże się z trzema istotnymi konsekwencjami biologicznymi: Przełamanie immunosupresji: Skuteczna eliminacja klonów nowotworowych, które ukrywają się przed układem immunologicznym w wyniku utraty HLA. Uniwersalność molekularna: Brak potrzeby dopasowywania receptora do haplotypu HLA pacjenta, co umożliwia zastosowanie tej samej konstrukcji CAR dla każdego pacjenta, który wykazuje ekspresję docelowego antygeny. Kinetyka aktywacji: Bezpośrednie wiązanie antygeny upraszcza proces formowania synapsy immunologicznej, co prowadzi do szybkiej aktywacji szlaków sygnałowych wewnątrz limfocyty T[20].

2.3. Hierarchia generacji receptorów CAR

Kluczowym czynnikiem warunkującym skuteczność terapii komórkowych są zmiany strukturalne zachodzące w domenie sygnałowej komórki. Rozwój technologii CAR-T przebiegał etapowo, a każda kolejna generacja receptorów była projektowana w celu przezwyciężenia ograniczeń związanych z niewystarczającą trwałością, zdolnością do ekspansji oraz efektywnością cytotoksyczną zmodyfikowanych limfocytów w organizmie pacjenta [21].

- Pierwsza generacja komórek CAR-T: Była to najprostsza konstrukcja, składająca się z zewnątrzkomórkowej domeny rozpoznającej antygen i wewnątrzkomórkowego CD3 ζ , co odpowiadało za przekazywanie sygnału symulującego naturalną odpowiedź komórkową. Niestety, efektywność tej pierwszej edycji nie spełniła oczekiwań, ponieważ wykazała ograniczoną żywotność komórek T oraz brak skuteczności w walce z nowotworami [22].



Rycina 1. Klasyfikacja generacji CAR T według struktury wewnątrzkomórkowej. Często grupuje się CAR-y w generacjach, opierając się na różnych strukturach znajdujących się w ich wewnętrznych domenach cytoplazmatycznych. Zbadano wiele domen kostymulujących oraz ich różnorodne kombinacje. W nawiasach pod domenami kostymulującymi 1 oraz 2 znajdują się konkretne domeny, które zostały przetestowane na danej pozycji w trakcie generacji CAR [27].

- Druga generacja komórek CAR-T: Terapie CAR-T, które uzyskały zatwierdzenie FDA, są oparte na tej generacji, która w porównaniu do poprzedniej zawiera dodatkowy element wewnątrzkomórkowy: domenę sygnałową receptorów kostymulujących, takich jak 4-1BB/CD137 lub CD28. Ten nowy element poprawia długowieczność komórek CAR-T u pacjentów, co przekłada się na korzystniejsze rezultaty terapeutyczne [23].
- Trzecia generacja komórek CAR-T: W tej wersji wprowadzono dodatkową domenę sygnalizacyjną, która wspomaga kostymulację. Ta zmiana poprawiła aktywność, rozmnażanie oraz efektywność komórek T w walce z nowotworami [24].
- Czwarta generacja komórek CAR-T: Komórki T, które zostały zaprogramowane do wszechstronnego zwalczania nowotworów, funkcjonujące pod nazwą TRUCK, uznawane są za „żywe fabryki”, ponieważ potrafią wytwarzać oraz transportować substancje o właściwościach przeciwnowotworowych do konkretnych tkanek. Te substancje obejmują cytokiny, enzymy oraz ligandy kostymulujące, które wspierają aktywację komórek T [25].
- Piąta generacja komórek CAR-T: Te komórki bazują na drugiej generacji CAR, lecz zawierają skróconą wersję cytoplazmatycznej domeny łańcucha β receptora IL-2, która posiada miejsce wiązania dla czynnika

transkrypcyjnego STAT3. Aktywacja tego receptora, który jest specyficzny dla antygeny, jednocześnie inicjuje sygnalizację TCR (poprzez domeny CD3 ζ), sygnalizację współstymulującą (domena CD28) oraz sygnalizację cytokinową (JAK-STAT3/5). Te trzy synergistyczne sygnały (aktywacja TCR, sygnalizacja współstymulująca oraz sygnalizacja cytokinowa) są kluczowe dla pełnej aktywacji i proliferacji komórek T [26].

3. Skuteczność kliniczna terapii CAR-T

3.1. Przełom w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (B-ALL)

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) stanowi najczęstszą neoplazję układu krwiotwórczego u dzieci, ze szczytem zapadalności między drugim a piątym rokiem życia. Choć u dorosłych częstość występowania jest niższa, wzrasta ona istotnie w populacji geriatrycznej. Dominującym immunofenotypem jest białaczka z prekursorów limfocytów B (B-ALL), diagnozowana u 90% pacjentów pediatrycznych i 75% dorosłych, podczas gdy pozostałe przypadki obejmują ALL z linii komórkowej T [28, 29]. Pomimo optymalizacji protokołów terapeutycznych, fundamentem leczenia pozostaje intensywna chemioterapia wielolekowa (oparta na winkrystynie, kortykosteroidach i antracyklinach) uzupełniana o allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (allo-SCT). Mimo wysokich odsetków uzyskiwanych remisji całkowitych (CR), długoterminowe przeżycie wolne od choroby (DFS) osiąga zaledwie 40% dorosłych pacjentów, co determinuje konieczność wdrażania innowacyjnych strategii celowanych [30]. Przełom w paradygmacie leczenia r/r B-ALL przyniosła technologia limfocytów z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR-T), polegająca na genetycznej modyfikacji autologicznych komórek T w celu ukierunkowania ich na antygen CD19. Wybór CD19 jako celu molekularnego wynika z jego stabilnej ekspresji na wszystkich etapach różnicowania linii B oraz braku obecności na innych tkankach, co pozwala na selektywną ablację komórek nowotworowych [31]. Pionierskim produktem w tej dziedzinie jest tisagenlecleucel (dawniej CTL019), terapia wykorzystująca domenę kostymulującą 4-1BB, której rozwój zapoczątkowano w ośrodku CHOP, a potwierdzono w globalnym badaniu ELIANA. W populacji pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych tisagenlecleucel wykazał 81-procentowy wskaźnik remisji, przy czym niemal wszyscy pacjenci uzyskali status ujemnej minimalnej choroby resztkowej (MRD-negative) [32]. Skuteczność tę potwierdzają dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (rejestr CIBMTR), wykazując 12-miesięczne przeżycie całkowite na poziomie 77,2%. Dzięki zdolności do długotrwałej

persystencji i pełnienia funkcji nadzoru immunologicznego, terapia CAR-T coraz częściej postrzegana jest jako rozwiązanie definitywne, pozwalające na uniknięcie procedury allo-HCT i związanych z nią powikłań [33]. Mimo bezprecedensowej skuteczności, proces terapeutyczny obarczony jest ryzykiem wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS) oraz neurotoksyczności (ICANS). Kluczowym wyzwaniem pozostają również nawroty choroby, wykazujące dwa odmienne wzorce mechanistyczne. Nawrót CD19-dodatni wynika najczęściej z ograniczonej retencji lub funkcjonalnego wyczerpania komórek CAR-T, podczas gdy nawrót CD19-ujemny jest efektem ucieczki antygenowej (antigen escape), uniemożliwiającej rozpoznanie blastów mimo obecności limfocytów modyfikowanych [34]. W celu przełamania tych barier, aktualne kierunki badań koncentrują się na produktach wielocelowych, skierowanych przeciwko antygenom takim jak CD20, CD22 czy receptorowi limfopoetyny podścieliska grasicy (TSLPR). Nadekspresja TSLPR, aktywująca szlak sygnałowy JAK/STAT, promuje proliferację komórek białaczkowych, co czyni go obiecującym punktem uchwytu w nowej generacji immunoterapii adoptywnej, mającej na celu całkowitą eradykację opornych subklonów nowotworowych [35].

3.2. Wyniki w agresywnych chłoniakach z komórek B (DLBCL, MCL, FL)

Przeżywalność pacjentów z nawrotowymi i opornymi (R/R) agresywnymi chłoniakami z dużych komórek B (LBCL) była historycznie niska w erze chemioterapii. Jednak zatwierdzenie przez organy regulacyjne terapii z wykorzystaniem chimerycznych receptorów antygenowych (CAR-T) nie tylko poprawiło wyniki leczenia u pacjentów z R/R LBCL, którzy byli wcześniej intensywnie leczeni, ale także zapoczątkowało nową erę badań immunoterapeutycznych w chłoniakach niezziarniczych (NHL)[36]. Wiodącymi badaniami w tym zakresie są terapie z zastosowaniem bispecyficznych przeciwciał monoklonalnych (BsAb) skierowanych przeciwko CD20, które wykazały doskonałą skuteczność i bezpieczeństwo w R/R LBCL. Wraz z nowym zatwierdzeniem regulacyjnym kilku leków z grupy BsAb, konieczne jest opracowanie planu sekwencjonowania tych leków z terapią CAR-T w paradygmacie leczenia agresywnego LBCL [37]. Terapia komórkami CAR T anty-CD19 radykalnie zmieniła sytuację kliniczną pacjentów dotkniętych nowotworami złośliwymi komórek B. U dorosłych pacjentów kluczowe badania kliniczne ZUMA-1, JULIET i TRANSCEND wykazały potencjał leczniczy takich terapii komórkowych w kontekście dużych chłoniaków z komórek B poza terapią drugiej linii. Biorąc pod uwagę tak obiecujące wyniki, terapię komórkami CAR T anty-CD19 testowano również w terapii drugiej linii. Badania ZUMA-7 i TRANSFORM wykazały wyższość

komórek CAR T w porównaniu z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych. Nowsze produkty komórek CAR T i ich zastosowanie w terapii pierwszej linii oraz u pacjentów, którzy nie są kandydatami do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, są obecnie testowane [38].

ZUMA-1 było wieloośrodkowym badaniem fazy 2, badającym zastosowanie KTE-C19 (axi-cel) u pacjentów z agresywnym chłoniakiem B-komórkowym R/R. Do badania włączono 111 pacjentów z DLBCL, pierwotnym chłoniakiem śródpierśia z komórek B lub transformowanym chłoniakiem grudkowym z chorobą R/R po co najmniej dwóch liniach wcześniejszej terapii. Osoby z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) zostały wykluczone. Axi-cel został pomyślnie wyprodukowany dla 110 pacjentów włączonych do badania i podany 101. ORR wyniósł 82%, a wskaźnik CR wyniósł 54%. Co ważne, nie było różnic w odsetkach odpowiedzi między podgrupami wyższego ryzyka, w tym z chorobą pierwotnie oporną na leczenie i chorobą wysokiego stopnia, a grupami niższego ryzyka. Przy medianie obserwacji wynoszącej 15 miesięcy, 42% pacjentów nadal miało obiektywną odpowiedź. OS po 18 miesiącach wyniósł 52%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były neutropenia, niedokrwistość i trombocytopenia. CRS i ICANS stopnia 3 lub wyższego (opisywane wówczas jako „zdarzenia neurologiczne”) wystąpiły odpowiednio u 13% i 28% pacjentów. Trzech pacjentów zmarło w trakcie leczenia (jeden z powodu progresji choroby, jeden z powodu sepsy po kondycjonowaniu, ale przed infuzją, a jeden z powodu wielu czynników, w tym niewydolności wielonarządowej i progresji choroby). Wyższe poziomy limfocytów T CAR we krwi były związane z odpowiedzią. Pacjentów było obserwowanych przez medianę 27 miesięcy w celu oceny długoterminowej odpowiedzi. Mediana OS nie została osiągnięta (NR), a mediana przeżycia bez progresji (PFS) wyniosła 5,9 miesiąca. Podczas dodatkowej obserwacji nie odnotowano żadnych nowych zgonów związanych z leczeniem [39]. JULIET było międzynarodowym badaniem fazy 2 dotyczącym tisa-celu u dorosłych z nawrotowym/nawrotowym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek wątroby (DLBCL), którzy nie kwalifikowali się do leczenia lub u których wystąpiła progresja choroby po autoprzeszczepie. Łącznie 93 pacjentów otrzymało infuzję i zostało włączonych do analizy skuteczności. Mediana czasu obserwacji wyniosła 14 miesięcy. Najlepszy ORR wyniósł 52%, a wskaźnik CR 40%. Wskaźniki odpowiedzi były spójne we wszystkich podgrupach prognostycznych. Po 12 miesiącach od początkowej odpowiedzi, PFS wyniosło 65% (79% wśród pacjentów z CR). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. były: CRS (22%), ICANS (12%), cytopenie trwające ponad 28 dni (32%), zakażenia (20%) i gorączka neutropeniczna (14%). Trzech pacjentów zmarło z powodu progresji choroby w ciągu 30 dni po

infuzji. Żaden zgon nie został przypisany tisagenlecleucelowi, zespołowi uwalniania cytokin ani ICANS. W długoterminowej analizie badania JULIET, po okresie obserwacji trwającym średnio 36 miesięcy, u 60% pacjentów utrzymała się odpowiedź na leczenie [40].

3.3. Terapie anty-BCMA w leczeniu szpiczaka plazmacytowego

Szpiczak plazmacytowy (MM) jest istotnym problemem medycznym, w którym dochodzi do stopniowego gromadzenia się klonalnych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym. Nadal stanowi on poważne wyzwanie w medycynie, ponieważ większość pacjentów poddanych konwencjonalnemu leczeniu ostatecznie doświadcza nawrotu choroby. W tej sytuacji opracowanie autologicznych komórek CAR-T ukierunkowanych na antygen dojrzewania limfocytów B (BCMA) było znaczącym przełomem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (r/r MM) [41]. BCMA jest białkiem ekspozowanym na powierzchni komórek, należącym do nadrodziny receptorów czynnika martwicy nowotworów (TNF), i jest głównie obecny na komórkach plazmatycznych pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Zwykle nie występuje w innych zdrowych tkankach. Jego swoistość jest jednym z powodów, dla których BCMA stanowi dobry cel dla limfocytów T wyposażonych w chimeryczny receptor antygenowy (CAR) [42]. Obecnie BCMA jest najbardziej intensywnie badanym celem molekularnym. Jest szeroko analizowany nie tylko w terapii CAR-T, lecz także w kontekście dwuswoistych przeciwciał angażujących limfocyty T, takich jak teclistamab. Ide-cel oraz Cilta-cel są przykładami autologicznych komórek CAR-T drugiej generacji [43]. Obie terapie zawierają domenę kostymulującą 4-1BB, która zapewnia korzystny sygnał aktywujący. Różnią się jednak budową części odpowiedzialnej za wiązanie antygeny poza komórką. Cilta-cel posiada dwa miejsca wiążące BCMA, co zapewnia silniejsze wiązanie z celem. Ide-cel ma tylko jedno miejsce wiążące BCMA. Skuteczność Ide-cel wykazano w badaniu klinicznym fazy II KarMMa, na podstawie którego terapia została zatwierdzona w marcu 2021 roku. Cilta-cel uzyskał zatwierdzenie w lutym 2022 roku na podstawie wyników badania fazy Ib/II CARTITUDE-1. Oba badania kliniczne obejmowały pacjentów wcześniej intensywnie leczonych (średnio sześć wcześniejszych linii terapii), w tym osoby odporne na inhibitory proteasomu, leki immunomodulujące oraz przeciwciała monoklonalne anty-CD38. Wyniki obu badań wykazały niezwykle silne odpowiedzi u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, szczególnie u chorych opornych na pięć różnych klas leków. W badaniu KarMMa 33% pacjentów uzyskało odpowiedź ogólną,

obejmującą całkowitą odpowiedź (CR) lub ścisłą całkowitą odpowiedź (sCR). W badaniu CARTITUDE-1 82,5% pacjentów osiągnęło ścisłą całkowitą odpowiedź, co przełożyło się na poprawę wyników w zakresie czasu wolnego od choroby oraz całkowitego przeżycia [44]. Pomimo bardzo pozytywnych wyników większość pacjentów po leczeniu terapiami anty-BCMA nadal doświadcza nawrotu choroby. Jednym z głównych mechanizmów nawrotu jest zmniejszenie ekspresji antygenów lub jego całkowity brak wskutek presji terapeutycznej [45]. W celu przeciwdziałania ucieczce antygenowej naukowcy intensywnie pracują nad identyfikacją nowych antygenów powierzchniowych, takich jak GPRC5D, FcRH5, CD138, CD38, CD19, SLAMF7 czy integryna beta 7. Strategia jednoczesnego lub sekwencyjnego celowania w wiele antygenów jest obecnie uznawana za najbardziej skuteczną metodę zapobiegania nawrotom wynikającym z obecności komórek pozbawionych tych antygenów [46].

4. Profil bezpieczeństwa i zarządzanie toksycznością

4.1. Zespół uwalniania cytokin (CRS) – patofizjologia i interwencje

Zespół uwalniania cytokin (CRS) jest jednym z najczęstszych i najbardziej wymagających działań niepożądanych (AE) nierozzerwalnie związanych z terapią komórkami CAR-T. Nasilenie CRS waha się od łagodnych reakcji poinfuzyjnych i gorączki po zagrażającą życiu niewydolność wielonarządową, zespół przesiąkania włośniczek oraz niestabilność hemodynamiczną. Ze względu na wcześniejsze nieśpójności w klasyfikacji, Amerykańskie Towarzystwo Transplantacji i Terapii Komórkowych (ASTCT) wprowadziło ujednoliconą skalę oceny (stopnie 1-4), która od stycznia 2019 roku stanowi światowy standard [47]. Zgodnie z tą skalą stopień 1 charakteryzuje się wyłącznie obecnością gorączki ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). Przejście do stopnia 2 następuje w przypadku wystąpienia hipotensji reagującej na dożylne podawanie płynów lub hipoksji wymagającej tlenoterapii niskoprzepływowej. Stopień 3 oznacza konieczność zastosowania jednego leku wazopresyjnego lub tlenoterapii wysoko-przepływowej, natomiast stopień 4 - konieczność użycia wielu leków wazopresyjnych lub wentylacji mechanicznej [48].

Tabela 1. Konsensus klasyfikacji CRS ASTCT.

Parametr CRS	Klasa 1	Klasa 2	Klasa 3	Klasa 4	Klasa 5
Gorączka	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Śmierć z powodu CRS
z					
Niedociśnienie	Nic	Nie wymaga leków obkurczających naczynia krwionośne	Wymaganie wazopresora z wazopresyną lub bez niej	Wymagające stosowania wielu leków wazopresyjnych (z wyłączeniem wazopresyny)	
i/lub					
Niedotlenienie	Nic	Wymagająca kaniuli donosowej o niskim przepływie lub przedmuchu	Wymagana jest kaniula nosowa o dużym przepływie, maska twarzowa, maska bezoddechu lub maska Venturiego	Wymagające dodatniego ciśnienia (np. CPAP, BiPAP, intubacja i wentylacja mechaniczna)	

Uwaga: Toksyczności narządów związane z zespołem przewlekłego zmęczenia mogą być klasyfikowane zgodnie z CTCAE v5.0, ale nie mają wpływu na klasyfikację zespołu przewlekłego zmęczenia.

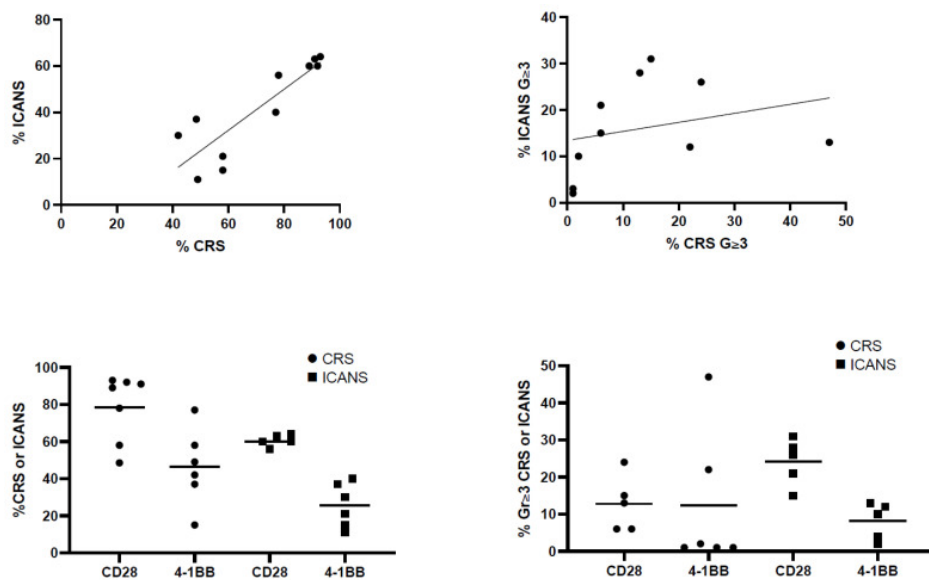
Skróty: ASTCT - Amerykańskie Towarzystwo Transplantacji i Terapii Komórkowej; CRS - zespół uwalniania cytokin; CTCAE - Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych [49].

Patofizjologia CRS jest złożonym procesem wieloetapowym, rozpoczynającym się od bezpośredniego związania receptora CAR z antygenem docelowym. Prowadzi to do aktywacji nie tylko podanych limfocytów, ale także komórek układu odpornościowego gospodarza, głównie z linii monocytów i makrofagów. Komórki „postronne”, aktywowane przez pierwotne cytokiny produkowane przez komórki CAR-T (takie jak IFN- γ i TNF- α), odpowiadają za masywne uwalnianie interleukiny-6 (IL-6), IL-1, IL-8 oraz IL-10. Szerokie spektrum mediatorów zapalnych obejmuje również rozpuszczalny receptor IL-2 α , MCP-1 oraz ferrytynę. Nasilenie CRS jest bezpośrednio związane z masą nowotworu u pacjenta, maksymalnym poziomem komórek CAR-T we krwi, skrajną hiperferrytynemią oraz wysokimi stężeniami białka C-reaktywnego (CRP) [50, 51]. W najcięższej postaci obraz kliniczny może przypominać hemofagocytarną limfohistiocytozę (HLH) lub zespół aktywacji makrofagów (MAS). Objawy zwykle pojawiają się w ciągu pierwszych 7 dni po infuzji i często nakładają się na neutropenię po chemioterapii limfodeplecyjnej. Stanowi to istotne wyzwanie w diagnostyce różnicowej CRS i sepsy, zwłaszcza że pacjenci z ciężkim CRS często spełniają kryteria kliniczne skali SOFA oraz wstrząsu septycznego [52, 53]. Leczenie tej toksyczności wymaga precyzyjnej modulacji odpowiedzi

immunologicznej. Tocilizumab, przeciwciało monoklonalne anty-IL-6R, jest jedynym lekiem zatwierdzonym przez FDA; skutecznie przerywa pętlę sprzężenia zwrotnego IL-6 bez hamowania aktywności cytolitycznej limfocytów T. Glikokortykosteroidy stanowią terapię drugiej linii, jednak ich stosowanie powinno być ostrożne ze względu na możliwość hamowania proliferacji komórek CAR-T [54]. Coraz częściej w leczeniu wykorzystuje się antagonistę receptora IL-1 (anakinra), który według obserwacji przedklinicznych i klinicznych hamuje zarówno CRS, jak i ICANS, nie upośledzając aktywności przeciwnowotworowej. U pacjentów opornych na leczenie rozważa się dodanie siltuksymabu lub inhibitorów szlaku JAK/STAT, ponieważ blokują one jednocześnie sygnalizację kilku cytokin prozapalnych, w tym IFN- γ [55].

4.2. Neurotoksyczność związana z komórkami efektorowymi (ICANS)

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) jest drugim najczęstszym działaniem niepożądanym terapii komórkami CAR-T. Występuje, gdy naturalne lub podane pacjentowi limfocyty T oraz inne komórki odpornościowe ulegają aktywacji lub wchodzi w interakcje w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, prowadząc do szkodliwego procesu zapalnego. Dane kliniczne wskazują, że ICANS rozwija się u 20-60% pacjentów, a u 12-30% chorych ma ciężki przebieg (stopień ≥ 3) [56]. Toksyczność neurologiczna zazwyczaj pojawia się między 4. a 7. dniem po infuzji, co pokrywa się czasowo z występowaniem zespołu uwalniania cytokin (CRS). Może jednak wystąpić przed rozpoczęciem CRS lub wkrótce po jego ustąpieniu. Obecnie CRS uznawany jest za główny czynnik inicjujący ICANS, a oba zespoły są ze sobą powiązane patogenetycznie, co potwierdzają badania terapii ukierunkowanych na antygeny CD19, BCMA i CD22. Mechanizm ICANS nie jest jeszcze w pełni poznany, ale obejmuje kilka etapów [57]. Aktywowane komórki CAR-T oraz inne komórki układu odpornościowego uwalniają duże ilości cytokin prozapalnych, co prowadzi do aktywacji i uszkodzenia śródbłonna naczyń. Skutkuje to zwiększoną przepuszczalnością bariery krew-mózg i jej dysfunkcją, czemu towarzyszy wzrost stężenia angiopoetyny-2 (Ang2), obniżenie stosunku Ang1/Ang2 oraz zwiększenie poziomu czynnika von Willebranda we krwi. Uszkodzenie bariery krew-mózg umożliwia przenikanie cytokin i komórek odpornościowych do ośrodkowego układu nerwowego, wywołując jałowy stan zapalny mózgu [58].



Rycina 2. Korelacja między częstością występowania ICANS i CRS obserwowaną w dużych badaniach klinicznych przeprowadzonych z komercyjnymi komórkami T CD19-CAR-T: lewy górny panel: wszystkie zdarzenia ICANS i CRS; prawy górny panel: ICANS stopnia ≥ 3 i CRS stopnia ≥ 3 . Częstość występowania CRS i ICANS w badaniach klinicznych z udziałem komórek T CD19-CAR-T zawierających domeny kostymulujące CD28 lub 4-1BB: lewy dolny panel: wszystkie CRS i wszystkie ICANS; prawy dolny panel: zdarzenia CRS i ICANS stopnia ≥ 3 [58].

U pacjentów z ciężkim ICANS w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się znacznie podwyższone stężenia IL-6, IL-8, MCP-1 oraz IP-10, co sugeruje ich miejscową produkcję w obrębie OUN. Kluczową rolę odgrywa również aktywacja mikrogłęju [59]. Badania z wykorzystaniem PET oraz cytometrii masowej wykazały przejście tych komórek ze stanu spoczynkowego w stan aktywacji. Modele zwierzęce wskazują, że głównym mechanizmem tego procesu jest aktywacja szlaku TAK1-NF κ B-p38 MAPK. Hamowanie tego szlaku farmakologicznie może poprawiać funkcje neurologiczne i poznawcze. Dodatkowo, mikropęcherzyki uwalniane przez komórki CAR-T są wykrywalne w osoczu już godzinę po rozpoczęciu terapii, jeszcze przed pojawieniem się objawów klinicznych [58]. Objawy ICANS są bardzo zróżnicowane, od łagodnych, takich jak bóle głowy czy drżenie rąk, po ciężkie zaburzenia pisania, mowy, równowagi, omamy, drgawki, niedowłady, a w najcięższych przypadkach obrzęk mózgu zagrażający życiu. Encefalopatia może objawiać się obniżeniem poziomu świadomości - od senności po brak adekwatnej reakcji na bodźce. Badania neuroobrazowe (MRI) często wykazują obustronne zmiany w obrębie wzgórza i głębokich struktur istoty szarej, sugerujące obrzęk związany z przebiegiem płynu [60, 61]. Ryzyko rozwoju ICANS jest większe u pacjentów z dużą masą nowotworu

w szpiku kostnym, wcześniejszymi zaburzeniami neurologicznymi oraz u osób leczonych preparatami zawierającymi domenę kostymulującą CD28 (np. Axi-Cel), które częściej wiążą się z neurotoksycznością niż produkty wykorzystujące domenę 4-1BB (np. Tisa-Cel). W diagnostyce predykcyjnej analizuje się stężenia białek ostrej fazy. Poziom CRP zwykle wzrasta przed wystąpieniem objawów neurologicznych, natomiast ferrytyna osiąga najwyższe wartości już po ich pojawieniu się. Nowoczesne metody obejmują również automatyczną detekcję ICANS z wykorzystaniem ilościowego EEG [62]. Leczenie pierwszego rzutu obejmuje glikokortykosteroidy oraz tocilizumab, zwłaszcza gdy ICANS współwystępuje z CRS. W przypadkach opornych stosuje się siltuksymab, ruksolitynib, dazatynib, cyklofosfamid oraz anakinrę (antagonistę IL-1). Anakinra zmniejsza nasilenie objawów bez osłabiania przeciwnowotworowej aktywności komórek CAR-T. U dzieci skuteczne okazało się także dokanałowe podawanie hydrokortyzonu, co wskazuje, że wczesne wdrożenie terapii poprawia rokowanie i zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn neurologicznych [56, 63].

4.3. Odległe powikłania immunologiczne i hematologiczne

Powikłania długoterminowe, występujące 100 dni lub później po podaniu terapii komórkami CAR-T, stanowią istotne wyzwanie w opiece po infuzji. Wymaga to ścisłej współpracy ośrodka terapii komórkowych z prowadzącym hematologiem-onkologiem. W tym okresie najczęściej obserwuje się utrzymujące się lub nowo pojawiające się cytopenie (ICAHT), aplazję komórek B z towarzyszącą hipogamaglobulinemią oraz zwiększoną podatność na zakażenia oportunistyczne. Choć występują rzadziej, pacjenci są również monitorowani pod kątem opóźnionych powikłań neurologicznych, zaburzeń hematopoezy oraz ryzyka wtórnych nowotworów, takich jak zespół mielodysplastyczny (MDS) czy guzy lite (np. rak prostaty, rak krtani, rak wątrobowokomórkowy, czerniak) [64, 65]. Długotrwałe powikłania hematologiczne, objawiające się utrzymującymi się cytopeniami w badaniu szpiku kostnego, dotyczą znacznej grupy pacjentów. W badaniu ZUMA-1 17% chorych miało ciężkie cytopenie po trzech miesiącach. W badaniu ELIANA u pacjentów z B-ALL odsetki były jeszcze wyższe - 41% miało małopłytkowość, a 53% neutropenię. Mechanizm ICAHT nie jest w pełni poznany, jednak odnowa neutrofili zwykle przebiega dwufazowo [66]. Czynniki ryzyka późnych cytopenii obejmują: więcej niż trzy wcześniejsze linie leczenia, obecność cytopenii przed terapią CAR-T, przebyte przeszczepienie komórek macierzystych, ciężki przebieg zespołu uwalniania cytokin (CRS) lub ICANS (związany z wysokimi poziomami CRP i ferrytyny) oraz zastosowanie konstrukcji CAR zawierających domenę kostymulującą CD28, które wiążą

się z wolniejszą regeneracją układu krwiotwórczego w porównaniu z konstrukcjami opartymi na domenie 4-1BB [67]. Jednocześnie kluczowym powikłaniem typu „on-target off-tumor” jest hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl), wynikająca z eliminacji zarówno nowotworowych, jak i prawidłowych komórek B oraz plazmacytów. W długoterminowych obserwacjach (np. CTL019) hipogammaglobulinemia utrzymująca się ponad 90 dni dotyczyła nawet 67% pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym (NHL) lub przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), z czego niemal połowa pozostawała w trwałej całkowitej remisji. W populacji pediatrycznej z B-ALL prawdopodobieństwo utrzymywania się aplazji komórek B po 6 miesiącach od infuzji wynosi około 83%, a mediana czasu do ich regeneracji często nie jest osiągana w ciągu roku obserwacji. Obecnie aplazja komórek B jest uznawana za wartościowy marker zastępczy świadczący o utrzymywaniu się i funkcjonalności komórek CAR-T w organizmie [68]. Postępowanie terapeutyczne opiera się na substytucji immunoglobulin (IVIG lub SCIG), zwłaszcza w przypadku nawracających zakażeń, z celem utrzymania stężenia IgG ≥ 400 –500 mg/dl, przy czym najnowsze wytyczne zalecają indywidualizację leczenia na podstawie swoistych mian przeciwciał. Rekonstrukcja odporności jest procesem wieloletnim i charakteryzuje się powolnym wzrostem liczby limfocytów CD4+ oraz utrzymującym się obniżeniem stosunku CD4+/CD8+. Po 8. tygodniu od infuzji częstość zakażeń wynosi od 8% do 39%; dominują zakażenia bakteryjne (60%), następnie wirusowe (31%) i grzybicze (9%). Najczęściej dotyczą układu oddechowego. Ryzyko zakażeń bakteryjnych koreluje bezpośrednio z nasileniem i czasem trwania neutropenii, co uzasadnia profilaktykę fluorochinolonami. W przypadku zakażeń wirusowych obserwuje się reaktywację VZV, HSV oraz HHV-6, a także zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19. Zaleca się profilaktykę przeciw *Pneumocystis jirovecii* przez 6–12 miesięcy oraz stosowanie acyklowiru, szczególnie po terapiach zawierających konstrukcje takie jak Axi-Cel. Stosowanie glikokortykosteroidów w leczeniu ostrych powikłań zwiększa ryzyko późniejszych zakażeń, co może wpływać na długoterminową skuteczność przeciwnowotworową terapii [69].

5. Przyszłość i perspektywy rozwoju technologii CAR-T

Rozwój immunoterapii adoptywnej koncentruje się obecnie na systematycznym eliminowaniu ograniczeń, które zawężają zastosowanie komórek CAR-T - takich jak wysokie koszty terapii, złożone łańcuchy logistyczne oraz mechanizmy obronne mikrośrodowiska guzów litych. Jednym z głównych kierunków postępu jest przejście od terapii autologicznych do wykorzystania komórek dawcy (allogenicznych),

co umożliwia produkcję gotowych „off-the-shelf” preparatów [70]. Zastosowanie zaawansowanych narzędzi edycji genomu, takich jak system CRISPR/Cas9, pozwala na precyzyjne usunięcie genu receptora limfocytu T (TCR) oraz cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (MHC). Jest to kluczowe dla zapobiegania chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) oraz odrzuceniu komórek przez układ odpornościowy biorcy. Strategia ta znacząco skraca czas oczekiwania na leczenie, co ma kluczowe znaczenie w agresywnych nowotworach o szybkim przebiegu, a także umożliwia standaryzację produktu poprzez wykorzystanie limfocytów od młodych, zdrowych dawców, których komórki wykazują korzystniejszy profil metaboliczny i większy potencjał proliferacyjny niż komórki pacjentów ciężko chorych [71, 72]. Równolegle prowadzone są intensywne badania nad rozszerzeniem zastosowania CAR-T w onkologii guzów litych, gdzie nowotwory tworzą silnie immunosupresyjne mikrośrodowisko (TME). Aby pokonać bariery fizyczne, takie jak gęsta macierz pozakomórkowa oraz ograniczenia metaboliczne (hipoksja, wysokie stężenia adenozyiny i mleczanu), opracowuje się konstrukty czwartej generacji - tzw. TRUCK (T cells Redirected for Universal Cytokine Killing) lub „opancerzone” CAR-T. Są one zaprojektowane tak, aby konstytutywnie lub warunkowo wydzielać cytokiny (np. IL-12, IL-15, IL-18), które zwiększają przeżywalność komórek CAR-T oraz rekrutują i aktywują elementy wrodzonej odpowiedzi immunologicznej gospodarza, przekształcając „zimne” guzy w obszary objęte zapaleniem i podatne na atak immunologiczny [73, 74]. Strategie te uzupełnia rozwój receptorów wieloswoistych (tandemowych lub bispecyficznych), zdolnych do jednoczesnego rozpoznawania dwóch lub więcej antygenów powierzchniowych (np. CD19/CD22 w nowotworach hematologicznych czy HER2/IL13Rα2 w guzach mózgu). Takie podejście zmniejsza ryzyko ucieczki antygenowej oraz pozwala skuteczniej eliminować heterogenne populacje komórek nowotworowych [75]. Kluczowym elementem dalszego rozwoju technologii jest pełna kontrola aktywności komórek efektorowych *in vivo*, co ma na celu minimalizację ciężkich, potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych, takich jak CRS czy ICANS. W tym celu wdrażane są zaawansowane systemy bezpieczeństwa, np. „wyłączniki” oparte na indukowalnej kaspazie 9 (iCasp9), które umożliwiają szybkie wyeliminowanie komórek CAR-T po podaniu specyficznego leku w przypadku niekontrolowanej toksyczności [76]. Ponadto opracowywane są receptory wykorzystujące logikę bramek logicznych (AND, OR, NOT), wymagające obecności dwóch niezależnych antygenów do pełnej aktywacji limfocytów T. Znacząco zwiększa to precyzję terapii i ogranicza ryzyko uszkodzenia zdrowych tkanek wskutek efektu „on-target off-tumor”. Połączenie tych innowacji z nowoczesnymi, zautomatyzowanymi i zamkniętymi systemami produkcyjnymi zapowiada nową erę

medycyny spersonalizowanej. W przyszłości terapia CAR-T może stać się bezpieczniejsza, skuteczniejsza wobec szerokiego spektrum nowotworów oraz dostępna dla pacjentów na wcześniejszych etapach leczenia onkologicznego [77, 78].

6. Podsumowanie i wnioski

Terapia komórkami CAR-T stanowi jedno z najważniejszych osiągnięć we współczesnej historii onkologii, zasadniczo zmieniając podejście do leczenia nowotworów trudnych i nawrotowych w kierunku zaawansowanej terapii spersonalizowanej. Spektakularne sukcesy w nowotworach hematologicznych wywodzących się z limfocytów B - wyrażające się wysokim odsetkiem całkowitych remisji oraz uzyskiwaniem statusu minimalnej choroby resztkowej niewykrywalnej (MRD) - zmieniają obecne standardy postępowania, często umożliwiając zastąpienie intensywnych procedur transplantacyjnych nowoczesną immunoterapią opartą na własnych komórkach pacjenta. Pozytywne wyniki terapii ukierunkowanych na CD19 w białaczkach i chłoniakach oraz na BCMA w szpiczaku mnogim potwierdzają wszechstronność platformy CAR-T, jednocześnie podkreślając potrzebę opracowywania receptorów wieloswoistych w celu przeciwdziałania mechanizmom ucieczki nowotworu. Ścisłe monitorowanie charakterystycznych działań niepożądanych, takich jak zespół uwalniania cytokin (CRS) oraz neurotoksyczność (ICANS), oparte na ujednoliconych kryteriach ASTCT oraz precyzyjnej interwencji farmakologicznej (m.in. zastosowaniu inhibitorów IL-6, takich jak tocilizumab, oraz glikokortykosteroidów), stworzyło fundament bezpieczeństwa, który umożliwił przejście tej metody z etapu badań klinicznych do rutynowej praktyki. Zrozumienie długofalowych konsekwencji immunologicznych, takich jak aplazja komórek B oraz utrzymujące się cytopenie (ICAHT), wymaga prowadzenia długoterminowego nadzoru nad pacjentami i wdrażania profilaktyki zakażeń. Jest to jednak akceptowalny kompromis w obliczu możliwości uzyskania trwałej eliminacji choroby nowotworowej. Obecny rozwój technologii CAR-T obejmujący przejście w kierunku uniwersalnych, gotowych do użycia terapii allogenicznych oraz konstrukcji zdolnych do pokonywania barier guzów litych, wyznacza perspektywę, w której spersonalizowana terapia genowa stanie się dostępna dla znacznie szerszej grupy pacjentów. Integracja zaawansowanej edycji genomu, zautomatyzowanych procesów produkcyjnych oraz molekularnych mechanizmów bezpieczeństwa zapowiada erę, w której komórki CAR-T nie tylko utrzymają swoją kluczową rolę w leczeniu nowotworów hematologicznych, ale również staną się skutecznym narzędziem terapii wielu guzów litych, oferując realną szansę na wyleczenie w sytuacjach, gdy standardowe metody leczenia zawodzą i to na wcześniejszych etapach terapii onkologicznej.

Referencje

- [1] T. Haslauer, R. Greil, N. Zaborsky, and R. Geisberger, "Car t-cell therapy in hematological malignancies," Aug. 02, 2021, MDPI. doi: 10.3390/ijms22168996.
- [2] S. Rafiq, C. S. Hackett, and R. J. Brentjens, "Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy," Mar. 01, 2020, Nature Research. doi: 10.1038/s41571-019-0297-y.
- [3] D. V. Parums, "A Review of CAR T Cells and Adoptive T-Cell Therapies in Lymphoid and Solid Organ Malignancies," 2025, International Scientific Information, Inc. doi: 10.12659/MSM.948125.
- [4] Y. Qin and G. Xu, "Enhancing CAR T-cell therapies against solid tumors: Mechanisms and reversion of resistance," Dec. 08, 2022, Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fimmu.2022.1053120.
- [5] J. N. Brudno, M. V. Maus, and C. S. Hinrichs, "CAR T Cells and T-Cell Therapies for Cancer: A Translational Science Review," Dec. 10, 2024, American Medical Association. doi: 10.1001/jama.2024.19462.
- [6] X. Zhang, L. Zhu, H. Zhang, S. Chen, and Y. Xiao, "CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies: Current Opportunities and Challenges," Jun. 10, 2022, Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fimmu.2022.927153.
- [7] J. Jayaraman et al., "CAR-T design: Elements and their synergistic function," Aug. 01, 2020, Elsevier B.V. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102931.
- [8] R. C. Sterner and R. M. Sterner, "CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies," Apr. 01, 2021, Springer Nature. doi: 10.1038/s41408-021-00459-7.
- [9] S. S. Chandran and C. A. Klebanoff, "T cell receptor-based cancer immunotherapy: Emerging efficacy and pathways of resistance," Jul. 01, 2019, Blackwell Publishing Ltd. doi: 10.1111/imr.12772.
- [10] S. S. Chandran and C. A. Klebanoff, "T cell receptor-based cancer immunotherapy: Emerging efficacy and pathways of resistance," Jul. 01, 2019, Blackwell Publishing Ltd. doi: 10.1111/imr.12772.
- [11] Y. Kong, J. Li, X. Zhao, Y. Wu, and L. Chen, "CAR-T cell therapy: developments, challenges and expanded applications from cancer to autoimmunity," 2024, Frontiers Media SA. doi: 10.3389/fimmu.2024.1519671.
- [12] J. Lu and G. Jiang, "The journey of CAR-T therapy in hematological malignancies," Dec. 01, 2022, BioMed Central Ltd. doi: 10.1186/s12943-022-01663-0.
- [13] G. Dagar et al., "Harnessing the potential of CAR-T cell therapy: progress, challenges, and future directions in hematological and solid tumor treatments," Dec. 01, 2023, BioMed Central Ltd. doi: 10.1186/s12967-023-04292-3.
- [14] K. Skorka, K. Ostapinska, A. Malesa, and K. Giannopoulos, "The Application of CAR-T Cells in Haematological Malignancies," Dec. 01, 2020, Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. doi: 10.1007/s00005-020-00599-x.

- [15] K. Zhang, H. Chen, F. Li, S. Huang, F. Chen, and Y. Li, "Bright future or blind alley? CAR-T cell therapy for solid tumors," Jan. 24, 2023, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fimmu.2023.1045024.
- [16] A. Daei Sorkhabi et al., "The current landscape of CAR T-cell therapy for solid tumors: Mechanisms, research progress, challenges, and counterstrategies," 2023, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fimmu.2023.1113882.
- [17] F. Marofi et al., "Novel CAR T therapy is a ray of hope in the treatment of seriously ill AML patients," Dec. 01, 2021, *BioMed Central Ltd.* doi: 10.1186/s13287-021-02420-8.
- [18] X. Cui, R. Liu, L. Duan, D. Cao, Q. Zhang, and A. Zhang, "CAR-T therapy: Prospects in targeting cancer stem cells," Nov. 01, 2021, *John Wiley and Sons Inc.* doi: 10.1111/jcmm.16939.
- [19] Y. Akatsuka, "TCR-Like CAR-T Cells Targeting MHC-Bound Minor Histocompatibility Antigens," Feb. 28, 2020, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fimmu.2020.00257.
- [20] M. R. Gaballa and C. A. Ramos, "Cellular Immunotherapy in Lymphoma: Beyond CART Cells," *Curr. Treat. Options Oncol.*, vol. 21, no. 3, Mar. 2020, doi: 10.1007/s11864-020-0709-3.
- [21] E. Guerra, R. Di Pietro, M. Basile, M. Trerotola, and S. Alberti, "Cancer-homing car-t cells and endogenous immune population dynamics," Jan. 01, 2022, *MDPI.* doi: 10.3390/ijms23010405.
- [22] Y. J. Lin, L. A. Mashouf, and M. Lim, "CAR T Cell Therapy in Primary Brain Tumors: Current Investigations and the Future," Feb. 21, 2022, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fimmu.2022.817296.
- [23] Q. Feng et al., "Advances in CAR T-cell therapy in bile duct, pancreatic, and gastric cancers," Oct. 06, 2022, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fimmu.2022.1025608.
- [24] A. A. Alsaieedi and K. A. Zaher, "Tracing the development of CAR-T cell design: from concept to next-generation platforms," 2025, *Frontiers Media SA.* doi: 10.3389/fimmu.2025.1615212.
- [25] A. C. Uscanga-Palomeque et al., "CAR-T Cell Therapy: From the Shop to Cancer Therapy," Nov. 01, 2023, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).* doi: 10.3390/ijms242115688.
- [26] D. Sun, X. Shi, S. Li, X. Wang, X. Yang, and M. Wan, "CAR-T cell therapy: A breakthrough in traditional cancer treatment strategies (Review)," *Mol. Med. Rep.*, vol. 29, no. 3, Mar. 2024, doi: 10.3892/mmr.2024.13171.
- [27] S. H. Khan, Y. Choi, M. Veena, J. K. Lee, and D. S. Shin, "Advances in CAR T cell therapy: antigen selection, modifications, and current trials for solid tumors," 2024, *Frontiers Media SA.* doi: 10.3389/fimmu.2024.1489827.

- [28] C. Alati et al., “CAR-T Cell Therapies in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Emerging Data and Open Issues,” Sep. 01, 2025, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). doi: 10.3390/cancers17183027.
- [29] M. Martino, C. Alati, F. A. Canale, G. Musuraca, G. Martinelli, and C. Cerchione, “A review of clinical outcomes of car t-cell therapies for b-acute lymphoblastic leukemia,” Feb. 02, 2021, MDPI AG. doi: 10.3390/ijms22042150.
- [30] Y. Ke and F. Zhou, “Biomarkers for predicting CAR-T cell therapy outcomes in B-cell acute lymphoblastic leukemia: a systematic review,” 2025, Frontiers Media SA. doi: 10.3389/fimmu.2025.1656108.
- [31] X. Xu et al., “Challenges and Clinical Strategies of CAR T-Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: Overview and Developments,” Feb. 10, 2021, Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fimmu.2020.569117.
- [32] A. Marinos and H. E. Heslop, “Should all CAR-T therapy for acute lymphoblastic leukemia Be consolidated with allogeneic stem cell transplant?” Dec. 01, 2022, Bailliere Tindall Ltd. doi: 10.1016/j.beha.2022.101414.
- [33] V. A. Fabrizio and K. J. Curran, “Clinical experience of CAR T cells for B cell acute lymphoblastic leukemia,” Sep. 01, 2021, Bailliere Tindall Ltd. doi: 10.1016/j.beha.2021.101305.
- [34] M. Hashem Boroojerdi, F. Rahbarizadeh, P. Safarzadeh Kozani, E. Kamali, and P. Safarzadeh Kozani, “Strategies for having a more effective and less toxic CAR T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia,” Nov. 01, 2020, Springer. doi: 10.1007/s12032-020-01416-3.
- [35] X. Xu et al., “Mechanisms of Relapse After CD19 CAR T-Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia and Its Prevention and Treatment Strategies,” Nov. 12, 2019, Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fimmu.2019.02664.
- [36] C. A. Ramos, H. E. Heslop, and M. K. Brenner, “CAR-T cell therapy for lymphoma,” *Annu. Rev. Med.*, vol. 67, pp. 165–183, Jan. 2016, doi: 10.1146/annurev-med-051914-021702.
- [37] A. Major and M. Kamdar, “370 | Hematology 2023 | ASH Education Program HOW DO WE CALIBRATE CELLULAR THERAPY FOR LYMPHOMA IN 2023?”
- [38] A. Mussetti, N. Fabbri, and A. Sureda, “HOW D O WE CALIBRATE CELLULAR THERAPY FOR LYMPHOMA IN 2023? CAR T-cell ther apy in aggres sive lym pho mas-iden ti fy ing prog nos tic and pre dic tive mark ers.”
- [39] A. P. Boardman and G. Salles, “CAR T-cell therapy in large B cell lymphoma,” Jun. 01, 2023, John Wiley and Sons Ltd. doi: 10.1002/hon.3153.
- [40] N. Denlinger, D. Bond, and S. Jaglowski, “CAR T-cell therapy for B-cell lymphoma,” Feb. 01, 2022, Elsevier Inc. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2021.100826.
- [41] Z. Du, S. Zhu, X. Zhang, Z. Gong, and S. Wang, “Non-Conventional Allogeneic Anti-BCMA Chimeric Antigen Receptor-Based Immune Cell Therapies for Multiple Myeloma Treatment,” Feb. 01, 2023, MDPI. doi: 10.3390/cancers15030567.

- [42] S. F. Cho, K. C. Anderson, and Y. T. Tai, "Targeting B cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: Potential uses of BCMA-based immunotherapy," Aug. 10, 2018, Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fimmu.2018.01821.
- [43] X. Zhang, H. Zhang, H. Lan, J. Wu, and Y. Xiao, "CAR-T cell therapy in multiple myeloma: Current limitations and potential strategies," 2023, Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fimmu.2023.1101495.
- [44] C. Besliu et al., "The Evolving Landscape in Multiple Myeloma: From Risk Stratification to T Cell-Directed Advanced Therapies," Feb. 01, 2025, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). doi: 10.3390/cancers17030525.
- [45] V. Sammartano et al., "Anti-BCMA novel therapies for multiple myeloma," 2023, OAE Publishing Inc. doi: 10.20517/cdr.2022.138.
- [46] C. R. Tan and U. A. Shah, "Targeting BCMA in Multiple Myeloma," Oct. 01, 2021, Springer. doi: 10.1007/s11899-021-00639-z.
- [47] K. L. Chohan, E. L. Siegler, and S. S. Kenderian, "CAR-T Cell Therapy: The Efficacy and Toxicity Balance," Apr. 01, 2023, Springer. doi: 10.1007/s11899-023-00687-7.
- [48] C. K. Chou and C. J. Turtle, "Assessment and management of cytokine release syndrome and neurotoxicity following CD19 CAR-T cell therapy," Jun. 02, 2020, Taylor and Francis Ltd. doi: 10.1080/14712598.2020.1729735.
- [49] D. Synnott, D. O'Reilly, D. De Freitas, and J. Naidoo, "Cytokine release syndrome in solid tumors," Sep. 01, 2025, John Wiley and Sons Inc. doi: 10.1002/cncr.70069.
- [50] Z. Wang and W. Han, "Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T cell therapy," Jan. 22, 2018, BioMed Central Ltd. doi: 10.1186/s40364-018-0116-0.
- [51] J. N. Brudno and J. N. Kochenderfer, "Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: Recognition and management," Jun. 30, 2016, American Society of Hematology. doi: 10.1182/blood-2016-04-703751.
- [52] C. Kotch, D. Barrett, and D. T. Teachey, "Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome," Aug. 03, 2019, Taylor and Francis Ltd. doi: 10.1080/1744666X.2019.1629904.
- [53] A. Shimabukuro-Vornhagen et al., "Cytokine release syndrome," Jun. 15, 2018, BioMed Central Ltd. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9.
- [54] A. D. Hughes, D. T. Teachey, and C. Diorio, "Riding the storm: managing cytokine-related toxicities in CAR-T cell therapy," Aug. 01, 2024, Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. doi: 10.1007/s00281-024-01013-w.
- [55] J. H. Oved, D. M. Barrett, and D. T. Teachey, "Cellular therapy: Immune-related complications," Jul. 01, 2019, Blackwell Publishing Ltd. doi: 10.1111/imr.12768.
- [56] J. Finsterer, "Glofitamab-Associated Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) Presenting as Serial Seizures and Responding Positively to Antiseizure Drugs and Anakinra: A Case Report," Cureus, May 2024, doi: 10.7759/cureus.60833.

- [57] C. J. Ferreri and M. Bhutani, "Mechanisms and management of CAR T toxicity," 2024, Frontiers Media SA. doi: 10.3389/fonc.2024.1396490.
- [58] U. Testa, G. Castelli, E. Pelosi, E. Galli, and P. Chiusolo, "Toxicities Associated with CAR-T Cell Therapies," 2025, Università Cattolica del Sacro Cuore. doi: 10.4084/MJHID.2025.039.
- [59] X. Xiao et al., "Mechanisms of cytokine release syndrome and neurotoxicity of CAR T-cell therapy and associated prevention and management strategies," Dec. 01, 2021, BioMed Central Ltd. doi: 10.1186/s13046-021-02148-6.
- [60] J. N. Brudno and J. N. Kochenderfer, "Current understanding and management of CAR T cell-associated toxicities," Jul. 01, 2024, Springer Nature. doi: 10.1038/s41571-024-00903-0.
- [61] J. Gust, R. Ponce, W. C. Liles, G. A. Garden, and C. J. Turtle, "Cytokines in CAR T Cell-Associated Neurotoxicity," Dec. 16, 2020, Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fimmu.2020.577027.
- [62] L. Miao, Z. Zhang, Z. Ren, and Y. Li, "Reactions Related to CAR-T Cell Therapy," Apr. 28, 2021, Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fimmu.2021.663201.
- [63] T. Gu, K. Hu, X. Si, Y. Hu, and H. Huang, "Mechanisms of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome after CAR-T treatment," Nov. 01, 2022, John Wiley and Sons Inc. doi: 10.1002/wsbm.1576.
- [64] M. R. Bishop, "Late complications and long-term care of adult CAR T-cell patients."
- [65] K. Rejeski, M. D. Jain, N. N. Shah, M. A. Perales, and M. Subklewe, "Immune effector cell-associated haematotoxicity after CAR T-cell therapy: from mechanism to management," Jun. 01, 2024, Elsevier Ltd. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00077-2.
- [66] R. Chakraborty, B. T. Hill, A. Majeed, and N. S. Majhail, "Late Effects after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Lymphoid Malignancies," Mar. 01, 2021, Elsevier B.V. doi: 10.1016/j.jct.2020.10.002.
- [67] K. Rejeski, M. Subklewe, and F. L. Locke, "Recognizing, defining, and managing CAR-T hematologic toxicities."
- [68] R. Epperly, V. M. Giordani, L. Mikkilineni, and N. N. Shah, "Early and Late Toxicities of Chimeric Antigen Receptor T-Cells," Dec. 01, 2023, W.B. Saunders. doi: 10.1016/j.hoc.2023.05.010.
- [69] S. R. Mucha and P. Rajendram, "Management and Prevention of Cellular-Therapy-Related Toxicity: Early and Late Complications," May 01, 2023, MDPI. doi: 10.3390/curroncol30050378.
- [70] X. Chen, Y. Gao, and Y. Zhang, "Allogeneic CAR-T cells for cancer immunotherapy," 2024, Taylor and Francis Ltd. doi: 10.1080/1750743X.2024.2408048.
- [71] A. Rezalotfi, L. Fritz, R. Förster, and B. Bošnjak, "Challenges of CRISPR-Based Gene Editing in Primary T Cells," Feb. 01, 2022, MDPI. doi: 10.3390/ijms23031689.

- [72] E. Youssef, B. Fletcher, and D. Palmer, "Enhancing precision in cancer treatment: the role of gene therapy and immune modulation in oncology," 2024, Frontiers Media SA. doi: 10.3389/fmed.2024.1527600.
- [73] Y. Wang et al., "T cell immunotherapy for solid tumors: limitations, progress, and future prospects," 2026, Frontiers Media SA. doi: 10.3389/fimmu.2026.1755751.
- [74] S. Ma et al., "Current progress in car-t cell therapy for solid tumors," 2019, Ivyspring International Publisher. doi: 10.7150/ijbs.34213.
- [75] L. Peng, G. Sferruzza, L. Yang, L. Zhou, and S. Chen, "CAR-T and CAR-NK as cellular cancer immunotherapy for solid tumors," Oct. 01, 2024, Springer Nature. doi: 10.1038/s41423-024-01207-0.
- [76] T. Gargett and M. P. Brown, "The inducible caspase-9 suicide gene system as a 'safety switch' to limit on-target, off-tumor toxicities of chimeric antigen receptor T-cells," Front. Pharmacol., vol. 5, no. OCT 2014, doi: 10.3389/fphar.2014.00235.
- [77] S. Mansoori, A. Noei, A. Maali, S. S. Seyed-Motahari, and Z. Sharifzadeh, "Recent updates on allogeneic CAR-T cells in hematological malignancies," Dec. 01, 2024, BioMed Central Ltd. doi: 10.1186/s12935-024-03479-y.
- [78] C. Lonz and E. Breman, "Allogeneic CAR-T Therapy Technologies: Has the Promise Been Met?" Jan. 01, 2024, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). doi: 10.3390/cells13020146.

NANOPRZEKAŹNIKI LEKÓW W CELOWANEJ TERAPII NOWOTWORÓW

**Nikoła Szyller¹, Maja Pluta¹, Alicja Pluta^{1,2,3}, Kacper Artykiewicz^{1,2},
Aleksandra Skóra^{1,2}, Wiktoria Skwierczyńska¹**

1. IMPAKT – Interdyscyplinarne Studenckie Koło Immunologii, Alergologii, Parazytologii i Medycyny Molekularnej, Collegoim Medicum im. dr. W. Biegańskiego, Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
2. Studenckie Koło Naukowe Chorób Układu Krążenia, Collegium Medicum im. dr. W. Biegańskiego, Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
3. SKN Analiz Komputerowych i Sztucznej Inteligencji przy Katedrze Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Nanotechnologia stanowi jeden z najbardziej dynamicznie rozwijających się obszarów współczesnej medycyny, oferując nowe możliwości w zakresie diagnostyki oraz terapii chorób nowotworowych. W szczególności duże zainteresowanie budzą nanoprzekaźniki leków, które umożliwiają bardziej precyzyjne i skuteczne dostarczanie substancji terapeutycznych do komórek nowotworowych. W przeciwieństwie do konwencjonalnych metod leczenia, takich jak chemioterapia, systemy oparte na nanonośnikach pozwalają na zwiększenie biodostępności leków, poprawę ich stabilności oraz ograniczenie działań niepożądanych wynikających z nieselektywnego działania na zdrowe tkanki. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie roli nanoprzekaźników leków w celowanej terapii nowotworów oraz omówienie ich właściwości, mechanizmów działania, a także potencjalnych korzyści i ograniczeń związanych z ich zastosowaniem. W pracy zaprezentowano charakterystykę chorób nowotworowych oraz współczesnych metod leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem chemioterapii i terapii celowanej. Następnie omówiono znaczenie nanotechnologii w onkologii oraz różne typy nanonośników stosowanych w systemach dostarczania leków, takie jak liposomy, nanocząsteczki polimerowe, dendrymery, micelle polimerowe oraz nanocząsteczki lipidowe oraz. W dalszej części pracy przedstawiono mechanizmy działania nanoprzekaźników,

w tym możliwość ich akumulacji w tkance nowotworowej dzięki efektowi zwiększonej przepuszczalności i retencji (EPR) oraz możliwość modyfikacji powierzchni nanocząstek w celu selektywnego kierowania leków do komórek nowotworowych. Omówiono również zalety nanoprzeکاżników, takie jak poprawa farmakokinetyki leków, zwiększenie skuteczności terapeutycznej oraz zmniejszenie toksyczności ogólnoustrojowej. Jednocześnie wskazano na istniejące ograniczenia, w tym potencjalną toksyczność niektórych nanomateriałów, trudności technologiczne związane z ich wytwarzaniem oraz wyzwania dotyczące ich zastosowania w praktyce klinicznej. Nanoprzeکاżniki leków stanowią obiecujący kierunek rozwoju nowoczesnej onkologii. Dalsze badania nad ich właściwościami oraz bezpieczeństwem mogą przyczynić się do opracowania bardziej efektywnych i spersonalizowanych strategii leczenia nowotworów.

Słowa kluczowe: celowana terapia nowotworów, nanoprzeکاżniki leków, nanotechnologia w onkologii

Abstract : Nanotechnology is one of the most rapidly developing fields of modern medicine, offering new possibilities in the diagnosis and treatment of cancer. In particular, significant attention has been focused on drug nanocarriers, which enable more precise and effective delivery of therapeutic agents to cancer cells. In contrast to conventional treatment methods, such as chemotherapy, nanocarrier-based systems can increase drug bioavailability, improve their stability, and reduce adverse effects resulting from the non-selective action on healthy tissues. The aim of this study is to present the role of drug nanocarriers in targeted cancer therapy and to discuss their properties, mechanisms of action, as well as the potential advantages and limitations associated with their use. The paper first presents the characteristics of cancer and contemporary treatment strategies, with particular emphasis on chemotherapy and targeted therapy. Subsequently, the role of nanotechnology in oncology is discussed, along with different types of nanocarriers used in drug delivery systems, including liposomes, polymeric nanoparticles, dendrimers, polymeric micelles and lipid nanoparticles. The following sections describe the mechanisms of action of nanocarriers, including their ability to accumulate in tumor tissue through the enhanced permeability and retention (EPR) effect, as well as the possibility of surface modification of nanoparticles to enable selective targeting of cancer cells. The advantages of nanocarriers are also discussed, such as improved pharmacokinetic properties of drugs, enhanced therapeutic efficacy, and reduced systemic toxicity. At the same time, existing limitations are highlighted, including the potential toxicity of certain nanomaterials, technological challenges related to their production, and difficulties associated with their clinical application. Drug nanocarriers represent a promising direction in the development of modern oncology. Further research on their properties and safety may contribute to the development of more effective and personalized strategies for cancer treatment.

Keywords: drug nanocarriers, nanotechnology in oncology, targeted cancer therapy

1. Wprowadzenie

Statystyki epidemiologiczne nieustannie zwracają uwagę na problem jakim jest stały wzrost zachorowalności na nowotwory, w szczególności złośliwe. W obecnych czasach ludzie na całym świecie narażeni są na czynniki, które potencjalnie mogą wpływać na rozwój nowotworu w organizmie. Jedną z najskuteczniejszych metod leczenia jest chemioterapia - skuteczny lecz obarczający w dużej mierze organizm człowieka. Przyczyniając się do ozdowień, niszczy i uszkadza na swojej drodze zdrowe, niedotknięte chorobą tkanki [1].

W najnowszych rozważaniach dotyczących wpływu chemioterapii na organizm człowieka, coraz częściej pada definicja pojęcia chemobrain, które to opisuje szeroko rozumiane zaburzenia poznawcze występujące u pacjentów po podjętym leczeniu przeciwnowotworowym, w szczególności po chemioterapii [2].

Nowotwory stanowią jedno z najpoważniejszych wyzwań współczesnej medycyny XXI wieku, będąc istotnym problemem społecznym, zdrowia publicznego oraz gospodarki na całym świecie. Odpowiadają za znaczący odsetek zgonów – zarówno ogółem, jak i wśród chorób niezakaźnych – oraz należą do głównych przyczyn przedwczesnej śmierci osób w wieku produkcyjnym. Wysoka zachorowalność i śmiertelność, a także ograniczenia konwencjonalnych metod leczenia, takich jak wcześniej wspomniana chemioterapia czy radioterapia, podkreślają konieczność poszukiwania skuteczniejszych i bardziej precyzyjnych strategii terapeutycznych [3].

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat opracowano liczne strategie terapeutyczne wykorzystywane w leczeniu chorób nowotworowych. Współczesna onkologia coraz częściej wykorzystuje innowacyjne metody leczenia, takie jak terapie ukierunkowane molekularnie, immunoterapia oraz podejście oparte na medycynie spersonalizowanej, które jeszcze do niedawna nie były powszechnie stosowane w praktyce klinicznej. Intensywny rozwój badań nad patogenezą nowotworów umożliwił identyfikację biomarkerów charakterystycznych dla poszczególnych typów nowotworów, co przyczyniło się do opracowania bardziej precyzyjnych i selektywnych metod terapeutycznych. W konsekwencji w przypadku wielu nowotworów możliwe stało się zastosowanie terapii systemowych, które pozwalają na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia pacjentów oraz zwiększenie okresu wolnego od progresji choroby [4].

Pomimo dynamicznego postępu w zakresie nowoczesnych metod leczenia oraz rosnącej liczby badań potwierdzających skuteczność terapii celowanych, chemioterapia nadal pozostaje jedną z podstawowych i najczęściej stosowanych metod leczenia nowotworów. Jej szerokie zastosowanie wynika przede wszystkim z udokumentowanej skuteczności w hamowaniu proliferacji komórek nowotworowych. Należy

jednak podkreślić, że terapia ta wiąże się z występowaniem licznych działań niepożądanych, które mogą negatywnie wpływać zarówno na stan fizyczny, jak i kondycję psychiczną pacjentów.

W tym kontekście szczególnego znaczenia nabiera rozwój nanotechnologii w medycynie, zwłaszcza w zakresie zastosowania nanoprzekaźników leków w celowanej terapii nowotworów. Systemy te umożliwiają bardziej precyzyjne dostarczanie substancji leczniczych bezpośrednio do komórek nowotworowych, co może zwiększać skuteczność leczenia, a jednocześnie ograniczać występowanie działań niepożądanych. Zastosowanie nanonośników przyczynia się także do poprawy właściwości farmakokinetycznych leków przeciwnowotworowych, takich jak ich biodostępność, stabilność czy czas utrzymywania się w krążeniu ogólnoustrojowym.

Niewielkie rozmiary nanocząstek umożliwiają im przenikanie przez bariery biologiczne oraz gromadzenie się w obrębie tkanki nowotworowej, między innymi dzięki efektowi zwiększonej przepuszczalności i retencji (EPR). Dodatkowo nanoprzekaźniki mogą być modyfikowane poprzez przyłączanie określonych ligandów lub przeciwciał, co pozwala na bardziej selektywne rozpoznawanie komórek nowotworowych i zwiększa precyzję dostarczania leków. Takie podejście nie tylko zwiększa skuteczność działania substancji terapeutycznych, ale również może ograniczać ich toksyczny wpływ na zdrowe tkanki [5].

Z tego względu nanotechnologia jest obecnie uznawana za jeden z najbardziej obiecujących kierunków rozwoju współczesnej onkologii. Rozwój innowacyjnych systemów dostarczania leków opartych na nanocząstkach stwarza nowe możliwości poprawy skuteczności terapii przeciwnowotworowych oraz zmniejszenia ich działań niepożądanych [6].

2. Leczenie nowotworów i ograniczenia chemioterapii

2.1. Charakterystyka chorób nowotworowych

Neoplazja to proces, w którym komórki zaczynają dzielić się w sposób niekontrolowany i nieprawidłowy, prowadząc do powstania guza lub nowotworu. Takie zmiany mogą mieć charakter łagodny, niegroźny dla organizmu, lub złośliwy, zdolny do inwazji i przerzutów, i mogą rozwijać się praktycznie w każdej tkance. Sama nazwa „neoplazja” pochodzi od greckich słów „neo” – nowy, oraz „plasia” – formacja, co dobrze oddaje istotę tego zjawiska, czyli tworzenie nowej, nieprawidłowej tkanki. W zależności od typu komórek i sposobu wzrostu, nowotwory dzieli się zasadniczo na dwie główne grupy: łagodne, które zwykle rosną powoli i nie dają przerzutów,

oraz złośliwe, które mogą agresywnie naciekać okoliczne tkanki i rozprzestrzeniać się do innych narządów [7].

Rak został po raz pierwszy rozpoznany jako masa tkankowa, tworząca guz, a jego zrozumienie ewoluowało wraz z rozwojem teorii komórkowej. W połowie XIX wieku Rudolf Virchow sformułował tezę, że wszystkie choroby, w tym nowotwory, wynikają ze zmian zachodzących w komórkach. Dzięki temu odkryciu nowotwory zaczęto postrzegać jako chorobę charakteryzującą się nieprawidłową proliferacją komórek, co stanowiło fundament współczesnego rozumienia mechanizmów rozwoju raka [8].

Nowotwory rozwijają się w wyniku zmian genetycznych i epigenetycznych zachodzących w wybranych komórkach, które mogą z czasem migrować i kolonizować inne tkanki. Zmiany te mogą prowadzić do zaburzeń w regulacji cyklu komórkowego, umożliwiając komórkom niekontrolowaną proliferację i omijanie mechanizmów naprawy DNA. Proces powstawania raka jest wieloetapowy i bardzo złożony, jednak w biologii nowotworów wyróżnia się kilka kluczowych elementów: zaburzenia w genomie i epigenomie prowadzące do transformacji komórkowej, typ komórek, w których te zmiany zachodzą, oraz mechanizmy inwazji i przerzutowania, które decydują o złośliwości i agresywności guza. Ponadto, dynamika nowotworu jest modulowana przez mikrośrodowisko guza, w tym obecność naczyń krwionośnych, komórek odpornościowych oraz sygnałów chemicznych, które wspierają jego wzrost i rozprzestrzenianie się. W efekcie, każdy nowotwór jest unikalny pod względem biologicznym, co ma istotne znaczenie dla podejścia terapeutycznego i prognozy klinicznej pacjenta [9].

2.2. Chemioterapia w leczeniu nowotworów

Chemioterapia polega przede wszystkim na hamowaniu wzrostu i podziału komórek nowotworowych. Komórki te charakteryzują się znacznie szybszym tempem proliferacji w porównaniu z komórkami zdrowymi oraz podwyższonym poziomem stresu endogennego, co sprawia, że są bardziej wrażliwe na działanie leków cytotoksycznych. Dzięki tym właściwościom leki przeciwnowotworowe mogą w większym stopniu oddziaływać na komórki nowotworowe, ograniczając jednocześnie uszkodzenia tkanek prawidłowych i zwiększając skuteczność prowadzonej terapii [10].

Od wielu dziesięcioleci chemioterapia stanowi jedną z podstawowych metod leczenia nowotworów, szczególnie w przypadku choroby o zaawansowanym stadium. W ostatnich latach zwraca się uwagę nie tylko na jej bezpośrednie działanie cytotoksyczne, lecz także na wpływ na układ odpornościowy. Choć przez długi czas była

uznawana głównie za terapię immunosupresyjną, współczesne badania wskazują, że niektóre leki cytotoksyczne mogą w określonych warunkach stymulować odpowiedź immunologiczną organizmu skierowaną przeciwko komórkom nowotworowym. Zjawisko to sprawia, że chemioterapia coraz częściej jest łączona z nowoczesnymi metodami leczenia, takimi jak terapia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (ICI), co może zwiększać skuteczność leczenia przeciwnowotworowego [11].

Chemioterapia jest metodą leczenia polegającą na zastosowaniu leków przeciwnowotworowych, które mogą być podawane różnymi drogami, między innymi doustnie, dożylnie, dokanałowo, w formie wstrzyknięć lub podskórnie. Wybór sposobu podania oraz schematu leczenia zależy przede wszystkim od rodzaju nowotworu, jego lokalizacji, stopnia zaawansowania choroby oraz ogólnego stanu pacjenta. Pomimo szerokiego zastosowania tej terapii w onkologii, jej stosowanie często wiąże się z występowaniem działań niepożądanych. Ich charakter oraz nasilenie mogą różnić się w zależności od zastosowanego leku, dawki oraz indywidualnych cech organizmu pacjenta.

W licznych badaniach analizowano również wpływ chemioterapii na jakość życia pacjentów. Wyniki wskazują, że mimo możliwości wystąpienia skutków ubocznych odpowiednio dobrana terapia może przyczyniać się do wydłużenia przeżycia chorych, a w niektórych przypadkach także do poprawy jakości życia, zwłaszcza gdy stanowi jedną z ostatnich dostępnych metod leczenia [12].

2.3. Ograniczenia konwencjonalnej chemioterapii

Chociaż chemioterapia znacząco przyczyniła się do wydłużenia przeżycia pacjentów onkologicznych, jej stosowanie wiąże się z wieloma objawami fizycznymi i psychologicznymi, które mogą istotnie obniżyć jakość życia. Objawy te rzadko pojawiają się pojedynczo, często występując w kompleksowych zespołach. Wypadanie włosów, będące jednym z najbardziej dotkliwych skutków terapii, wywiera duży wpływ na samopoczucie pacjentów. Zaburzenia apetytu, typowe zarówno dla samej choroby, jak i leczenia, wynikają z szeregu czynników, takich jak zmiany smaku, owrzodzenia jamy ustnej, nudności, wymioty, wczesne uczucie sytości, ból, zmęczenie oraz obniżony nastrój i lęk. W efekcie może dojść do spadku spożycia składników odżywczych i postępującej utraty masy ciała charakterystycznej dla kacheksji nowotworowej. Owrzodzenia jamy ustnej oraz związany z nimi ból i trudności w odżywianiu zwiększają ponadto ryzyko infekcji u pacjentów z osłabioną odpornością.

Z drugiej strony, u niektórych pacjentów chemioterapia może prowadzić do zatrzymania płynów i obrzęków, powodując znaczny przyrost masy ciała w trakcie leczenia [13].

Chemioterapia od wielu lat stanowi jedną z podstawowych metod leczenia nowotworów, jednak jej skuteczność może być ograniczona przez zjawisko chemiooporności. Oporność na leki przeciwnowotworowe może mieć charakter wrodzony, gdy występuje jeszcze przed rozpoczęciem terapii, lub nabyty, rozwijający się w trakcie leczenia. Zjawisko to jest związane m.in. ze zmianami genetycznymi zachodzącymi w komórkach nowotworowych, znaczną heterogennością guza oraz czynnikami wpływającymi na wchłanianie i metabolizm leków w organizmie. Komórki nowotworowe są strukturami dynamicznymi, które stale reagują na bodźce mechaniczne i biochemiczne obecne w ich otoczeniu, dostosowując się do zmieniających się warunków mikrośrodowiska. Zdolność ta sprzyja ich przetrwaniu i może przyczyniać się do zmniejszenia skuteczności stosowanej terapii przeciwnowotworowej [14].

3. Nanotechnologia w leczeniu nowotworów

3.1. Celowana terapia lekowa

Molekularne terapie celowane stanowią jedno z najważniejszych osiągnięć współczesnej onkologii, ponieważ umożliwiają bardziej precyzyjne i spersonalizowane podejście do leczenia nowotworów. Strategie te opierają się na identyfikacji specyficznych zmian molekularnych, takich jak mutacje genetyczne lub nadekspresja określonych białek, które odgrywają kluczową rolę w rozwoju i progresji nowotworu. W przeciwieństwie do konwencjonalnej chemioterapii, która oddziałuje nie-selektywnie na szybko dzielące się komórki, zarówno nowotworowe, jak i zdrowe, terapie celowane są projektowane w taki sposób, aby selektywnie hamować aktywność konkretnych cząsteczek sygnałowych uczestniczących w procesach proliferacji, różnicowania oraz przeżycia komórek nowotworowych. Takie podejście pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia przy jednoczesnym ograniczeniu toksyczności dla zdrowych tkanek [15].

W praktyce terapia celowana polega na opracowywaniu leków oddziałujących na określone mechanizmy molekularne odpowiedzialne za wzrost i przeżycie komórek nowotworowych. Działanie tych preparatów może obejmować hamowanie proliferacji komórek, regulację cyklu komórkowego, a także indukcję procesów prowadzących do ich śmierci, takich jak apoptoza czy autofagia. Istotnym elementem tej strategii jest również możliwość ukierunkowanego dostarczania substancji o działaniu cytotoksycznym bezpośrednio do komórek nowotworowych, co zwiększa

skuteczność terapii i ogranicza wpływ na zdrowe tkanki. Wśród najczęściej stosowanych leków w terapii celowanej wyróżnia się przeciwciała monoklonalne oraz małe cząsteczki, które zazwyczaj przyjmowane są w postaci leków doustnych [16].

Pomimo dużego potencjału terapii celowanych w kontekście spersonalizowanego leczenia nowotworów, ich skuteczność może być ograniczana przez rozwój oporności terapeutycznej. Zjawisko to wynika między innymi z wysokiej plastyczności komórek nowotworowych, które potrafią dostosowywać się do działania leków i aktywować różne mechanizmy obronne. Do najczęściej obserwowanych należą mutacje w obrębie cząsteczek docelowych, reaktywacja szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za proliferację komórek oraz interakcje pomiędzy komórkami nowotworowymi a ich mikrośrodowiskiem. Dodatkowym czynnikiem utrudniającym skuteczne leczenie jest znaczna heterogenność guza, która powoduje, że różne populacje komórek nowotworowych mogą wykazywać odmienną wrażliwość na zastosowaną terapię [17].

W związku z tym w ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na rozwój nowoczesnych strategii zwiększających skuteczność terapii przeciwnowotworowej. Jednym z obiecujących kierunków badań jest wykorzystanie nanotechnologii w medycynie, w szczególności systemów umożliwiających selektywne dostarczanie leków do komórek nowotworowych. Zastosowanie nanoprzekaźników leków pozwala na poprawę biodostępności substancji terapeutycznych, zwiększenie ich stabilności oraz ograniczenie działań niepożądanych wynikających z nieselektywnego działania leków. Dzięki tym właściwościom nanonośniki mogą stanowić istotny element wspomagający rozwój bardziej skutecznych i bezpiecznych metod leczenia nowotworów [18].

3.2. Nanoprzekaźniki leków- charakterystyka i mechanizm działania

Nanotechnologia stała się obecnie jedną z dynamicznie rozwijających się dziedzin wykorzystywanych w zastosowaniach biomedycznych. W jej ramach stosuje się różnorodne nanonośniki, takie jak nanocząstki polimerowe, micelle, dendrymery, nanocząstki lipidowe, kropki kwantowe czy nanocząstki magnetyczne. Struktury te, dzięki swoim specyficznym właściwościom fizykochemicznym oraz bardzo niewielkim rozmiarom, wykazują szczególne cechy, które umożliwiają ich wykorzystanie w nowoczesnych systemach dostarczania leków. Do wytwarzania nanonośników często wykorzystuje się różne typy polimerów. Substancje terapeutyczne mogą być w takich systemach fizycznie zamknięte w matrycy polimerowej lub chemicznie związane z cząsteczkami polimeru poprzez wiązania kowalencyjne. Otrzymywane układy

polimerowe mogą przyjmować różne formy strukturalne, między innymi kapsulek, struktur amfifilowych czy złożonych, silnie rozgałęzionych makrocząsteczek. W procesie projektowania nanonośników wykorzystuje się zarówno polimery pochodzenia naturalnego, jak i syntetycznego, co pozwala na dostosowanie właściwości nośników do konkretnych zastosowań terapeutycznych [19].

Systemy dostarczania leków oparte na nanotechnologii stanowią obiecującą strategię w nowoczesnej farmakoterapii. W tego typu układach substancje terapeutyczne mogą być zamykane lub immobilizowane w strukturze nanonośników, które pełnią funkcję nośników transportujących lek do określonych miejsc w organizmie. Dzięki temu możliwe jest bardziej efektywne dostarczanie substancji aktywnych w pobliże docelowych tkanek lub komórek, co ma szczególne znaczenie w leczeniu chorób nowotworowych. Zastosowanie nanoprzekaźników pozwala również na ograniczenie problemów związanych z konwencjonalnym podawaniem leków, takich jak działania niepożądane czy niska biodostępność, a także może przyczyniać się do zwiększenia skuteczności terapeutycznej stosowanych związków farmaceutycznych [20].

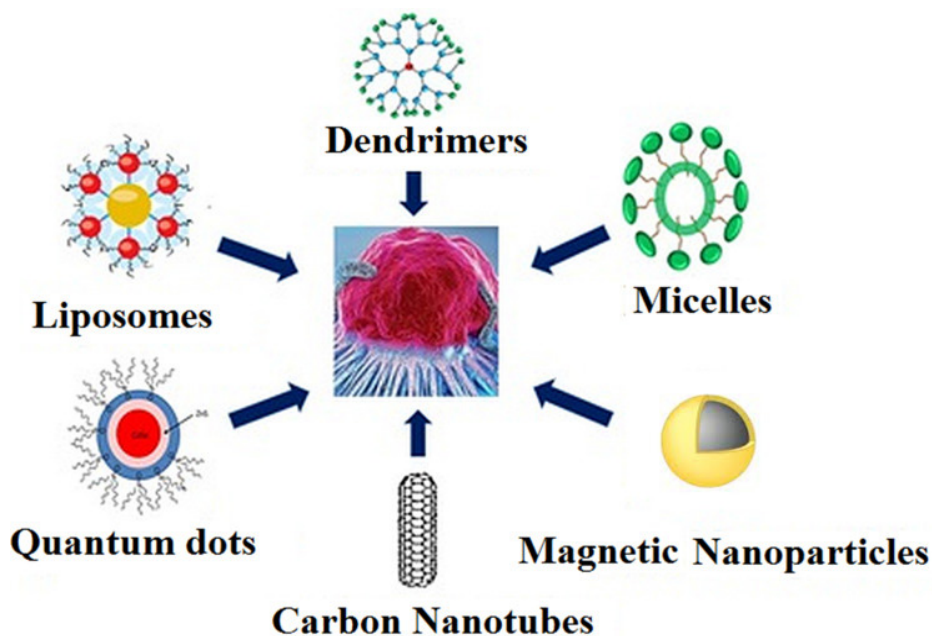
Mechanizm działania nanoprzekaźników opiera się przede wszystkim na zdolności tych struktur do transportowania i kontrolowanego uwalniania leków w określonym miejscu organizmu. Nanonośniki mogą gromadzić się w obrębie tkanki nowotworowej między innymi dzięki efektowi zwiększonej przepuszczalności i retencji (EPR), który wynika ze specyficznej budowy naczyń krwionośnych w obrębie guza. Dodatkowo powierzchnia nanocząstek może być modyfikowana poprzez przyłączenie ligandów, przeciwciał lub innych cząsteczek rozpoznających receptory obecne na komórkach nowotworowych, co umożliwia bardziej selektywne kierowanie leku do miejsca jego działania. W rezultacie nanoprzekaźniki pozwalają na zwiększenie stężenia substancji terapeutycznej w tkance nowotworowej przy jednoczesnym ograniczeniu jej wpływu na zdrowe komórki [21].

4. Rodzaje nanoprzekaźników stosowanych w terapii nowotworów

4.1. Liposomy

Liposomy od wielu lat stanowią przedmiot intensywnych badań w dziedzinie biomedycyny, szczególnie jako potencjalne systemy dostarczania leków przeciwnowotworowych. W ciągu ostatnich dekad zwrócono na nie szczególną uwagę ze względu na liczne korzyści, jakie oferują w porównaniu z konwencjonalnymi metodami podawania leków. Do najważniejszych zalet liposomów należy zwiększenie efektywności transportu substancji terapeutycznych do miejsca działania, ochrona

aktywnego składnika przed niekorzystnym wpływem czynników środowiskowych oraz poprawa właściwości farmakologicznych preparatu. Ponadto systemy te umożliwiają ograniczenie przedwczesnej degradacji zamkniętego w nich leku, co sprzyja zwiększeniu jego stabilności. Zastosowanie liposomów może również przyczynić się do bardziej efektywnego wykorzystania kosztownych substancji terapeutycznych oraz zmniejszenia ogólnoustrojowej toksyczności leczenia, co ma szczególne znaczenie w terapii przeciwnowotworowej [22, 23].



Rycina 1. Przegląd struktur głównych typów nanonośników wykorzystywanych w celowanej terapii nowotworów [19]

4.2. Nanocząsteczki polimerowe

Nanocząsteczki (NP) stanowią jedną z najbardziej obiecujących platform wykorzystywanych w nowoczesnych systemach dostarczania leków. Są to struktury koloidalne o rozmiarach zazwyczaj mieszczących się w zakresie od około 10 do 1000 nm, dzięki czemu wykazują specyficzne właściwości fizykochemiczne odróżniające je od materiałów o większych rozmiarach. Ich niewielkie wymiary umożliwiają efektywną interakcję z układami biologicznymi oraz transport substancji terapeutycznych w obrębie organizmu. Zastosowanie nanocząsteczek w medycynie stwarza nowe

możliwości w zakresie zwiększania skuteczności terapii farmakologicznej. Systemy te mogą poprawiać biodostępność leków, zwiększać ich stabilność oraz umożliwiać bardziej precyzyjne dostarczanie substancji aktywnych do określonych tkanek lub komórek. Dzięki temu możliwe jest ograniczenie działań niepożądanych oraz przezwyciężenie wielu ograniczeń związanych z tradycyjnymi metodami leczenia [24].

Szczególne znaczenie nanocząstki zyskały w terapii chorób nowotworowych. Nanonośniki zawierające leki przeciwnowotworowe mogą ułatwiać ich transport do tkanki guza oraz zwiększać lokalne stężenie substancji terapeutycznej w miejscu zmienionym chorobowo. W rezultacie możliwe jest uzyskanie silniejszego efektu terapeutycznego przy jednoczesnym ograniczeniu toksyczności wobec zdrowych komórek organizmu.

Ponadto nanocząsteczki mogą być projektowane w taki sposób, aby kontrolować tempo uwalniania leku lub umożliwiać jego selektywne dostarczanie do komórek nowotworowych. Dzięki możliwości modyfikacji ich powierzchni różnymi cząsteczkami biologicznie aktywnymi systemy te mogą dodatkowo zwiększać swoistość oddziaływania terapeutycznego. Z tego względu nanocząsteczki są obecnie intensywnie badane jako nowoczesne narzędzie wspomagające rozwój bardziej skutecznych i bezpiecznych metod leczenia nowotworów [25].

4.3. Dendrymery

Dendrymery stanowią szczególną grupę makrocząsteczek polimerowych charakteryzujących się silnie rozgałęzioną, trójwymiarową strukturą oraz ściśle określonymi i jednorodnymi rozmiarami oraz kształtem. Ze względu na swoją budowę mogą występować w wielu odmianach, które klasyfikuje się m.in. na podstawie struktury chemicznej, stopnia rozgałęzienia, rozpuszczalności, rodzaju grup funkcyjnych obecnych na powierzchni oraz liczby generacji. Od lat 80. XX wieku opracowano i opisano liczne typy dendrymerów, jednak szczególnie szerokie zastosowanie znalazły dendrymery poliamidoaminowe (PAMAM), które należą do najczęściej wykorzystywanych w badaniach biomedycznych.

Dzięki swojej unikalnej strukturze dendrymery wykazują duży potencjał w zastosowaniach biologicznych, zwłaszcza jako systemy dostarczania leków oraz materiału genetycznego. Jednocześnie należy podkreślić, że różne klasy dendrymerów mogą wykazywać właściwości cytotoksyczne oraz hemolityczne, co rodzi pewne wątpliwości dotyczące ich bezpieczeństwa i ogranicza ich zastosowanie w praktyce klinicznej. Z tego względu prowadzone są liczne badania mające na celu modyfikację ich powierzchni oraz poprawę biokompatybilności tych struktur [26, 27].

4.4. Micele polimerowe

Micele polimerowe stanowią ważną grupę nanonośników stosowanych w systemach dostarczania leków, szczególnie w terapii przeciwnowotworowej. W porównaniu z innymi nanostrukturami, takimi jak liposomy, często charakteryzują się mniejszymi rozmiarami, co sprzyja ich łatwiejszemu przenikaniu przez bariery biologiczne oraz transportowi z naczyń krwionośnych do tkanki nowotworowej. Dzięki temu mogą efektywniej gromadzić się w miejscu zmienionym chorobowo. Micele polimerowe powstają z amfifilowych kopolimerów blokowych zawierających zarówno fragmenty hydrofilowe, jak i hydrofobowe. W środowisku wodnym cząsteczki te ulegają samoorganizacji, tworząc struktury z hydrofobowym rdzeniem oraz hydrofilową otoczką stabilizującą cały układ. Rdzeń miceli umożliwia enkapsulację leków słabo rozpuszczalnych w wodzie, natomiast zewnętrzna warstwa hydrofilowa zwiększa stabilność struktury w środowisku biologicznym.

Zastosowanie miceli polimerowych pozwala na zwiększenie rozpuszczalności i biodostępności leków przeciwnowotworowych, a także na wydłużenie czasu ich krążenia w organizmie. Dodatkowo nanonośniki te mogą akumulować się w obrębie guza dzięki efektowi zwiększonej przepuszczalności i retencji (EPR), który wynika z charakterystycznej budowy naczyń krwionośnych w tkance nowotworowej. Dzięki temu możliwe jest bardziej selektywne dostarczanie leków do komórek nowotworowych oraz ograniczenie ich toksycznego działania na zdrowe tkanki [28, 29].

4.5. Nanocząsteczki lipidowe

Nanocząsteczki wykorzystywane w systemach dostarczania leków najczęściej przyjmują kształt kulisty, co wynika głównie z metod ich syntezy oraz właściwości fizykochemicznych materiałów używanych do ich wytwarzania. W przypadku nanocząsteczek lipidowych (LBNP) ich skuteczność terapeutyczna w dużej mierze związana jest z efektem zwiększonej przepuszczalności i retencji (EPR), który umożliwia pasywne gromadzenie się nanonośników w obrębie tkanki nowotworowej. Mechanizm ten sprzyja zwiększeniu stężenia substancji terapeutycznej w miejscu zmienionym chorobowo, co może prowadzić do poprawy skuteczności leczenia [30] directly targeting cancer tumor cells with improved drug cellular uptake. Different types of nanoparticle-based drug carriers are advanced for the treatment of cancer, and to increase the therapeutic effectiveness and safety of cancer therapy, many substances have been looked into as drug carriers. Lipid-based nanoparticles (LBNPs).

Nanocząsteczki lipidowe charakteryzują się również wysoką biokompatybilnością, biodegradowalnością oraz zdolnością do efektywnego enkapsulowania substancji aktywnych. Z tego względu są one uznawane za obiecujące nośniki nie tylko leków przeciwnowotworowych, ale także materiału genetycznego, takiego jak DNA, mRNA czy siRNA. Dzięki temu mogą znaleźć zastosowanie zarówno w terapii farmakologicznej, jak i w nowoczesnych strategiach terapii genowej. Mechanizm uwalniania leku z nanocząsteczek lipidowych, zwłaszcza ze stałych nanocząstek lipidowych (SLN), zależy przede wszystkim od składu lipidowego oraz sposobu wbudowania substancji czynnej w strukturę nośnika. Lek może być zlokalizowany zarówno w obrębie lipidowej matrycy, jak i na powierzchni nanocząstki. Substancje znajdujące się na powierzchni są zwykle uwalniane szybciej, co powoduje efekt początkowego, natychmiastowego uwolnienia. Następnie, w miarę stopniowej erozji lub degradacji lipidowej matrycy, następuje kontrolowane i przedłużone uwalnianie pozostałej części leku. Taki mechanizm umożliwia uzyskanie zarówno szybkiego działania terapeutycznego, jak i długotrwałego utrzymywania odpowiedniego stężenia leku w organizmie [31, 32].

5. Zalety i ograniczenia nanoprzeźników

Rozwój technologii nanonośników w ostatnich latach nabiera coraz większego znaczenia w kontekście nowoczesnych strategii leczenia nowotworów. Postęp w dziedzinie nanomedycyny przyczynia się do powstawania innowacyjnych systemów dostarczania leków, które mają potencjał znacząco zwiększyć skuteczność terapii przeciwnowotworowej. Ze względu na poważne konsekwencje zdrowotne i społeczne chorób nowotworowych, liczne zespoły badawcze na całym świecie koncentrują swoje wysiłki na opracowywaniu zaawansowanych nanonośników zdolnych do selektywnego transportu leków do komórek nowotworowych, przy jednoczesnym ograniczeniu ich szkodliwego wpływu na zdrowe tkanki. Skuteczność takiej terapii zależy jednak od wielu czynników, w tym od rodzaju nowotworu, jego lokalizacji oraz stopnia zaawansowania choroby. Jednym z najbardziej obiecujących kierunków rozwoju w tej dziedzinie jest integracja koncepcji medycyny spersonalizowanej z projektowaniem nanonośników. Podejście to zakłada dostosowanie strategii terapeutycznej do indywidualnych cech pacjenta, takich jak profil genetyczny, obecność określonych biomarkerów czy inne czynniki biologiczne, co może przyczynić się do zwiększenia skuteczności leczenia i ograniczenia działań niepożądanych. Dzięki możliwości modyfikacji powierzchni nanonośników różnymi ligandami lub przeciwciałami możliwe jest bardziej precyzyjne kierowanie leków do komórek nowotworowych [33, 34].

Pomimo licznych zalet nanoprzekaźników ich zastosowanie w praktyce klinicznej wiąże się również z pewnymi ograniczeniami. Niektóre materiały stosowane w nanotechnologii, takie jak kropki kwantowe, nanocząstki metaliczne czy nanorurki węglowe, nie ulegają łatwej biodegradacji, co może budzić obawy związane z ich potencjalną toksycznością i długotrwałą akumulacją w organizmie. Z kolei inne systemy, takie jak liposomy czy nanocząsteczki polimerowe, często wymagają złożonych i kosztownych procesów syntezy oraz oczyszczania, co może utrudniać ich szerokie zastosowanie w terapii *in vivo*. Istotnym wyzwaniem pozostaje również możliwość produkcji nanomateriałów na dużą skalę przy zachowaniu odpowiedniej jakości, stabilności i bezpieczeństwa biologicznego. Dodatkowym problemem jest ograniczona liczba nanoleków, które pomyślnie przeszły drogę od badań laboratoryjnych do zastosowania klinicznego. Proces ten jest utrudniony przez złożoną naturę nowotworów, w tym dużą zmienność genetyczną komórek nowotworowych, która może prowadzić do zróżnicowanych odpowiedzi na terapię nanomedyczną. W związku z tym konieczne są dalsze badania nad optymalizacją właściwości nanoprzekaźników, oceną ich bezpieczeństwa oraz opracowaniem bardziej efektywnych i zrównoważonych metod ich wytwarzania. Pomimo tych wyzwań nanonośniki pozostają jednym z najbardziej obiecujących kierunków rozwoju nowoczesnej onkologii, oferując potencjał do tworzenia bardziej precyzyjnych i skutecznych terapii przeciwnowotworowych [35, 36].

6. Podsumowanie i wnioski

Nanotechnologia odgrywa coraz większą rolę w rozwoju nowoczesnych metod leczenia nowotworów, szczególnie w zakresie opracowywania zaawansowanych systemów dostarczania leków. Tradycyjne metody terapii przeciwnowotworowej, takie jak chemioterapia, mimo swojej skuteczności, często wiążą się z licznymi działaniami niepożądanymi oraz ograniczoną selektywnością działania. Z tego względu w ostatnich latach intensywnie rozwijane są strategie umożliwiające bardziej precyzyjne kierowanie substancji terapeutycznych do komórek nowotworowych.

Jednym z najbardziej obiecujących rozwiązań w tym zakresie jest zastosowanie nanoprzekaźników leków. Nanonośniki, takie jak liposomy, nanocząsteczki polimerowe, dendrymery, micelle polimerowe czy nanocząsteczki lipidowe, umożliwiają poprawę właściwości farmakokinetycznych leków przeciwnowotworowych, zwiększenie ich biodostępności oraz bardziej selektywne dostarczanie do miejsca działania. Dzięki niewielkim rozmiarom i możliwości modyfikacji powierzchni nanoprzekaźniki mogą gromadzić się w tkance nowotworowej między innymi dzięki efektowi

zwiększonej przepuszczalności i retencji (EPR), a także poprzez aktywne kierowanie do komórek nowotworowych. Takie podejście pozwala na zwiększenie skuteczności terapii przy jednoczesnym ograniczeniu toksycznego wpływu na zdrowe tkanki.

Mimo licznych zalet nanoprzebieżników ich zastosowanie w praktyce klinicznej wiąże się również z pewnymi ograniczeniami. Do najważniejszych należą potencjalna toksyczność niektórych nanomateriałów, trudności technologiczne związane z ich produkcją oraz konieczność przeprowadzenia dalszych badań nad bezpieczeństwem i skutecznością tych systemów.

Podsumowując, nanoprzebieżniki leków stanowią obiecujący kierunek rozwoju współczesnej onkologii i mogą w przyszłości znacząco przyczynić się do poprawy skuteczności leczenia nowotworów. Dalszy rozwój nanotechnologii oraz pogłębianie wiedzy na temat mechanizmów działania nanonośników może umożliwić opracowanie bardziej bezpiecznych i efektywnych metod terapii przeciwnowotworowej.

Referencje

- [1] B. Smolarz et al., „Ovarian Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment, and Estrogen Receptors’ Molecular Backgrounds”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 26, nr 10, s. 4611, maja 2025, doi: 10.3390/ijms26104611.
- [2] P. Piechowicz, P. Dunaj, A. Janota, K. Kołodziejczyk, i T. Dzierżanowski, „Non-pharmacological therapy options for chemotherapy-related cognitive impairment”, *Palliat. Med.*, t. 14, nr 4, s. 173–182, 2022, doi: 10.5114/pm.2022.127038.
- [3] F. Bray et al., „Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries”, *CA. Cancer J. Clin.*, t. 74, nr 3, s. 229–263, 2024, doi: 10.3322/caac.21834.
- [4] U. Anand et al., „Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics”, *Genes Dis.*, t. 10, nr 4, s. 1367–1401, mar. 2022, doi: 10.1016/j.gendis.2022.02.007.
- [5] L. Eltaib, „Polymeric Nanoparticles in Targeted Drug Delivery: Unveiling the Impact of Polymer Characterization and Fabrication”, *Polymers*, t. 17, nr 7, s. 833, sty. 2025, doi: 10.3390/polym17070833.
- [6] J. Hu, P. M. Arvejev, S. Bone, E. Hett, F. M. Marincola, i K.-H. Roh, „Nanocarriers for cutting-edge cancer immunotherapies”, *J. Transl. Med.*, t. 23, nr 1, s. 447, kwi. 2025, doi: 10.1186/s12967-025-06435-0.
- [7] J. Ye, „Neoplasia: A Comprehensive Overview of Abnormal Cell Growth and Tumor Development”.
- [8] J. S. Brown, S. R. Amend, R. H. Austin, R. A. Gatenby, E. U. Hammarlund, i K. J. Pienta, „Updating the Definition of Cancer”, *Mol. Cancer Res.*, t. 21, nr 11, s. 1142–1147, lis. 2023, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-23-0411.

- [9] P. Piña-Sánchez et al., „Cancer Biology, Epidemiology, and Treatment in the 21st Century: Current Status and Future Challenges From a Biomedical Perspective”, *Cancer Control J. Moffitt Cancer Cent.*, t. 28, s. 10732748211038735, wrz. 2021, doi: 10.1177/10732748211038735.
- [10] U. Anand et al., „Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics”, *Genes Dis.*, t. 10, nr 4, s. 1367–1401, mar. 2022, doi: 10.1016/j.gendis.2022.02.007.
- [11] C. Sordo-Bahamonde et al., „Chemo-Immunotherapy: A New Trend in Cancer Treatment”, *Cancers*, t. 15, nr 11, s. 2912, maja 2023, doi: 10.3390/cancers15112912.
- [12] E. Akhlaghi et al., „Chemotherapy use and quality of life in cancer patients at the end of life: an integrative review”, *Health Qual. Life Outcomes*, t. 18, s. 332, paź. 2020, doi: 10.1186/s12955-020-01580-0.
- [13] P. L. Chui, „Cancer- and Chemotherapy-Related Symptoms and the Use of Complementary and Alternative Medicine”, *Asia-Pac. J. Oncol. Nurs.*, t. 6, nr 1, s. 4–6, 2019, doi: 10.4103/apjon.apjon_51_18.
- [14] A. Zafar, S. Khatoon, M. J. Khan, J. Abu, i A. Naeem, „Advancements and limitations in traditional anti-cancer therapies: a comprehensive review of surgery, chemotherapy, radiation therapy, and hormonal therapy”, *Discov. Oncol.*, t. 16, s. 607, kwi. 2025, doi: 10.1007/s12672-025-02198-8.
- [15] H.-Y. Min i H.-Y. Lee, „Molecular targeted therapy for anticancer treatment”, *Exp. Mol. Med.*, t. 54, nr 10, s. 1670–1694, paź. 2022, doi: 10.1038/s12276-022-00864-3.
- [16] V. V. Padma, „An overview of targeted cancer therapy”, *BioMedicine*, t. 5, nr 4, s. 19, lis. 2015, doi: 10.7603/s40681-015-0019-4.
- [17] H. Y. Choi i J.-E. Chang, „Targeted Therapy for Cancers: From Ongoing Clinical Trials to FDA-Approved Drugs”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 24, nr 17, s. 13618, wrz. 2023, doi: 10.3390/ijms241713618.
- [18] A.-M. Tsimberidou, „TARGETED THERAPY IN CANCER”, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, t. 76, nr 6, s. 1113–1132, grud. 2015, doi: 10.1007/s00280-015-2861-1.
- [19] Z. Edis, J. Wang, M. K. Waqas, M. Ijaz, i M. Ijaz, „Nanocarriers-Mediated Drug Delivery Systems for Anticancer Agents: An Overview and Perspectives”, *Int. J. Nanomedicine*, t. 16, s. 1313–1330, lut. 2021, doi: 10.2147/IJN.S289443.
- [20] X. Meng, Y. Shen, H. Zhao, X. Lu, Z. Wang, i Y. Zhao, „Redox-manipulating nanocarriers for anticancer drug delivery: a systematic review”, *J. Nanobiotechnology*, t. 22, s. 587, wrz. 2024, doi: 10.1186/s12951-024-02859-w.
- [21] U. Hani et al., „Nanocarriers for Delivery of Anticancer Drugs: Current Developments, Challenges, and Perspectives”, *Pharmaceutics*, t. 16, nr 12, s. 1527, lis. 2024, doi: 10.3390/pharmaceutics16121527.
- [22] F. ud Din et al., „Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors”, *Int. J. Nanomedicine*, t. 12, s. 7291–7309, paź. 2017, doi: 10.2147/IJN.S146315.

- [23] S. Wang, Y. Chen, J. Guo, i Q. Huang, „Liposomes for Tumor Targeted Therapy: A Review”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 24, nr 3, s. 2643, sty. 2023, doi: 10.3390/ijms24032643.
- [24] N. Avramović, B. Mandić, A. Savić-Radojević, i T. Simić, „Polymeric Nanocarriers of Drug Delivery Systems in Cancer Therapy”, *Pharmaceutics*, t. 12, nr 4, s. 298, mar. 2020, doi: 10.3390/pharmaceutics12040298.
- [25] X. Xiao et al., „Polymeric nanoparticles—Promising carriers for cancer therapy”, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, t. 10, s. 1024143, paź. 2022, doi: 10.3389/fbioe.2022.1024143.
- [26] L. Palmerston Mendes, J. Pan, i V. P. Torchilin, „Dendrimers as Nanocarriers for Nucleic Acid and Drug Delivery in Cancer Therapy”, *Mol. J. Synth. Chem. Nat. Prod. Chem.*, t. 22, nr 9, s. 1401, sie. 2017, doi: 10.3390/molecules22091401.
- [27] D. B. Rai, K. Medicherla, D. Pooja, i H. Kulhari, „Dendrimer-Mediated Delivery of Anticancer Drugs for Colon Cancer Treatment”, *Pharmaceutics*, t. 15, nr 3, s. 801, mar. 2023, doi: 10.3390/pharmaceutics15030801.
- [28] C. Oerlemans, W. Bult, M. Bos, G. Storm, J. F. W. Nijsen, i W. E. Hennink, „Polymeric Micelles in Anticancer Therapy: Targeting, Imaging and Triggered Release”, *Pharm. Res.*, t. 27, nr 12, s. 2569–2589, 2010, doi: 10.1007/s11095-010-0233-4.
- [29] Y. Zhang, Y. Huang, i S. Li, „Polymeric Micelles: Nanocarriers for Cancer-Targeted Drug Delivery”, *AAPS PharmSciTech*, t. 15, nr 4, s. 862–871, kwi. 2014, doi: 10.1208/s12249-014-0113-z.
- [30] I. Waheed, A. Ali, H. Tabassum, N. Khatoon, W.-F. Lai, i X. Zhou, „Lipid-based nanoparticles as drug delivery carriers for cancer therapy”, *Front. Oncol.*, t. 14, s. 1296091, kwi. 2024, doi: 10.3389/fonc.2024.1296091.
- [31] D. Sivadasan, K. Ramakrishnan, J. Mahendran, H. Ranganathan, A. Karuppaiah, i H. Rahman, „Solid Lipid Nanoparticles: Applications and Prospects in Cancer Treatment”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 24, nr 7, s. 6199, mar. 2023, doi: 10.3390/ijms24076199.
- [32] K. Mo, A. Kim, S. Choe, M. Shin, i H. Yoon, „Overview of Solid Lipid Nanoparticles in Breast Cancer Therapy”, *Pharmaceutics*, t. 15, nr 8, s. 2065, lip. 2023, doi: 10.3390/pharmaceutics15082065.
- [33] R. Zeinali, D. Zaeifi, S. Y. Zolfaghari-Moghaddam, M. K. Paul, i E. Biazar, „Current Advances in Nanocarriers for Cancer Therapy”, *Int. J. Nanomedicine*, t. 20, s. 12217–12262, paź. 2025, doi: 10.2147/IJN.S548088.
- [34] G. Gedda, Y.-J. Park, i M.-G. Pang, „Recent development of nanotechnology-based approaches for gynecologic cancer therapy”, *Obstet. Gynecol. Sci.*, t. 68, nr 1, s. 18–29, lis. 2024, doi: 10.5468/ogs.24180.
- [35] R. Ganpiseti et al., „Biological Nanocarriers in Cancer Therapy: Cutting Edge Innovations in Precision Drug Delivery”, *Biomolecules*, t. 15, nr 6, s. 802, maja 2025, doi: 10.3390/biom15060802.
- [36] Z. Edis, J. Wang, M. K. Waqas, M. Ijaz, i M. Ijaz, „Nanocarriers-Mediated Drug Delivery Systems for Anticancer Agents: An Overview and Perspectives”, *Int. J. Nanomedicine*, t. 16, s. 1313–1330, lut. 2021, doi: 10.2147/IJN.S289443.

ROLA NANOMATERIAŁÓW W NOWOCZESNYM LECZENIU BAKTERYJNEGO ZAPALENIA PŁUC

**Alicja Pluta^{1, 2, 3}, Aleksandra Skóra^{1, 2}, Nikola Szyller¹,
Maja Pluta¹, Wiktoria Skwierczyńska¹, Kacper Artykiewicz^{1, 2}**

1. IMPAKT - Interdyscyplinarne Studenckie Koło Immunologii, Alergologii, Parazytologii i Medycyny Molekularnej, Collegium Medicum im. dr. W. Biegańskiego, Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
2. Studenckie Koło Naukowe Chorób Układu Krążenia, Collegium Medicum im. dr. W. Biegańskiego, Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
3. SKN Analiz Komputerowych i Sztucznej Inteligencji przy Katedrze Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Bakteryjne zapalenie płuc stanowi istotny problem zdrowotny na świecie, będąc jedną z głównych przyczyn hospitalizacji i śmiertelności, szczególnie wśród osób starszych oraz pacjentów z chorobami współistniejącymi. Pomimo szerokiego zastosowania antybiotyków, skuteczność leczenia jest coraz częściej ograniczana przez narastającą antybiotykooporność, niewystarczającą biodostępność leków w tkance płucnej oraz obecność barier fizjologicznych, takich jak warstwa śluzu czy biofilm bakteryjny. W związku z tym poszukuje się nowych, bardziej efektywnych strategii terapeutycznych. Celem pracy jest przedstawienie roli nanomateriałów w nowoczesnym leczeniu bakteryjnego zapalenia płuc oraz omówienie ich potencjalnych przewag nad konwencjonalną antybiotykoterapią. Nanotechnologia oferuje innowacyjne podejścia terapeutyczne, umożliwiające celowane dostarczanie leków, kontrolowane uwalnianie substancji czynnych oraz zwiększenie ich stabilności i biodostępności. Szczególną uwagę poświęcono nanoantybiotkom, które łączą funkcję nośnika i aktywnego czynnika przeciwdrobnoustrojowego, działając wielokierunkowo na komórki bakteryjne i ograniczając ryzyko rozwoju oporności. Pomimo obiecujących wyników badań przedklinicznych, zastosowanie nanomateriałów w praktyce wiąże się z licznymi wyzwaniami, w tym kwestiami bezpieczeństwa oraz standaryzacji produkcji. Nanotechnologia

stanowi natomiast obiecujący kierunek rozwoju terapii infekcji układu oddechowego, mogący przyczynić się do zmiany obecnego paradygmatu leczenia.

Słowa kluczze: bakteryjne zapalenie płuc, nanomateriały, celowane dostarczanie leków, nanoantybiotyki

Abstract: Bacterial pneumonia is a significant global health problem, being a leading cause of hospitalization and mortality, particularly among the elderly and patients with comorbidities. Despite the widespread use of antibiotics, treatment effectiveness is increasingly limited by increasing antibiotic resistance, insufficient drug bioavailability in lung tissue, and the presence of physiological barriers such as mucus layers and bacterial biofilms. Consequently, new, more effective therapeutic strategies are sought. The aim of this paper is to present the role of nanomaterials in the modern treatment of bacterial pneumonia and discuss their potential advantages over conventional antibiotic therapy. Nanotechnology offers innovative therapeutic approaches that enable targeted drug delivery, controlled release of active substances, and increased stability and bioavailability. Particular attention is paid to nanoantibiotics, which combine the functions of a carrier and an active antimicrobial agent, acting multi-directionally on bacterial cells and reducing the risk of resistance development. Despite promising preclinical research results, the practical application of nanomaterials poses numerous challenges, including safety issues and production standardization. Nanotechnology, however, represents a promising direction for the development of respiratory infection therapies, potentially transforming the current treatment paradigm.

Keywords: bacterial pneumonia, nanomaterials, targeted drug delivery, nanoantibiotics

1. Wstęp

1.1. Definicja i podział bakteryjnego zapalenia płuc

Zapalenie płuc definiowane jest jako ostry proces inflamacyjny obejmujący miąższ tego narządu. Prowadzi on do nacieku komórek zapalnych oraz gromadzenia się wysięku w przestrzeni międzypęcherzykowej. Skutkuje to zaburzeniami wymiany gazowej oraz objawami ogólnoustrojowymi, do krytycznych symptomów należy kwasica oddechowa oraz wstrząs septyczny. Z klinicznego punktu widzenia jednostki te dzieli się w zależności od miejsca nabycia zakażenia na pozaszpitalne (ang. community-acquired pneumonia CAP) oraz szpitalne, pojawiające się po co najmniej 48 godzinach hospitalizacji [1]. W obrębie CAP wyróżnia się podtyp bakteryjny (ang. community-acquired bacterial pneumonia CABP), obejmujący przypadki o etiologii zakaźnej wymagające leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Znanych jest ponad 100 potencjalnych patogenów [2]. Jednak tylko ograniczona liczba determinantów

chorobotwórczych jest odpowiedzialna za większość przypadków klinicznych. Dominującym czynnikiem etiologicznym pozostaje *Streptococcus pneumoniae* odpowiadający za znaczną część epizodów o ciężkim przebiegu. Szacuje się, że pneumokoki warunkują około 17,3-35% incydentów pozaszpitalnego zapalenia płuc u dorosłych [1]. Do ważniejszych patogenów bakteryjnych należą oprócz dwoinki także *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* oraz tzw. bakterie atypowe, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* i *Legionella pneumophila* [2,3,12].

1.2. Bakteryjne zapalenie płuc jako globalny problem kliniczny

Bakteryjne zapalenie płuc stanowi znaczące wyzwanie współczesnej medycyny, zarówno pod względem klinicznym, jak i ekonomicznym. Choroba ta należy do głównych przyczyn hospitalizacji na świecie, a jej obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej określane jest jako postępujące [2,4]. Znaczenie kliniczne tej jednostki chorobowej wzrasta w związku z nasilającą się opornością drobnoustrojów na antybiotyki, szczególnie silnie występującą wśród pneumokoków. Utrudnia to skuteczne leczenie i prowadzi do zwiększenia liczby powikłań oraz zgonów. Innymi czynnikami skojarzonymi z coraz większą częstością rejestrowania zakażeń są również starzenie się populacji oraz wzrost liczby chorób współistniejących [2,11]. Dodatkowo zapalenie płuc wiąże się z istotnymi konsekwencjami długoterminowymi. U pacjentów po przebytej infekcji obserwuje się wzmożone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, prawdopodobieństwo zdarzenia z tym związanego w ciągu roku po epizodzie zapalenia może być nawet sześciokrotnie wyższe [2]. Pogorszenie stanu ogólnego może manifestować się przez wiele lat. Utrzymujący się przez dłuższy czas po ustąpieniu objawów stan zapalny może wpływać na dalsze rokowanie pacjentów [1,3].

1.3. Epidemiologia i śmiertelność bakteryjnego zapalenia płuc

Zapalenie płuc należy do najczęstszych chorób zakaźnych na świecie. W Europie około 1 miliona chorych rocznie wymaga leczenia szpitalnego z powodu CAP, natomiast w Stanach Zjednoczonych liczba ta przekracza 2,6 miliona. Schorzenie to plasuje się wysoko wśród najczęstszych przyczyn przyjęć pacjentów do szpitala, ustępując w tym zestawieniu jedynie porodom [1,2,5]. Liczba przypadków stale rośnie, a ich rzeczywista ilość może być wyższa ze względu na niedoszacowanie danych epidemiologicznych. Częstość hospitalizacji w Europie wynosi od kilkuset do ponad 800 epizodów na 100 000 mieszkańców każdego roku w zależności od kraju [2,13]. Jednostka ta stanowi również jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie - wraz

z innymi zakażeniami dolnych dróg oddechowych odpowiada za ponad 2,5 miliona śmierci rocznie [2,8]. Szczególnie wysoką śmiertelność obserwuje się wśród osób starszych oraz pacjentów z chorobami współistniejącymi. Około 85% zgonów dotyczy osób powyżej 65 roku życia [2,14]. W Polsce zapalenie płuc odpowiada za 5% wszystkich śmierci w tej grupie. Wśród pacjentów hospitalizowanych wskaźnik ten wynosi około 13% w ciągu 30 dni od infekcji, natomiast w perspektywie rocznej sięga 30% [1]. Długoterminowo obserwuje się znaczne pogorszenie przeżycia - w niektórych analizach śmiertelność może przekraczać 50% w ciągu 5 lat [2,15].

2. Patofizjologia bakteryjnego zapalenia płuc

2.1. Mechanizmy infekcji bakteryjnej

Bakteryjne zapalenie płuc rozwija się najczęściej jako następstwo kolonizacji górnych dróg oddechowych przez patogeny, które następnie przedostają się do dolnych partii układu oddechowego [3]. Transmisja drobnoustrojów zachodzi głównie drogą kropelkową zarówno bezpośrednio - od innych chorych, jak i poprzez skażone powierzchnie. Po zasiedleniu jamy nosowo-gardłowej bakterie mogą być aspiracyjnie transportowane do płuc, prowadząc do powstania ogniska zapalnego. Znacznie rzadziej dochodzi do zakażenia drogą krwipochodną w przebiegu bakteriemii. Kluczową rolę w zapobieganiu infekcji odgrywają mechanizmy obronne gospodarza, w tym aparat śluzowo-rzęskowy, odruch kaszlowy oraz bariery anatomiczne. Ich uszkodzenie, np. w wyniku palenia tytoniu czy ekspozycji wirusowych, sprzyja penetracji patogenów do dolnych dróg oddechowych, znacząco zwiększając ryzyko zakażenia [6,7].

2.2. Rola układu immunologicznego w zakażeniu

Układ immunologiczny odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi na zakażenie bakteryjne płuc. Zostaje on aktywowany w następstwie przezwyciężenia przez patogeny obronnych barier mechanicznych organizmu. Po przedostaniu się drobnoustrojów do pęcherzyków płucnych pobudzeniu ulegają komórki efektorowe, w szczególności makrofagi i neutrofile. Stanowią one pierwszą linię obrony, fagocytując bakterie oraz inicjując odpowiedź zapalną poprzez wydzielanie mediatorów inflamacyjnych ostrej fazy [9,16]. Ich napływ do ogniska zakażenia prowadzi do eliminacji patogenów w związku z uwalnianiem enzymów proteolitycznych, degranulacją oraz produkcją reaktywnych form tlenu [10,18]. Istotną rolę w tym procesie odgrywa

również odporność humoralna - immunoglobuliny (IgA i IgG), a także czynniki takie jak surfaktant, fibronektyna i układ dopełniacza [3,17]. Silna reakcja immunologiczna prowadzi do gromadzenia się wysięku w pęcherzykach płucnych. Proces ten zaburza wymianę gazową i prowadzi do hipoksji oraz objawów niewydolności oddechowej. Choć odpowiedź zapalna jest niezbędna do likwidacji drobnoustrojów chorobotwórczych, jej nadmierna intensyfikacja może wiązać się z uszkodzeniem tkanki płucnej [1].

3. Ograniczenia konwencjonalnej terapii bakteryjnego zapalenia płuc

3.1. Aktualne standardy leczenia

Antybiotykoterapia pozostaje podstawą leczenia bakteryjnego zapalenia płuc i stanowi standard postępowania klinicznego w tej jednostce chorobowej [2,19]. W terapii stosuje się najczęściej leki z grup takich jak β -laktamy, makrolidy, fluorchinolony oraz cefalosporyny III generacji, często w postępowaniu skojarzonym [2]. Mechanizmy ich działania obejmują przede wszystkim hamowanie syntezy ściany komórkowej bakterii, ograniczenie wytwarzania białek bakteryjnych, interferencje z replikacją DNA oraz zaburzenie metabolizmu drobnoustrojów. Dzięki temu mogą one działać bakteriobójczo lub bakteriostatycznie. Pomimo ich skuteczności, współczesna antybiotykoterapia napotyka liczne ograniczenia, które znacząco obniżają efektywność leczenia, zwłaszcza w ciężkich i powikłanych przypadkach zapalenia płuc [19].

3.2. Antybiooporność

Jednym z najpoważniejszych problemów współczesnej medycyny jest rozwój oporności bakterii na antybiotyki. Zjawisko to polega na utracie wrażliwości patogenów na działanie leków przeciwdrobnoustrojowych, co prowadzi do nieskuteczności terapii [20]. Do głównych mechanizmów tego procesu należą enzymatyczna inaktywacja antybiotyków (np. β -laktamazy rozkładające antybiotyki β -laktamowe), modyfikacja miejsca docelowego działania leku, aktywne usuwanie terapeutyków poprzez pompy wypływu (ang. efflux pumps) oraz zmniejszona przepuszczalność błony komórkowej bakterii [19]. Zjawiska te często współwystępują, co skutkuje powstawaniem szczepów wielolekoopornych (ang. multidrug resistance MDR), znacznie trudniejszych w leczeniu [20]. Obserwuje się w szczególności wzrost niewrażliwości *Streptococcus pneumoniae* na makrolidy [2]. Rozwój rezystencji przyczynia

się do konieczności stosowania wyższych dawek leków oraz wydłużenia czasu terapii, w związku z tym zwiększa się ryzyko działań niepożądanych, a koszty leczenia eskalują. Dodatkowo tempo powstawania nowych antybiotyków jest niewystarczające w stosunku do szybkości rozwoju oporności bakteryjnej, prowadzi to do sytuacji, w której niektóre infekcje mogą stać się trudne lub niemożliwe do eradykacji [20].

3.3. Bariery fizjologiczne płuc

Jednym z kluczowych czynników ograniczających skuteczność antybiotykoterapii są fizjologiczne bariery obecne w obrębie układu oddechowego. Warstwa śluzu pokrywająca nabłonek dróg oskrzelowych stanowi pierwszą linię obrony przed patogenami, jednocześnie ogranicza jednak ona penetrację leków do miejsca zakażenia [19,21]. Mukus działa jako dynamiczna osłona fizyczna, utrudniająca dyfuzję cząstek terapeutycznych. Mikrośrodowisko płuc w przebiegu inflamacji charakteryzuje się obniżonym pH (około 5,5-6,5), zwiększonym stresem oksydacyjnym oraz zaburzeniami funkcji surfaktantu. Komponenty te wpływają na stabilność i aktywność antybiotyków, ograniczając ich zdolność do przenikania przez błony biologiczne [14,21]. Ponadto surfaktant pęcherzykowy może wiązać składniki leków, zmniejszając ich biodostępność. Makrofagi odgrywają istotną rolę w odpowiedzi immunologicznej, ale mogą one również przyczyniać się do eliminacji substancji leczniczych z miejsca ich działania. Fagocytoza terapeutyków lub ich nośników prowadzi do inhibicji skuteczności leczenia [19,21].

3.4. Ograniczenia farmakokinetyczne

Wiele antybiotyków wykazuje ograniczoną biodostępność w tkance płucnej, szczególnie przy podaniu doustnym lub ogólnoustrojowym [19,22]. Zjawisko to wynika m.in. z efektu pierwszego przejścia leku. Systemowe przyjmowanie terapeutyków prowadzi do ich szerokiej dystrybucji w organizmie, zwiększa to ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w tkankach niezajętych procesem chorobowym [22]. Wysokie dawki wymagane w leczeniu infekcji opornych dodatkowo nasilają toksyczność terapii [20]. Wiele antybiotyków charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania, co wymaga częstego aplikowania leku w celu utrzymania jego stężenia terapeutycznego. Szybka eliminacja z organizmu ogranicza skuteczność leczenia i może prowadzić do jego niepowodzenia [22].

W związku z licznymi mankamentami konwencjonalnej antybiotykoterapii rośnie zainteresowanie poszukiwaniem nowych strategii terapeutycznych. Jednym

z takich innowacyjnych podejść jest zastosowanie nanomateriałów w nowoczesnej koncepcji leczniczej [19,20]. Nanotechnologia oferuje szereg potencjalnych korzyści - poprawę biodostępności leków, możliwość celowanego ich dostarczania do miejsca zakażenia, kontrolowane uwalnianie substancji czynnych oraz redukcję toksyczności ogólnoustrojowej [21,22]. Nanocząstki mogą również działać wielokierunkowo na komórki bakteryjne, co zmniejsza ryzyko rozwoju oporności [19,20]. Dodatkowo ich zdolność do penetracji barier biologicznych, takich jak śluz czy biofilm, czyni je szczególnie obiecującym narzędziem w terapii zakażeń płuc. Z tego względu nanoplatformy są obecnie intensywnie badane jako alternatywa lub uzupełnienie klasycznych metod leczenia zapalenia płuc [21].

4. Nanotechnologia w leczeniu infekcji bakteryjnych

4.1. Podstawy nanomedycyny

Nanotechnologia obejmuje projektowanie, wytwarzanie i funkcjonalizację materiałów o rozmiarach mieszczących się w zakresie 1-100 nm, choć w praktyce biomedycznej część układów nośnikowych może przekraczać tę granicę i nadal zachowywać właściwości typowe dla systemów nano [23-26]. Istotą tych platform nie jest wyłącznie ich mały rozmiar, ale przede wszystkim pojawienie się szczególnych właściwości powierzchniowych, transportowych i biologicznych, które odróżniają je od ich odpowiedników w skali makro. Pojęcie nanomedycyny odnosi się do wykorzystania tych parametrów w diagnostyce, obrazowaniu, profilaktyce i terapii chorób, w tym infekcji bakteryjnych układu oddechowego [23,24]. W kontekście zapalenia płuc nanomateriały są rozpatrywane zarówno jako aktywne czynniki przeciwdrobnoustrojowe, jak i nośniki leków, przede wszystkim antybiotyków, ale również terapeutyków przeciwzapalnych, immunomodulatorów, kwasów nukleinowych oraz cząsteczek o działaniu skojarzonym [19,21,23,24]. Klasyczna antybiotykoterapia nie jest bowiem często w stanie zapewnić odpowiedniego stężenia leku w ognisku zakażenia przy jednoczesnym ograniczeniu działań ogólnoustrojowych [19,21].

O atrakcyjności nanocząstek decyduje kilka cech. Po pierwsze, ich wysoki stosunek powierzchni do objętości zwiększa reaktywność i ułatwia adsorpcję oraz sprzęganie lub enkapsulację leków [20,23]. Po drugie, możliwa jest precyzyjna modyfikacja warstwy powierzchniowej, obejmuje ona zmianę ładunku, hydrofobowości, gęstości, przyłączanie ligandów receptorowych, przeciwciał, peptydów lub grup reagujących na bodźce środowiskowe [21,23,24]. Po trzecie, układy te mogą być projektowane tak, aby wykazywały określoną stabilność koloidalną, sprecyzowany profil uwalniania

oraz preferencyjne gromadzenie się w tkance objętej zapaleniem [19,23,26]. Właściwości fizykochemiczne nanomateriałów pozostają w ścisłym związku z ich losem biologicznym. Rozmiar, kształt, ładunek powierzchniowy, a także skład rdzenia wpływają na interakcje nanoplateform z surfaktantem, fagocytozę przez makrofagi pęcherzykowe, penetrację biofilmu, zdolność do pokonywania warstwy śluzu oraz retencję w ognisku zapalnym. Dlatego w nanomedycznej terapii bakteryjnego zapalenia płuc nie chodzi wyłącznie o pomniejszenie nośnika, ale o świadome zaprojektowanie układu zgodnego z patofizjologią zakażonego obszaru [19,21,25,26].

4.2. Nanoantybiotyki jako nowy paradygmat w leczeniu bakteryjnego zapalenia płuc

Pojęcie nanoantybiotyków służy do opisanego nowego paradygmatu terapii zakażeń, w którym nanomateriały stają się integralnym elementem działania przeciwdrobnoustrojowego [20]. Obejmuje to zarówno nanocząstki wykazujące własną aktywność bakteriobójczą, jak i układy przenoszące klasyczne terapeutyki w sposób poprawiający ich farmakokinetykę, a także selektywność i skuteczność wobec szczepów opornych. W tym ujęciu nanoantybiotyki nie są jedynie zminiaturyzowaną formą leku, ale układem zdolnym do jednoczesnego oddziaływania na kilka poziomów procesu infekcyjnego. Wpływają one na transport do miejsca zakażenia, pokonywanie barier płucnych, uwalnianie składników w odpowiednim mikrośrodkowisku, bezpośrednie uszkodzenie bakterii oraz modulowanie odpowiedzi ustroju. Jest to szczególnie istotne w bakteryjnym zapaleniu płuc, gdzie skuteczność terapii zależy nie tylko od wrażliwości patogenu, lecz także od możliwości dotarcia aktywnej substancji do zajętych pęcherzyków, biofilmu, komórek fagocytarnych lub przedziałów wewnątrzkomórkowych [19,21].

Przewaga nanoantybiotyków nad klasyczną antybiotykoterapią ma charakter wielowymiarowy. Formuły te umożliwiają zwiększenie miejscowego stężenia terapeutycznego bez konieczności proporcjonalnego potęgowania dawki całkowitej [19,23,25,28]. Mogą one zredukować nieswoistą dystrybucję leku, a tym samym zredukować toksyczność ogólnoustrojową oraz wpływ na mikrobiotę jelitową [19,21]. Pozwalają również na kontrolowane i bodźcoważne uwalnianie, co zwiększa skuteczność w mikrośrodkowisku zakażenia, a zarazem hamuje ekspozycję tkanek niezajętych chorobowo [21,22,24]. Bardzo istotną zaletą jest ponadto potencjalne ograniczenie rozwoju oporności. Klasyczne antybiotyki działają zwykle na pojedynczy cel molekularny, natomiast wiele nanomateriałów może jednocześnie destabilizować błonę komórkową, zaburzać homeostazę redoks, uszkodzać DNA i ułatwiać penetrację

innych substancji przeciwdrobnoustrojowych. W rezultacie bakteria musiałaby uruchomić kilka niezależnych strategii adaptacyjnych jednocześnie, aby uzyskać pełną oporność na taki układ leczniczy. Nie oznacza to, że tolerancja na nanomateriały jest niemożliwa do wytworzenia, ale jej rozwój jest potencjalnie trudniejszy i wolniejszy niż w przypadku terapii jednokierunkowej [19,20].

4.3. Mechanizmy działania nanomateriałów

Jednym z podstawowych mechanizmów działania przeciwdrobnoustrojowego nanomateriałów jest ich bezpośrednia interakcja z osłonami komórkowymi bakterii. Wiele układów, szczególnie dodatnio naładowanych lub amfifilowych, oddziałuje elektrostatycznie z ujemnie nacechowaną powierzchnią patogenu, prowadząc do destabilizacji błony, zwiększenia jej przepuszczalności, utraty gradientów jonowych i wycieku składników cytoplazmatycznych. Proces ten ma szczególne znaczenie w przypadku bakterii Gram-ujemnych, gdzie uszkodzenie osłony zewnętrznej może dodatkowo ułatwiać dostęp antybiotyku do głębiej położonych struktur drobnoustroju. W przypadku niektórych systemów polimerowych lub hybrydowych kontakt z błoną nie kończy się jedynie powierzchniową destabilizacją, ale może prowadzić do rozległego naruszenia integralności komórki i szybkiej śmierci bakteryjnej. Zaletą tego modelu jest możliwość zastąpienia klasycznych miejsc docelowych działania antybiotyków, takich jak rybosom czy enzymy syntezy ściany komórkowej innymi [19,20].

Drugim ważnym mechanizmem jest indukcja powstawania reaktywnych form tlenu (ang. reactive oxygen species ROS). Dotyczy to zwłaszcza nanocząstek z komponentą nieorganiczną, jak Ag, ZnO czy TiO₂, które mogą katalizować procesy prowadzące do wytwarzania ROS uszkadzających białka, lipidy i kwasy nukleinowe bakterii [20,26,27]. Stres oksydacyjny powoduje wielopoziomową destrukcję komórki i może nasilać działanie antybiotyków konwencjonalnych, zwłaszcza gdy są one współenkapsulowane lub sprzężone z nanonośnikiem [19,21]. W zakażonym płucu znaczenie ROS jest dwójakie. Z jednej strony mogą one wspierać eliminację drobnoustrojów, z drugiej jednak nadmierna generacja wolnych rodników zwiększa ryzyko uszkodzenia tkanek gospodarza. Z tego powodu współczesne projekty nanoterapeutyczne coraz częściej dążą do miejscowej, kontrolowanej aktywacji schematu ROS albo łączą efekt bakteriobójczy z równoległą modulacją zapalenia [21,22].

Największą zaletą licznych nanomateriałów jest ich wielokierunkowe działanie. Układy nano mogą równocześnie zwiększać penetrację śluzu, ułatwiać kontakt z biofilmem, destabilizować błonę bakteryjną, nasilać stres oksydacyjny, dostarczać

antybiotyki i uwalniać je pod wpływem spadku pH lub wzrostu stężenia wolnych rodników. W efekcie powstaje system wieloetapowy, obejmujący zarówno fizyczne, chemiczne, jak i biologiczne uszkodzenie patogenu. Taka strategia jest szczególnie cenna w leczeniu bakteryjnego zapalenia płuc o ciężkim przebiegu, w którym samoterapeutyk działa w warunkach suboptymalnych - kwaśnym środowisku i zwiększonej ilości śluzu, a także przy intensywnej aktywności komórek fagocytarnych [19,21].

5. Rodzaje nanomateriałów stosowanych w leczeniu bakteryjnego zapalenia płuc

5.1. Nanomateriały organiczne

5.1.1. Liposomy

Liposomy należą do najlepiej poznanych i najbardziej zaawansowanych technologicznie układów nanonośnikowych. Są to amfifilowe pęcherzyki zbudowane z dwuwarstwy fosfolipidowej otaczającej wodny rdzeń, co umożliwia im jednocześnie przenoszenie leków hydrofilowych oraz hydrofobowych [21,23]. W terapii bakteryjnego zapalenia płuc ich znaczenie wynika z wysokiej biokompatybilności, możliwości wzmacniania stabilności leku, wydłużenia czasu krążenia oraz podatności na modyfikacje powierzchniowe ukierunkowujące je na miejsce zapalenia [21,23,24]. Systemy te mogą zwiększać lokalne stężenie antybiotyków w płucach, poprawiać ich biodostępność i ograniczać toksyczność układową [19]. Odpowiednio zaprojektowane platformy mogą być zorientowane zarówno na tkankę zapalną narządu, jak i na same bakterie. Przykładem takiego podejścia są liposomalne struktury o zmodyfikowanej powierzchni, zdolne do zwiększonego gromadzenia się w narządzie docelowym po podaniu dożylnym oraz do większej aktywności w warunkach niskiego pH i wysokiego poziomu stresu oksydacyjnego, czyli okoliczności typowych dla ogniska zapalnego [21]. Istotną zaletą liposomów jest również możliwość łączenia działania przeciwbakteryjnego z przeciwzapalnym. Systemy te mogą transportować nie tylko rifampicynę czy makrolidy, ale także siRNA, cząsteczki immunomodulujące lub substancje o działaniu regeneracyjnym [21,24]. Ograniczeniami tej terapii pozostają jednak złożoność technologiczna, możliwość fagocytozy platform przez makrofagi oraz wciąż niewystarczająca liczba badań potwierdzających bezpieczeństwo długoterminowe w zastosowaniach pulmonologicznych [21].

5.1.2. Nanopolimery

Nanocząstki polimerowe stanowią bardzo szeroką i elastyczną klasę nośników, pozwalającą na precyzyjne dostrajanie ich rozmiaru, ładunku, hydrofobowości, szybkości degradacji i kinetyki uwalniania [21,23,26]. Ich przewaga nad liposomami polega często na większej stabilności strukturalnej. Ważna jest także możliwość budowania układów wielofunkcyjnych, reagujących na pH, enzymy, ROS lub inne elementy mikrośrodowiska infekcji [21,24]. Polimerowe układy nano są szczególnie przydatne w leczeniu zakażeń biofilmowych i tych wywołanych przez szczepy wielolekooporne [19,21]. Mogą one przenosić antybiotyki, bakteriofagi, związki fototermiczne, siRNA lub ligandy celujące w receptory tkanki zapalnej [21]. Szczególnie interesujące są systemy zdolne do zmiany swojego ładunku w środowisku kwaśnym, najpierw łatwo penetrują one śluz, a następnie po dotarciu do biofilmu lub miejsca infekcyjnie zmienionego stają się bardziej dodatnio naładowane i silniej wiążą się z bakteriami. Tego typu układy odpowiadają na kilka głównych problemów klasycznej terapii, jakimi są niedostateczne przenikanie biofilmu, szybka eliminacja, niewystarczające stężenie leku w ognisku zakażenia oraz toksyczność przy podaniu ogólnym [26,27,28]. Ich słabszą stroną pozostają trudności standaryzacyjne, możliwość agregacji i wysoki koszt wytwarzania [21].

5.1.3. Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe

Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (ang. extracellular vesicles EVs) są naturalnymi nano i mikronośnikami wydzielanymi przez jednostki strukturalne organizmu. Są one zdolne do transportu białek, lipidów i kwasów nukleinowych. W leczeniu bakteryjnego zapalenia płuc są interesujące przede wszystkim dlatego, że wykazują wysoką biokompatybilność oraz relatywnie niską immunogenność. W przeciwieństwie do syntetycznych platform nie są organizmowi całkowicie obce, co potencjalnie ułatwia ich tolerancję i interakcję tkankową. EVs mogą być szczególnie przydatne tam, gdzie pożądane jest jednoczesne działanie przeciwbakteryjne i immunomodulacyjne, zwłaszcza przy ograniczaniu nadmiernej odpowiedzi zapalnej i wspieraniu naprawy tkanki. Przeszkodą w zakresie potencjalnej terapii pozostaje jednak brak wystandaryzowanych metod produkcji, zmienność składu zależna od komórki pochodzenia oraz trudność z przewidywaniem ich farmakokinetyki oraz losu *in vivo* [21].

5.2. Nanomateriały nieorganiczne

5.2.1. Srebro (Ag) i złoto (Au)

Nanocząstki srebra (ang. silver nanoparticles AgNPs) należą do najbardziej klasycznych nieorganicznych nanomateriałów przeciwdrobnoustrojowych. Ich aktywność wynika z połączenia kilku mechanizmów. Posiadają one zdolność destabilizacji błony komórkowej oraz interakcji z grupami tiolowymi białek. Mogą zaburzać procesy oddychania komórkowego, a także generować ROS [20]. Dzięki temu AgNPs prezentują szerokie spektrum działania. Są również skuteczne wobec bakterii opornych na klasyczne antybiotyki [20,26,28]. Nanocząstki złota (ang. gold nanoparticles AuNPs) są natomiast zwykle mniej aktywne wobec patogenów, ale wykazują bardzo duży potencjał jako platformy transportowe i teranostyczne [19,23]. Łatwo poddają się funkcjonalizacji, mogą służyć jako nośniki leków, ligandów i czynników obrazujących, a w określonych układach również jako elementy terapii fototermicznej. Ich rola w leczeniu bakteryjnego zapalenia płuc jest więc częściej pośrednia niż wprost bakteriobójcza [23].

5.2.2. Tlenki metali (ZnO, TiO₂)

Nanocząstki z komponentą ZnO i TiO₂ posiadają zdolność indukowania stresu oksydacyjnego u obcych komórek, są także w stanie uszkadzać powierzchnie bakterii [20]. Szczególną zaletą tej grupy jest możliwość łączenia aktywności przeciwdrobnoustrojowej z właściwościami fotodynamicznymi lub fotokatalitycznymi, co zwiększa elastyczność terapeutyczną [20,26]. W teorii pozwala to projektować układy aktywowane zewnątrznie lub reagujące na szczególne cechy środowiska zapalnego. Problemem w tym schemacie pozostaje jednak bezpieczeństwo. Niektóre tlenki metali mogą wywoływać powstawanie wolnych rodników również w komórkach gospodarza, a ich metabolizm i eliminacja z narządu nie są w pełni poznane, dlatego potencjał ten ma charakter raczej eksperymentalny [20,21,26,28].

5.3. Nanomateriały hybrydowe

Układy hybrydowe stanowią próbę połączenia zalet dwóch systemów - biokompatybilności i funkcjonalności nośników organicznych z aktywnością przeciwdrobnoustrojową oraz właściwościami fizycznymi struktur nieorganicznych [21]. Mogą one wykazywać wielomodalne działanie, obejmujące jednocześnie transport antybiotyku

i reakcje na bodźce środowiskowe [21,24]. Znaczenie tych platform wzrasta szczególnie w leczeniu ciężkich zakażeń płuc. W układach hybrydowych możliwe staje się zintegrowanie terapii przeciwbakteryjnej, przeciwzapalnej i celowanej. Jednocześnie jednak rośnie złożoność technologiczna, a wraz z nią trudności w standaryzacji, ocenie bezpieczeństwa i translacji klinicznej [21].

6. Nanonośniki leków w terapii zapalenia płuc

6.1. Systemy dostarczania antybiotyków

Liposomy pozostają jednym z najlepiej opracowanych systemów dostarczania antybiotyków do płuc. Chronią lek przed degradacją, umożliwiają jego wydłużone uwalnianie, a także poprawiają dystrybucję w tkance zapalnej. Mogą być podawane drogą wziewną lub dożylną [19,21,23]. Są szczególnie korzystne w przypadku terapeutyków hydrofobowych i tych o niekorzystnym profilu działań niepożądanych. Nanocząstki lipidowe, w tym te w formie stałej jak i ciekłej (ang. solid lipid nanoparticles SLN, liquid lipid nanoparticles LNP), łączą część zalet liposomów i cząstek polimerowych. Umożliwiają wysoką stabilność, dobrą tolerancję biologiczną oraz możliwość transportu nie tylko małych cząsteczek, ale także siRNA oraz innych bioterapeutyków [21,23]. Odpowiednia kompozycja lipidowa może silnie wpływać na kierowanie układów do płuc zamiast do wątroby lub innych narządów [21]. Nanoplatfony polimerowe są szczególnie wartościowe tam, gdzie potrzebne jest bodźcuzależne wydzielanie, penetracja biofilmu albo równoczesny transport kilku składników aktywnych [21,23,26]. Mogą być one stosowane zarówno do przenoszenia antybiotyków klasycznych, jak i do bardziej złożonych strategii, takich jak współdostarczanie substancji fototermicznych wraz z ligandami celującymi. Wykorzystywane do tego dendrymery to wysoce rozgałęzione makrocząsteczki o dużej liczbie końcowych grup funkcyjnych, dzięki temu mogą one wiązać wiele substancji czynnych jednocześnie. Ich architektura umożliwia precyzyjne projektowanie właściwości powierzchniowych oraz wysoką pojemność ładunkową. W terapii zakażeń płuc ich znaczenie wynika również z możliwości osiągnięcia synergii między aktywnością własną rdzenia a przenoszonym lekiem [21,23].

6.2. Mechanizmy kontrolowanego uwalniania

Mikrośrodowisko zakażonego płuca wykazuje często niższe pH niż tkanka zdrowa. Stwarza to możliwość projektowania układów uwalniających lek właśnie

w miejscu infekcji [21,22]. Tego typu strategia pozwala ograniczyć przedwczesną dystrybucję i zwiększyć miejscową koncentrację substancji czynnej. Jest to szczególnie istotne w biofilmach bakteryjnych i w obrębie komórek fagocytarnych, gdzie odczyn może dodatkowo odbiegać od fizjologicznego [19,21]. W ognisku zapalnym występuje wzmożony stres oksydacyjny, który może być wykorzystywany jako sygnał aktywujący uwalnianie leku [21,22]. Systemy te pozwalają osiągnąć bardziej selektywną inicjację niż tradycyjne układy wydzielania pasywnego. Jednocześnie mogą być one sprzęgane z nośnikami penetrującymi śluz lub biofilm, tworząc schematy reagujące zarówno na położenie przestrzenne, jak i stan inflamacyjny tkanki [21,24,27].

6.3. Terapia celowana (targeting)

Celowanie terapeutyków w tkanki płucne może odbywać się biernie lub aktywnie. Pasywne gromadzenie zależy od właściwości fizykochemicznych cząstki oraz zmian naczyniowych towarzyszących zapaleniu. Kierowanie czynne natomiast wymaga zastosowania ligandów rozpoznających receptory obecne w tkance inflamacyjnej. Układy aktywne wykorzystują więc detektory folianowe oraz zmiany w składzie korony białkowej [21,23,24,27]. Targeting może być również ukierunkowany bezpośrednio na sam patogen. Schemat ten osiągany jest poprzez wykorzystanie oddziaływań elektrostatycznych, rozpoznawanie struktur polisacharydowych czy zastosowanie cząsteczek powinowatych do składników ściany komórkowej bakterii. Tego typu podejście zwiększa lokalną aktywność przeciwbakteryjną i może ograniczać uszkodzenie tkanek gospodarza [21,24].

6.4. Stan badań translacyjnych i klinicznych

Pomimo dużej liczby obiecujących wyników uzyskanych w badaniach *in vitro* i na modelach zwierzęcych, jedynie niewielka część nanoterapii ukierunkowanych na zakażenia płuc osiągnęła etap badań klinicznych. Najbardziej zaawansowaną grupę stanowią inhalacyjne formułacje liposomalne, których celem jest zwiększenie stężenia antybiotyku w płucach przy jednoczesnym ograniczeniu ekspozycji ogólnoustrojowej. Najlepiej przebadanym przykładem jest liposomalna zawiesina amikacyny do inhalacji (ang. amikacin liposome inhalation suspension, ALIS). Preparat ten został opracowany z myślą o leczeniu zakażeń wywołanych przez *Mycobacterium avium complex* (MAC). Umożliwia on skuteczne dostarczanie antybiotyku do makrofagów pęcherzykowych oraz miejsc zakażenia w płucach. W badaniu fazy III CONVERT

wykazano, że dodanie ALIS do standardowego leczenia znacząco zwiększało odsetek konwersji posiewów płwociny w porównaniu z samą terapią typową (29,0% vs 8,9%) [29]. Uzyskane wyniki doprowadziły do zatwierdzenia farmaceutyku przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA). Stanowi to jeden z najważniejszych przykładów skutecznej translacji nanotechnologii do praktyki pulmonologicznej [30]. Długoterminowe obserwacje pacjentów wykazały utrzymywanie się korzystnych efektów mikrobiologicznych oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa, choć u części chorych zarejestrowano działania niepożądane ze strony układu oddechowego, takie jak kaszel, chrypka czy skurcz oskrzeli [31].

Drugim istotnym przykładem translacji klinicznej są inhalacyjne liposomalne formułacje cyprofloksacyny. W badaniach ORBIT-3 oraz ORBIT-4 oceniano ich skuteczność u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami dróg oddechowych i rozstrzelaniami oskrzeli. Uzyskane wyniki potwierdziły możliwość długotrwałego dostarczania antybiotyku bezpośrednio do płuc z wykorzystaniem nanonośników liposomalnych, jednak skuteczność praktyczna okazała się niejednoznaczna, co podkreśla trudności związane z przenoszeniem obiecujących wyników przedklinicznych do procedur szpitalnych [32].

W przypadku bakteryjnego zapalenia płuc większość pozostałych nanotechnologii nadal znajduje się na etapie początkowych faz badań. Dotyczy to zwłaszcza nanocząstek srebra, tlenków metali, pęcherzyków zewnątrzkomórkowych oraz inteligentnych układów reagujących na pH lub stres oksydacyjny. Eksperymenty na modelach zwierzęcych wskazują na poprawę penetracji biofilmu, zwiększenie miejscowego stężenia leków oraz ograniczenie rozwoju oporności bakteryjnej, jednak brak jest obecnie wystarczających danych potwierdzających ich skuteczność u ludzi [19,21]. Analizując aktualny stan rozwoju nanoterapii można stwierdzić, że największy potencjał translacyjny wykazują liposomalne systemy inhalacyjne oraz nanonośniki lipidowe. Natomiast inne układy wymagają dalszych badań dotyczących bezpieczeństwa, skuteczności i możliwości produkcji przemysłowej [33,34].

Tabela 1 Stopień rozwoju nanotechnologii stosowanych w leczeniu zakażeń płuc [35]

Technologia	Mechanizm działania	Etap rozwoju	Potencjał kliniczny
Liposomy	transport antybiotyków, kontrolowane uwalnianie	kliniczny	wysoki
Lipidowe nanocząstki (LNP/SLN)	dostarczanie leków i RNA	przedkliniczny/ kliniczny	wysoki
Nanocząstki polimerowe	kontrolowane uwalnianie, penetracja biofilmu	przedkliniczny	umiarkowany

Dendrymery	wieloskładnikowe dostarczanie leków	przedkliniczny	umiarkowany
Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe	immunomodulacja, transport biologiczny	eksperymentalny	umiarkowany
Nanocząstki srebra	aktywność przeciwdrobnoustrojowa	eksperymentalny	niski/ umiarkowany
Nanocząstki złota	transport leków, diagnostyka	eksperymentalny	niski
ZnO, TiO ₂	generacja ROS	eksperymentalny	niski
Układy hybrydowe	działanie wielomodalne	eksperymentalny	umiarkowany

7. Ograniczenia, wyzwania i kierunki przyszłych badań

Pomimo obiecujących wyników przedklinicznych bezpieczeństwo dla ustroju pozostaje jednym z głównych ograniczeń strategii nanotechnologicznych. Dotyczy to szczególnie układów nieorganicznych oraz bardziej złożonych hybryd, dla których długoterminowe skutki ekspozycji nie są jeszcze dobrze poznane [20,21,24,26]. Toksyczność może wynikać ze stresu oksydacyjnego, akumulacji w tkankach, interakcji z nabłonkiem płucnym lub zaburzeń odpowiedzi immunologicznej. Nanocząstki po dotarciu do tkanki nie zawsze zachowują się zgodnie z projektem teoretycznym. Mogą agregować, być wychwytywane przez makrofagi pęcherzykowe, wiązać się z białkami surfaktantu albo ulegać redystrybucji do innych narządów [19,21,24]. W praktyce oznacza to, że sama obecność nośnika w krążeniu czy w drogach oddechowych nie gwarantuje jego skutecznego działania w miejscu infekcji. Duża część dostępnych danych dotyczy badań *in vitro* lub modeli zwierzęcych. Przeniesienie tych wyników do praktyki klinicznej utrudniają problemy związane z powtarzalnością produkcji, standaryzacją charakterystyki cząstek, skalowaniem technologii oraz różnicami między modelami eksperymentalnymi, a zakażonym ludzkim płucem [21,23-28]. Rozwój nanoleków wymaga nie tylko skuteczności, lecz także spełnienia wymagań regulacyjnych odnoszących się do jakości, bezpieczeństwa, immunogenności i stabilności wytwarzania [23,24]. Dla bardziej złożonych układów hybrydowych i inteligentnych systemów uwalniania ścieżka zatwierdzająca jest szczególnie trudna, ponieważ klasyczne modele oceny farmaceutycznej nie zawsze są w stosunku do nich w pełni adekwatne. W konsekwencji proces dopuszczania nowych nanoterapeutyków do praktyki klinicznej jest często długi [36].

Istotnym ograniczeniem translacji klinicznej nanomateriałów pozostają również trudności związane ze skalowaniem produkcji przemysłowej. Wytwarzanie

nanonośników wymaga zachowania wysokiej powtarzalności parametrów fizykochemicznych, takich jak wielkość cząstek, ładunek powierzchniowy, stabilność koloidalna oraz efektywność enkapsulacji leku [36,37]. Nawet niewielkie różnice pomiędzy seriami mogą wpływać na farmakokinetykę, biodostępność oraz bezpieczeństwo preparatu.

Kolejnym problemem są wysokie koszty technologiczne związane z fabrykacją i kontrolą jakości nanoleków. Złożone procesy wytwarzania oraz konieczność stosowania zaawansowanych metod charakterystyki materiałów mogą ograniczać ich dostępność ekonomiczną [36].

Zasadnicze znaczenie ma również immunogenność oraz bezpieczeństwo długoterminowe. Nanocząstki mogą oddziaływać z układem odpornościowym, indukować stres oksydacyjny, aktywować układ dopełniacza lub prowadzić do kumulacji w tkankach [20,21,37]. Szczególnie limitowane pozostają dane dotyczące przewlekłej ekspozycji po wielokrotnym podawaniu preparatów inhalacyjnych [37,38]. Skuteczność nanoterapetyków jest więc ściśle uzależniona od równowagi pomiędzy efektywnością a bezpieczeństwem.

Przyszłość tej dziedziny będzie prawdopodobnie koncentrować się na czterech głównych kierunkach. Po pierwsze, rozwijane będą inteligentne nanomateriały, aktywowane przez pH, ROS, enzymy, światło lub cechy biofilmu [21-22,24]. Po drugie, coraz większe znaczenie będzie miała medycyna spersonalizowana, w której dobór składu nanonośnika, ligandu kierującego i ładunku terapeutycznego będzie zależny od fenotypu zapalenia, patogenu i stanu chorego. Po trzecie, ważnym nurtem staną się terapie wielofunkcyjne, łączące transport antybiotyku z aktywnością własną rdzenia, immunomodulacją, diagnostyką (nanoczujniki, nanobiosensory, obrazowanie) lub medycyną regeneracyjną [21,24]. Po czwarte, szczególnie dynamicznie rozwijać się będzie terapia inhalacyjna, ponieważ najlepiej odpowiada ona fizjologii i potrzebom leczenia miejscowego w zakażeniach płuc. To klucz do tworzenia strategii o zminimalizowanych skutkach ubocznych [19,21,25-27].

8. Podsumowanie

Nanotechnologia tworzy realną, a nie wyłącznie hipotetyczną, perspektywę zmiany paradygmatu leczenia bakteryjnego zapalenia płuc. Spośród obecnie rozwijanych technologii największy potencjał translacyjny wykazują inhalacyjne systemy liposomalne oraz struktury lipidowe. Ich znaczenie wynika z możliwości jednoczesnego rozwiązania kilku problemów klasycznej terapii - niskiej biodostępności, nieselektywnej dystrybucji, toksyczności ogólnoustrojowej, trudności z penetracją śluzu

i biofilmu oraz narastającej antybiotykooporności [19,21,23-26]. Równie obiecujące wydają się układy organiczne i hybrydowe, wykazujące właściwości celujące, zdolne do kontrolowanego uwalniania w mikrośrodku zapalnym. Jednocześnie trzeba podkreślić, że nanomateriały nie są uniwersalnym rozwiązaniem wszystkich problemów antybiotykoterapii. Ich przyszła rola będzie zależeć od rzetelnej oceny bezpieczeństwa, dopracowania technologii produkcji i schematu ekonomicznego, potwierdzenia skuteczności klinicznej oraz integracji z nowoczesną diagnostyką mikrobiologiczną, a także strategią spersonalizowaną [21,24,25]. Pomimo wymienionych ograniczeń wiele z obecnych barier może zostać stopniowo przewyżczonych dzięki postępowi w inżynierii materiałowej i biologii molekularnej. Mimo tych zastrzeżeń obecny stan badań wyraźnie wskazuje, że nanotechnologia może stać się jednym z najważniejszych kierunków rozwoju leczenia bakteryjnych zakażeń płuc w nadchodzących latach.

Referencje

- [1] Jaśkowiak K, Dudzisz A, Golicki D. Zapalenia płuc u osób dorosłych w Polsce – pneumokokowe zapalenia płuc i ich profilaktyka. *Lekarz POZ*. 2021;7(2).
- [2] Peyrani P, Mandell L, Torres A, Tillotson GS. The burden of community-acquired bacterial pneumonia in the era of antibiotic resistance. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(2):139-152. doi:10.1080/17476348.2019.1562339.
- [3] Durbin WJ, Stille C. Zapalenie płuc. Grudzień 2009, Vol. 13 Nr 6. *Pediatría po Dyplomie*.
- [4] Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015;373(5):415-427. doi:10.1056/NEJMoa1500245.
- [5] Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1806-1812. doi:10.1093/cid/cix647.
- [6] Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med*. 2013;369(2):155-163. doi:10.1056/NEJMoa1209165.
- [7] Morimoto K, Suzuki M, Ishifuji T, et al. The burden and etiology of community-onset pneumonia in the aging Japanese population: a multicenter prospective study. *PLoS One*. 2015;10(3): e0122247. Published 2015 Mar 30. doi: 10.1371/journal.pone.0122247.
- [8] Kniss K, Malcolm B, Sutton P, Brammer L. U.S. Pneumonia and Influenza Mortality Surveillance: A New Era. *Online J Public Health Inform*. 2014;6(1): e78. Published 2014 Apr 29. doi:10.5210/ojphi.v6i1.5188.

- [9] Gelfer G, Leggett J, Myers J, Wang L, Gilbert DN. The clinical impact of the detection of potential etiologic pathogens of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;83(4):400-406. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.08.001.
- [10] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 2(Suppl 2): S27-S72. doi:10.1086/511159.
- [11] Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax.* 2013;68(11):1057-1065. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204282.
- [12] Feldman C, Anderson R. Pneumococcal virulence factors in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26(3):222-231. doi:10.1097/MCP.0000000000000674.
- [13] Piotr Merks. Epidemiologia – pneumokoki: zachorowania, hospitalizacje i zgony. 18 grudnia 2023.
- [14] NIZP-PZH. Raport epidemiologiczny zakażeń pneumokokowych w Polsce. 2022 r.
- [15] KOROUN. Dane dotyczące inwazyjnych zakażeń pneumokokowych. 2022 r.
- [16] Mizgerd JP (2006) Lung Infection—A Public Health Priority. *PLOS Medicine* 3(2): e76. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030076>.
- [17] Hussell T, Bell TJ. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(2):81-93. doi:10.1038/nri3600.
- [18] Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(3):159-175. doi:10.1038/nri3399.
- [19] Tang J, Ouyang Q, Li Y, et al. Nanomaterials for Delivering Antibiotics in the Therapy of Pneumonia. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15738. Published 2022 Dec 12. doi:10.3390/ijms232415738.
- [20] Huh AJ, Kwon YJ. „Nanoantibiotics”: a new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. *J Control Release.* 2011;156(2):128-145. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.07.002.
- [21] Tian Z, Zhang Y, Yun J, Kuang W, Li J. Advances in nanotechnology for the therapy of bacterial pneumonia. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025; 15:1639783. Published 2025 Jul 28. doi:10.3389/fcimb.2025.1639783.
- [22] Cinar O, Kimiz-Gebologlu I, Oncel SS. Nanoparticle-Based Therapeutic Strategies in Respiratory Diseases: Current Approaches and Future Perspectives. *Thorac Res Pract.* 2025;26(Suppl 1):31-33. doi:10.4274/ThoracResPract. 2025.s012.
- [23] Georgakopoulou VE, Papalexis P, Trakas N. Nanotechnology-based approaches for targeted drug delivery for the treatment of respiratory tract infections. *J Biol Methods.* 2024;11(4): e99010032. Published 2024 Oct 23. doi:10.14440/jbm.2024.0065.

- [24] Andrade F, Rafael D, Videira M, Ferreira D, Sosnik A, Sarmiento B. Nanotechnology and pulmonary delivery to overcome resistance in infectious diseases. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(13-14):1816-1827. doi: 10.1016/j.addr.2013.07.020.
- [25] Doroudian M, O' Neill A, Mac Loughlin R, Prina-Mello A, Volkov Y, Donnelly SC. Nanotechnology in pulmonary medicine. *Curr Opin Pharmacol.* 2021; 56:85-92. doi: 10.1016/j.coph.2020.11.002.
- [26] Zhong W, Zhang X, Zeng Y, Lin D, Wu J. Recent applications and strategies in nanotechnology for lung diseases. *Nano Res.* 2021;14(7):2067-2089. doi:10.1007/s12274-020-3180-3.
- [27] Muralidharan P, Hayes D Jr, Mansour HM. Dry powder inhalers in COPD, lung inflammation and pulmonary infections. *Expert Opin Drug Deliv.* 2015;12(6):947-962. doi:10.1517/17425247.2015.977783.
- [28] Simonsen JB. Lipid nanoparticle-based strategies for extrahepatic delivery of nucleic acid therapies - challenges and opportunities. *J Control Release.* 2024; 370:763-772. doi: 10.1016/j.jconrel.2024.04.022.
- [29] Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT). *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(12):1559-1569. doi:10.1164/rccm.201807-1318OC.
- [30] Colin Swenson, Nicole C Lapinel, Juzar Ali, Clinical Management of Respiratory Adverse Events Associated With Amikacin Liposome Inhalation Suspension: Results From a Patient Survey, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 7, Issue 4, April 2020, ofaa079, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa079>.
- [31] Winthrop KL, Flume PA, Thomson R, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Mycobacterium avium Complex Lung Disease: A 12-Month Open-Label Extension Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(7):1147-1157. doi:10.1513/AnnalsATS.202008-925OC.
- [32] Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with Pseudomonas aeruginosa (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3 randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2019;7(3):213-226.
- [33] Shirley M. Amikacin Liposome Inhalation Suspension: A Review in Mycobacterium avium Complex Lung Disease. *Drugs.* 2019 Apr;79(5):555-562. doi: 10.1007/s40265-019-01095-z. Erratum in: *Drugs.* 2019 May;79(7):791. doi: 10.1007/s40265-019-01111-2. PMID: 30877642; PMCID: PMC6445814.
- [34] Griffith D, Thomson R, Flume P. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Refractory Mycobacterium avium Complex Lung Disease, *CHEST*, 2021; 160, 831-842.
- [35] Tian Z, Zhang Y, Yun J, Kuang W and Li J (2025) Advances in nanotechnology for the therapy of bacterial pneumonia. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 15:1639783. doi: 10.3389/fcimb.2025.1639783.

- [36] Ventola CL. The nanomedicine revolution: part 1. Emerging concepts. *P T*. 2012; 37(9):512–525.
- [37] Hua S, de Matos MBC, Metselaar JM, Storm G. Current trends and challenges in the clinical translation of nanomedicines. *Nano Today*. 2018; 18:37–56. doi: 10.1016/j.nantod.2017.11.010.
- [38] Bobo D, Robinson KJ, Islam J, Thurecht KJ, Corrie SR. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials. *Pharm Res*. 2016;33(10):2373–2387. doi:10.1007/s11095-016-1958-5.

FITUSIRAN (QFITLIA™) – PIERWSZY LEK OPARTY NA TECHNOLOGII SIRNA W TERAPII HEMOFILII A I B

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

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

Abstrakt: Fitusiran (QFITLIA™), pierwszy w swojej klasie lek oparty na technologii małego interferującego RNA (siRNA), opracowany przez Sanofi, stanowi istotny przełom w terapii hemofilii A i B z inhibitorami lub bez inhibitorów w ramach tzw. terapii niewymagających podawania czynników krzepnięcia. Poprzez hamowanie wątrobowej syntezy antytrombiny (AT), fitusiran przywraca równowagę hemostazy poprzez trwałe zwiększenie generacji trombiny, oferując mechanizm działania niezależny od niedoboru czynnika VIII lub IX. Strategia ta odpowiada na kluczowe ograniczenia klasycznych terapii substytucyjnych, takie jak konieczność częstych dożylnych podań, wysokie obciążenie leczeniem, rozwój inhibitorów oraz ograniczona dostępność terapii w skali globalnej. Jako element rozwijającego się obszaru terapii NFT – obok leków naśladujących czynnik VIII oraz inhibitorów szlaku czynnika tkankowego – fitusiran wpisuje się w zmianę paradygmatu leczenia hemofilii: od substytucji brakującego czynnika ku strategiom przywracania równowagi układu krzepnięcia, które mogą przekształcić ciężką postać choroby w fenotyp łagodniejszy. Niezbędne pozostaje jednak dalsze monitorowanie ryzyka zakrzepicy, rozwoju przeciwciał przeciwelektrowych, standaryzacja metod laboratoryjnej oceny skuteczności oraz opracowanie optymalnych strategii postępowania okołoopercyjnego. Dnia 28 marca 2025 r. fitusiran uzyskał zatwierdzenie przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) do rutynowej profilaktyki u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z hemofilią A lub B, co stanowi kamień milowy w rozwoju terapii opartych na RNA oraz istotny krok w kierunku bardziej precyzyjnego i mniej obciążającego leczenia wrodzonych skaz krwotocznych.

Słowa kluczowe: antytrombina, fitusiran, hemofilia, siRNA

Abstract: Fitusiran (QFITLIA™), a first-in-class small interfering RNA (siRNA) therapeutic developed by Sanofi, represents a significant breakthrough in the treatment of hemophilia A and B, with or without inhibitors, within the category of non-factor replacement therapies. By inhibiting hepatic synthesis of antithrombin (AT), fitusiran restores hemostatic balance through sustained enhancement of thrombin generation, offering a mechanism of action independent of factor VIII or IX deficiency. This strategy addresses key limitations of conventional replacement therapies, including the need for frequent intravenous infusions, high treatment burden, development of inhibitors, and limited global accessibility. As part of the evolving landscape of non-factor therapies (NFT)–alongside factor VIII–mimetic agents and tissue factor pathway inhibitors–fitusiran reflects a paradigm shift in hemophilia management: from replacement of the missing clotting factor to rebalancing strategies targeting the coagulation system as a whole, potentially transforming severe disease into a milder phenotype. Nevertheless, continued monitoring of thrombotic risk, development of anti-drug antibodies, standardization of laboratory assessment methods, and optimization of perioperative management strategies remain essential. On March 28, 2025, fitusiran received approval from the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for routine prophylaxis in patients aged ≥12 years with hemophilia A or B, marking a milestone in the development of RNA-based therapeutics and an important step toward more precise and less burdensome treatment of inherited bleeding disorders.

Keywords: antithrombin, fitusiran, haemophilia, siRNA

1. Wprowadzenie

Hemofilia A i B, będące chorobami wrodzonymi wynikającymi odpowiednio z niedoboru czynnika VIII (FVIII) lub czynnika IX (FIX), przez dekady pozostawały chorobami leczonymi wyłącznie metodami substytucji brakującego czynnika krzepnięcia. Mimo niezaprzeczalnych sukcesów tej strategii, terapia substytucyjna napotyka szereg istotnych ograniczeń: konieczność dożylnych wstrzyknięć wykonywanych wielokrotnie w tygodniu, ryzyko wytworzenia inhibitorów neutralizujących, wysokie koszty leczenia oraz ograniczona dostępność w krajach o niskim i średnim poziomie dochodu [1,2].

Zatwierdzenie fitusiranu przez FDA (ang. *Food and Drug Administration, Amerykańska Agencja Żywności i Leków*) dnia 28 marca 2025 roku to przełom nie tylko w leczeniu tych schorzeń, lecz także w historii terapii opartych na RNA jako klasie leków. Jest to pierwszy preparat siRNA zatwierdzony we wskazaniu hematologicznym, skuteczny zarówno w hemofilii A, jak i B, niezależnie od obecności inhibitorów [3,4]. Analiza jego wartości terapeutycznej jest zatem konieczna dla środowiska lekarskiego, decydentów zdrowotnych oraz pacjentów.

1.1 Hemofilia – zarys problemu klinicznego

Hemofilia A i B to wrodzone, sprzężone z chromosomem X choroby krwotoczne, wynikające odpowiednio z mutacji genu F8 (kodującego czynnik VIII) lub F9 (kodującego czynnik IX). Zgodnie z danymi Światowej Federacji Hemofilii szacuje się, że na świecie żyje około 815 000 osób z hemofilią, lecz jedynie ok. 347 000 przypadków zostało oficjalnie rozpoznanych; spośród nich blisko 276 900 sklasyfikowanych jest jako hemofilia ciężka. Hemofilia ciężka definiowana jest jako aktywność odpowiedniego czynnika poniżej 1% normy i wiąże się z nawracającymi samoistnymi krwawieniami do stawów i mięśni, które prowadzą do artropatii hemofilowej, przewlekłego bólu i niepełnosprawności [1,5].

Patofizjologicznie, niedobór czynnika VIII lub IX zaburza krzepnięcie krwi na etapie wewnątrzpochodnym szlaku tenazowego. Konsekwencją jest niedostateczna produkcja trombiny, prowadząca do powstawania niestabilnego, podatnego na rozpad skrzepu fibrynowego. Badania wskazują, że ilość generowanej trombiny jest ściśle skorelowana z ryzykiem krwawienia. Wśród pacjentów z hemofilią ciężką szczytowe wartości generacji trombiny wynoszą nawet 90% niżej niż w populacji ogólnej [6,7].

1.2 Klasyczne terapie substytucyjne

Terapia substytucyjna koncentratami czynników VIII lub IX, wprowadzona na szeroką skalę w latach 60. i 70. XX wieku zrewolucjonizowała rokowanie w hemofilii. Współcześnie dostępne są zarówno preparaty osoczipochodne, jak i rekombinowane czynniki krzepnięcia, w tym produkty o wydłużonym czasie półtrwania (ang. *extended half-life, EHL*), umożliwiające rzadsze wstrzyknięcia [1,2].

Mimo tych osiągnięć obciążenie leczeniem i obciążenie chorobą są odczuwalne przez pacjentów niezależnie od stosowanego schematu terapii czy nasilenia choroby. Szczególnie narażone domeny to oddziaływanie fizyczne i emocjonalne leczenia, a w zakresie samej choroby – funkcjonowanie fizyczne, ból i niepokój [8].

Największym powikłaniem immunologicznym terapii substytucyjnej pozostaje wytwarzanie inhibitorów – neutralizujących przeciwciał skierowanych przeciwko podawanym czynnikom krzepnięcia. Inhibitory rozwijają się u około 25–30% pacjentów z ciężką hemofilią A i do 5% z hemofilią B [11]. Pacjenci z inhibitorami wymagają stosowania preparatów omijających (ang. *bypassing agents, BPA*), takich jak rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa) lub aktywowane koncentraty czynników zespołu protrombiny (ang. *activated prothrombin complex concentrate, aPCC*), które są mniej przewidywalne i bardziej kosztowne [9,10].

1.3 Inhibitory w hemofilii

Pacjenci z hemofilią i inhibitorami stanowią populację o szczególnie złożonych potrzebach terapeutycznych. W przypadku hemofilii B z inhibitorami sytuację dodatkowo komplikuje ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych i anafilaktycznych, a także nefropatii w trakcie indukcji immunotolerancji (ang. *Immune Tolerance Induction, ITI*) skierowanej przeciwko FIX. Dostępne opcje terapeutyczne – rFVIIa i aPCC – wykazują zmienną skuteczność hemostatyczną i nie zapewniają stałej ochrony przed krwawieniami [9,10]. Postęp w rozumieniu biologii układu krzepnięcia wskazał na możliwość przywracania równowagi hemostazy nie tylko poprzez substytucję brakującego czynnika, lecz także poprzez modulację naturalnych antykoagulantów. Na tej zasadzie opiera się fitusiran – hamując syntezę antytrombiny, prowadzi do zwiększenia generacji trombiny nawet przy braku FVIII lub FIX i niezależnie od obecności inhibitorów [11,12,13].

2. Współczesne strategie leczenia hemofilii - terapie niesubstytucyjne

Terapie niesubstytucyjne (ang. *non-factor therapies, NFT*) stanowią rosnącą klasę leków zaprojektowanych z myślą o przywróceniu zdolności hemostatycznej w hemofilii poprzez mechanizmy niezależne od bezpośredniego uzupełnienia niedoborowego czynnika krzepnięcia. Możliwe strategie obejmują: (1) naśladowanie funkcji brakującego czynnika (ang. *mimicking*), (2) hamowanie naturalnych inhibitorów krzepnięcia (ang. *rebalancing*) oraz (3) skojarzone podejścia łączące obie powyższe strategie. W odróżnieniu od terapii substytucyjnych, NFT działają na szlaki niezależne od czynnika VIII lub IX, co czyni je skutecznymi niezależnie od rodzaju hemofilii i obecności inhibitorów [2,14].

2.1 Leki naśladujące czynnik VIII – emicizumab

Emicizumab (Hemlibra®) jest pierwszym zarejestrowanym lekiem NFT: dwuswoistym przeciwciałem wiążącym się jednocześnie z aktywowanym czynnikiem IX (FIXa) i czynnikiem X (FX), naśladując funkcję aktywowanego FVIII. Emicizumab jest lekiem z wyboru dla wielu pacjentów pediatrycznych z ciężką hemofilią A z inhibitorami. Ograniczeniem emicizumabu pozostaje selektywna skuteczność wyłącznie w hemofilii A, wynikająca z mechanizmu naśladowania FVIII. Dla pacjentów z hemofilią B z inhibitorami dostępne opcje NFT były wcześniej znacznie bardziej ograniczone [2,14,15].

2.2 Inhibitory szlaku czynnika tkankowego – anty-TFPI

Inhibitory szlaku czynnika tkankowego (ang. tissue factor pathway inhibitor, TFPI) stanowią drugą główną klasę leków rebalansujących. Przykładem są koncizumab i marstacimab – humanizowane przeciwciała monoklonalne wiążące się z domeną Kunitza 2 TFPI. Zablokowanie TFPI umożliwia niezakłóconą aktywację FX przez kompleks TF-FVIIa, co zwiększa generację trombiny niezależnie od niedoboru FVIII lub FIX. Leki te poszerzają arsenał terapeutyczny, lecz nie są przeznaczone do zastąpienia standardowej terapii substytucyjnej [16].

2.3 Fitusiran jako reprezentant inhibitorów serpin

Fitusiran reprezentuje odrębną kategorię leków rebalansujących, opartą na technologii interferencji RNA. Hamuje on wątrobową syntezę antytrombiny (ang. antithrombin, AT), jednego z głównych fizjologicznych inhibitorów trombiny i czynnika Xa, prowadząc do stałego wzrostu generacji trombiny zarówno w hemofilii A, jak i B, niezależnie od obecności inhibitorów [11,12,13].

Jako lek podskórny stosowany w schemacie opartym na aktywności AT nawet co dwa miesiące, fitusiran oferuje znaczną redukcję obciążenia leczeniem w porównaniu z terapią substytucyjną. Łączna analiza badań klinicznych programu ATLAS wskazuje, że profilaktyka fitusiranem redukuje roczną częstość krwawień (ang. *annualized bleeding rate, ABR*) o 70–90% w porównaniu z leczeniem na żądanie oraz o ok. 50% w porównaniu z wcześniejszą profilaktyką koncentratami czynników krzepnięcia [17,18]. Nie bez znaczenia pozostaje jakość życia pacjentów objętych leczeniem. Mniejsza liczba hospitalizacji wiąże się ze wzrostem komfortu funkcjonowania chorych. Dodatkowo skuteczna kontrola krwawień przekłada się na poprawę funkcjonowania fizycznego, zmniejszenie bólu oraz ograniczenie następstw choroby. [19]

2.4 Zmiana paradygmatu

Rok 2025 przyniósł zmianę kierunku w leczeniu hemofilii: dostępne są trzy zasadnicze strategie – (1) wydłużenie czasu półtrwania czynników (EHL), (2) naśladowanie funkcji FVIII (ang. *mimicking*) oraz (3) stabilizowanie układu krzepnięcia poprzez hamowanie naturalnych antykoagulantów. Ta ostatnia, wykorzystywana przez fitusiran, jako jedyna pozostaje skuteczna niezależnie zarówno od typu hemofilii, jak i obecności inhibitorów [2,14]. Fitusiran, dzięki podskórnemu podaniu i rzadkiemu dawkowaniu, stwarza potencjał szerszego dostępu niż produkty wymagające

zaawansowanej infrastruktury do podań dożylnych – co może mieć istotne znaczenie dla rozwijających się systemów ochrony zdrowia [1,14,20].

3. Podstawy molekularne fitusiranu

Interferencja RNA (ang. *RNA interference*, *RNAi*) to mechanizm regulacji ekspresji genów za pośrednictwem krótkich, dwuniciowych cząsteczek RNA (ang. *small interfering RNA*, *siRNA*) długości 19–23 nukleotydów. Cząsteczka siRNA ulega inkorporacji do kompleksu wyciszającego RISC (ang. *RNA-induced silencing complex*), który następnie rozpoznaje komplementarny mRNA docelowy i katalizuje jego endonukleolityczne cięcie, prowadząc do degradacji transkryptu i supresji translacji [11,21].

Kluczową zaletą terapeutyczną siRNA jest możliwość precyzyjnego wyciszenia praktycznie dowolnego genu z wysoką swoistością, co otwiera szlak do leczenia chorób trudnych jak dotąd w leczeniu przy użyciu klasycznych metod farmakologicznych. Fitusiran celuje w mRNA genu *SERPINC1*, kodującego antytrombinę prowadząc do istotnego ograniczenia jej syntezy w hepatocytach. Mechanizm ten skutkuje zwiększeniem generacji trombiny i częściowym przywróceniem równowagi hemostatycznej u pacjentów z hemofilią. Terapia ta stanowi przykład dynamicznego rozwoju technologii RNAi, które znajdują coraz szersze zastosowanie w leczeniu chorób układu krzepnięcia i innych schorzeń o podłożu molekularnym. [6,21].

3.1 Budowa cząsteczki fitusiranu

Fitusiran jest syntetycznym, dwuniciowym oligonukleotydem siRNA, chemicznie zmodyfikowanym w celu zwiększenia stabilności plazmatycznej i swoistości działania. Kluczowym elementem budowy cząsteczki jest skoniugowanie z N-acetylogalaktozaminą (GalNAc) – triantarnym ligandem wykazującym wysokie powinowactwo do receptora ASGPR obecnego wyłącznie na powierzchni hepatocytów. System ten zapewnia wysoce selektywne dostarczenie leku do wątroby po podaniu podskórnym, umożliwiając uniknięcie niepożądanego działania ogólnoustrojowego [21,22].

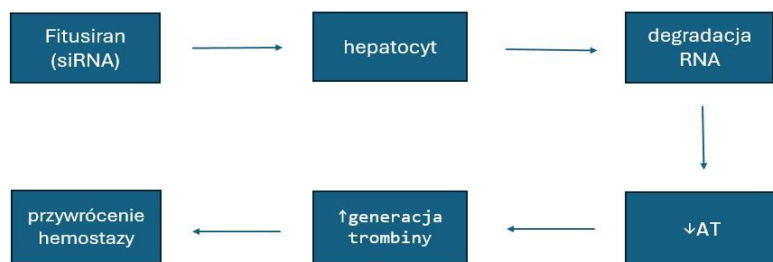
Po wnikięciu do komórki przez receptor ASGPR, cząsteczka siRNA jest uwalniana w lizosomie, przechodzi do cytoplazmy i zostaje włączona do kompleksu RISC. Następuje specyficzne wyciszenie transkryptu *SERPINC1*, co prowadzi do zahamowania syntezy AT (*rycina I.*) w hepatocytach i wzrostu generacji trombiny w krążeniu. Farmakokinetyka fitusiranu charakteryzuje się długim czasem działania

farmakodynamicznego, co umożliwia rzadkie dawkowanie – co dwa miesiące w ramach schematu opartego na aktywności AT [3,6,21].

3.2 Mechanizm działania fitusiranu

Antytrombina jest głównym fizjologicznym inhibitorem trombiny i czynnika Xa z rodziny serpin (ang. *serine protease inhibitors*). Synteza AT odbywa się w wątrobie; jej aktywność w osoczu wynosi w normie 80–120% (0,8–1,2 j.m./ml). Inhibicja prokoagulantnych proteaz przez AT następuje poprzez mechanizm pętli reaktywnej (ang. *reactive centre loop*), który ulega przyspieszeniu przez około 1000 razy w obecności heparyny [11,13].

Podejście terapeutyczne polegające na obniżeniu AT pochodzi z obserwacji klinicznych i genetycznych: pacjenci z hemofilią współistniejącą z wrodzoną nadkrzepliwością krwi, w tym z niedoborem AT, wykazują łagodniejszy fenotyp krwotoczny. Dane te sugerują, że częściowa i kontrolowana redukcja aktywności AT może przywracać równowagę hemostazy u pacjentów z hemofilią [6,7].



Rycina 1. Schemat działania fitusiranu [opracowanie własne]

3.3 Przywracanie równowagi hemostazy

Badania farmakokinetyczne wykazały, że obniżenie aktywności AT do poziomu 15–35% normy prowadzi do wzrostu szczytowej generacji trombiny do wartości porównywalnych z populacją zdrową, bez konieczności istnienia prawidłowego FVIII lub FIX. W badaniu fazy 1 z inhibitorami (Pasi i wsp.) po trzykrotnym podaniu fitusiranu w dawkach 50 lub 80 mg aktywność AT zmalała o odpowiednio 82,0% i 87,4% w stosunku do wartości wyjściowych, a szczytowa generacja trombiny wzrosła w porównywalny sposób [22,23]. W modelu ATLAS-OLE, opartym na schemacie dawkowania AT-DR (docelowa aktywność AT 15–35%), mediana rocznego

ABR wyniosła 3,7; co odpowiada ponad 70% redukcji krwawień w porównaniu z terapią na żądanie. Schemat AT-DR (ang. *Antithrombin-Based Dose Regimen*) pozwala na zaledwie 6 wstrzyknięć rocznie (wyjściowa dawka 50 mg co dwa miesiące), dostosowywanych indywidualnie w zakresie 20 mg co dwa miesiące do 80 mg miesięcznie [7,24].

4. Skuteczność kliniczna

Program ATLAS (ALN-AT3 Studies) obejmował badania fazy 1, 2 i 3, prowadzone w populacjach mężczyzn z ciężką hemofilią A lub B. Program fazy 3 składał się z czterech grup: ATLAS-A/B (pacjenci bez inhibitorów), ATLAS-INH (pacjenci z inhibitorami), ATLAS-PPX (ang. *Prophylaxis*, przełączenie z wcześniejszej profilaktyki) oraz ATLAS-OLE (ang. *Open Label Extension*, otwarte rozszerzenie długoterminowe). Wszystkie badania fazy 3 były wieloośrodkowe, randomizowane i otwarte [18,24,25,26].

4.1 Hemofilia z inhibitorami

W badaniu ATLAS-INH przeprowadzonym przez Young i wsp. pacjenci z inhibitorami losowo przydzielano do profilaktyki fitusiranem (80 mg/mies. lub schemat AT-DR) albo do leczenia na żądanie. W grupie fitusiranu mediana ABR wyniosła 0,0 wobec 16,8 w grupie leczenia na żądanie. Dane potwierdzono w badaniu ATLAS-OLE: redukcja ABR utrzymała się po przejściu na schemat AT-DR, nie odnotowano dodatkowych epizodów zakrzepowych w ramach tego schematu [17,18].

4.2 Hemofilia bez inhibitorów

W badaniu ATLAS-A/B (Srivastava i wsp.) pacjenci z ciężką hemofilią A lub B bez inhibitorów losowo przydzielano do fitusiranu lub leczenia na żądanie. Mediana ABR wyniosła 0,0 wobec 21,8; między 50% a 65% uczestników nie doświadczyło żadnych krwawień wymagających leczenia. Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *Health-Related Quality of Life*, *HRQoL*) istotnie się poprawiła: średnie obniżenie wyniku HRQoL mieściło się w zakresie -4,6 do -12,3 punktu [12,17].

Tabela 1. Tabela przedstawia charakterystykę badań klinicznych programu ATLAS [opracowanie własne]

Badanie	Populacja	Cel	Wynik
ATLAS-A/B	pacjenci bez inhibitorów	porównanie z leczeniem na żądanie	lepsza kontrola krwawień
ATLAS-INH	pacjenci z inhibitorami	profilaktyka fitusiranem	istotna redukcja ABR
ATLAS-PPX	pacjenci leczeni profilaktycznie	przejście z BPA/CFC na fitusiran	kontynuacja skutecznej profilaktyki
ATLAS-OLE	długoterminowa obserwacja	ocena Bezpieczeństwa i skuteczności	potwierdzenie skuteczności schematu AT-DR

4.3 Analiza skuteczności

Metaanaliza Al-Subhi i wsp. obejmująca dane z 2 badań fazy 1, 1 fazy 2 i 4 fazy 3 wykazała, że profilaktyka fitusiranem redukuje ABR o 70–90% w porównaniu z terapią na żądanie lub wcześniejszą profilaktyką BPA, oraz o ok. 50% w porównaniu z wcześniejszą profilaktyką koncentratami czynników. Między 50% a 65% uczestników nie doświadczyło żadnych krwawień wymagających leczenia. Skuteczność była porównywalna w hemofilii A i B [17,27].

5. Bezpieczeństwo

Najważniejszym zdarzeniem niepożądanym związanym z fitusiranem jest ryzyko zakrzepicy związane bezpośrednio z mechanizmem działania leku. W badaniach z oryginalnym schematem dawkowania (ang. *Original Dose Regimen, ODR*) 80 mg/mies odnotowano 7 epizodów zakrzepowych na 2,28 zdarzeń na 100 osobo-lat, w tym jeden śmiertelny przypadek zakrzepicy zatok żylnych mózgu (ang. *Cerebral Venous Sinus Thrombosis, CVST*) będący wynikiem jednoczesnego podania dużych dawek FVIII [7,24].

Wdrożenie schematu opartego na aktywności AT (docelowa aktywność AT 15–35%) zasadniczo poprawiło profil bezpieczeństwa: częstość zakrzepicy zmalała do 0,82 zdarzeń na 100 osobo-lat, co jest porównywalne z populacją ogólną chorób hematologicznych. Cztery epizody zakrzepowe zaobserwowane w ramach AT-DR miały wieloczynnikowy charakter i związane były z naruszeniem prawidłowego protokołu postępowania – stosowano nadmierne dawki CFC (ang. *Clotting Factor Concentrates*) /BPA lub współistniejącymi czynnikami ryzyka zakrzepicy [7,24].

Informacja FDA dla QFITLIA zawiera ostrzeżenie w tzw. *black box warning* (ang.) dotyczące ryzyka zakrzepicy. Czynniki ryzyka objęte ostrzeżeniem to: utrzymująca się aktywność AT poniżej 15%, protrombotyczne schorzenia współistniejące, założone cewniki dożylnie, nieprzestrzeganie protokołów okołoperacyjnych oraz stosowanie niezatwierdzonego schematu 80 mg/mies. [28].

5.1 Inne zdarzenia niepożądane

Do częstych działań niepożądanych należą miejscowe odczyny w miejscu wstrzyknięcia takie jak zaczerwienienie czy obrzęk, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych (stosunek ALT/AST >3 wystąpił u ok. 2% pacjentów w ATLAS-OLE) oraz schorzenia pęcherzyka żółciowego w postaci wytrącania się kamieni lub zapalenia pęcherzyka. Hepatotoksyczność jest związana z aktywnością leku w hepatocytach i wymaga cotygodniowego monitorowania aktywności enzymów wątrobowych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia. Fitusiran jest związany z łagodnymi do umiarkowanych podwyższeniami aminotransferazy alaninowej (ang. alanine aminotransferase, ALT) w trakcie terapii oraz rzadkimi przypadkami ostrego uszkodzenia wątroby. Po wdrożeniu schematu AT-DR odnotowano zmniejszenie liczby przypadków podwyższonych transaminaz i zdarzeń w obrębie pęcherzyka i dróg żółciowych w porównaniu z ODR [21,28].

5.2 Diagnostyka laboratoryjna

Kluczowym parametrem decyzji klinicznych w terapii fitusiranem jest aktywność AT: schemat AT-DR zakłada utrzymywanie jej w zakresie 15–35% normy, mierzonym przed podaniem kolejnej dawki. Metodą referencyjną jest test z użyciem analizatora BCS-XP i odczynnika Siemens INNOVANCE Antithrombin, stosowanego we wszystkich badaniach klinicznych programu ATLAS faz I–III. Globalne badanie terenowe (*Comparative Antithrombin Field Study, 2025*) obejmujące laboratoria z 30 krajów wykazało znaczącą zmienność wyników oznaczeń AT pomiędzy różnymi laboratoriami przy wartościach w zakresie kluczowych punktów decyzyjnych (15–35% normy). Współczynnik zmienności wynosił nawet 20–30%, co może prowadzić do błędnych decyzji klinicznych o modyfikacji dawki. Dane te podkreślają pilność standaryzacji metod oznaczania AT w laboratoriach obsługujących pacjentów leczonych fitusiranem [29].

Badanie Dargaud i wsp. wykazało, że pomiar generacji trombiny (ang. *thrombin generation assay, TGA*) może służyć jako narzędzie pomocnicze w bezpiecznym

prowadzeniu terapii skojarzonej z czynnikami krzepnięcia lub BPA u pacjentów leczonych fitusiranem. TGA pozwala na ocenę, czy dodanie czynnika krzepnięcia w obszar nadmiernej generacji trombiny zwiększa ryzyko zakrzepicy. Podejście to jest o tyle ważne, że klasyczne testy krzepnięcia w tym APTT(ang. *Activated Partial Thromboplastin Time*) i PT (ang. *Prothrombin Time*) nie są miarodajne w obecności fitusiranu [30].

5.3 Postępowanie okołooperacyjne

Postępowanie w trakcie zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych fitusiranem stanowi jedno z głównych wyzwań praktycznych. Długi czas farmakologicznego działania fitusiranu wynoszący nawet kilka tygodni po ostatnim wstrzyknięciu oznacza, że aktywność AT pozostaje obniżona nawet kilka tygodni po odstawieniu leku. Podanie klasycznych koncentratów czynników krzepnięcia lub BPA w tym oknie może prowadzić do nadmiernej generacji trombiny i zakrzepicy żył [24,31].

Pipe i wsp. dokonali analizy postępowania okołooperacyjnego u 34 uczestników fazy 2 OLE: skuteczność hemostazy śródoperacyjnej oceniono jako prawidłową lub bardzo dobrą w większości przeprowadzonych procedur. W siedmiu operacjach zastosowano koncentrat AT w celu odwrócenia efektu farmakodynamicznego fitusiranu z dobrym wynikiem krzepnięcia krwi. Dane te stanowią podstawę dla FDA zawierającej zalecenia okołooperacyjne: ograniczenie dawek CFC/BPA, utrzymywanie AT w zakresie 15–35% oraz użycie koncentratu AT jako metody szybkiego odwrócenia efektu działania leku [24,31].

5.4 Zalecenia dla praktyki lekarskiej

Zalecenia oparte na danych z programu ATLAS i dokumentacji regulacyjnej FDA określają: (1) oznaczenie aktywności AT przed planowym zabiegiem; (2) ograniczenie dawek CFC/BPA do minimalnie wystarczających; (3) unikanie podania FVIII >30 j.m./kg, a FIX >60 j.m./kg; (4) ciągłe monitorowanie AT po operacji; (5) w zabiegach nagłych – rozważenie podania koncentratu AT w celu szybkiego przywrócenia aktywności AT do bezpiecznego zakresu [24,31].

W porównaniu z innymi lekami NFT (emicizumab, koncizumab), fitusiran wymaga bardziej złożonego protokołu okołooperacyjnego ze względu na konieczność monitorowania AT i możliwość stosowania koncentratu AT jako swoistego antidotum. To istotny element edukacji zarówno osób leczonych, jak i zespołów chirurgicznych [14,31].

6. Dostępność terapii

Dnia 28 marca 2025 roku FDA zatwierdziła fitusiran (QFITLIA™, Sanofi/Alnylam) do rutynowej profilaktyki krwawień u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z hemofilią A lub B, z inhibitorami lub bez inhibitorów czynników krzepnięcia. Jest to pierwsze zatwierdzenie leku siRNA we wskazaniu hematologicznym oraz pierwsza terapia hemofilii B z inhibitorami na porównywalnym poziomie skuteczności jak emicizumab w hemofilii A [4,13].

Leavitt i wsp. przedstawili szczegółową analizę procesu rejestracyjnego: FDA podjęło decyzję na podstawie kompleksowych danych z programu ATLAS, uwzględniając łączne wyniki czterech badań fazy 3 oraz długoterminowego rozszerzenia ATLAS-OLE, jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) oraz zoptymalizowany schemat AT-DR. W warunkach zatwierdzonego schematu AT-DR mediana ABR wynosi 3,7, a do 65% pacjentów nie doświadcza żadnych krwawień [4,17].

6.1 Globalne perspektywy

W momencie zamknięcia przeglądu procedura rejestracyjna w Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) była w toku. Dane programu ATLAS spełniają warunki dla procedury EMA; decyzja o rejestracji europejskiej jest oczekiwana w 2026 roku. W kontekście globalnym fitusiran stwarza szansę na poszerzenie dostępu do leczenia w krajach o niskim i średnim dochodzie ze względu na podskórną drogę podania i rzadkie dawkowanie [8,13,14].

6.2 Wyzwania

Badanie ATLAS-NEO ocenia schemat AT-DR u pacjentów leczonych fitusiraniem po raz pierwszy: wyniki pozwolą ostatecznie potwierdzić, czy zoptymalizowany schemat dawkowania utrzymuje redukcję ABR przy jednoczesnym zminimalizowaniu ryzyka zakrzepicy. Długoterminowa obserwacja (>5 lat) jest niezbędna do oceny wpływu fitusiranu na progresję artropatii hemofilowej, potencjalnych skutkach dla wątroby oraz pojawienia się odporności lub zmniejszonej skuteczności leku [7,14].

6.3. Terapia genowa a technologia siRNA

Dynamiczny rozwój terapii genowych (AAV8-FVIII i AAV5-FIX) stawia pytanie o optymalny wybór terapii dostosowanej do pacjenta. Terapie genowe oferują

perspektywę jednorazowej interwencji, lecz szacowane koszty przekraczają 3 miliony dolarów na leczenie, a ich długoterminowa trwałość jest przedmiotem ciągłej obserwacji. Fitusiran zapewnia powtarzalną, przewidywalną kontrolę hemostazy, jest skuteczny niezależnie od obecności inhibitorów oraz przystępny dla szerszej populacji pacjentów [2,14].

Kluczowymi otwartymi pytaniami pozostają: (1) optymalne strategie połączenia fitusiranu z innymi NFT lub czynnikami krzepnięcia, (2) zastosowanie fitusiranu u dzieci poniżej 12. roku życia i kobiet ze stwierdzoną hemofilią, (3) potencjał rozszerzenia wskazania na inne wrodzone skazy krwotoczne oraz (4) długoterminowy wpływ na jakość życia w perspektywie wieloletniej [2,3,14].

Tabela 2. Przedstawia porównanie dostępnych terapii [opracowanie własne]

Cecha/leczenie	Fitusiran	Emicizumab	Terapia genowa
Mechanizm	wyciszenie syntezy AT	naśladowanie funkcji FVIII	wprowadzenie prawidłowego genu FVIII/FIX
Podanie	podskórnice, co 1-2 miesiące	podskórnice, co 1-4 tygodnie	jednorazowy wlew dożylny
Typ hemofilii	A i B	wyłącznie A	A i B
Wyzwanie	możliwe wystąpienie zakrzepicy, monitorowanie stężenia AT	ograniczenie do typu A	koszty leczenia przekraczające 3mln USD

7. Podsumowanie

7.1. Perspektywa pacjenta

Każde leczenie wywiera na pacjencie nie tylko efekt terapeutyczny ale również psychiczny. Biorąc pod uwagę czynniki takie jak ilość wkluc i hospitalizacji, stres i lęk związany z chorobą oraz skuteczność leczenia można zauważyć jak dużo pacjentom oferuje fitusiran. Dla pacjentów z przewlekle uszkodzonymi i osłabionymi żyłami lub trudnym dostępem naczyniowym stosowanie nowego leku pozwala na redukcję stresu przed procedurą i ochronę łożyska naczyniowego przed dalszym uszkodzeniem. Kolejnym kluczowym elementem wpływającym na chorych jest poczucie stałej kontroli nad chorobą. Tradycyjna terapia substytucyjna charakteryzuje się farmakokinetyczną zmiennością, gdzie w okresach przed kolejną infuzją aktywność czynnika spada do wartości krytycznych, pozostawiając pacjenta narażonego na krwawienia. Fitusiran, działając jako rutynowa profilaktyka o długim czasie półtrwania, zapewnia stabilny poziom trombiny bez gwałtownych wahań.

7.2 Wnioski

Fitusiran (QFITLIA™) stanowi istotny przełom w terapii hemofilii, wprowadzając nową klasę leków: siRNA celujące w antytrombinę. Przez hamowanie syntezy AT w wątrobie przywraca równowagę hemostazy niezależnie od rodzaju hemofilii i obecności inhibitorów. Kliniczne dane z programu ATLAS potwierdzają skuteczność w redukcji ABR o 70–90%, z medianą ABR na poziomie 0,0 w badaniach porównawczych z terapią na żądanie [17,18]. Zatwierdzenie FDA z dnia 28 marca 2025 roku otwiera drogę dla kolejnych terapii RNA [4].

7.3 Rekomendacje dla praktyki klinicznej

Na podstawie dostępnych dowodów naukowych sformułować można następujące rekomendacje: (1) wdrożenie rutynowego monitorowania aktywności AT w każdym laboratorium obsługującym chorych leczonych fitusiranem, z ujednoliceniem metod oznaczeń; (2) stworzenie protokołów okołoperacyjnych uwzględniających specyfikę leku; (3) edukacja pacjentów w zakresie ryzyka zakrzepicy i zasad postępowania w stanach nagłych; (4) włączenie fitusiranu do protokołów terapeutycznych dla pacjentów z hemofilią A lub B z inhibitorami jako terapii pierwszego lub drugiego wyboru; (5) udział ośrodków o wyższej referencyjności w rejestrach danych dla oceny długoterminowego profilu bezpieczeństwa [4, 9, 13]. Fitusiran wpisuje się w szerszy trend medycyny precyzyjnej – od farmakologii fenotypowej ku strategiom celowanym na poziomie genomu. Wybór optymalnej terapii dla konkretnego pacjenta – między fitusiranem, emicizumabem a terapią genową – będzie wymagał dalszych badań i indywidualizacji opieki nad chorymi z hemofilią w nadchodzących latach [2,13,14].

Referencje

- [1] Frontera Medicine. Therapeutic advances in hemophilia: from molecular innovation to patient-centered global care. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1618464. doi: 10.3389/fmed.2025.1618464.
- [2] Reding MT. New therapies in hemophilia: extend the half-life, mimic, or rebalance? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2025;2025(1):668–673. doi: 10.1182/hematology.2025000764.
- [3] Alashqar MT, Nahata MC. Fitusiran: A Novel Antithrombin-Targeting Therapy for Hemophilia A and B, With or Without Inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2025. doi: 10.1177/10600280251403512.

- [4] Leavitt AD, et al. Fitusiran: First Approval. PMID: 40579682.
- [5] Bertoglio A, et al. Transforming hemophilia care: emerging therapeutic innovations and challenges. *Expert Rev Hematol.* 2025;18(10). doi: 10.1080/17474086.2025.2527344.
- [6] Fitusiran (Qfitlia) as a first-in-class RNA interference therapeutic: targeting antithrombin for prophylactic hemostasis in hemophilia. *Medicine (Baltimore).* 2025. PMC12767935.
- [7] Young G, Kavakli K, Klamroth R, et al. Safety and efficacy of a fitusiran antithrombin-based dose regimen in people with hemophilia A or B: the ATLAS-OLE study. *Blood.* 2025;145(25):2966–2977. doi: 10.1182/blood.2024027008. PMID: 40053895.
- [8] Wheeler AP, Cibelli E, Hanson G, et al. Treatment and Disease Burden in a Cohort of People With Haemophilia Without Inhibitors in the United States. *Haemophilia.* 2025;31(5):912–921. doi: 10.1111/hae.70078. PMID: 40577405.
- [9] Hoban MD, et al. Advances in Development of Drug Treatment for Hemophilia with Inhibitors. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2025. doi: 10.1021/acspsci.4c00560. PMID: 39698264.
- [10] Nonfactor Therapies for Hemophilia: Current Evidence, Clinical Relevance and Cost Considerations. *Managed Healthcare Executive.* 2025 (February).
- [11] Lu D, Dou F, Gao J. Fitusiran: the first approved siRNA therapy for haemophilia via reducing plasma antithrombin levels. *Drug Discov Ther.* 2025;19(2):131–132. doi: 10.5582/ddt.2025.01021. PMID: 40222922.
- [12] Al-Subhi AA, Alotaibi GS, AlGhamdi AA, et al. Efficacy and safety of the antithrombin siRNA fitusiran as prophylaxis in haemophilia A and B: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2025. doi: 10.1016/j.thromres.2025.109370.
- [13] Sanofi. QFITLIA (Fitusiran) Prescribing Information – Black Box Warning. 2025.
- [14] Rehman MU, et al. Rebalancing Hemostasis: Fitusiran as a First-in-Class RNAi Therapy in Hemophilia A and B. *Health Sci Rep.* 2026. doi: 10.1002/hsr.2.71702.
- [15] Non-factor Therapies for Hemophilia: Achievements and Perspectives. *Thromb Haemost.* 2025;51(1):23–27. doi: 10.1055/s-0044-1796651. PMID: 39613145.
- [16] Mahlangu J, et al. Anti-tissue factor pathway inhibitors for hemophilia: are these treatments the answer? *Expert Rev Hematol.* 2025;18(7):521–527. doi: 10.1080/17474086.2025.2519002. PMID: 40515600.
- [17] Al-Subhi AA, et al. Efficacy and safety of fitusiran as prophylaxis: systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2025. doi: 10.1016/j.thromres.2025.109370.
- [18] Young G, Srivastava A, Kavakli K, et al. Efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B with inhibitors (ATLAS-INH): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401:1427–1437.

- [19] Srivastava A, et al. Quality of Life and Treatment Satisfaction in People With Haemophilia on Fitusiran Prophylaxis. *Haemophilia*. 2026;32(1):309–312. PMID: 41002940.
- [20] Pipe SW. Redefining hemophilia management: treatment goals, nonfactor replacement therapies, and the role of fitusiran. *Am J Manag Care*. 2026 Feb;32(2 Suppl):S15-S24. doi: 10.37765/ajmc.2026.89879. PMID: 41564215..
- [21] Fitusiran. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. NCBI Bookshelf. Updated July 25, 2025.
- [22] Pasi KJ, Lissitchkov T, Mamonov V, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran – Results of the phase 1 inhibitor cohort. *J Thromb Haemost*. 2021;19:1436–1446. PMID: 33587824.
- [23] Nogami K, Shima M. New therapies using nonfactor products for patients with hemophilia and inhibitors. *Blood*. 2019 Jan 31;133(5):399-406. doi: 10.1182/blood-2018-07-820712. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30559263.
- [24] Pipe SW, Lissitchkov T, Georgiev P, et al. Long-term safety and efficacy of fitusiran prophylaxis, and perioperative management, in people with hemophilia A or B. *Blood Adv*. 2025;9(5):1147–1158. doi: 10.1182/bloodadvances.2024013900. PMID: 39642315.
- [25] Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, et al. Fitusiran prophylaxis in people with severe haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (ATLAS-A/B): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10:e322–e332.
- [26] Kenet G, Nolan B, Zulfikar B, Antmen B, Kampmann P, Matsushita T, You CW, Vilchevska K, Bagot CN, Sharif A, Peyvandi F, Young G, Negrier C, Chi J, Kittner B, Sussebach C, Shammas F, Mei B, Andersson S, Kavakli K. Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylaxis: the ATLAS-PPX trial. *Blood*. 2024 May 30;143(22):2256-2269. doi: 10.1182/blood.2023021864. PMID: 38452197; PMCID: PMC11181353.
- [27] Lee A. Fitusiran: first approval. *Drugs*. 2025. PMID: 40579682
- [28] Sanofi. QFITLIA (Fitusiran) Prescribing Information. Genzyme Corporation; 2025.
- [29] Machin N, Chowdary P, et al. Global Comparative Antithrombin Field Study: Impact of Laboratory Assay Variability on the Assessment of Antithrombin Activity Measurement at Fitusiran Clinical Decision-Making Points. *Haemophilia*. 2025. PMC12175104.
- [30] Dargaud Y, et al. Utilising Thrombin Generation Assay to Guide Co-Administration of Factor Therapies With Fitusiran. *Haemophilia*. 2025. doi: 10.1111/hae.70108.
- [31] van Galen KPM, et al. Rebalancing agents in hemophilia: knowns, unknowns, and uncertainties. *Haematologica*. 2025. doi: 10.3324/haematol.2025.288245. PMC12666285.

KANAKINUMAB – NOWA PERSPEKTYWA W PREWENCJI WTÓRNEJ ZAWAŁU MIĘŚNIA SERCOWEGO

**Aleksandra Skóra^{1,2}, Nikola Szyller¹, Maja Pluta¹,
Wiktoria Skwierczyńska¹, Kacper Artykiewicz^{1,2}, Alicja Pluta^{1,2,3}**

1. Studenckie Koło Naukowe IMPAKT- Interdyscyplinarne Studenckie Koło Immunologii, Alergologii, Parazytologii i Medycyny Molekularnej, Collegium Medicum im. dr W. Biegańskiego, Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
2. Studenckie Koło Naukowe Chorób Układu Krążenia, Collegium Medicum im. dr W. Biegańskiego, Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
3. SKN Analiz Komputerowych i Sztucznej Inteligencji przy Katedrze Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Choroby sercowo-naczyniowe pozostają wiodącą przyczyną zgonów na świecie, a zawał mięśnia sercowego stanowi jedną z najczęstszych i najpoważniejszych manifestacji choroby niedokrwiennej serca. Pomimo istotnego postępu w leczeniu farmakologicznym oraz skutecznej kontroli klasycznych czynników ryzyka, u znacznej części pacjentów utrzymuje się wysokie ryzyko nawrotowych incydentów sercowo-naczyniowych, określane jako ryzyko resztkowe. Coraz więcej danych wskazuje, że jego istotnym komponentem jest przewlekły stan zapalny, odgrywający kluczową rolę w patogenezie miażdżycy, progresji zmian naczyniowych oraz destabilizacji blaszki miażdżycowej. Miażdżycą jest procesem zapalnym rozwijającym się w ścianie tętnic, inicjowanym przez dysfunkcję śródbłonna, retencję i modyfikację lipoprotein LDL oraz aktywację odpowiedzi immunologicznej. Kluczowe znaczenie w tym procesie mają komórki śródbłonna, monocyty, makrofagi oraz komórki mięśni gładkich naczyń, a także mediatory zapalne, w szczególności cytokiny z rodziny interleukiny 1. Aktywacja inflamasomu NLRP3 prowadzi do dojrzewania interleukiny 1 β , która nasila odpowiedź zapalną, sprzyja progresji miażdżycy i zwiększa ryzyko ostrych zespółów

wieńcowych. Podwyższone stężenia markerów zapalnych, takich jak wyskoczule białko C-reaktywne, korelują z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych niezależnie od profilu lipidowego. Przełomowe znaczenie dla potwierdzenia przyczynowej roli zapalenia miało badanie CANTOS, w którym wykazano, że selektywne hamowanie interleukiny 1 β za pomocą kanakinumabu prowadzi do istotnej redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po zawale mięśnia sercowego z utrzymującym się ryzykiem zapalnym. Wyniki te dowiodły, że modulacja odpowiedzi zapalnej może stanowić skuteczną strategię terapeutyczną niezależną od obniżania stężenia lipidów. Chociaż ograniczenia terapii biologicznych, takie jak koszt, ryzyko infekcji i konieczność długotrwałego stosowania, utrudniają ich powszechne wykorzystanie, badania nad innymi lekami przeciwzapalnymi, w tym kolchicyną, otwierają nowe perspektywy w prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych. Zapalenie pozostaje obiecującym celem przyszłych strategii terapeutycznych w kardiologii.

Słowa kluczowe: miażdżyca, kanakinumab, CANTOS, zapalenie

Abstract: Cardiovascular diseases remain the leading cause of death worldwide, and myocardial infarction is one of the most common and serious manifestations of ischemic heart disease. Despite significant advances in pharmacological treatment and effective control of classic risk factors, a significant proportion of patients continue to face a high risk of recurrent cardiovascular events, referred to as residual risk. A growing body of evidence suggests that chronic inflammation is a key component of atherosclerosis, playing a crucial role in its pathogenesis, the progression of vascular changes, and the destabilization of atherosclerotic plaques. Atherosclerosis is an inflammatory process developing in the arterial wall, initiated by endothelial dysfunction, retention and modification of LDL lipoproteins, and activation of the immune response. Endothelial cells, monocytes, macrophages, and vascular smooth muscle cells play a key role in this process, as do inflammatory mediators, particularly cytokines of the interleukin-1 family. Activation of the NLRP3 inflammasome leads to the maturation of interleukin-1 β , which intensifies the inflammatory response, promotes the progression of atherosclerosis, and increases the risk of acute coronary syndromes. Elevated levels of inflammatory markers, such as high-sensitivity C-reactive protein, correlate with the risk of cardiovascular events regardless of lipid profile. The CANTOS trial was a landmark study in confirming the causal role of inflammation; it demonstrated that selective inhibition of interleukin-1 β using canakinumab leads to a significant reduction in cardiovascular events in patients who have had a myocardial infarction and continue to have an inflammatory risk. These results demonstrated that modulating the inflammatory response may be an effective therapeutic strategy independent of lipid-lowering effects. Although limitations of biologic therapies, such as cost, risk of infection, and the need for long-term use, hinder their widespread adoption, research on other anti-inflammatory drugs, including colchicine, opens new avenues in the secondary prevention of cardiovascular disease. Inflammation remains a promising target for future therapeutic strategies in cardiology.

Keywords: atherosclerosis, canakinumab, CANTOS, inflammation

1. Wstęp

Choroby sercowo-naczyniowe pozostają główną przyczyną zgonów na świecie, odpowiadając za znaczący odsetek śmiertelności zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się. Pomimo istotnego postępu w diagnostyce oraz leczeniu, ich obciążenie epidemiologiczne utrzymuje się na wysokim poziomie. Szczególne miejsce w tej grupie zajmuje zawał mięśnia sercowego, który stanowi jedną z najczęstszych manifestacji choroby niedokrwiennej serca oraz kluczowy czynnik pogarszający rokowanie pacjentów. Wprowadzenie nowoczesnych strategii terapeutycznych, obejmujących stosowanie statyn, inhibitorów konwertazy angiotensyny, beta-adrenolityków oraz podwójnej terapii przeciwplatekowej, doprowadziło do istotnej redukcji śmiertelności oraz liczby powikłań po przebytym zawał mięśnia sercowego. Terapie te koncentrują się głównie na modyfikacji klasycznych czynników ryzyka, takich jak dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze czy aktywacja układu krzepnięcia. Pomimo ich szerokiego zastosowania oraz udowodnionej skuteczności, u znacznej części pacjentów nadal obserwuje się wysokie ryzyko nawrotowych incydentów sercowo-naczyniowych. Zjawisko to określane jest mianem tzw. ryzyka resztkowego, które obejmuje również jego istotny komponent - ryzyko zapalne [1]. W ostatnich latach coraz więcej dowodów wskazuje, że przewlekły stan zapalny odgrywa kluczową rolę w patogenezie miażdżycy oraz destabilizacji blaszki miażdżycowej, prowadząc do jej pęknięcia i wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych. Proces zapalny, niezależny od klasycznych czynników ryzyka, jest obecnie uznawany za jeden z fundamentalnych mechanizmów odpowiedzialnych za progresję choroby miażdżycowej. W szczególności podkreśla się rolę mediatorów zapalnych, takich jak interleukina-1 β (IL-1 β), które inicjują i podtrzymują kaskadę odpowiedzi immunologicznej w obrębie ściany naczynia. Wysokie stężenia markerów zapalnych, zwłaszcza białka C-reaktywnego o wysokiej czułości, korelują z podwyższonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych niezależnie od poziomu lipidów [2]. W związku z powyższym współczesne podejście do prewencji wtórnej zawału mięśnia sercowego ewoluuje w kierunku terapii ukierunkowanych nie tylko na czynniki lipidowe i zakrzepowe, ale również na modulację odpowiedzi zapalnej. Jednym z najbardziej obiecujących kierunków badań jest zastosowanie leków biologicznych, w tym kanakinumabu - selektywnego inhibitora IL-1 β , który może stanowić nową strategię terapeutyczną w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.

2. Patofizjologia miażdżycy

Miażdżycy jest patologicznym procesem rozwijającym się w ścianie tętnic, w którym przewlekły stan zapalny odgrywa kluczową rolę na wszystkich etapach choroby. U podstaw tego procesu leży złożona interakcja pomiędzy komórkami układu odpornościowego a mediatorami zapalnymi, które modulują funkcjonowanie komórek ściany naczyń.

Śródbłonek naczyniowy stanowi jednowarstwową, heterogenną strukturę zbudowaną z komórek, które wyściełają światło wszystkich naczyń krwionośnych i tworzą pierwszą barierę oddzielającą krew od tkanek. W dużych naczyniach warstwa ta, wraz z elementami macierzy pozakomórkowej, takimi jak włókna kolagenowe i elastyczne, tworzy błonę wewnętrzną. Komórki śródbłonka pozostają w ścisłej interakcji z warstwą środkową, zbudowaną głównie z komórek mięśni gładkich naczyń oraz komponentów sprężystych i włóknistych, natomiast całość otoczona jest przez warstwę zewnętrzną, składającą się głównie z tkanki łącznej. W mniejszych naczyniach, takich jak tętniczki i żyłki, zachowany jest ten sam układ warstwowy, jednak warstwa środkowa i zewnętrzna są znacznie cieńsze. Z kolei naczynia włosowate pozbawione są warstwy środkowej i warstwy zewnętrznej, składając się wyłącznie z komórek śródbłonka oraz błony podstawnej [3,4].

Ze względu na swoje położenie pomiędzy krwią a tkankami, śródbłonek pełni funkcję dynamicznego sensora i efektor, reagując na bodźce mechaniczne i biochemiczne poprzez wydzielanie licznych biologicznie czynnych mediatorów. Rejestruje on zmiany w przepływie krwi, w tym naprężenia mechaniczne, takie jak siły rozciągające związane z ciśnieniem krwi oraz naprężenie ścinające ściany naczynia (ang. wall shear stress WSS), a także zmiany stężenia czynników metabolicznych, przekazując odpowiednie sygnały do głębiej położonych warstw ściany naczynia. Siły hemodynamiczne odgrywają kluczową rolę w regulacji funkcji śródbłonka, w tym w utrzymaniu homeostazy naczyniowej, kontroli napięcia naczyniowego oraz integralności strukturalnej naczyń [5]. Ich znaczenie jest szczególnie widoczne w patogenezie miażdżycy, gdzie wpływają zarówno na inicjację, jak i progresję zmian chorobowych. W warunkach przepływu laminarnego, charakterystycznego dla prostych odcinków naczyń, komórki śródbłonka przyjmują wydłużony, spłaszczony kształt i układają się zgodnie z kierunkiem przepływu. Natomiast w miejscach rozwidleń i krzywizn naczyń, gdzie występuje zaburzony przepływ i obniżone wartości WSS, komórki śródbłonka tracą uporządkowaną orientację, zwiększają objętość i przyjmują bardziej zaokrąglony kształt. Obszary te są szczególnie podatne na rozwój zmian miażdżycowych, które lokalizują się głównie w rejonach niskiego naprężenia ścinającego

i zaburzonego przepływu, takich jak rozwidlenia tętnic [6]. Śródbłonek pełni ponadto szereg funkcji regulatorowych, obejmujących modulację napięcia mięśniówki naczyniowej, utrzymanie nieadhezyjnej powierzchni światła naczynia, bierze także udział w procesach homeostazy, proliferacji komórkowej oraz odpowiedzi zapalnej i immunologicznej. Komórki śródbłonna wykazują zdolność do syntezy zarówno czynników o działaniu przeciwnym, takich jak substancje pro- i antykoagulacyjne, wazodylatacyjne i wazokonstrykcyjne, jak również mediatory pro- i przeciwzapalne, co umożliwia precyzyjne utrzymanie równowagi funkcjonalnej w obrębie ściany naczynia [7].

Aterogeneza inicjowana jest przez dysfunkcję śródbłonna, której towarzyszy retencja lipoprotein o małej gęstości (ang. low density lipoprotein LDL) w obrębie ściany naczynia oraz ich modyfikacja. Zmienione cząsteczki LDL, w obecności dodatkowych czynników proaterogennych indukują aktywację komórek śródbłonna, co sprzyja adhezji i rekrutacji monocytów. Zmodyfikowane LDL są następnie intensywnie wychwytywane przez makrofagi oraz komórki mięśni gładkich naczyń (ang. vascular smooth muscle cell VSMC), co prowadzi do powstania komórek piankowatych. Równocześnie dochodzi do aktywacji licznych szlaków zapalnych, które inicjują formowanie pasm tłuszczowych – najwcześniejszych zmian miażdżycowych charakteryzujących się akumulacją lipidów zarówno wewnątrz komórek (makrofagów i VSMC), jak i w przestrzeni pozakomórkowej. Zaburzenia mechanizmów regulujących homeostazę naczyniową prowadzą do rozwoju dysfunkcji śródbłonna [8]. Utrata zdolności komórek śródbłonna do utrzymania równowagi funkcjonalnej skutkuje zwiększoną podatnością ściany naczynia na skurcz, retencję lipidów, adhezję leukocytów, aktywację płytek krwi oraz nasilenie stresu oksydacyjnego. Procesy te wspólnie indukują odpowiedź zapalną, uznawaną za wczesny etap aterogenezy, prowadzący do powstania pasm tłuszczowych. Dysfunkcja śródbłonna odgrywa również istotną rolę w dalszych stadiach choroby, uczestnicząc zarówno w progresji blaszki miażdżycowej, jak i w jej destabilizacji oraz pęknięciu. W związku z tym uznawana jest za wczesny i istotny marker rozwoju miażdżycy.

Stymulacja śródbłonna, określana jako aktywacja typu I, zachodzi w odpowiedzi na czynniki zapalne i obejmuje szybkie, krótkotrwałe zmiany funkcjonalne oraz morfologiczne, takie jak regulacja napięcia naczyń, zwiększenie przepuszczalności czy nasilenie diapedezy leukocytów. Proces ten ma charakter ostry i nie wymaga syntezy nowych białek ani zmian na poziomie ekspresji genów. W odróżnieniu od niej, aktywacja śródbłonna typu II stanowi długotrwałą odpowiedź na bodźce prozapalne, takie jak IL-1, czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor TNF), endotoksyny, zmodyfikowane lipoproteiny czy zaawansowane produkty

glikacji, a także na zaburzenia sił hemodynamicznych. Prowadzi ona do trwałej zmiany fenotypu komórek śródbłonna i indukcji odpowiedzi zapalnej o charakterze transkrypcyjnym. Kluczową rolę w tym procesie odgrywa czynnik transkrypcyjny NF- κ B, którego aktywacja skutkuje zwiększoną ekspresją cząsteczek adhezyjnych, takich jak cząsteczka adhezji komórek naczyńiowych (ang. vascular cell adhesion molecule 1 VCAM-1) i międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna (ang. intercellular adhesion molecule 1 ICAM-1), chemokin oraz mediatorów o działaniu prozakrzepowym, w tym inhibitora aktywatora plazminogenu i czynnika tkankowego [9]. Aktywacja komórek śródbłonna inicjuje selektywną rekrutację monocytów, obejmującą ich wychwytywanie, toczenie się po powierzchni śródbłonna, adhezję, aktywację oraz transmigrację. Początkowy etap tego procesu jest mediowany przez P-selektyne, która umożliwia przejściowe wiązanie monocytów ze śródbłonkiem. Następnie dochodzi do stabilnej adhezji, zależnej od interakcji integryn monocytów z cząsteczkami adhezyjnymi śródbłonna. Równocześnie chemokiny związane z powierzchnią śródbłonna indukują aktywację monocytów wzmacniając ich zdolność adhezyjną. Kolejnym etapem jest transmigracja monocytów do przestrzeni podśródbłonkowej, która zachodzi głównie drogą paracelularną, poprzez rozluźnienie połączeń międzykomórkowych śródbłonna, a rzadziej drogą transcelularną, polegającą na przechodzeniu przez ciało komórki śródbłonna. Proces ten regulują chemokiny, spośród których kluczową rolę odgrywa MCP-1, produkowana przez komórki śródbłonna, VSMC i makrofagi. MCP-1 kieruje migracją monocytów do miejsca zapalenia, gdzie po przekroczeniu błony podstawnej różnicują się one w makrofagi [10].

Makrofagi wykazują znaczną plastyczność fenotypową i mogą ulegać polaryzacji do fenotypu M1 (prozapalnego) lub M2 (przeciwzapalnego), w zależności od mikrośrodowiska. Fenotyp M1 dominuje w fazie progresji miażdżycy i charakteryzuje się produkcją cytokin prozapalnych, chemokin, reaktywnych form tlenu oraz tlenku azotu, co nasila odpowiedź zapalną i rekrutację kolejnych monocytów. Makrofagi oraz komórki mięśni gładkich wychwytyują zmodyfikowane lipoproteiny LDL za pośrednictwem receptorów scavengerowych. W warunkach podwyższonego stężenia utlenionych LDL dochodzi do ich nadmiernej akumulacji w komórkach, prowadzącej do powstawania komórek piankowatych. Wewnątrz komórek cholesterol ulega estryfikacji przez acylotransferazę acylocholesterolową i magazynowaniu w postaci kropelek lipidowych, natomiast jego usuwanie odbywa się poprzez transportery ABCA1, ABCG1 i SR-B1, które pośredniczą w wypływie cholesterolu do apoA1 i HDL (ang. high density lipoprotein). Jednak w warunkach przewlekłego stanu zapalnego mechanizmy te ulegają upośledzeniu, co sprzyja dalszej akumulacji lipidów [11].

Nagromadzenie cholesterolu w przestrzeni podśródbłonkowej prowadzi również do powstawania kryształów cholesterolu, obecnych zarówno wewnątrz, jak i na zewnątrz komórek. Struktury te stanowią istotny czynnik aktywujący inflammasom NLRP3 w makrofagach. Uwolnienie enzymów lizosomalnych oraz generacja aktywnych form tlenu inicjują składanie inflammasomu NLRP3, aktywację kaspazy 1 oraz dojrzewanie cytokin prozapalnych IL-1 β i IL-18, nasilając odpowiedź zapalną i progresję zmian miażdżycowych [12,13].

W przebiegu zaawansowania miażdżycy dochodzi do przekształcania wczesnych pasm tłuszczowych w bardziej złożone zmiany obejmujące pogrubienie błony wewnętrznej naczynia. Powstaje obszar bogaty w lipidy określany jako rdzeń martwicy. W celu zwiększenia stabilności zmiany miażdżycowej zostaje on pokryty włóknistą strukturą, co prowadzi do uformowania czapeczki włóknistej. Obecność rdzenia martwiczego z czapeczką włóknistą stanowi typową cechę dojrzałej blaszki miażdżycowej, a na tym etapie cofnięcie się zmian chorobowych jest mało prawdopodobne [14].

3. Zapalenie jako kluczowy mechanizm progresji miażdżycy

W początkowej fazie procesu miażdżycowego odpowiedź zapalna stanowi istotne ogniwo łączące obecność czynników ryzyka z aktywacją śródbłonna i inicjacją formowania blaszki. W kolejnych etapach zapalenie utrzymuje się i ulega nasileniu, angażując zarówno mechanizmy odporności wrodzonej, jak i adaptacyjnej, z udziałem licznych mediatorów o działaniu pro- i przeciwzapalnym. W zaawansowanych stadiach choroby czynniki zapalne odgrywają kluczową rolę w destabilizacji blaszki, prowadząc do jej pęknięcia lub erozji, co bezpośrednio inicjuje powikłania zakrzepowe [15].

Znaczenie zapalenia w patogenezie miażdżycy potwierdzają również badania epidemiologiczne, które wykazały zależność pomiędzy stężeniami biomarkerów zapalnych, takich jak wysokoczułe białko C-reaktywne, a ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dodatkowo analizy badań klinicznych z zastosowaniem statyn oraz innych terapii hipolipemizujących wskazują, że redukcja komponenty zapalnej, niezależnie od obniżenia stężenia lipoprotein przyczynia się do zmniejszenia ryzyka incydentów miażdżycowych [16].

Przełomowe znaczenie w potwierdzeniu przyczynowej roli zapalenia miało badanie CANTOS (ang. canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcome study), w którym wykazano, że zastosowanie kanakinumabu prowadzi do istotnego zmniejszenia częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo. Wyniki te

dostarczyły bezpośrednich dowodów na skuteczność strategii przeciwzapalnych w leczeniu miażdżycy i zapoczątkowały rozwój kolejnych badań klinicznych nad innymi lekami o takim mechanizmie działania.

4. Badanie CANTOS

Wśród mediatorów odpowiedzi zapalnej szczególne znaczenie przypisuje się cytokinom należącym do rodziny interleukiny 1, obejmującej izoformy IL-1 α oraz IL-1 β . Odgrywają one istotną rolę w regulacji odpowiedzi zapalnej i stały się kluczowym celem interwencji terapeutycznej w badaniu CANTOS. Czynniki takie jak odkładanie się kryształów cholesterolu, zaburzenia hemodynamiczne o charakterze turbulentnym oraz lokalne niedotlenienie sprzyjają aktywacji inflamasomu NLRP3. Aktywacja tego kompleksu prowadzi do selektywnego uruchomienia aktywnej postaci IL-1 β z nieaktywnego prekursora pro-IL-1 β . Uruchomienie szlaku IL-1 wpływa na rozwój miażdżycy. Cytokina ta stymuluje komórki śródbłonna do zwiększonej ekspresji cząsteczek adhezyjnych, ułatwiając napływ i retencję komórek zapalnych w ścianie naczynia. Równocześnie nasila proliferację komórek mięśni gładkich naczyń, przyczyniając się do przebudowy i progresji blaszki miażdżycowej. IL-1 pośredniczy także w indukcji IL-6, która aktywuje wątrobę do syntezy białek ostrej fazy, w tym białka C-reaktywnego, fibrynogenu oraz inhibitora aktywatora plazminogenu. Potwierdzeniem kluczowego znaczenia osi inflamasom-IL-1 β są obserwacje kliniczne wskazujące na wpływ mutacji w obrębie inflamasomu na występowanie rzadkich chorób autozapalnych przebiegających z nadmierną aktywacją IL-1 β i ciężkimi epizodami zapalenia ogólnoustrojowego [17]. Strategiczne położenie IL-1 β w kaskadzie zapalnej sprawia, że jej hamowanie może jednocześnie modulować wiele powiązanych procesów zapalnych uczestniczących w rozwoju miażdżycy. Wśród terapii ukierunkowanych na sygnalizację IL-1 szczególne miejsce zajmuje kanakinumab. Jest to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko interleukinie 1 β [18]. W Europie kanakinumab został dopuszczony do leczenia rzadko występujących zespołów autozapalnych przebiegających z nawracającą gorączką, aktywnej postaci układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, a także ostrej dny moczanowej. W kontekście prewencji chorób sercowo-naczyniowych kanakinumab wzbudził duże zainteresowanie ze względu na wspomniane wcześniej czynniki ryzyka miażdżycy sprzyjające aktywacji inflamasomu NLRP3 i zwiększonej ekspresji IL-1 β . Istotną zaletą tego przeciwciała monoklonalnego jest jego selektywność, dzięki której możliwe jest zachowanie sygnalizacji zależnej od IL-1 α , co w pewnym stopniu ogranicza negatywny wpływ terapii na funkcjonowanie układu odpornościowego.

Unikalną cechą kanakinumabu jest zdolność do obniżania markerów zapalnych nie wywierając wpływu na gospodarkę lipidową czy też funkcję płytek krwi, co czyni go odpowiednim narzędziem do oceny niezależnej roli zapalenia w progresji miażdżycy [19].

Badanie CANTOS zostało zaprojektowane jako randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne oceniające skuteczność kanakinumabu u 10 061 pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego, u których stężenie wysokoczułego białka C-reaktywnego wynosiło co najmniej 2 mg/l. Populacja ta reprezentowała grupę chorych z tzw. resztkowym ryzykiem zapalnym istniejącym mimo optymalnej kontroli lipidowej. Z udziału w badaniu zostały wykluczone osoby z chorobami nowotworowymi (nie wliczając raka podstawnokomórkowego skóry), przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami, zaburzeniami odporności, gruźlicą, zakażeniem HIV oraz pacjentów stosujących inne terapie przeciwzapalne. Kanakinumab podawano podskórnie co trzy miesiące w dawkach 50, 150 lub 300 mg. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował niezakończony zgonem zawał serca, niezakończony zgonem udar mózgu lub zgon sercowo-naczyniowy. Drugorzędowy punkt końcowy rozszerzono o hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej pilnej rewaskularyzacji. Średni wiek uczestników wynosił 61 lat, a większość stanowili mężczyźni. Znaczna część badanych chorowała na cukrzycę i przeszła wcześniej rewaskularyzację wieńcową. Prawie wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie hipolipemizujące, a wyjściowe stężenie LDL-C było niskie przy jednocześnie podwyższonym białku C-reaktywnym o wysokiej czułości (ang. high sensitivity C-reactive protein hsCRP). W trakcie leczenia kanakinumabem obserwowano istotne, zależne od dawki obniżenie hsCRP oraz IL-6, bez wpływu na stężenia lipoprotein. Odnotowano jedynie niewielki wzrost trójglicerydów. Po medianie obserwacji wynoszącej 3,7 roku wykazano istotne zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupach otrzymujących dawki 150 mg i 300 mg, przy czym po wielokrotnych porównaniach jedynie dawka 150 mg spełniła wcześniej określone kryteria istotności statystycznej zarówno dla punktu pierwotnego, jak i drugorzędowego [20,21]. Terapia kanakinumabem wiązała się z niewielkim, lecz znamionym wzrostem ryzyka zgonów z powodu infekcji, nie wpływając jednocześnie na śmiertelność całkowitą. Interesującą obserwacją była również redukcja częstości występowania raka płuc oraz zgonów z jego powodu w populacji leczonej przeciwciałem. Dodatkowe analizy wykazały, że korzyści kliniczne ograniczały się do pacjentów, u których w trakcie leczenia uzyskano obniżenie hsCRP poniżej 2 mg/l, co potwierdza teorię, iż efekt terapeutyczny wynikał bezpośrednio z redukcji stanu zapalnego.

Mimo przełomowego charakteru badania CANTOS jego wyniki spotkały się z umiarkowanym entuzjazmem, głównie ze względu na relatywnie niewielką redukcję ryzyka, brak jednoznacznej zależności dawka-efekt, zwiększone ryzyko zakażeń, konieczność przewlekłego podawania drogą iniekcji oraz bardzo wysoki koszt terapii. Z tych względów szerokie zastosowanie kanakinumabu w rutynowej prewencji wtórnej zespołów wieńcowych jest mało prawdopodobne. Niemniej jednak CANTOS stanowi przełom w kardiologii, dostarczając pierwszych jednoznacznych dowodów klinicznych na korelację selektywnego hamowania szlaku IL-1 β i zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych niezależnie od poziomu cholesterolu. Wyniki badania stworzyły solidne podstawy do dalszych badań nad bezpieczniejszymi, tańszymi i łatwiej dostępnymi strategiami terapeutycznymi ukierunkowanymi na zapalenie u pacjentów z chorobą wieńcową.

5. Perspektywy terapii przeciwzapalnych w chorobach sercowo-naczyniowych

Metotreksat jest standardowym lekiem pierwszego wyboru w leczeniu chorób autoimmunologicznych o podłożu zapalnym, takich jak reumatoidalne i łuszczykowe zapalenie stawów. Skuteczność metotreksatu w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego oceniano w badaniu CIRT, obejmującym pacjentów po przebytym zawałe mięśnia sercowego lub z wielonaczyniową chorobą wieńcową, u których współistniała cukrzyca typu 2 albo zespół metaboliczny. Po średnio 2,3 roku obserwacji nie wykazano przewagi metotreksatu nad placebo ani w zakresie redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych, ani obniżenia stężeń cytokin czy CRP. Neutralny wynik badania CIRT, w przeciwieństwie do pozytywnych rezultatów uzyskanych w CANTOS jest tłumaczony różnicami w doborze populacji [22].

Kolchicina działa przeciwzapalnie poprzez hamowanie migracji leukocytów oraz zaburzenie powstawania inflamasomów. Jej wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe po raz pierwszy oceniono w badaniu LoDoCo, a następnie w LoDoCo2, gdzie wykazano 31% redukcję złożonych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą wieńcową. Skuteczność kolchicyny oceniano także w ostrych zespołach wieńcowych. W badaniu COLCOT leczenie kolchiciną wiązało się z redukcją ryzyka wystąpienia pierwszego niedokrwiennego zdarzenia sercowo-naczyniowego [23,24].

Wyniki badania CANTOS z zastosowaniem kanakinumabu u pacjentów po zawałe mięśnia sercowego dostarczyły przekonujących dowodów na kluczową rolę szlaku IL-1 w patogenezie niestabilności blaszki miażdżycowej oraz wykazały, że

jego hamowanie może poprawiać rokowanie u osób z miażdżycą tętnic wieńcowych. Aktualnym wyzwaniem pozostaje jednak identyfikacja terapii, które umożliwią skuteczne i długotrwałe tłumienie zapalenia przy akceptowalnym koszcie oraz niskim ryzyku działań niepożądanych, tak aby mogły być bezpiecznie stosowane przez wiele lat [25].

6. Podsumowanie

Przewlekły stan zapalny stanowi kluczowy mechanizm patogenezy miażdżycy oraz istotny element ryzyka u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Proces zapalny towarzyszy wszystkim etapom rozwoju miażdżycy - od dysfunkcji śródbłonna i formowania pasm tłuszczowych, poprzez progresję blaszki miażdżycowej, aż po jej destabilizację i wystąpienie ostrych zespołów wieńcowych. Szczególną rolę w kaskadzie zapalnej odgrywa oś inflammasom - interleukina, której aktywacja prowadzi do nasilenia odpowiedzi immunologicznej w ścianie naczynia oraz zwiększenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Wyniki badania CANTOS po raz pierwszy dostarczyły bezpośrednich dowodów klinicznych na przyczynową rolę zapalenia w chorobie miażdżycowej, wykazując, że selektywne hamowanie IL-1 β może istotnie zmniejszać częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych niezależnie od wpływu na gospodarkę lipidową. Pomimo ograniczeń związanych z terapią biologiczną takich jak wysoki koszt, ryzyko infekcji oraz konieczność przewlekłego stosowania, koncepcja leczenia przeciwzapalnego otworzyła nowy kierunek w prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych. Przyszłe strategie leczenia choroby wieńcowej powinny uwzględniać indywidualną ocenę ryzyka zapalnego oraz dążyć do identyfikacji bezpiecznych, skutecznych i ekonomicznie uzasadnionych metod długotrwałej modulacji odpowiedzi zapalnej, stanowiących uzupełnienie standardowej terapii ukierunkowanej na czynniki lipidowe i zakrzepowe.

Referencje

- [1] Ridker PM. How Common Is Residual Inflammatory Risk? *Circulation Research*. 2017;120(4):617-619. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.310527
- [2] Luo J, Zhang J, Xie Y, Wu M, Wang Z, Ma D. TNF superfamily molecules in atherosclerosis: mechanistic insights and therapeutic translation. *Front Immunol*. 2025;16. doi:10.3389/fimmu.2025.1629577
- [3] Hays AG, Kelle S, Hirsch GA, et al. Regional Coronary Endothelial Function Is Closely Related to Local Early Coronary Atherosclerosis in Patients With Mild Coronary Artery Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(3):341-348. doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.969691

- [4] Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, Bian JS. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. *Front Pharmacol.* 2020;10. doi:10.3389/fphar.2019.01568
- [5] Campinho P, Vilfan A, Vermot J. Blood Flow Forces in Shaping the Vascular System: A Focus on Endothelial Cell Behavior. *Front Physiol.* 2020;11. doi:10.3389/fphys.2020.00552
- [6] Flow-mediated endothelial mechanotransduction. doi:10.1152/physrev.1995.75.3.519
- [7] Zhang B, Gu J, Qian M, Niu L, Zhou H, Ghista D. Correlation between quantitative analysis of wall shear stress and intima-media thickness in atherosclerosis development in carotid arteries. *BioMed Eng OnLine.* 2017;16(1):137. doi:10.1186/s12938-017-0425-9
- [8] Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Rodella LF, Rezzani R. Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention. *BioMed Research International.* 2014;2014(1):801896. doi:10.1155/2014/801896
- [9] Ropraz P, Imhof BA, Matthes T, Wehrle-Haller B, Sidibé A. Simultaneous Study of the Recruitment of Monocyte Subpopulations Under Flow In Vitro. *Journal of Visualized Experiments (JoVE).* 2018;(141):e58509. doi:10.3791/58509
- [10] Ziegler T, Abdel Rahman F, Jurisch V, Kupatt C. Atherosclerosis and the Capillary Network; Pathophysiology and Potential Therapeutic Strategies. *Cells.* 2020;9(1):50. doi:10.3390/cells9010050
- [11] N-Glycosylation Defects in Humans Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Through Increased Low-Density Lipoprotein Receptor Expression. *Circulation.* Accessed April 13, 2026. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036484>
- [12] Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(6):3346. doi:10.3390/ijms23063346
- [13] Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Sig Transduct Target Ther.* 2022;7(1):131. doi:10.1038/s41392-022-00955-7
- [14] Aronova A, Tosato F, Naser N, Asare Y. Innate Immune Pathways in Atherosclerosis—From Signaling to Long-Term Epigenetic Reprogramming. *Cells.* 2023;12(19):2359. doi:10.3390/cells12192359
- [15] Loppnow H, Libby P. Proliferating or interleukin 1-activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin 6. March 1, 1990. doi:10.1172/JCI114498
- [16] Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circulation Research.* 2016;118(4):692-702. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306361

- [17] Rajamäki K, Lappalainen J, Öörni K, et al. Cholesterol Crystals Activate the NLRP3 Inflammasome in Human Macrophages: A Novel Link between Cholesterol Metabolism and Inflammation. *PLOS ONE*. 2010;5(7):e11765. doi:10.1371/journal.pone.0011765
- [18] Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of Interleukin-1 β Inhibition With Canakinumab on Hemoglobin A1c, Lipids, C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Fibrinogen. *Circulation*. 2012;126(23):2739-2748. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556
- [19] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119-1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914
- [20] Thompson PL, Nidorf SM. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease: lessons from the CANTOS trial. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(2). doi:10.21037/jtd.2018.01.119
- [21] Aday AW, Ridker PM. Antiinflammatory Therapy in Clinical Care: The CANTOS Trial and Beyond. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5. doi:10.3389/fcvm.2018.00062
- [22] Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(8):752-762. doi:10.1056/NEJMoa1809798
- [23] Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *JACC*. 2013;61(4):404-410. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.027
- [24] Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, et al. Colchicine Therapy and Plaque Stabilization in Patients With Acute Coronary Syndrome. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(2_Part_2):305-316. doi:10.1016/j.jcmg.2017.08.013
- [25] Maffia P, Guzik TJ. When, where, and how to target vascular inflammation in the post-CANTOS era? *Eur Heart J*. 2019;40(30):2492-2494. doi:10.1093/eurheartj/ehz133

LIPOPROTEINA(A) WE WSPÓŁCZESNEJ MEDYCYNIE SERCOWO-NACZYNIOWEJ, OD BIOMARKERA RYZYKA DO CELU TERAPEUTYCZNEGO

Nina Jankowska, Mateusz Gołębiowski

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

Abstrakt: Lipoproteina(a) [Lp(a)] jest cząsteczką lipoproteinową o budowie zbliżonej do LDL (ang. *low-density lipoprotein*, lipoproteina o niskiej gęstości), zawierającą dodatkowo apolipoproteinę(a), której stężenie jest w dużej mierze uwarunkowane genetycznie i względnie stabilne przez całe życie. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie znaczenia Lp(a) we współczesnej medycynie sercowo-naczyniowej jako biomarkera ryzyka oraz rozwijającego się celu terapeutycznego. Na podstawie aktualnej wiedzy wykazano, że podwyższone stężenie Lp(a) stanowi niezależny czynnik ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej oraz stenozы aortalnej. W ostatnich latach wzrosło znaczenie kliniczne Lp(a), co znajduje odzwierciedlenie w zaleceniach sugerujących jej oznaczenie co najmniej raz w życiu u wielu pacjentów, szczególnie w grupach podwyższonego ryzyka. Istotnym problemem pozostają jednak trudności analityczne związane z heterogennością apolipoproteiny(a) oraz niepełną standaryzacją metod oznaczania. Obecne postępowanie u pacjentów z wysokim stężeniem Lp(a) opiera się głównie na intensywniej kontroli całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i redukcji stężenia frakcji cholesterolu LDL, ponieważ klasyczne terapie hipolipemizujące mają ograniczony wpływ na samo Lp(a). Szczególne znaczenie zyskują natomiast nowe terapie ukierunkowane bezpośrednio na Lp(a), w tym antysensowne oligonukleotydy, cząsteczki siRNA oraz małe cząsteczki, które w badaniach klinicznych wykazują istotną redukcję jej stężenia. Lp(a) przestała być wyłącznie parametrem o znaczeniu prognostycznym, a stała się ważnym elementem nowoczesnej stratyfikacji ryzyka oraz obiecującym celem terapeutycznym.

Słowa kluczowe: lipoproteina(a), biomarker, ryzyko sercowo-naczyniowe

Abstract: Lipoprotein(a) [Lp(a)] is a lipoprotein particle structurally similar to low-density lipoprotein (LDL), additionally containing apolipoprotein(a); its plasma concentration is largely genetically determined and remains relatively stable throughout life. The aim of this paper is to present the significance of Lp(a) in contemporary cardiovascular medicine as both a risk biomarker and an emerging therapeutic target. Based on current evidence, elevated Lp(a) levels have been shown to constitute an independent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease and calcific aortic stenosis. In recent years, the clinical relevance of Lp(a) has increased, as reflected in recommendations suggesting that it should be measured at least once in a lifetime in many patients, particularly those at increased cardiovascular risk. However, important challenges remain, including analytical difficulties related to apolipoprotein(a) heterogeneity and the incomplete standardization of measurement methods. Current management of patients with elevated Lp(a) levels is based primarily on intensive control of overall cardiovascular risk and reduction of LDL cholesterol levels, as conventional lipid-lowering therapies have only a limited effect on Lp(a) itself. Particular attention is now being directed toward novel therapies specifically targeting Lp(a), including antisense oligonucleotides, small interfering RNA (siRNA) agents, and small molecules, all of which have demonstrated substantial reductions in Lp(a) concentrations in clinical trials. Lp(a) has therefore ceased to be solely a parameter of prognostic importance and has become an important component of modern risk stratification as well as a promising therapeutic target

Keywords: lipoprotein(a), biomarker, cardiovascular risk

1. Wstęp

Choroby sercowo-naczyniowe pozostają jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności na świecie [1]. Mimo istotnego postępu w diagnostyce, prewencji i terapii zaburzeń lipidowych, u wielu pacjentów nadal obserwuje się ryzyko rezydualne [2]. Oznacza to, że nawet przy stosowaniu standardowej terapii hipolipemizującej i osiągnięciu docelowych stężeń cholesterolu frakcji LDL część chorych pozostaje narażona na wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych [3]. W związku z tym coraz większą uwagę zwraca się na dodatkowe czynniki ryzyka, które nie są w pełni uchwycone przez klasyczną ocenę profilu lipidowego [4].

Jednym z nich jest Lp(a) [5]. Jest to cząsteczka lipoproteinowa o budowie zbliżonej do LDL, zawierająca dodatkowo apolipoproteinę(a), a jej stężenie jest w dużej mierze uwarunkowane genetycznie i względnie stabilne w ciągu życia [3]. Przez wiele lat Lp(a) pozostawała parametrem o ograniczonym znaczeniu praktycznym, mimo że była znana od dawna [6]. Obecnie wiadomo jednak, że podwyższone stężenie Lp(a) stanowi niezależny czynnik ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej [2]. Wykazano również jej związek ze stenozą aortalną [6].

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że Lp(a) przestaje być postrzegana wyłącznie jako biomarker ryzyka. Coraz częściej traktowana jest także jako obiecujący cel

terapeutyczny. Klasyczne leki hipolipemizujące wywierają ograniczony wpływ na stężenie Lp(a). Rozwój terapii ukierunkowanych bezpośrednio na Lp(a), w tym antysensownych oligonukleotydów, cząsteczek siRNA oraz małych cząsteczek, otwiera nowe możliwości leczenia pacjentów z wysokim stężeniem tego parametru [2, 7].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie znaczenia lipoproteiny(a) we współczesnej medycynie sercowo-naczyniowej jako biomarkera ryzyka oraz rozwijającego się celu terapeutycznego, ze szczególnym uwzględnieniem jej roli klinicznej, problemów związanych z oznaczaniem oraz współczesnych i nowych możliwości terapeutycznych.

2. Lipoproteina(a) – budowa, właściwości biologiczne i rys historyczny

Lp(a) jest szczególną cząsteczką lipoproteinową, która pod względem budowy przypomina frakcję LDL cholesterolu, jednak wyróżnia się obecnością dodatkowego składnika białkowego w postaci apolipoproteiny(a). To właśnie obecność apo(a) nadaje jej odrębne właściwości biologiczne i sprawia, że Lp(a) nie jest jedynie wariantem LDL, lecz cząsteczką o własnym znaczeniu metabolicznym i klinicznym [6, 8].

2.1. Budowa i skład Lp(a)

Lp(a) składa się z cząstki LDL zawierającej apolipoproteinę B-100 (apoB-100) oraz z dodatkowo dołączonej apolipoproteiny(a) [apo(a)], połączonej z apoB-100 mostkiem disiarczkowym. Jej rdzeń lipidowy jest zbliżony do LDL i zawiera głównie estry cholesterolu oraz triglicerydy, natomiast obecność apo(a) decyduje o wyjątkowości tej lipoproteiny [6].

Apolipoproteina(a) wykazuje znaczną homologię z plazminogenem. Jej budowa obejmuje liczne domeny typu kringle, zwłaszcza kringle IV, których liczba może się różnić osobniczych, a także pojedynczą domenę kringle V oraz nieaktywną domenę proteazową. Podobieństwo to ma istotne znaczenie biologiczne, ponieważ tłumaczy udział Lp(a) nie tylko w procesach miażdżycowych, ale również w mechanizmach prozapalnych i prozakrzepowych [8, 9].

Dodatkowo Lp(a) transportuje utlenione fosfolipidy, które nasilają proces zapalny w ścianie naczynia i zwiększają jej potencjał aterogeny [10]. Właściwości biologiczne Lp(a) wynikają więc zarówno z obecności apoB-100, typowej dla aterogenych lipoprotein, jak i z obecności apo(a), która wpływa na interakcje z fibrynolizą, śródbłonkiem i procesem zapalnym [9].

2.2. Uwarunkowania genetyczne stężenia Lp(a)

Stężenie Lp(a) jest w dużej mierze uwarunkowane genetycznie i tylko w niewielkim stopniu zależy od diety, aktywności fizycznej czy innych elementów stylu życia. Za syntezę apolipoproteiny(a) odpowiada gen LPA, zlokalizowany na chromosomie 6, a jego polimorfizm stanowi główny czynnik wpływający na stężenie Lp(a) w osoczu. Szczególne znaczenie ma zmienność liczby powtórzeń kringle IV typu 2, która odpowiada za różnice w wielkości izoform apo(a) [11].

Wykazano, że pomiędzy rozmiarem izoformy apo(a) a stężeniem Lp(a) istnieje zależność odwrotna, co oznacza, że mniejsze izoformy zwykle wiążą się z wyższym stężeniem tej lipoproteiny i większym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Szacuje się, że około 70-90% zmienności stężenia Lp(a) ma podłoże genetyczne, dlatego jej poziom pozostaje względnie stały przez całe życie [6, 11].

Na stężenie Lp(a) mogą wpływać również różnice etniczne oraz współdziedziczenie określonych wariantów genetycznych, co częściowo tłumaczy szeroki zakres wartości obserwowanych w populacjach [12]. Z klinicznego punktu widzenia duże znaczenie ma fakt, że pojedynczy pomiar Lp(a) może odzwierciedlać długotrwałą ekspozycję organizmu na ten czynnik ryzyka, co odróżnia go od wielu innych parametrów lipidowych wykazujących większą zmienność w czasie [6].

2.3. Historyczny rozwój wiedzy o Lp(a)

Lipoproteina(a) została po raz pierwszy opisana w 1963 roku przez Kåre Berga jako nowy układ antygenowy surowicy, określony mianem „*Lp system*” [13]. Początkowo traktowano ją głównie jako interesującą cechę biochemiczną, której znaczenie kliniczne nie było jeszcze jasne. W kolejnych latach stopniowo poznawano jej budowę, a jednym z najważniejszych etapów było odkrycie apo(a) oraz wykazanie jej podobieństwa do plazminogenu. Pozwoliło to lepiej zrozumieć, dlaczego Lp(a) łączy właściwości układu lipidowego i fibrynolitycznego [14,15].

W latach 80. i 90. XX wieku zaczęto coraz częściej wiązać podwyższone stężenie Lp(a) z przedwczesną chorobą wieńcową i innymi incydentami sercowo-naczyniowymi. Mimo to przez długi czas jej znaczenie pozostawało niedoceniane, między innymi z powodu trudności związanych z oznaczaniem, dużej zmienności izoform apo(a) oraz braku terapii ukierunkowanych bezpośrednio na obniżanie jej stężenia [14].

Dopiero rozwój badań genetycznych, dużych analiz epidemiologicznych oraz badań typu randomizacji mendlowskiej doprowadził do umocnienia poglądu, że

Lp(a) jest nie tylko markerem, ale również czynnikiem przyczynowo związanym z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i stenozą aortalną. Wraz z pojawieniem się terapii ukierunkowanych na Lp(a), nastąpiło wyraźne odrodzenie zainteresowania tą cząsteczką. Obecnie Lp(a) postrzegana jest jako przykład parametru znającego od dawna, który dopiero współcześnie uzyskał realne znaczenie diagnostyczne i terapeutyczne [2, 6].

3. Lp(a) jako biomarker ryzyka sercowo-naczyniowego

W ostatnich latach Lp(a) została uznana za jeden z najważniejszych, niezależnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Jej znaczenie wynika nie tylko z silnego związku z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, ale również z udziału w procesach zapalnych, prozakrzepowych oraz w rozwoju stenozy aortalnej. Coraz więcej danych wskazuje, że Lp(a) nie jest wyłącznie parametrem towarzyszącym chorobie, lecz czynnikiem aktywnie uczestniczącym w jej patogenezie [8, 16].

3.1. Związek z miażdżycą i chorobą wieńcową

Podwyższone stężenie Lp(a) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, w tym przede wszystkim choroby wieńcowej, zawału serca i incydentów niedokrwienych. Uważa się, że związek ten wynika z nakładania się kilku mechanizmów: transportu cholesterolu przez cząstkę LDL-podobną, działania prozapalnego związanego z obecnością utlenionych fosfolipidów oraz właściwości prozakrzepowych wynikających z podobieństwa apo(a) do plazminogenu [8,17].

Lp(a) uczestniczy w inicjacji i progresji miażdżycy poprzez odkładanie się w ścianie naczynia, nasilanie odpowiedzi zapalnej oraz promowanie niestabilności blaszki miażdżycowej. Zwraca się również uwagę, że wysokie stężenie Lp(a) wiąże się z obecnością bardziej podatnych na pęknięcie, wysokiego ryzyka fenotypów blaszki wieńcowej, co może tłumaczyć jej związek z incydentami wieńcowymi nawet u pacjentów leczonych zgodnie z aktualnymi standardami [16,18].

Znaczenie Lp(a) w chorobie wieńcowej potwierdzają zarówno badania epidemiologiczne, jak i nowsze analizy obrazowe oraz genetyczne. Wykazano, że wysokie stężenie tego parametru koreluje z większym obciążeniem miażdżycą wieńcową oraz gorszym rokowaniem długoterminowym. Z tego względu Lp(a) jest obecnie postrzegana jako istotny element oceny ryzyka, szczególnie u osób z przedwczesną chorobą wieńcową, dodatnim wywiadem rodzinnym lub niewyjaśnionymi incydentami sercowo-naczyniowymi [8, 12, 19].

3.2. Związek ze stenozą aortalną

Szczególne znaczenie kliniczne Lp(a) dotyczy także stenozy aortalnej. Podwyższone stężenie Lp(a) jest związane nie tylko z większym ryzykiem wystąpienia zwapnienia zastawki aortalnej, ale również z szybszą progresją zmian degeneracyjnych prowadzących do zwężenia ujścia aortalnego [16, 20].

Mechanizm tego związku wydaje się odmienny od klasycznej miażdżycy, choć częściowo wykorzystuje podobne szlaki zapalne. Kluczową rolę przypisuje się obecności utlenionych fosfolipidów oraz aktywności prozapalnej apo(a), które sprzyjają wapnieniu płatków zastawki, aktywacji komórek śródmiaższowych i progresji zmian włóknisto-wapniowych. Coraz więcej danych przemawia za tym, że związek Lp(a) ze stenozą aortalną ma charakter przyczynowy. [16, 21].

Znaczenie tego zagadnienia jest szczególnie szerokie, ponieważ stenoza aortalna przez długi czas była postrzegana głównie jako choroba zwyrodnieniowa zależna od wieku. Obecnie wiadomo, że u części pacjentów wysokie stężenie Lp(a) może być jednym z najważniejszych czynników napędzających rozwój choroby. To właśnie stenoza aortalna jest jednym z obszarów, w których potencjalne terapie ukierunkowane na Lp(a) budzą szczególne nadzieje [20, 21].

3.3. Znaczenie Lp(a) w prewencji pierwotnej i wtórnej

Znaczenie Lp(a) w praktyce klinicznej obejmuje zarówno prewencję pierwotną, jak i wtórną. W prewencji pierwotnej wysokie stężenie Lp(a) traktowane jest obecnie jako czynnik modyfikujący ryzyko, który może pomóc w identyfikacji pacjentów obciążonych większym prawdopodobieństwem wystąpienia pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego. Dotyczy to zwłaszcza osób z rodzinnym obciążeniem przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową, z granicznym lub pośrednim ryzykiem ocenianym klasycznymi skalami oraz chorych z podejrzeniem rodzinnej predyspozycji do zaburzeń lipidowych [8, 22].

W prewencji wtórnej znaczenie Lp(a) jest jeszcze większe, ponieważ wysokie stężenie tej lipoproteiny wiąże się z utrzymującym się ryzykiem rezydualnym mimo intensywnego leczenia hipolipemizującego. U pacjentów po przebytych incydentach sercowo-naczyniowych Lp(a) może identyfikować osoby szczególnie narażone na nawroty zdarzeń sercowo-naczyniowych, progresję choroby wieńcowej oraz niekorzystne rokowanie długoterminowe [3, 23].

Nowsze analizy wskazują, że Lp(a) zachowuje wartość prognostyczną zarówno w populacjach prewencji pierwotnej, jak i wtórnej, choć bezwzględne znaczenie

kliniczne jest zwykle większe u chorych z już rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. W praktyce oznacza to, że oznaczenie Lp(a) może wspierać decyzje dotyczące intensywności leczenia, częstotliwości monitorowania oraz kwalifikacji pacjentów do agresywniejszej strategii redukcji ryzyka [3, 22].

Z tego względu coraz częściej zaleca się oznaczenie Lp(a) przynajmniej raz w życiu. Dotyczy to szczególnie osób z przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową, rodzinnym wywiadem obciążonym chorobą wieńcową, nawracającymi incydentami mimo prawidłowo prowadzonego leczenia lub podejrzeniem bardzo wysokiego ryzyka rezydualnego. Współcześnie Lp(a) nie jest już więc traktowana jedynie jako dodatkowy parametr laboratoryjny, ale jako użyteczne narzędzie nowoczesnej stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego [3, 8, 24].

Tabela 1. Przedstawia kategorie stężenia lipoproteiny(a) oraz ich znaczenie dla układu krążenia. Na podstawie: Narodowy Instytut Kardiologii im. Stefana kardynała Wyszyńskiego - Państwowy Instytut Badawczy. (b.d.). *Lipoproteina(a). Kluczowe informacje dla lekarzy POZ*. Materiał edukacyjny opracowany w ramach Narodowego Programu Chorób Układu Krążenia na lata 2022–2032

Kategoria stężenia Lp(a)	Niepodwyższone	Umiarkowane	Wysokie	Bardzo wysokie
Stężenie Lp(a)	<30 mg/dl <75 nmol/l	30-50 mg/dl 75-125 nmol/l	>50-180 mg/dl >125-450 nmol/l	>180 mg/dl >450 nmol/l
Wpływ na rozwój układu krążenia	Brak istotnego wpływu	Umiarkowany wpływ	Istotny wpływ	Bardzo istotny wpływ

4. Oznaczanie Lp(a) i jej miejsce w praktyce klinicznej

4.1. Metody oznaczania

Oznaczanie Lp(a) opiera się głównie na metodach immunochemicznych. W praktyce laboratoryjnej stosowane są różne typy testów immunologicznych, a podstawowe znaczenie ma to, czy dany test jest wrażliwy na zróżnicowaną wielkość izoform apo(a). W starszych metodach większy wpływ na wynik miała heterogenność apo(a), co utrudniało rzetelne porównywanie stężeń pomiędzy pacjentami i laboratoriami [10, 25].

Współcześnie preferowane są testy możliwie najmniej zależne od wielkości izoform apo(a), ponieważ lepiej odzwierciedlają rzeczywistą liczbę cząstek Lp(a). W zaleceniach podkreśla się również, że wynik oznaczenia powinien być raportowany

w sposób umożliwiający prawidłową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, a sam dobór metody ma bezpośrednie znaczenie dla wartości klinicznej badania [26, 27].

4.2. Problemy standaryzacji i interpretacji wyników

Największe trudności związane z oznaczaniem Lp(a) wynikają z bardzo dużej heterogenności apo(a), zwłaszcza zmiennej liczby powtórzeń kringle IV typu 2. To właśnie ten polimorfizm sprawia, że różne testy mogą w odmienny sposób reagować na tę samą próbkę, jeśli wykorzystują przeciwciała o różnej czułości względem poszczególnych izoform. W literaturze jako kluczowe problemy wymienia się dobór odpowiednich kalibratorów, standaryzację procedur kalibracyjnych, identyfikowalność wyników oraz sposób ich raportowania [25].

Szczególne znaczenie ma również kwestia jednostek. Wyniki Lp(a) mogą być wyrażane w mg/dl lub nmol/l, jednak nie należy traktować tych jednostek jako wzajemnie przeliczalnych przy użyciu jednego stałego współczynnika. Wynika to z różnej masy cząsteczkowej Lp(a), zależnej od wielkości izoformy apo(a). Z tego względu coraz częściej podkreśla się przewagę oznaczeń wyrażanych w nmol/l, ponieważ lepiej odzwierciedlają liczbę cząstek Lp(a), a nie ich masę [26, 28].

W praktyce klinicznej oznacza to, że interpretacja wyniku wymaga znajomości zastosowanej metody oraz jednostek raportowania. W wytycznych i rekomendacjach zaznacza się, że pojedynczy wynik może być wystarczający do oceny ryzyka u większości pacjentów. Ponowne oznaczenie warto jednak rozważyć w sytuacjach granicznych, zwłaszcza gdy pierwszy wynik mieści się w tzw. szarej strefie 30-50 mg/dl (75-125 nmol/l) albo gdy współistnieją stany mogące modyfikować stężenie Lp(a) [27].

4.3. Wskazania do oznaczania

Aktualne rekomendacje coraz wyraźniej wskazują, że oznaczenie Lp(a) powinno być wykonane przynajmniej raz w życiu u każdej osoby dorosłej. Celem takiego postępowania jest identyfikacja pacjentów z genetycznie uwarunkowanym, znacznie podwyższonym stężeniem Lp(a), które może istotnie zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe mimo pozornie prawidłowego standardowego lipidogramu [27, 29].

Szczególne wskazania do oznaczenia Lp(a) obejmują pacjentów z przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową, osoby z rodzinnym wywiadem w kierunku wczesnych incydentów sercowo-naczyniowych lub wysokiego Lp(a), chorych z rodzinną hipercholesterolemią, a także pacjentów z granicznym lub pośrednim ryzykiem

sercowo-naczyniowym, u których wynik może wpłynąć na dalszą stratyfikację ryzyka. W rekomendacjach zwraca się również uwagę na zasadność przesiewowych badań kaskadowych wśród krewnych pierwszego stopnia osób z wysokim stężeniem Lp(a) [27].

Oznaczenie Lp(a) warto również rozważyć u pacjentów, u których efekt leczenia statynami jest mniejszy od oczekiwanego lub u których obserwuje się nieproporcjonalnie wysokie ryzyko w stosunku do klasycznych czynników ryzyka. Dzięki temu Lp(a) może pełnić rolę biomarkera uzupełniającego standardową ocenę ryzyka, a nie jedynie dodatkowego parametru laboratoryjnego [27, 29].

4.4. Lp(a) w wytycznych i codziennej praktyce

W ostatnich latach pozycja Lp(a) w wytycznych i opiniach eksperckich uległa wyraźnemu wzmocnieniu. Coraz częściej podkreśla się potrzebę jednorazowego, szerokiego oznaczania Lp(a) w ramach oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, a także uwzględniania jej stężenia w dalszym planowaniu leczenia i monitorowania pacjenta [10, 27].

Jednocześnie codzienna praktyka kliniczna nadal istotnie odbiega od zaleceń. Mimo rosnącej liczby rekomendacji i coraz lepiej standaryzowanych testów, oznaczanie Lp(a) pozostaje wykonywane zbyt rzadko. Literatura podkreśla istnienie wyraźnej luki wdrożeniowej pomiędzy wiedzą naukową a praktyką, wynikającej między innymi z ograniczonej świadomości klinicznej, problemów organizacyjnych oraz utrzymujących się wątpliwości dotyczących interpretacji wyników [12, 24, 29].

W efekcie Lp(a) jest obecnie parametrem o rosnącym znaczeniu wytycznych, ale nadal nie w pełni zakorzenionym w rutynowej praktyce. Z klinicznego punktu widzenia jej oznaczenie powinno służyć przede wszystkim lepszej stratyfikacji ryzyka i identyfikacji pacjentów wymagających bardziej intensywnego postępowania prewencyjnego [27, 29].

4.5. Częstość oznaczania Lp(a) oraz rozpowszechnienie podwyższonych stężeń w populacji

Dokładna liczba osób w populacji ogólnej, u których oznaczono Lp(a), nie jest znana, ponieważ zależy od zakresu dostępnych rejestrów i baz danych. Dostępne analizy wskazują jednak jednoznacznie, że częstość wykonywania tego badania pozostaje bardzo niska [12, 24].

W analizie globalnej obejmującej 141 milionów dorosłych pacjentów z 144 podmiotów ochrony zdrowia stwierdzono, że w latach 2015-2023 oznaczenie Lp(a) wykonano u 175 853 osób. Częstość testowania wzrosła z 0,009% w 2015 roku do 0,032% w 2023 roku, jednak nadal pozostawała na niskim poziomie. Nawet w grupach wysokiego ryzyka w 2023 roku odsetek oznaczeń był niższy niż 1%, z wyjątkiem osób z rodzinnym wywiadem choroby wieńcowej, u których wyniósł 1,29% [24].

Podwyższone stężenie Lp(a), definiowane jako wartości ≥ 50 mg/dl (≥ 125 nmol/l), może dotyczyć około jednej piątej populacji. Wśród pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i/lub rodzinną hipercholesterolemią częstość ta może przekraczać 30% [12, 27].

Oznacza to, że z jednej strony Lp(a) jest często występującym czynnikiem ryzyka w populacji, z drugiej zaś nadal pozostaje parametrem zdecydowanie niedostatecznie oznaczanym. Ta rozbieżność stanowi jeden z głównych argumentów za szerszym wdrażaniem oznaczeń Lp(a) do codziennej praktyki klinicznej [12, 24, 29].

5. Cele leczenia u pacjentów z podwyższonym Lp(a)

Podstawowym celem leczenia pacjentów z podwyższonym stężeniem Lp(a) pozostaje redukcja całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, a nie wyłącznie próba obniżenia samego parametru. Wynika to z faktu, że Lp(a) jest w dużej mierze uwarunkowana genetycznie, a przez wiele lat brakowało terapii swoiście ukierunkowanych na jej obniżanie [30, 31]. W praktyce oznacza to konieczność maksymalnej kontroli pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka, przede wszystkim ciśnienia tętniczego, glikemii, masy ciała i palenia tytoniu [12, 30, 31].

W 2024 roku międzynarodowe grono ekspertów zajmujących się Lp(a) uzgodniło, że stężenia powyżej 50 mg/dl (105 nmol/l) są klinicznie istotne i wiążą się z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [32]. Mimo to parametr ten nadal jest oznaczany zdecydowanie zbyt rzadko [33, 34].

Istotnym elementem postępowania jest kontrola frakcji LDL cholesterolu oraz leczenie współistniejących zaburzeń lipidowych [30, 31]. Wysokie stężenie Lp(a) może odpowiadać za część ryzyka utrzymującego się mimo standardowej terapii hipolipemizującej [12, 31]. Z tego względu informacja o podwyższonym stężeniu Lp(a) może uzasadniać intensyfikację leczenia hipolipemizującego w zakresie kontroli ryzyka sercowo-naczyniowego [30, 35]. Szczególne znaczenie ma to w prewencji wtórnej, gdzie obecność wysokiego Lp(a) wiąże się z większym

prawdopodobieństwem nawrotu incydentów sercowo-naczyniowych oraz gorszym rokowaniem długoterminowym [12, 30, 31].

Statyny hamujące reduktazę HMG-CoA pozostają podstawą leczenia, ponieważ skutecznie obniżają cholesterol frakcji LDL i zmniejszają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, choć nie obniżają istotnie samego stężenia Lp(a), a w części badań obserwowano nawet jego niewielki wzrost. Ezetymib (inhibitor wchłaniania cholesterolu) pełni rolę leczenia uzupełniającego i podobnie jak statyny nie powinien być traktowany jako metoda bezpośredniego leczenia wysokiego stężenia Lp(a). Rola niacyny (inhibitor hepatocytarnej acylotransferazy diacyloglicerolowej) również pozostaje niepewna ze względu na ograniczoną liczbę badań [31, 36, 37].

Obiecującą opcją stają się przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko proproteinowej konwertazie subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies*, PCSK9 mAbs), które poza silnym obniżeniem frakcji LDL cholesterolu powodują także umiarkowaną redukcję stężenia Lp(a). W metaanalizie z 2025 roku uzyskane wyniki wykazały istotny statystycznie wpływ na obniżenie stężenia Lp(a), wyrażający się bezwzględną redukcją o 6,37 mg/dl (95% CI: od -7,26 do -5,47), co odpowiada spadkowi o około 29% względem grupy kontrolnej. Zaobserwowano ponadto, że skala redukcji stężenia Lp(a) była tym większa, im wyższe było wyjściowe stężenie tego parametru. Najbardziej wyraźny efekt odnotowano w badaniach, w których średnie stężenie na początku obserwacji przekraczało 50 mg/dl, w tej podgrupie redukcja wyniosła aż 13,78 mg/dl [37].

Warto też wspomnieć o metodzie aferezy lipoprotein, która skutecznie redukuje poziom Lp(a): pojedynczy zabieg obniża go o około 60-75%, natomiast leczenie powtarzane co 1-2 tygodnie pozwala uzyskać średnią redukcję rzędu 25-40%. Większość metod aferezy zmniejsza zarówno stężenie frakcji LDL, jak i Lp(a). Procedura ta cechuje się dobrą tolerancją i niewielką liczbą działań niepożądanych. Cechuje się jednak wysokimi kosztami, długim czasem terapii, ograniczoną dostępnością i jest traktowana jako ostateczna próba obniżenia stężenia Lp(a) u pacjentów [38, 39].

6. Wizje na przyszłość – terapie ukierunkowane na Lp(a)

Terapie ukierunkowane bezpośrednio na Lp(a) są pierwszymi strategiami, których celem jest swoiste obniżenie tego parametru [40].

6.1. Antysensowne oligonukleotydy

Pelacarsen jest antysensownym oligonukleotydem sprzężonym z trójiodowej N-acetylogalaktozaminy (ang. *tri-antennary N-acetylgalactosamine*, GalNAc), który działa w hepatocytach poprzez wiązanie mRNA apo(a) i hamowanie jej syntezy, co prowadzi do obniżenia stężenia Lp(a). Profil bezpieczeństwa oceniano jako korzystny, bez żadnych poważnych działań niepożądanych. W badaniach II fazy wykazał zależne od dawki zmniejszenie stężenia Lp(a), sięgające około 80% [41]. Ostateczne potwierdzenie skuteczności ukaże się w wyniku trwającego jeszcze badania III fazy Lp(a)HORIZON, oceniającego wpływ pelacarsenu na zachorowalność i śmiertelność sercowo-naczyniową u pacjentów z podwyższonym poziomem Lp(a) i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową [40].

6.2. Terapie siRNA

Spośród zatwierdzonych przez Agencję Żywności i Leków Stanów Zjednoczonych (ang. U.S. Food and Drug Administration, FDA) terapii z zastosowaniem siRNA inclisiran, będący inhibitorem mRNA PCSK9, wykazał zależny od dawki efekt redukcji stężenia Lp(a), sięgający około 25%. Szczególnie obiecującą grupę stanowią też inne leki z tej grupy swoiście ukierunkowane na Lp(a), takie jak olpasiran, lepodisiran i zerlasiran, których działanie opiera się na degradacji mRNA genu LPA, prowadzącej do zahamowania ekspresji apo(a) i zmniejszenia jej syntezy, co skutkuje obniżeniem poziomu Lp(a) [42].

Olpasiran w badaniu OCEAN(a)-DOSE powodował zależne od dawki obniżenie stężenia Lp(a) po 36 tygodniach. Skorygowane o placebo średnie wartości wynosiły: -70,5% przy dawce 10 mg, -97,4% przy dawce 75 mg, -101,1% przy dawce 225 mg podawanej co 12 tygodni i -100,5% przy dawce 225 mg podawanej co 24 tygodnie ($p < 0,001$) [43]. Obecnie oceniany jest w badaniu III fazy OCEAN(a)-Outcomes którego celem jest ustalenie, czy redukcja Lp(a) olpasiraniem przełoży się na zmniejszenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych [44, 45].

Zerlasiran wykazał w badaniach II fazy ponad 80% redukcję średniego stężenia Lp(a) w trakcie 36 tygodni leczenia, po podaniu dawek 300 mg co 16 tygodni lub 300 mg lub 450 mg co 24 tygodnie. Efekt utrzymywał się również w dalszej obserwacji do 48-60 tygodni. Lek był dobrze tolerowany, jednak wymaga dalszych badań klinicznych fazy 3 [46,47].

Lepodisiran wyróżnia się bardzo długim czasem działania. Jego bezpieczeństwo i skuteczność oceniano w badaniach klinicznych fazy 1 i badaniu ALPACA fazy

2. Najważniejszym wynikiem badania było wyraźne, zależne od dawki obniżenie stężenia Lp(a) po zastosowaniu leku. W okresie od 60. do 180. dnia redukcja skorygowana o placebo wyniosła około 40,8 punktu procentowego dla dawki 16 mg, 75,2 punktu procentowego dla 96 mg oraz aż 93,9 punktu procentowego w grupach połączonych otrzymujących dawkę 400 mg. Obecnie w badaniu III fazy ACCLAIM-Lp(a) analizowany jest wpływ lepodisiranu na główne zdarzenia sercowo-naczyniowe u pacjentów z ASCVD (ang. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*) lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [48, 49].

6.3. Małe cząsteczki

Wśród nowych strategii terapeutycznych na szczególną uwagę zasługują też małe cząsteczki, ponieważ mogą umożliwić doustne leczenie ukierunkowane bezpośrednio na Lp(a). W badaniach klinicznych fazy I i II muvalaplin, przedstawiciel tej grupy, wykazał istotną skuteczność w obniżaniu stężenia Lp(a), osiągając redukcję odpowiednio do 65% po 14 dniach oraz do 86% po 12 tygodniach leczenia, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa i tolerancji. Ze względu na dostępną formę podania lek ten może stanowić obiecującą opcję terapeutyczną u pacjentów z podwyższonym stężeniem Lp(a), zwłaszcza że nie wiąże się z działaniami niepożądanymi w miejscu podania, typowymi dla terapii iniekcyjnych. Konieczne są jednak badania fazy III, aby ocenić jego długoterminowe bezpieczeństwo oraz potwierdzić, czy redukcja Lp(a) przekłada się na zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [50, 51].

7. Podsumowanie

Lp(a) stanowi przykład parametru, którego znaczenie we współczesnej medycynie sercowo-naczyniowej uległo zasadniczej zmianie. Przez wiele lat była postrzegana głównie jako interesujący, lecz trudny do praktycznego wykorzystania biomarker ryzyka. Obecnie, dzięki postępowi badań genetycznych, epidemiologicznych i klinicznych, Lp(a) stała się ważnym elementem nowoczesnej stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, a zarazem jednym z najbardziej obiecujących nowych celów terapeutycznych w kardiologii.

Największa innowacja związana z Lp(a) polega na przejściu od biernej identyfikacji ryzyka do możliwości jego przyczynowej zmiany. Dotychczas postępowanie u pacjentów z wysokim stężeniem Lp(a) opierało się głównie na intensywnej kontroli frakcji LDL cholesterolu i innych klasycznych czynników ryzyka, ponieważ dostępne

leczenie nie pozwalało na swoiste obniżenie tego parametru. Sytuację tę zmienia rozwój terapii celowanych, takich jak antysensowne oligonukleotydy, cząsteczki siRNA oraz nowe małe cząsteczki. Leki te wykazują bardzo dużą skuteczność w redukcji stężenia Lp(a), otwierając perspektywę rzeczywistego leczenia ukierunkowanego na jeden z genetycznie uwarunkowanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Należy jednak podkreślić, że mimo obiecujących wyników dotyczących obniżania stężenia Lp(a), nie ma jeszcze ostatecznych dowodów, że sama redukcja tego parametru przekłada się na zmniejszenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych. Obecnie trwają badania kliniczne oceniające, czy leczenie ukierunkowane na Lp(a) wpływa nie tylko na wynik laboratoryjny, ale również na twarde punkty końcowe, takie jak zawał serca, udar mózgu, konieczność rewaskularyzacji czy zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Można oczekiwać, że w kolejnych latach oznaczanie Lp(a) będzie coraz szerzej wdrażane do rutynowej praktyki klinicznej, a jej stężenie stanie się jednym z kluczowych elementów indywidualizacji postępowania prewencyjnego i terapeutycznego. Szczególne znaczenie może to mieć u pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka, zwłaszcza w prewencji wtórnej, gdzie identyfikacja utrzymującego się ryzyka rezydualnego ma bezpośrednie konsekwencje kliniczne.

Referencje

- [1] Banach M, Reiner Ž, Surma S, et al. 2024 Recommendations on the Optimal Use of Lipid-Lowering Therapy in Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Following Acute Coronary Syndromes: A Position Paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Drugs*. 2024;84(12):1541-1577. doi:10.1007/s40265-024-02105-5
- [2] Greco A, Finocchiaro S, Spagnolo M, et al. Lipoprotein(a) as a Pharmacological Target: Premises, Promises, and Prospects. *Circulation*. 2025;151(6):400-415. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069210
- [3] Sanchis-Gomar F, Lippi G. Clinical Response to Elevated Lipoprotein(a): Practical Approach for Risk Management in the Absence of Targeted Therapies. *Semin Thromb Hemost*. Published online December 22, 2025. doi:10.1055/a-2768-2477
- [4] Tsioulos G, Kounatidis D, Vallianou NG, et al. Lipoprotein(a) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Where Do We Stand? *Int J Mol Sci*. 2024;25(6). doi:10.3390/ijms25063537
- [5] Lipoproteina(a) w roku 2024: spojrzenie wstecz i w przyszłość | Miażdżycza, zakrzepica i biologia naczyń. Accessed April 12, 2026. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/ATVBAHA.124.319483>

- [6] Tsimikas S. Lipoprotein(a) in the Year 2024: A Look Back and a Look Ahead. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(7):1485-1490. doi:10.1161/ATVBAHA.124.319483
- [7] Domański I, Kozieł A, Domański J, Trocha M. Existing and Potential Therapeutic Strategies for Lowering Lipoprotein(a) Levels: An Update. *J Clin Med.* 2026;15(6). doi:10.3390/jcm15062179
- [8] Tsioulos G, Kounatidis D, Vallianou NG, et al. Lipoprotein(a) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Where Do We Stand? *Int J Mol Sci.* 2024;25(6). doi:10.3390/ijms25063537
- [9] Volgman AS, Koschinsky ML, Mehta A, Rosenson RS. Genetics and Pathophysiological Mechanisms of Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(12):e033654. doi:10.1161/JAHA.123.033654
- [10] Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(1):e48-e60. doi:10.1161/ATV.000000000000147
- [11] Utermann G. Genetics of Lipoprotein(a). In: Kostner K, Kostner GM, Toth PP, eds. *Lipoprotein(a)*. Springer International Publishing; 2023:55-73. doi:10.1007/978-3-031-24575-6_3
- [12] Sosnowska B, Toth PP, Razavi AC, Remaley AT, Blumenthal RS, Banach M. 2024: The Year in Cardiovascular Disease - The Year of Lipoprotein(a) – Research Advances and New Findings. *Arch Med Sci.* 2025;21(2):355-373. doi:10.5114/aoms/202213
- [13] Berg K. A NEW SERUM TYPE SYSTEM IN MAN—THE Lp SYSTEM. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963;59(3):369-382. doi:10.1111/j.1699-0463.1963.tb01808.x
- [14] Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science.* 1989;246(4932):904-910. doi:10.1126/science.2530631
- [15] Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med.* 2013;273(1):6-30. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x
- [16] Koschinsky ML, Kalra DK, Boffa MB. Lipoprotein(a): An Underappreciated Inherited Risk Factor for Atherosclerosis, Aortic Stenosis, and Abdominal Aortic Aneurysm. *Annu Rev Med.* 2026;77(Volume 77, 2026):31-43. doi:10.1146/annurev-med-050124-025051
- [17] Fang S, Deng C, Zhao R. Lipoprotein(a) and High-Risk Coronary Plaques: Mechanisms, Characteristics, and Emerging Therapeutic Strategies. *Rev Cardiovasc Med.* 2025;26(10):44003. doi:10.31083/RCM44003
- [18] Fisher R, Gurevitz C, Fisher EA, et al. Lipoprotein(a) selectively associates with vulnerable coronary plaque phenotypes in comparison with other established risk markers. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* Published online January 28, 2026;jeag024. doi:10.1093/ehjci/jeag024

- [19] European Journal of Preventive Cardiology | Oxford Academic. OUP Academic. Accessed April 13, 2026. <https://academic.oup.com/eurjpc/eurjpc>
- [20] Agnello F, Laterra G, Scalia L, et al. Lipoprotein(a) and Aortic Valve Stenosis: From Pathophysiology to Emerging Pharmacological Agents. *J Clin Med.* 2025;15(1). doi:10.3390/jcm15010274
- [21] Luzha A, Henein MY, Bytyçi G, Tafarshiku R, Bajraktari G, Berisha-Muharremi V. Lipoprotein (a) and Apolipoproteins in Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Comprehensive Review of the Current Evidence. *Diabetology.* 2026;7(4). doi:10.3390/diabetology7040072
- [22] Small AM, Pournamdari A, Melloni GEM, et al. Lipoprotein(a), C-Reactive Protein, and Cardiovascular Risk in Primary and Secondary Prevention Populations. *JAMA Cardiol.* 2024;9(4):385-391. doi:10.1001/jamacardio.2023.5605
- [23] de Mira JVF, Vlieger S, Mulder M, et al. Lipoprotein(a), atherosclerotic plaque burden, and long-term cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol.* Published online March 12, 2026:zwag138. doi:10.1093/eurjpc/zwag138
- [24] Hanif M, Khan LA, Kulkarni A, et al. Global lipoprotein (a) testing trends from 2015 to 2023. *Am Heart J.* 2025;289:171-179. doi:10.1016/j.ahj.2025.06.010
- [25] Cegla J, France M, Marcovina SM, Neely RDG. Lp(a): When and how to measure it. *Ann Clin Biochem.* 2021;58(1):16-21. doi:10.1177/0004563220968473
- [26] Razavi AC, Bhatia HS, Blumenthal RS, Shapiro MD, Mehta A. Why, how and in whom should we measure levels of lipoprotein(a): A review of the latest evidence and clinical implications. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27:34-46. doi:10.1111/dom.16469
- [27] Sosnowska B, Stepinska J, Mitkowski P, et al. Recommendations of the Experts of the Polish Cardiac Society (PCS) and the Polish Lipid Association (PoLA) on the diagnosis and management of elevated lipoprotein(a) levels. *Arch Med Sci AMS.* 2024;20(1):8-27. doi:10.5114/aoms/183522
- [28] Langlois MR. Optimising lipoprotein(a) tests: we are almost there. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 2026;64(5):971-973. doi:10.1515/cclm-2026-0269
- [29] Iatan I, Koschinsky ML, Trenaman L, et al. Rationale for the routine screening of Lipoprotein(a) in cardiovascular risk assessment. *Eur J Prev Cardiol.* Published online June 13, 2025:zwaf342. doi:10.1093/eurjpc/zwaf342
- [30] Patel AP, Wang (汪敏先) M, Pirruccello JP, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):465-474. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315291
- [31] Domański I, Koziel A, Domański J, Trocha M. Existing and Potential Therapeutic Strategies for Lowering Lipoprotein(a) Levels: An Update. *J Clin Med.* 2026;15(6). doi:10.3390/jcm15062179

- [32] Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG. Consensus and guidelines on lipoprotein(a) - Seeing the forest through the trees. *Curr Opin Lipidol.* 2022;33(6):342-352. doi:10.1097/MOL.0000000000000855
- [33] Hanif M, Khan LA, Kulkarni A, et al. Global lipoprotein (a) testing trends from 2015 to 2023. *Am Heart J.* 2025;289:171-179. doi:10.1016/j.ahj.2025.06.010
- [34] Iatan I, Koschinsky ML, Trenaman L, et al. Rationale for the Routine Screening of Lipoprotein (a) in Cardiovascular Risk Assessment. *Eur J Prev Cardiol.* Published online June 13, 2025;zwaf342. doi:10.1093/eurjpc/zwaf342
- [35] Parsa S, Shah P, Furst A, et al. Association Between Lipoprotein(a) Testing, Lipid-Lowering Therapy Intensification, and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goal Attainment: Findings From the Veterans Affairs Health System. *J Am Heart Assoc.* 2026;15(7):e046519. doi:10.1161/JAHA.125.046519
- [36] Sanchis-Gomar F, Lippi G. Clinical Response to Elevated Lipoprotein(a): Practical Approach for Risk Management in the Absence of Targeted Therapies. *Semin Thromb Hemost.* Published online December 22, 2025. doi:10.1055/a-2768-2477
- [37] Xie S, Galimberti F, Olmastroni E, Carugo S, Catapano AL, Casula M. Effect of lipid-lowering therapies on lipoprotein(a) levels: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2025;408:120420. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2025.120420
- [38] Waldmann E, Parhofer KG. Lipoprotein apheresis to treat elevated lipoprotein (a). *J Lipid Res.* 2016;57(10):1751-1757. doi:10.1194/jlr.R056549
- [39] Greco MF, Sirtori CR, Corsini A, Ezhov M, Sampietro T, Ruscica M. Lipoprotein(a) Lowering—From Lipoprotein Apheresis to Antisense Oligonucleotide Approach. *J Clin Med.* 2020;9(7):2103. doi:10.3390/jcm9072103
- [40] Cho L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, et al. Design and Rationale of Lp(a) HORIZON Trial: Assessing the Effect of Lipoprotein(a) Lowering With Pelacarsen on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD and Elevated Lp(a). *Am Heart J.* 2025;287:1-9. doi:10.1016/j.ahj.2025.03.019
- [41] Bhatia HS, Bajaj A, Goonewardena SN, Moriarty PM. Pelacarsen: Mechanism of action and Lp(a)-lowering effect. *J Clin Lipidol.* 2025;19(5):1208-1222. doi:10.1016/j.jacl.2025.06.004
- [42] Kanbay M, Ozbek L, Guldan M, et al. siRNA-based therapeutics for lipoprotein (a) lowering: A path toward precision cardiovascular medicine. *Eur J Clin Invest.* 2025;55(9):e70079. doi:10.1111/eci.70079
- [43] Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease | New England Journal of Medicine. Accessed April 14, 2026. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2211023>
- [44] Passey S, Jha J, Chanda A, Pillai A, Frishman WH, Aronow WS. Advances in RNA-Based Therapies Targeted at Lipoprotein(a): Olpasiran in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Cardiol Rev.* Published online August 7, 2025. doi:10.1097/CRD.0000000000001017

- [45] Amgen. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Olpasiran on Major Cardiovascular Events in Participants With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Lipoprotein(a). *clinicaltrials.gov*; 2026. Accessed April 14, 2026. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05581303>
- [46] Nissen SE, Wang Q, Nicholls SJ, et al. Zerlasiran—A Small-Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;332(23):1992-2002. doi:10.1001/jama.2024.21957
- [47] Assessment of Lipoprotein(a) Lowering in Cardiovascular Disease With SLN360. American College of Cardiology. Accessed April 14, 2026. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2024/11/17/16/59/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2fatest-in-cardiology%2fclinical-trials%2f2024%2f11%2f17%2f16%2f59%2falpacar>
- [48] Urina-Jassir M, Tong K, Stanisic A, Frishman WH, Aronow WS. Lepodisiran: An Updated Review on a Novel and Emerging Lipoprotein (a) Lowering Agent. *Cardiol Rev*. 10.1097/CRD.0000000000001228. doi:10.1097/CRD.0000000000001228
- [49] Nissen SE, Ni W, Shen X, et al. Lepodisiran — A Long-Duration Small Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a). *N Engl J Med*. 2025;392(17):1673-1683. doi:10.1056/NEJMoa2415818
- [50] Botros M, Tiji M, Lange R. Muvalaplin: A Novel Oral Therapy for Targeted Reduction of Plasma Lipoprotein(a). *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. Published online January 21, 2026. doi:10.2174/011871529X418596251201142137
- [51] Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(11):1042-1053. doi:10.1001/jama.2023.16503

MAKROFAGI JAKO ELEMENT NOWOCZESNYCH ROZWIĄZAŃ NANOTECHNOLOGICZNYCH W LECZENIU ZAWAŁU SERCA

**Alicja Pluta^{1, 2, 3}, Aleksandra Skóra^{1, 2}, Nikola Szyller¹,
Maja Pluta¹, Wiktoria Skwierczyńska¹, Kacper Artykiewicz^{1, 2}**

1. IMPAKT - Interdyscyplinarne Studenckie Koło Immunologii, Alergologii, Parazytologii i Medycyny Molekularnej, Collegium Medicum im. dr. W. Biegańskiego, Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
2. Studenckie Koło Naukowe Chorób Układu Krążenia, Collegium Medicum im. dr. W. Biegańskiego, Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
3. SKN Analiz Komputerowych i Sztucznej Inteligencji przy Katedrze Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Zawał mięśnia sercowego pozostaje jedną z głównych przyczyn śmiertelności oraz przewlekłej niewydolności serca na świecie, a jego następstwa stanowią istotne wyzwanie współczesnej medycyny. Pomimo znaczącego postępu w zakresie kardiologii dostępne strategie lecznicze nadal nie umożliwiają skutecznej regeneracji uszkodzonego mięśnia sercowego. W związku z tym rośnie potrzeba opracowania innowacyjnych podejść terapeutycznych, ukierunkowanych na bardziej selektywne rozwiązania, skupiające się na mechanizmach patofizjologicznych. Istotną rolę w przebiegu tych procesów odgrywa układ odpornościowy, a szczególnie makrofagi, które dzięki dużej plastyczności adaptacyjnej regulują zarówno intensywność odpowiedzi immunologicznej, jak i dynamikę procesów odbudowy tkanki. W ostatnich latach coraz większe znaczenie w badaniach nad chorobami układu krążenia zyskuje nanotechnologia, umożliwiającą projektowanie zaawansowanych systemów dostarczania leków o wysokiej precyzji działania. Nanonośniki, dzięki możliwości funkcjonalizacji powierzchni oraz kontrolowanego uwalniania substancji, mogą zwiększać biodostępność terapeutyków, poprawiać

ich selektywność tkankową oraz ograniczać działania niepożądane związane z dystrybucją ogólnoustrojową. Szczególnie obiecującym kierunkiem rozwoju nanomedycyny są biomimetyczne systemy transportowe wykorzystujące elementy naturalnych błon komórkowych. W tym kontekście nanocząstki pokryte powłoką makrofagową stanowią innowacyjną platformę leczniczą, łączącą właściwości biologiczne komórek układu odpornościowego z użytecznością syntetycznych wektorów. W opracowaniu uwzględniono również najważniejsze ścieżki rozwoju nanotechnologii w kardiologii oraz potencjalne wyzwania translacyjne związane z implementacją tych rozwiązań w praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: zawał mięśnia sercowego, makrofagi, nanotechnologia, nanonośniki biomimetyczne

Abstract: Myocardial infarction remains one of the leading causes of mortality and chronic heart failure worldwide, and its consequences constitute a significant challenge for modern medicine. Despite significant advances in cardiology, currently available therapeutic strategies still do not enable effective regeneration of damaged myocardium. Therefore, there is a growing need to develop innovative therapeutic approaches aimed at more selective solutions focusing on pathophysiological mechanisms. The immune system plays a crucial role in these processes, particularly macrophages, which, due to their high adaptive plasticity, regulate both the intensity of the immune response and the dynamics of tissue reconstruction processes. In recent years, nanotechnology has gained increasing importance in research on cardiovascular diseases, enabling the design of advanced drug delivery systems with high precision of action. Nanocarriers, due to the possibility of surface functionalization and controlled release of substances, can increase the bioavailability of therapeutics, improve their tissue selectivity, and reduce side effects associated with systemic distribution. A particularly promising direction in the development of nanomedicine is biomimetic delivery systems that utilize elements of natural cell membranes. In this context, macrophage-coated nanoparticles constitute an innovative treatment platform combining the biological properties of immune system cells with the utility of synthetic vectors. The study also considers the most important paths in the development of nanotechnology in cardiology and the potential translational challenges associated with the implementation of these solutions in clinical practice.

Keywords: myocardial infarction, macrophages, nanotechnology, biomimetic nanocarriers

1. Wstęp

1.1 Zawał serca – podstawy patofizjologiczne

1.1.1. Epidemiologia i globalne obciążenie chorobami sercowo-naczyniowymi, zawał serca jako wyzwanie współczesnej medycyny

Według danych statystycznych choroby układu sercowo-naczyniowego odpowiadają globalnie za około jedną trzecią wszystkich zgonów, co przekłada się na blisko 18 milionów śmierci rocznie [1]. Wśród nich szczególne znaczenie kliniczne i społeczne ma zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction MI), który pozostaje jedną z najczęstszych przyczyn nagłej utraty życia oraz trwałej niepełnosprawności w populacji ogólnej [2]. Z jednej strony rozwój nowoczesnej diagnostyki i leczenia doprowadził do zmniejszenia śmiertelności wewnątrzszpitalnej u pacjentów z ostrym zawałem serca. Z drugiej rosnąca liczba osób w podeszłym wieku oraz wzrost częstości występowania czynników ryzyka powodują utrzymywanie się wysokiej zapadalności na choroby wieńcowe [4-6]. W ciągu ostatnich trzydziestu lat globalna liczba zgonów sercowych zwiększyła się o ponad 50% [3]. Pomimo wprowadzenia nowoczesnych metod leczenia, choroba ta nadal wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań oraz zgonu zarówno w okresie ostrym, jak i w obserwacji długoterminowej [5,7].

1.1.2 Etiologia i czynniki ryzyka zawału serca

Etiologia zawału serca jest złożona i wieloczynnikowa, jednak w zdecydowanej większości przypadków jego bezpośrednią przyczyną jest nagłe zamknięcie światła tętnicy wieńcowej prowadzące do ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego [8]. Najczęściej dochodzi do tego w wyniku pęknięcia lub erozji niestabilnej blaszki miażdżycowej, co prowadzi do aktywizacji płytek krwi, inicjacji kaskady krzepnięcia i powstawania zakrzepu blokującego naczynie [9-12].

Do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju zawału należą natomiast nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia, palenie tytoniu, otyłość oraz przewlekły stres. Obecność tych elementów znacząco zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju choroby wieńcowej [3]. W licznych badaniach epidemiologicznych wykazano, że współistnienie kilku komponentów prowadzi do synergicznego wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego [6]. Oprócz wyżej wymienionych modyfikowalnych zagrożeń istotne znaczenie mają również czynniki niemodyfikowalne, takie jak wiek, płeć oraz predyspozycje genetyczne. Zawał serca występuje częściej u mężczyzn niż

u kobiet, a jego ryzyko wzrasta wraz z wiekiem. Warto podkreślić, że u części pacjentów może on wystąpić mimo braku klasycznych determinantów choroby [4].

1.1.3 Patogeneza niedokrwienia i martwicy mięśnia sercowego

Pierwszym etapem rozwoju zawału jest wystąpienie niedokrwienia, które wynika z braku równowagi między podażą tlenu a zapotrzebowaniem metabolicznym mięśnia sercowego [13-14]. Już po kilkunastu minutach od zamknięcia tętnicy wieńcowej obserwuje się pierwsze modyfikacje ultrastrukturalne w kardiomiocytach, obejmujące zmniejszenie zasobów glikogenu, rozkurcz miofibryli oraz uszkodzenie błony komórkowej [15]. Równocześnie dochodzi do postępujących zmian w mitochondriach, które prowadzą do zaburzenia produkcji energii oraz aktywacji mechanizmów apoptycznych [16]. Jeżeli niedokrwienie utrzymuje się dłużej niż kilkadziesiąt minut, uszkodzenie staje się nieodwracalny i prowadzi do martwicy kardiomiocytów. Mechanizm ten rozwija się stopniowo, a rozpoczyna zwykle w warstwie podwsierdziowej serca, która jest najbardziej podatna na uszkodzenie. Następnie rozszerza się w kierunku nasierdžia, co określa się jako tzw. zjawisko fali martwicy (wavefront phenomenon). Czas potrzebny do powstania pełnościennego zawału może wynosić kilka godzin i zależy między innymi od obecności krążenia obocznego oraz zapotrzebowania metabolicznego mięśnia sercowego [21].

1.1.4 Odpowiedź zapalna po zawale serca

Martwica mięśnia sercowego inicjuje złożoną reakcję inflamacyjną, która odgrywa kluczową rolę w procesie naprawy tkanki po zawale [17]. W pierwszej fazie odpowiedzi zapalnej do miejsca uszkodzenia napływają neutrofile oraz monocyty krwi obwodowej, uczestniczą one w procesie fagocytozy martwych fragmentów tkanki oraz degradacji uszkodzonej macierzy pozakomórkowej. Monocyty ulegają następnie różnicowaniu do makrofagów, które regulują mechanizmy inflamacyjne oraz naprawcze [18]. W początkowym stadium dominują fagocyty o fenotypie prozapalnym, natomiast w późniejszym okresie następuje przejście w fazę naprawczą, w której dochodzi do proliferacji fibroblastów oraz syntezy składników struktury pozakomórkowej. Proces ten prowadzi do powstania blizny pozawałowej [19].

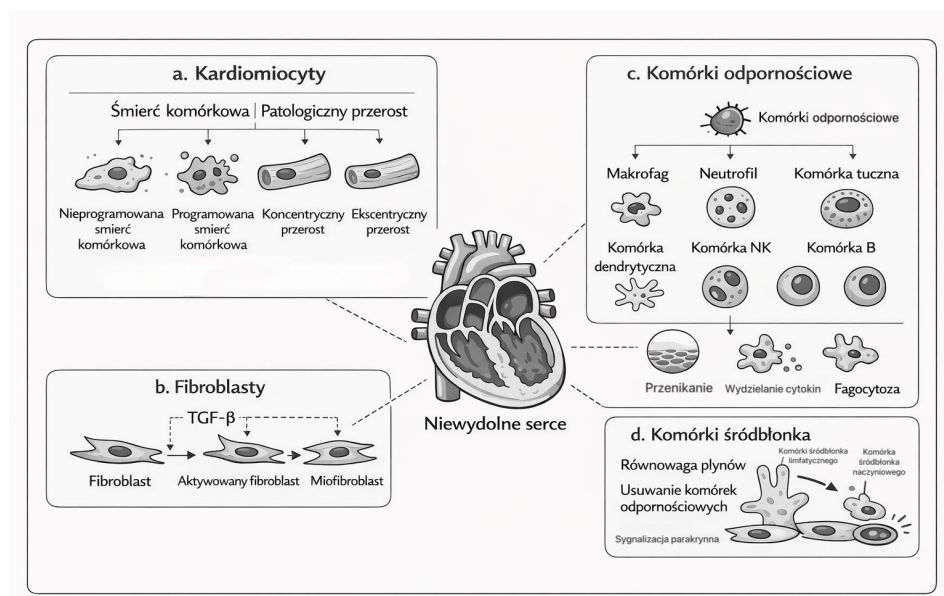
Po przebytych zawale w obrębie uszkodzonej tkanki rozwija się specyficzne otoczenie zapalne, określane jako mikrośrodowisko zawału. Charakteryzuje się ono nasilonym stresem oksydacyjnym, hipoksją, gromadzeniem reaktywnych form tlenu (ang. reactive oxygen species ROS) oraz intensywną produkcją mediatorów

inflamacyjnych. Czynniki te wywołują aktywację układu odpornościowego. Nadmierna produkcja ROS zaburza równowagę redoks komórek i prowadzi do powstawania błędnego koła zapalenia [20].

1.1.5 Remodeling pozawałowy i rozwój niewydolności serca

Remodeling jest procesem obejmującym szereg przekształceń strukturalnych i czynnościowych w obrębie mięśnia sercowego. W początkowym stadium zmiany te mają charakter adaptacyjny, jednak w związku z powstającym zaburzeniem kurczliwości w dłuższej perspektywie prowadzą do zwiększonego ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego [22,23].

Do patofizjologii niewydolności serca przyczyniają się różne typy komórek. Kardiomiocyty w odpowiedzi na patologiczne bodźce mogą ulegać niekorzystnemu przerostowi lub procesom apoptozy, co prowadzi do pogorszenia funkcji skurczowej oraz zmniejszenia ilości czynnej tkanki mięśnia sercowego. Aktywowane fibroblasty przekształcają się w miofibroblasty i inicjują włóknienie serca, które jest jedną z głównych cech przebudowy strukturalnej tego narządu. Komórki układu odpornościowego wydzielają cytokiny zapalne, usuwają pozostałości komórkowe oraz regulują mechanizmy regeneracyjne. Kluczową rolę w tym procesie odgrywają także



Rycina 1. Schematyczny obraz udziału kardiomiocytów, fibroblastów, elementów układu odpornościowego oraz różnych podtypów komórek śródbłonnka w procesie progresji i przebudowy serca dotkniętego niewydolnością. Opracowanie własne na podstawie - [71]

komórki śródbłonna, które dzięki sygnalizacji parakrynej skierowanej na sąsiadujące struktury, pomagają utrzymać równowagę płynu śródmiąższowego, a także ułatwiają usuwanie patologicznych fragmentów przez układ immunologiczny [Rycina 1], [71].

1.1.6 Aktualne strategie terapeutyczne - ograniczenia klasycznych metod

Podstawą leczenia ostrego zawału serca jest szybkie przywrócenie przepływu w zamkniętej tętnicy wieńcowej. Najczęściej stosowaną metodą jest przeszkońska interwencja wieńcowa (ang. percutaneous coronary interventions PCI), która pozwala na efektywne udrożnienie naczynia oraz ograniczenie rozległości martwicy. Natomiast w sytuacjach, gdy jej wykonanie nie jest możliwe w odpowiednim czasie, stosuje się terapie fibrynolityczne [7]. Uzupełnieniem leczenia reperfuzyjnego jest farmakoterapia obejmująca m.in. leki przeciwplatekcyjne, przeciwkrzepliwą, beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny oraz statyny [4]. Pomimo znacznego postępu w leczeniu zawału nadal istnieje wiele ograniczeń współczesnych procedur. Do najważniejszych z nich należą uszkodzenie mikrokrążenia pomimo udrożnienia tętnicy, rozwój niewydolności serca w okresie pozawałowym, a także brak skutecznych metod regeneracji dysfunkcyjnego mięśnia sercowego [5]. W związku z tym coraz większe zainteresowanie budzą nowe strategie terapeutyczne, w tym podejścia wykorzystujące nanotechnologię.

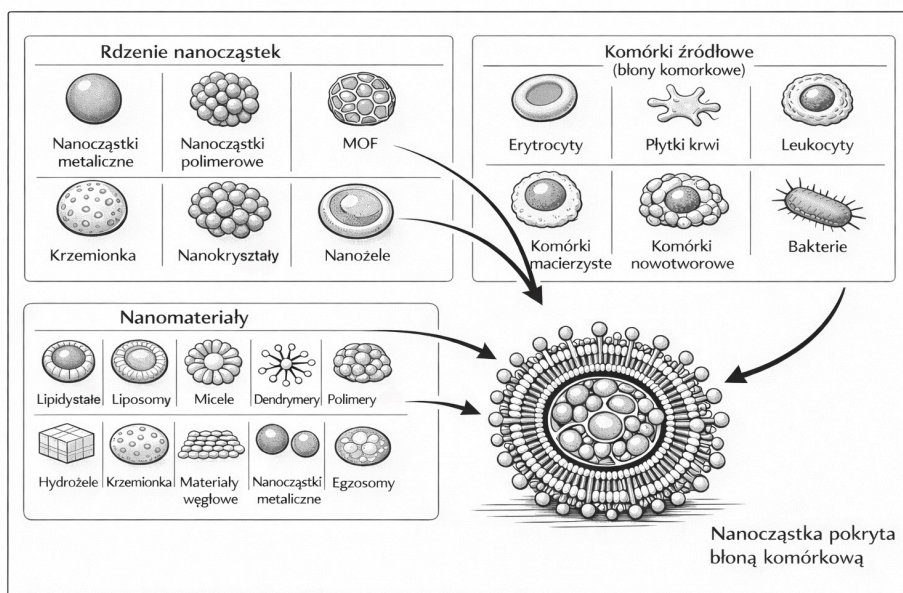
2. Nanotechnologia w kardiologii

2.1. Definicja i właściwości nanomateriałów

Nanotechnologia w ujęciu biomedycznym odnosi się do projektowania, wytwarzania i funkcjonalizacji struktur w skali nano, typowo 1-100 nm. Nadaje to materiałom cechy nieobecne w skali makro - odmienne właściwości fizykochemiczne i biologiczne [25]. Szczególne znaczenie ma fakt, że nanonośniki wykazują wysoki stosunek powierzchni do objętości oraz modyfikowalną strukturę ich powłok [27]. Te cechy przekładają się na możliwość kontroli oddziaływań z białkami osocza, śródbłonkiem, komórkami układu odpornościowego i macierzą zewnątrzkomórkową, co jest kluczowe dla zastosowań sercowo-naczyniowych [28]. W praktycznym kontekście nanomedycyny kluczowe są parametry determinujące zachowanie nanocząstek in vivo, jest to rozmiar, kształt i ładunek powierzchniowy [29]. Konfiguracja nanoplatform wpływa na wychwyt i klirens, a układ rdzeń-otoczka stabilizuje

ładunek i ogranicza degradację przenoszonych fragmentów [30]. Istotą nanomateriałów nie jest wyłącznie miniaturyzacja, ale zmiana zachowania struktur wynikająca z efektów skali, m.in. wzrost energii powierzchniowej, odmienne właściwości optyczne i magnetyczne, zmieniona kinetyka uwalniania substancji oraz zdolność do przenikania barier biologicznych [31].

Wśród nanoplatform wyróżnia się między innymi nanocząstki lipidowe, polimerowe, metaliczne oraz biomimetyczne systemy pokryte błonami komórkowymi pochodzenia biologicznego. Ich skład i właściwości można adaptować w zależności od potrzeb. W przypadku ostatniej grupy rodzaj zastosowanego materiału rdzenia dobiera się w zależności od planowanego zastosowania, natomiast powłoki błonowe nadają cząstkom cechy charakterystyczne dla komórek, z których pochodzą. Taka modułowa budowa pozwala na precyzyjne dostosowanie ich funkcji biomedycznych, między innymi w zakresie celowanego transportu czy modulowania odpowiedzi immunologicznej [Rycina 2], [71,76].



Rycina 2. Nanocząstki pokryte błoną komórkową, które łączą syntetyczne, konfigurowalne rdzenie z biologicznymi powłokami błonowymi. Taka synteza umożliwia nadanie im określonych właściwości oraz dostosowanie ich funkcji do konkretnych zastosowań biomedycznych. Opracowanie własne na podstawie - [71, 76]

2.2. Typy nanonośników stosowanych w medycynie

Nanomedycyna obejmuje szerokie spektrum układów. Są to między innymi nanocząstki lipidowe, polimerowe, nieorganiczne, micelle, a także nośniki biologiczne (np. egzosomy) i systemy inspirowane strukturami komórkowymi. Typ platformy dobiera się przede wszystkim do natury ładunku, oczekiwanego profilu uwalniania, wymogów biokompatybilności oraz planowanego mechanizmu celowania (pasywnego lub aktywnego) [32,33].

2.2.1. Nanocząstki lipidowe

Nanonośniki lipidowe należą do najbardziej rozpowszechnionych platform. Mogą one poprawiać biodostępność substancji słabo rozpuszczalnych, a jednocześnie umożliwiać enkapsulację i ochronę ładunku przed degradacją. Istotne są także ich możliwości stabilizacji w krążeniu [35]. Lipidy tworzą systemy naśladujące cechy błon komórkowych, co sprzyja biokompatybilności i umożliwia przenoszenie zarówno substancji hydrofilowych, jak i lipofilowych. Liposomy opisano jako pęcherzyki z dwuwarstwy lipidowej zdolne do kapsułkowania i modyfikacji powierzchni ligandami (przeciwciałami oraz peptydami) w celu selektywnego wiązania z receptorami nadekspresjonowanymi w chorobowo zmienionych tkankach serca [36,37].

2.2.2. Nanocząstki polimerowe

Nanocząstki polimerowe należą do najbardziej rozwiniętych technologicznie platform nośnikowych. Umożliwiają one kontrolę tempa degradacji, a przy tym kinetyki uwalniania, co jest kluczowe dla długotrwałego efektu i poprawy adherencji pacjenta. PLGA - poli (laktydo-glikolid) podkreślany jest także jako materiał o wysokiej biodegradowalności, biogodności i niskiej cytotoksyczności, z historią akceptacji regulatorowej (FDA/EMA - Agencji Żywności i Leków/Europejskiej Agencji Leków) [39]. Jednocześnie przy innych polimerach zwraca się uwagę na ograniczenia bioaktywności związane z hydrofobowością, co może przekładać się na gorszą adhezję komórek i wolniejszą regenerację [40,49].

2.2.3. Nanomateriały nieorganiczne

Do grupy nieorganicznej zalicza się m.in. nanocząstki metali i związków metali oraz materiały węglowe i krzemionkowe. Nanocząstki złota wykazują stosunkowo

wysoką biokompatybilność i są szeroko badane jako nośniki terapeutyczne oraz kontrastowe [79]. Z kolei nanocząstki srebra i miedzi wykorzystywane są przede wszystkim ze względu na właściwości przeciwdrobnoustrojowe, jednak ich zastosowanie może być ograniczone przez potencjalną cytotoksyczność i indukcję stresu oksydacyjnego [42]. Warto podkreślić, że systemy z tlenku żelaza mogą być sterowane zewnętrznym polem magnetycznym, co czyni je atrakcyjnymi wektorami do celowanego dostarczania terapii. W kardiologii ważne jest także zastosowanie nanocząstek paramagnetycznych do poprawy kontrastu w obrazowaniu MRI oraz możliwość „znakowania” komórek, co pozwala na śledzenie ich biodystrybucji i przeżywalności [43,50].

2.2.4. Nanomateriały hybrydowe i teranostyczne

W ujęciu ogólnym nanomedycyna może obejmować systemy organiczne i nieorganiczne, projektowane jako terapeutyczne, diagnostyczne lub zawierające jednocześnie oba te schematy - teranostyka [44]. Częsteczki hybrydowe łączą cechy kilku klas materiałów (np. rdzeń nieorganiczny + powłoka polimerowa/lipidowa), optymalizując jednocześnie stabilność, celowanie i możliwość obrazowania. Występuje szeroki wachlarz nanoplatform, w tym nanożele, dendrymery, egzosomy i hybrydy polimerowo-lipidowe, które mogą integrować wyżej wymienione mechanizmy [45].

3. Biologia makrofagów w zawale serca

3.1. Pochodzenie i heterogenność makrofagów sercowych

Makrofagi stanowią jeden z elementów układu odpornościowego, uczestniczą zarówno w utrzymaniu homeostazy, jak i w odpowiedzi na uszkodzenie tkanek. Należą do układu jednojądrzastych fagocytów i powstają w wyniku różnicowania hematopoetycznych komórek macierzystych w szpiku kostnym, wywodzą się z linii mieloidalnej [62]. Odgrywają kluczową rolę zarówno w odporności wrodzonej, jak i adaptacyjnej. Ich podstawową funkcją jest eliminacja patogenów, usuwanie komórek apoptotycznych oraz prezentacja antygenów limfocytom T, co umożliwia inicjację odpowiedzi immunologicznej [63]. Posiadają również zdolność wydzielania licznych komponentów przeciw i prozapalnych [65].

Jedną z charakterystycznych cech makrofagów jest ich znacząca heterogenność fenotypowa i funkcjonalna. Komórki te wykazują zdolność adaptacji do zmieniających się warunków mikrośrodowiska, co umożliwia im pełnienie różnych funkcji

biologicznych w zależności od lokalnych potrzeb organizmu [63]. Zjawisko to określa się mianem plastyczności makrofagów i jest ono jednym z ważniejszych mechanizmów regulujących przebieg procesów zapalnych oraz regeneracyjnych [64]. W zależności od kontekstu fizjologicznego lub patologicznego przyjmują różne profile aktywacji. W ostatnich latach coraz więcej badań wskazuje, że właściwa regulacja funkcji makrofagów może stanowić potencjalny cel terapeutyczny w chorobach sercowo-naczyniowych [66,67].

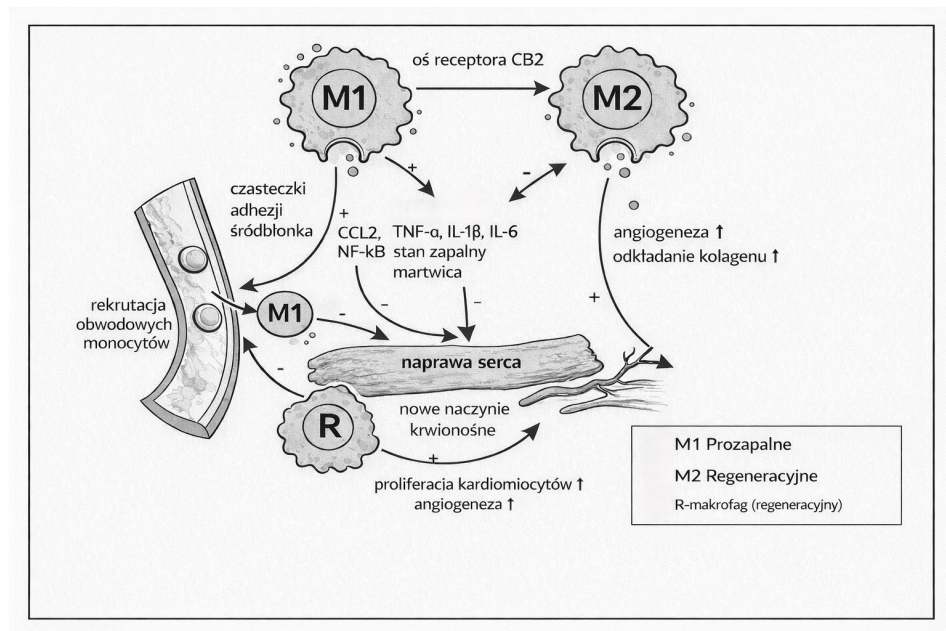
3.2. Fenotypy makrofagów (M1 i M2) oraz ich funkcje

W literaturze naukowej często stosuje się uproszczony podział makrofagów na dwie główne populacje - M1 oraz M2. Systematyka ta stanowi skrótowy model opisujący różnice w funkcjach biologicznych fagocytów, jednak w rzeczywistości komórki te tworzą kontinuum fenotypów pośrednich pomiędzy tymi dwoma stanami pobudzenia [71]. W przebiegu zawału serca dominacja poszczególnych populacji makrofagów zmienia się w czasie - w fazie ostrej przeważają prozapalne komórki M1, natomiast w późniejszym okresie gojenia dochodzi do zwiększenia udziału regeneracyjnych zespołów M2 [69]. W pierwszych dniach po uszkodzeniu, częściej występują komórki Ly6C^{high}. Odpowiadają one za fagocytozę martwych struktur oraz produkcję mediatorów molekularnych [80]. W późniejszym etapie dochodzi natomiast do przewagi typów Ly6C^{low}, które różnicują się w fagocyty o cechach regeneracyjnych i rozpoczynają przebudowę tkanki mięśniowej [68]. W trakcie tego procesu mogą one zmieniać swój fenotyp funkcjonalny w odpowiedzi na sygnały pochodzące z mikrośrodowiska [70].

W następstwie uszkodzenia kardiomiocytów monocyty krążące we krwi są przyciągane do miejsca martwicy mięśnia sercowego, gdzie różnicują się w makrofagi M1. Powstają one w odpowiedzi na działanie interferonu gamma oraz efektorów receptorów Toll-podobnych. Komórki te aktywują kluczowe szlaki sygnałowe, między innymi związane z ligandem chemokiny - CCL2 oraz czynnikiem jądrowym - NF- κ B [62]. Charakteryzują się wysoką aktywnością inflamacyjną, produkują liczne cytokiny, w tym TNF- α (czynnik martwicy nowotworu- α), IL-1 β (interleukina-1 β) czy IL-6 (interleukina-6), a także reaktywne formy tlenu [71].

Makrofagi M2 powstają natomiast pod wpływem składników przeciwzapalnych, takich jak IL-4, IL-10 czy IL-13 (interleukiny-4,-10,-13). Proces ten jest częściowo regulowany przez mechanizm sygnalizacyjny receptora kannabinoidowego typu 2 (CB2) [63]. Wydzielają one czynniki wzrostowe, w tym TGF- β (transformujący czynnik wzrostu beta) oraz VEGF (czynnik wzrostu śródbłónki naczyniowej),

które stymulują angiogenezę oraz przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej [71], [Rycina 3]. Zmiana zróżnicowania makrofagów poprzez regulację ekspresji określonych czynników transkrypcyjnych może prowadzić do poprawy regeneracji mięśnia sercowego oraz ograniczenia rozwoju niewydolności serca [69].



Rycina 3. Najważniejsze właściwości oraz funkcje makrofagów o fenotypie M1 w porównaniu z makrofagami M2 w przebiegu stanu zapalnego i procesów naprawczych zachodzących po zawale mięśnia sercowego. Opracowanie własne na podstawie - [71]

3.3. Rola makrofagów w reakcji zapalnej, angiogenezie, włóknieniu i przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej

Makrofagi pełnią kluczową rolę w procesach zapalnych zachodzących po zawale serca. Jedną z ich podstawowych funkcji jest fagocytoza, czyli zdolność do pochłaniania i degradacji patogenów oraz fragmentów macierzy zewnątrzkomórkowej, czy komórek apoptycznych [62]. Efektywne działanie zapobiega wtórnej martwicy oraz ogranicza rozwój przewlekłej inflamacji w obrębie zdegenerowanej tkanki [67]. Po zawale dochodzi także do uwolnienia dużych ilości hemu i białek hemowych. Substancje te mogą wykazywać działanie antyproliferacyjne i prozapalne, dlatego ich neutralizacja jest istotna dla ochrony tkanek przed dalszym uszkodzeniem [66].

Makrofagi uczestniczą także w procesach angiogenezy, czyli tworzenia nowych naczyń krwionośnych w obrębie uszkodzonej tkanki. Komórki te produkują liczne

czynniki proangiogenne, takie jak VEGF, które stymulują proliferację komórek śródbłónka oraz powstawanie nowych kapilar [72]. Działanie to jest szczególnie ważnym elementem regeneracji mięśnia sercowego, ponieważ umożliwia przywrócenie odpowiedniego ukrwienia oraz dostarczenie tlenu i składników odżywczych niezbędnych do rekonstrukcji [72,73].

Ponadto fagocyty te biorą udział w przebudowie substancji zewnątrzkomórkowej poprzez produkcję metaloproteinaz macierzy (MMP). Wspomniane enzymy ułatwiają degradację uszkodzonych struktur oraz tworzenie nowych elementów tkanki łącznej [63].

Makrofagi odgrywają także istotną rolę w regulacji włóknienia tkanki mięśniowej. Wytwarzane przez nie cytokiny oraz czynniki wzrostowe, w szczególności TGF- β , mogą stymulować aktywację fibroblastów [69]. Postępowanie to prowadzi do utworzenia blizny pozawałowej, która stabilizuje uszkodzoną ścianę serca, lecz jednocześnie może ograniczać jego funkcję skurczową [70].

Komórki te pełnią zatem funkcję regulatorów równowagi pomiędzy procesami zapalnymi, regeneracyjnymi oraz włóknieniem. Zaburzenie proporcji może prowadzić do nieprawidłowego remodelingu mięśnia sercowego oraz rozwoju jego niewydolności [63]. Istotnym czynnikiem wpływającym na ich polaryzację jest stres oksydacyjny. Nadprodukcja reaktywnych form tlenu w mikrośrodkowisku zawału sprzyja utrzymywaniu się proinflamacyjnego fenotypu fagocytów [71]. Przedłużający się wysoki poziom ROS może prowadzić do intensyfikacji fazy zapalnej oraz eskalacji uszkodzenia tkanki serca [72]. W związku z tym modulacja funkcji makrofagów jest obecnie rozważana jako potencjalna strategia terapeutyczna w chorobach sercowo-naczyniowych [70].

4. Biomimetyczne nanonośniki oparte na błonie makrofagów

4.1. Koncepcja nanocząstek pokrytych błoną komórkową

W terapii zawału serca bada się wiele klas nanonośników. Są to między innymi liposomy, układy polimerowe, nanocząstki nieorganiczne, hydrogele oraz platformy MOF (ang. metal-organic framework). Klasyczne struktury syntetyczne są w stanie poprawiać farmakokinetykę leku (rozpuszczalność, stabilność) i przedłużać jego krążenie. Pomimo licznych zalet tradycyjne formy często napotykają jednak istotne ograniczenia, takie jak szybkie wywoływanie odpowiedzi immunologicznej, niska biokompatybilność oraz niewystarczająca zdolność selektywnego docierania do ogniska choroby [74]. W odpowiedzi na te problemy opracowano strategię

biomimetyczną polegającą na wykorzystaniu naturalnych błon komórkowych do funkcjonalizacji syntetycznych układów. W tej koncepcji nanoplatforma składa się z rdzenia nieorganicznego, odpowiedzialnego za transport i uwalnianie substancji terapeutycznej oraz otoczki biologicznej, utworzonej z fragmentów osłony. Taka struktura typu rdzeń - powłoka pozwala zachować właściwości fizykochemiczne nanomateriału przy jednoczesnym nadaniu mu cech komórki dawcy [75].

Warstwa błonowa zachowuje naturalną strukturę lipidowo-białkową, co umożliwia przeniesienie funkcji biologicznych takich jak rozpoznawanie receptorowe, adhezja komórkowa czy unikanie odpowiedzi immunologicznej. Dzięki temu nanocząstki powleczone taką otoczką mogą wykazywać zwiększoną stabilność w krążeniu oraz lepszą biodystrybucję w organizmie. Koncepcja ta została rozszerzona o zastosowanie powłok pochodzących z różnych typów komórek, takich jak erytrocyty, płytki krwi czy składniki układu odpornościowego [76]. W ostatnim czasie szczególne zainteresowanie wzbudziły nanonośniki pokryte błoną makrofagów (ang. macrophage membrane-coated nanocarriers MM-NC). Wykorzystują one naturalną zdolność tych komórek do migracji w kierunku ognisk zapalnych. W kontekście chorób sercowo-naczyniowych właściwość ta może zostać wykorzystana do kierowania leków bezpośrednio do uszkodzonej tkanki mięśnia sercowego [77].

4.2. Mechanizmy unikania odpowiedzi immunologicznej

Jednym z głównych ograniczeń tradycyjnych nanocząstek jest ich szybka eliminacja przez komórki układu fagocytarnego. Po podaniu do organizmu takiej formuły wiele nanomateriałów ulega opsonizacji przez białka osocza, co prowadzi do ich rozpoznania i fagocytozy przez makrofagi obecne w wątrobie oraz śledzionie. Proces ten znacząco ogranicza biodostępność wielu komponentów [74]. Nanoplatfomy pokryte błoną komórkową mogą jednak w znacznym stopniu unikać tego mechanizmu. Zaletą takiego systemu jest wysoka biokompatybilność i niska immunogenność, ponieważ powłoka biologiczna zachowuje naturalne proteiny powierzchniowe. Nanonośniki powleczone taką warstwą są mniej podatne na rozpoznanie jako obce struktury przez układ odpornościowy. Osłony komórkowe zawierają liczne białka sygnalizujące „self (własne)”, które informują, że dana struktura jest elementem własnym organizmu. Dzięki temu nanocząstki biomimetyczne wykazują znacznie dłuższy czas krążenia w krwiobiegu [76]. Zdolność do unikania odpowiedzi immunologicznej stanowi jedną z najważniejszych zalet takich struktur, ponieważ umożliwia zwiększenie skuteczności dostarczania leków oraz zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych [75].

4.3. Właściwości biologiczne błony makrofagów istotne dla terapii – kierowanie nanonośników do ogniska zapalnego w zawale

W obszarze niedokrwienia dochodzi do zwiększonej ekspresji mediatorów zapalnych oraz cząsteczek adhezyjnych, które przyciągają monocyty [75]. Na powierzchni makrofagów obecne są liczne receptory błonowe, integryny oraz inne cząsteczki molekularne, które umożliwiają interakcję z leukocytami oraz elementami macierzy zewnątrzkomórkowej [74]. Wykorzystanie powłok tych komórek jako osłony nanocząstek umożliwia zachowanie ich właściwości biologicznych. Dzięki temu nanonośniki pokryte taką warstwą mogą wykazywać zdolność do selektywnego gromadzenia się w tkankach objętych procesem zapalnym [78].

Istotnym elementem błony makrofagów są także sensory umożliwiające oddziaływanie z komórkami śródbłonna naczyń krwionośnych. W warunkach zapalenia wykazują one zwiększoną ekspresję cząsteczek adhezyjnych takich jak ICAM-1 (cząsteczka adhezji międzykomórkowej-1, CD54) oraz VCAM-1 (cząsteczka adhezji komórek naczyniowych-1, CD106) [75]. Interakcja tych molekuł z receptorami znajdującymi się na powierzchni fagocytów umożliwia ich aktywne oddziaływanie z endotelium oraz migrację wzdłuż gradientów chemokin, co sprzyja kierowaniu do miejsc zapalenia [74,77]. Badania eksperymentalne wykazały, że biomimetyczne nanocząstki zawierające powłoki makrofagów mogą skutecznie akumulować się w tkance niedokrwionej. Są w stanie dostarczać również leki przeciwzapalne lub czynniki proangiogenne bezpośrednio do uszkodzonego mięśnia sercowego. W modelach zwierzęcych wykazano poprawę funkcji serca oraz zmniejszenie obszaru włóknienia po zastosowaniu takich systemów transportowych [76].

4.4. Metody izolacji błon makrofagów

Izolacja błon makrofagów jest kluczowym etapem w produkcji biomimetycznych nanonośników. Najczęściej stosowaną metodą jest liza w warunkach hipotonicznych, która prowadzi do pęknięcia komórki i uwolnienia jej składników. Następnie przeprowadza się proces wirowania różnicowego, który umożliwia oddzielenie fragmentów osłony komórkowej od innych struktur [77]. W niektórych protokołach stosuje się również cykle zamrażania i rozmrażania, które ułatwiają rozpad powłoki. Otrzymane fragmenty mogą następnie tworzyć pęcherzyki błonowe wykorzystywane do pokrywania nanocząstek. Ostatecznie izolowane elementy są formowane w nanowezikule przy użyciu technik sonikacji lub ekstruzji [74].

4.5. Techniki wytwarzania nanonośników pokrytych błoną makrofagów

Jedną z najczęściej stosowanych metod wytwarzania biomimetycznych nanonośników jest ekstruzja, polegająca na przepuszczaniu mieszaniny nanocząstek i fragmentów błony komórkowej przez membrany o określonej średnicy porów. Działanie to umożliwia spontaniczne owinięcie struktur warstwą powłoki [74]. Inną techniką jest sonikacja, w której wykorzystuje się fale ultradźwiękowe w celu ułatwienia fuzji fragmentów błony z powierzchnią nanocząstki. Technika ta jest stosunkowo szybka i gwarantuje otrzymanie platform o jednorodnym rozmiarze [77]. W ostatnich latach rozwijane są również bardziej zaawansowane procedury, takie jak elektroporacja czy mikrofluidyka, które pozwalają na precyzyjne kontrolowanie procesu powstawania poszczególnych składników oraz uzyskanie systemów o homogenicznej stabilności [74].

5. Mechanizmy terapeutyczne nanonośników opartych na makrofagach w zawałe serca

5.1. Nanonośniki w leczeniu zawału serca

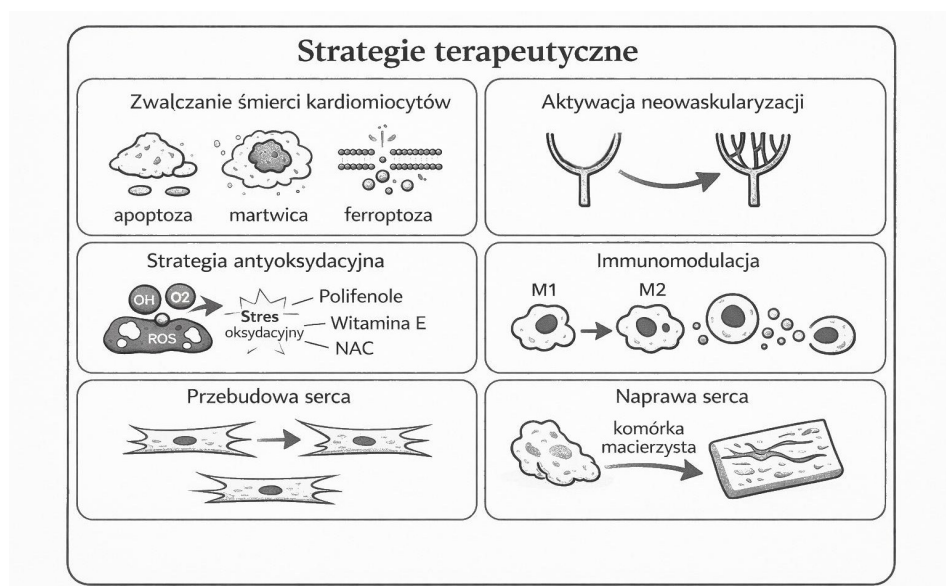
Współczesne strategie terapeutyczne zawału mięśnia sercowego koncentrują się na kilku głównych mechanizmach. Należy do nich przede wszystkim ochrona kardiomiocytów przed śmiercią komórkową, modulacja odpowiedzi zapalnej, redukcja stresu oksydacyjnego, stymulacja angiogenezy oraz hamowanie niekorzystnego remodelingu serca [Rycina 4], [76].

Po incydencie sercowym fagocyty intensywnie infiltrują obszar martwicy oraz strefę graniczną zawału, gdzie uczestniczą w procesach naprawczych. Proces ten regulowany jest przez chemokiny i mediatory zapalne obecne w mikrośrodkowisku uszkodzonej tkanki. Wykorzystanie powłok komórek w konstrukcji nanonośników umożliwia przeniesienie tych właściwości biologicznych na syntetyczne systemy transportowe [71,74]. W modelach zwierzęcych zastosowanie struktur powleczo-nych osłoną biologiczną umożliwiło selektywne dostarczenie resweratrolu (fitoskładnika o właściwościach antyoksydacyjnych) do tkanki serca, co prowadziło do zmniejszenia obszaru nekrozy oraz poprawy funkcji skurczowej [77,74].

Struktury biomimetyczne mogą wpływać na mechanizm polaryzacji fagocytów poprzez przekazywanie cząsteczek modulujących odpowiedź układu odpornościowego. Wykazano, że niektóre systemy są w stanie promować przejście fenotypu M1 do M2, co sprzyja wygaszeniu reakcji zapalnej i aktywacji procesów naprawczych

w mięśniu sercowym. W modelach przedklinicznych obserwowano ograniczenie uszkodzenia mięśnia sercowego oraz poprawę parametrów funkcjonalnych serca [78].

W ostatnich latach badane są różne molekuly mogące indukować angiogenezę, w tym inhibitory kinaz białkowych oraz czynniki wzrostowe. Przykładem takiego związku jest mirdametynib, inhibitor szlaku MEK (kinazy białkowej aktywowanej mitogenami), który w modelach eksperymentalnych wykazywał zdolność do stymulacji proliferacji komórek śródbłonna oraz promowania rewaskularyzacji niedokrwionego obszaru [76]. W badaniach przedklinicznych wykazano, że platformy zbudowane z liposomów oraz błon makrofagów mogą skutecznie dostarczać te substancje do tkanki serca [46]. W modelach zwierzęcych prowadziło to do poprawy frakcji wyrzutowej serca oraz zmniejszenia obszaru włóknienia pozawałowego [78].



Rycina 4. Schematyczna ilustracja strategii terapeutycznych nanomateriałów w zawale mięśnia sercowego. Opracowanie własne na podstawie - [76]

5.2. Celowane dostarczanie leków do niedokrwionego mięśnia sercowego

Celowane dostarczanie leków jest uznawane za jedną z najbardziej obiecujących ścieżek rozwoju nanomedycyny, zwłaszcza w ostrym zawale serca i w prewencji powikłań pozawałowych. Wskazano, że mimo istotnej roli rewaskularyzacji, część pacjentów nie może skorzystać z procedur inwazyjnych lub narażona jest na liczne

komplikacje, a klasyczna farmakoterapia bywa ograniczona przez brak selektywności dystrybucji i krótki czas półtrwania części leków. W tym kontekście nanonośniki opisywane są jako narzędzia umożliwiające transport środków z większą precyzją przestrzenną i czasową przy ograniczeniu ekspozycji ogólnoustrojowej [34].

Wymienia się kilka głównych sposobów, dzięki którym nanocząstki mogą poprawiać farmakoterapię. Jest to enkapsulacja, ochrona ładunku, kontrolowane uwalnianie, ukierunkowanie na tkanki i komórki oraz redukcja efektów „off-target”, czyli oddziaływania na niezamierzone elementy. Nanomateriały poprawiają biodostępność oraz umożliwiają targetowanie, co potencjalnie zmniejsza działania niepożądane [51].

W odniesieniu do reperfuzji po zawale można stwierdzić, że celowanie pasywne oparte wyłącznie na zwiększonej przepuszczalności tkanek niedokrwionych może nie spełniać wymogów klinicznych, co uzasadnia rozwój prowadzenia magnetycznego lub aktywnego - wykorzystującego ligandy i przeciwciała na potrzeby zwiększenia depozycji w ognisku uszkodzenia [43,54]. Liposomy i inne lipidowe systemy nośnikowe umożliwiają takie kierowanie. Mechanizm selektywnego wiązania do receptorów nadekspresjonowanych w tkankach objętych procesem chorobowym poprawia skuteczność i ogranicza toksyczność [35]. Ważnym aspektem są również nanoplatformy wykorzystywane w terapii miażdżycy, gdzie celem bywa redukcja zapalenia i progresji blaszki. Przykładem takiego zabiegu jest liposomalna formuła alendronianu (bisfosfonianu), która w modelach zwierzęcych zmniejszała neointimę i tłumiła krążące monocyty. Wczesne badania kliniczne sugerowały bezpieczeństwo infuzji struktur podczas przeszłokórnej interwencji wieńcowej [52].

Enkapsulacja jest szczególnie korzystna dla elementów o niskiej stabilności lub rozpuszczalności, a także dla ładunków biologicznych (np. RNA), które wymagają ochrony przed degradacją [26]. Nanocząstki polimerowe są w związku z tym szczególnie przydatne w strategiach przedłużonego uwalniania, zapewniają one dłuższe utrzymywanie stężenia terapeutycznego, redukują częstość podań i wspierają adherencję [38]. W kontekście terapii miażdżycy i stabilizacji blaszki przywołano przykłady wykorzystania PLGA, w tym kierowanie do zmian aterosklerotycznych poprzez mechanizmy fagocytarne, a także podejścia modulujące naciek monocytarnomakrofagowy i polaryzację tych komórek (np. nośniki z pioglitazonem wpływające na ich fenotyp) [53].

Platformy te odgrywają również szczególną rolę w dostarczaniu kwasów nukleinowych. Zwiększają one wychwyt komórkowy i ułatwiają ucieczkę endosomalną poprzez odpowiednie modyfikacje (np. peptydy penetrujące komórki lub polimery pH-wrażliwe). Chronią one zawartość przed rozpadem, poprawiają transdukcję i ograniczają ryzyko typowe dla wektorów np. wirusowych (immunogenność, reakcje

zapalne), przy jednoczesnym zwiększaniu swoistości tkankowej dzięki ligandom powierzchniowym [41]. Drobnoustrojowe strategie terapii genowej wykazywały skuteczność w modelach mysich, ale obawy o bezpieczeństwo ograniczały translację, co zwiększa znaczenie nanonośników jako alternatywy niewirusowej [55].

Struktury w skali nano pełnią także ważną funkcję w kardiologii regeneracyjnej. Nanotechnologia umożliwia tworzenie trójwymiarowych rusztowań włóknistych, wspierających wymianę substancji, adhezję i proliferację. Włączanie cząstek (np. złota) może poprawiać funkcjonalność szkieletów, a także wzmacniać ekspresję białek ważnych dla komunikacji tkankowej [56]. Nanoplatfony mogą regulować także zachowanie przeszczepianych komórek. Szczególną ich klasą są egzosomy (30-150 nm), przenoszące lipidy i kwasy nukleinowe [57].

Nanonośniki pokryte błoną makrofagów mogą pełnić rolę transporterów dla różnych bioaktywnych ładunków odtwórczych, małych cząsteczek stymulujących neowaskularyzację, determinantów wzrostowych, regulatorowych RNA, komórek macierzystych lub związków wpływających na zachowanie zrębu i śródbłónka. Ich przewagą jest możliwość selektywnego dostarczania tych elementów do miejsca, gdzie czynnie toczy się proces zapalny [71,76]. Leczenie nie ogranicza się wyłącznie do tłumienia tego stanu, lecz służy przywróceniu ukrwienia. Efektem jest więc redukcja włóknienia. Układy te mogą być realnym narzędziem naprawczym, a nie jedynie wektorem przeciwzapalnym [76]. W takim ujęciu nanonośnik aktywnie kształtuje mikrośrodowisko gojenia [71]. Z klinicznego punktu widzenia oznacza to możliwość tworzenia politerapii wieloskładnikowych, które jednocześnie ograniczają nadmierne zapalenie, modulują aktywność makrofagów, poprawiają angiogenezę i wspierają przebudowę tkanki w kierunku bardziej funkcjonalnej odbudowy [71,75,78].

6. Zastosowania przedkliniczne i potencjał kliniczny nanonośników biomimetycznych

6.1. Wyniki badań in vitro

Badania in vitro stanowią podstawowy etap oceny funkcjonalności biomimetycznych nanonośników opartych na błonie makrofagów. Na tym poziomie analizuje się przede wszystkim selektywność wychwytu, cytotoksyczność, wpływ na komórki układu immunologicznego i kardiomiocyty oraz zdolność do modulowania stresu oksydacyjnego i odpowiedzi zapalnej [74].

Jednym z kluczowych parametrów klasyfikowanych eksperymentalnie jest zdolność nanocząstek do preferencyjnej internalizacji przez komórki docelowe. W badaniach z wykorzystaniem platform opartych na elementach MOF funkcjonalizowanych mannaniem wykazano, że struktury te są w pierwszej kolejności wychwytywane przez makrofagi RAW264.7, podczas gdy ich identyfikacja przez kardiomiocyty H9C2 jest znacznie ograniczona [75]. Analizy mikroskopii konfokalnej i cytometrii przepływowej wskazały, że poziom sygnału wewnątrzkomórkowego w fagocytach był wielokrotnie wyższy, a rozpoznanie wzrastało zależnie od czasu inkubacji, co potwierdza ich wysoką selektywność biologiczną. Jednocześnie struktury mięśnia sercowego przejawiały tylko niewielką tendencję do wychwytu nanonośników, co potwierdza pożądaną wybiórczość komórkową [78].

W analogiczny sposób oceniano biomimetyczne nanocząstki zawierające resweratrol (ang. macrophage membrane/resveratrol-loaded nanoparticles MM/RESNPs). W modelu komórkowym zarówno wolny związek, jak i jego nanoformy hamowały proliferację makrofagów, co może sprzyjać ograniczeniu nadmiernej odpowiedzi zapalnej w tkance serca. Układ zachowywał jednocześnie niski poziom toksyczności wobec kardiomiocytów (H9C2) [75]. Nawet przy wyższych stężeniach nie obserwowano istotnego spadku ich przeżywalności. Wyniki badań *in vitro* wskazują zatem, że nanonośniki oparte na błonach fagocytów wykazują korzystny profil biologiczny, łącząc wysoką selektywność komórkową z minimalną szkodliwością wobec zdrowych struktur mięśnia sercowego [77].

Ważnym elementem eksperymentów laboratoryjnych jest także analiza wpływu nanonplatform na stres oksydacyjny. We wzorcu komórkowym makrofagów RAW264.7 nanocząstki transportujące kwercetynę (przeciwutleniacz) skutecznie redukują poziom reaktywnych form tlenu (ROS) generowanych w warunkach zapalenia indukowanego lipopolisacharydem [71]. Zastosowanie tych nośników prowadziło do znacznego zmniejszenia odsetka struktur wykazujących wysoki poziom wolnych rodników, co wskazuje na ich potencjalne działanie przeciwzapalne i cytoprotekcyjne. Efekt ten był wyraźniejszy niż w przypadku wolnej kwercetyny, co wiązano z bardziej skutecznym dostarczeniem substancji czynnej do komórek układu odpornościowego. Taki zestaw danych tworzy solidną podstawę do przejścia na etap badań zwierzęcych [78].

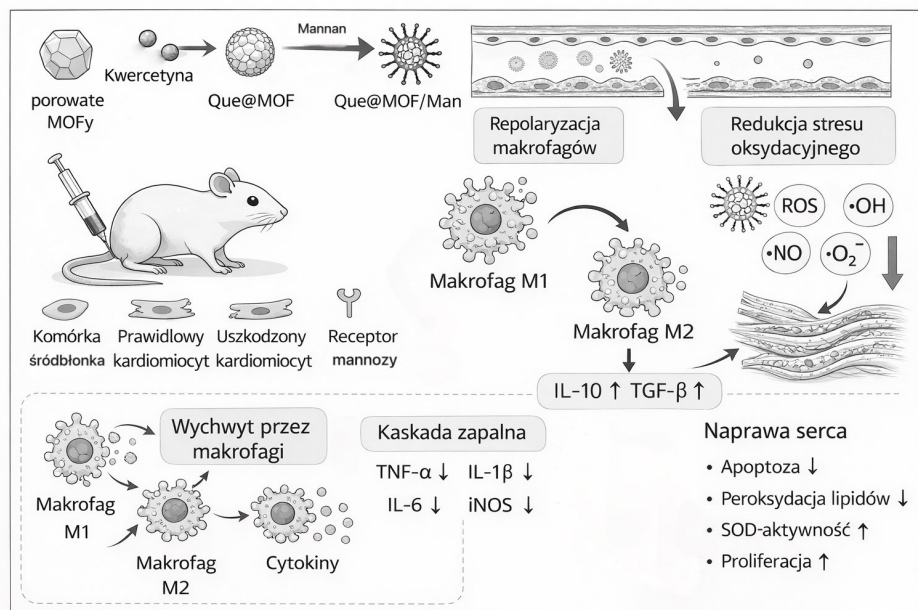
6.2. Modele zwierzęce w nanoterapii zawału serca

Ocena skuteczności przedklinicznej biomimetycznych nanonośników wymaga zastosowania modeli *in vivo*, które w możliwie wierny sposób odtwarzają

patofizjologię zawału mięśnia sercowego. W badaniach najczęściej wykorzystuje się myszy lub szczury, u których zaburzenie indukuje się chirurgicznym podwiązaniem lewej tętnicy wieńcowej. Schemat ten umożliwia analizę zarówno wczesnej odpowiedzi zapalnej, jak i późniejszych procesów przebudowy pozawałowej [71,76].

W testach z zastosowaniem MM/RESNPs nanocząstki podawano dożylnie po indukcji zawału, a następnie oceniano ich dystrybucję za pomocą obrazowania fluorescencyjnego. Wykazano, że po 6 godzinach sygnał w obrębie uszkodzonego mięśnia sercowego był około 1,5-krotnie silniejszy dla struktur załadowanych barwnikiem DiD (ang. 1,1'-dioctadecyl-3,3,3',3'-tetramethylindodicarbocyanine) i pokrytych błoną makrofagów (ang. macrophage membrane/DiD-loaded nanoparticles MM/DiDNPs) niż dla nanonośników z kolorantem bez powłoki biomimetycznej (ang. DiD-loaded nanoparticles DiDNPs), co wskazuje na skuteczniejsze kierowanie systemu do ogniska martwicy [77].

W celu zwiększenia skuteczności leczenia MI opracowano nanoplatformy ukierunkowane na ogniska zapalne, określane jako Que@MOF/Man. Zostały one zaprojektowane tak, aby selektywnie dostarczać kwercetynę (Que) do dysfunkcyjnej tkanki oraz oddziaływać z makrofagami obecnymi w obszarze inflamacyjnym. W ramach weryfikacji tej koncepcji skonstruowano metaloorganiczną nanostrukturę (MOF), funkcjonalizowaną mannanem (Man), która pełni rolę nośnika umożliwiającego enkapsulację związku i jego ukierunkowane dostarczanie [75]. W układzie tym zastosowano formy oparte na zeolitowym szkielecie imidazolanowym 8 (ZIF-8), cechuje się on dużą przestrzenią wewnętrzną, która pozwala na efektywną immobilizację cząsteczek leku oraz kontrolowane uwalnianie. Zakłada się również, że modyfikacja powierzchni cząsteczek ZIF-8 poprzez przyłączenie ujemnie naładowanego mannana w wyniku oddziaływań elektrostatycznych zwiększa stabilność oraz bezpieczeństwo tych struktur w warunkach *in vivo*. Związek ten jest polisacharydem pochodzącym z drożdży, zawierającym reszty D-mannozy rozpoznawane przez receptory mannozowe. Są one silnie ekspresjonowane na komórkach prezentujących antygeny, szczególnie na makrofagach obecnych w miejscach zapalenia [76]. Dzięki temu możliwe jest specyficzne kierowanie nanonośników Que@MOF/Man do ognisk zawału oraz ich selektywna internalizacja przez fagocyty. Po podaniu dożylnym mogą się one preferencyjnie gromadzić w uszkodzonym mięśniu sercowym, co wynika ze zwiększonej przepuszczalności naczyń oraz efektu retencji, charakterystycznego dla tkanek objętych stanem inflamacji. Kwercetyna uwalniana z nanostruktur redukuje stres oksydacyjny oraz sprzyja przeprogramowaniu fagocytów w kierunku fenotypu przeciwapalnego. W rezultacie obserwuje się działanie kardioprotekcyjne, które wspiera procesy naprawcze w tkance mięśnia sercowego po zawale [Rycina 5], [78].

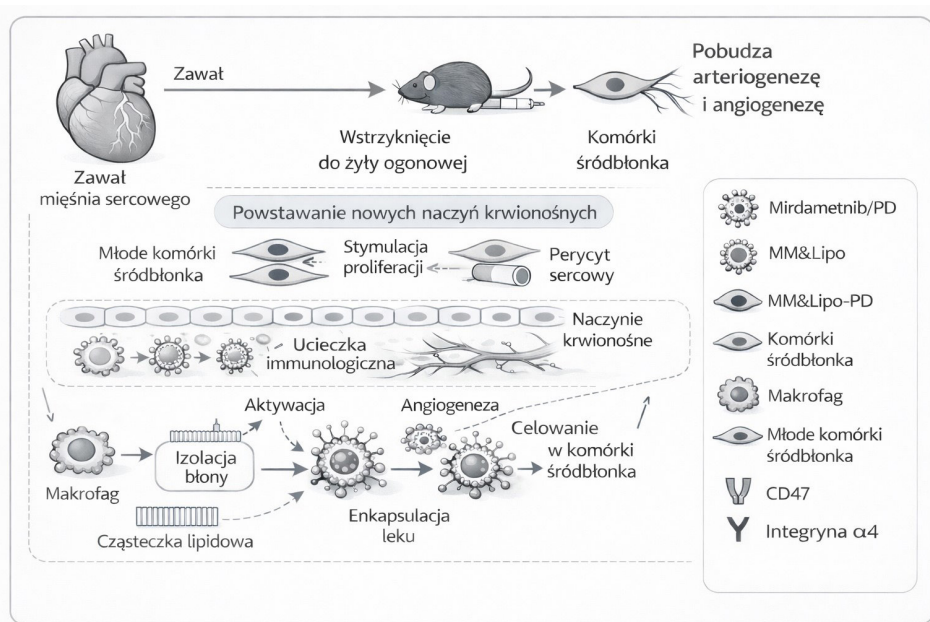


Rycina 5. Schemat przedstawiający działanie nanocząsteczek Que@MOF/Man ukierunkowanych na ogniska zapalne, wykorzystywanych w terapii przeciwutleniającej oraz przeciwzapalnej w leczeniu uszkodzeń powstałych w wyniku zawału mięśnia sercowego. Opracowanie własne na podstawie - [78]

Modele zwierzęce umożliwiają również ocenę efektu terapeutycznego. We wzorcach mysich wykorzystywano struktury biomimetyczne transportujące resweratrol zamknięty w nanonośnikach PLGA. Zwierzęta leczone MM/RESNPs przez 4 tygodnie wykazywały wyraźną poprawę funkcji lewej komory serca w echokardiografii. W badaniach oceniano między innymi frakcję wyrzutową (ang. ejection fraction EF), frakcję skracania (ang. fractional shortening FS), objętość końcowoskurczową i średnicę lewej komory. W porównaniu z grupami kontrolnymi nanocząstki pokryte błoną makrofagów dawały najlepszy efekt czynnościowy [77].

Podobnie, w testach z hybrydowymi systemami, w których liposomy oraz błony komórkowe makrofagów (ang. macrophage membrane and liposome co-assembled nanoparticles MM&Lipo) wspólnie tworzą strukturę otaczającą lek - mirdametininib (inhibitor kinaz MEK1/MEK2), wykazano poprawę funkcji serca po zawale. Jako źródło materiału powłok wykorzystano linię fagocytów RAW264.7, wybrano je ze względu na ich naturalną zdolność do lokalizowania się w miejscach stanu zapalnego. Na bazie tych właściwości opracowano złożone, biomimetyczne nanopęcherzyki [75]. Proces syntezy rozpoczęto od izolacji błon komórkowych makrofagów. W tym celu zastosowano technikę lizy hipotonicznej, która umożliwia oddzielenie

otoczki od pozostałych składników. Po uzyskaniu oczyszczonych powłok połączono je następnie z wcześniej przygotowanymi liposomami [46,47]. Uzyskaną mieszaninę poddano sonikacji, czyli działaniu fal ultradźwiękowych oraz procesowi ekstruzji, aby ułatwić i przyspieszyć fuzję struktur lipidowych. Model ten potwierdził, że taka integracja może stanowić skuteczny układ nośnikowy dla terapii ukierunkowanej na rewaskularyzację niedokrwionej tkanki [76], [Rycina 6].



Rycina 6. Schemat mechanizmu działania MM&Lipo - innowacyjnego, biomimetycznego systemu transportu nanocząstek zawierających mirdametynib, ukierunkowanego na perycyty naczyń w terapii zawału mięśnia sercowego. Opracowanie własne na podstawie - [74]

W badaniach przedklinicznych nad nanomedycyną w terapii zawału serca stosuje się różne drogi podania nośników leczniczych. Do najczęściej wykorzystywanych metod należą iniekcje dożylnie, dystrybucje dokoronarne, a także bezpośrednie wstrzyknięcie do mięśnia sercowego [71]. Pierwsza z nich jest techniką najbardziej bezpieczną, jednak charakteryzuje się stosunkowo niską efektywnością transportu nanocząstek do tkanki. Z kolei druga droga umożliwia bardziej bezpośrednie dostarczenie systemów do obszaru niedokrwienia. Najwyższą lokalną koncentrację nanoplateform można uzyskać poprzez iniekcję wprost do mięśnia sercowego, jednak procedura ta jest bardziej inwazyjna i stosowana głównie w modelach eksperymentalnych. W praktyce testy na układach zwierzęcych mają szczególną wartość, ponieważ umożliwiają jednoczesną ocenę biodystrybucji, skuteczności terapeutycznej

i bezpieczeństwa biologicznego w jednym schemacie doświadczalnym. Z tego względu stanowią kluczowy etap przed przejściem do badań translacyjnych [75].

6.3. Skuteczność terapeutyczna i bezpieczeństwo biologiczne

Ocena skuteczności terapeutycznej biomimetycznych nanonośników w modelach przedklinicznych obejmuje nie tylko weryfikację poprawy funkcji serca, lecz także analizę zmian histopatologicznych oraz markerów zapalenia. Szczególnie interesujące są wyniki dotyczące wpływu tych systemów na inflammasom NLRP3 (ang. NLR family pyrin domain containing 3). Jest to wielobiałkowy kompleks obecny w cytoplazmie komórek układu immunologicznego, stanowiący istotny element odporności wrodzonej [75]. Po aktywacji przez patogeny lub sygnały uszkodzenia komórki inicjuje on odpowiedź zapalną poprzez uwalnianie cytokin oraz indukcję piroptozy. W tkankach serca leczonych nanocząstkami MM/RESNPs obserwowano obniżony poziom protein związanych z aktywacją śmierci komórkowej, takich jak wcześniej wspomniany NLRP3, pro-kaspaza-1 oraz p20. Wyniki te sugerują, że nanostruktury pokryte błoną makrofagów mogą fundamentalnie ograniczać aktywację kompleksu, który odgrywa ważną rolę w patogenezie zapalenia pozawałowego. Oznacza to, że układy te mogą modulować jeden z kluczowych mechanizmów wtórnego uszkodzenia [77].

Niezwykle istotna jest także toksykokinetyka tych systemów. Obejmuje ona analizę ich dystrybucji, metabolizmu oraz eliminacji z organizmu po podaniu terapeutycznym [74]. Znaczące jest również dokładne określenie długoterminowych losów elementów terapeutycznych w organizmie. Niektóre nanomateriały mogą akumulować się w narządach, co w dłuższej perspektywie może prowadzić do działań niepożądanych. Z tego względu coraz większą uwagę zwraca się na stosowanie struktur biodegradowalnych, które mogą być metabolizowane i wydalone z organizmu bez powodowania trwałych zmian w tkankach [48,78]. Ważnym elementem badań toksykokinetycznych jest także analiza interakcji nanocząstek z komórkami układu odpornościowego. Makrofagi, neutrofile oraz komórki dendrytyczne mogą w różny sposób reagować na obecność tych składników, co może wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo terapii [74].

W szerszej perspektywie przeglądy dotyczące sercowo-naczyniowych platform nanomedycznych podkreślają, że dotychczasowe wyniki przedkliniczne są obiecujące, ale pełna ocena bezpieczeństwa wymaga badań długoterminowych, obejmujących powtarzalność produkcji, stabilność błon, immunogenność i metabolizm układu po wielokrotnym podaniu [71,75].

7. Wyzwania translacyjne i kierunki przyszłych badań

7.1. Ograniczenia translacyjne nanomedycyny

Pomimo intensywnego rozwoju technologii, literatura przeglądowa konsekwentnie wskazuje bariery translacyjne nanomedycyny kardiologicznej. Do najważniejszych z nich należą bezpieczeństwo i biokompatybilność, regulacje i standardy oceny, skalowalność wytwarzania i kontrola jakości, a także heterogenność pacjentów i fenotypów chorób [58]. Interakcje nanomateriałów z układami biologicznymi są złożone i nie zawsze przewidywalne, co rodzi obawy o toksyczność, immunogenność i długofalowe skutki dla organizmu. Jako potencjalne mechanizmy działań niepożądanych wskazano m.in. indukcję stanu zapalnego lub stresu oksydacyjnego. Zwraca się uwagę na to, że komplikacje zależą od wielu parametrów - rozmiaru, kształtu, chemii powierzchni i drogi podania, a minimalizacja ryzyka wymaga szerokich testów *in vitro* i *in vivo* [59].

W konsekwencji, chociaż nanotechnologia jest opisywana jako fundament nowoczesnej kardiologii, dominujący wniosek przeglądów jest ostrożny. Wdrożenie kliniczne wymaga równoległego postępu w toksykologii, standaryzacji oraz jakości wytwarzania. Konieczne staje się planowanie badań klinicznych zdolnych wykazać przewagę nad standardem opieki. Niezwykle istotna wydaje się być, potrzeba ścisłej współpracy badaczy, klinicystów i przemysłu. Pomimo licznych ograniczeń nanomedycyna pozostaje jedną z najbardziej dynamicznie rozwijających się dziedzin współczesnej medycyny, a rozwój biomimetycznych systemów dostarczania leków może w przyszłości znacząco zwiększyć skuteczność terapii chorób sercowo-naczyniowych [78].

7.2. Skalowalność produkcji i standaryzacja

Jednym z najważniejszych wyzwań związanych z translacją kliniczną biomimetycznych nanonośników opartych na błonie makrofagów jest zapewnienie możliwości ich powtarzalnej produkcji na skalę przemysłową. W warunkach laboratoryjnych struktury tego typu są zazwyczaj wytwarzane przy użyciu metod takich jak sonikacja czy ekstruzja przez membrany o określonej porowatości [74]. Procedury te umożliwiają uzyskanie nanocząstek o dobrze kontrolowanej wielkości i właściwościach powierzchniowych, jednak w przypadku wyrobów masowych mogą pojawić się trudności związane z utrzymaniem stabilności i jednorodności produktu końcowego [75]. Dodatkowym problemem jest zapewnienie wysokiej jakości materiału organicznego,

wykorzystywanego do fabrykacji błon komórkowych. Niewielkie różnice w składzie proteomicznym powłok fagocytów mogą prowadzić do zmienności właściwości biologicznych, co utrudnia standaryzację postępowania produkcyjnego [78].

W kontekście przyszłego zastosowania klinicznego szczególne znaczenie ma opracowanie technologii umożliwiających wyrób nanonośników w warunkach zgodnych z zasadami GMP (ang. good manufacturing practice), czyli dobrej praktyki wytwarzania stosowanej w przemyśle farmaceutycznym [76]. Oznacza to konieczność skonstruowania standardowych procedur nadzoru jakości obejmujących między innymi analizę wielkości nanocząstek, ich stabilności koloidalnej, składu białkowego oraz efektywności enkapsulacji substancji terapeutycznych [75]. Koszty i złożoność procesu mogą ograniczać upowszechnienie terapii [61]. Istotnym kierunkiem badań jest także rozwój zautomatyzowanych systemów mikroprzepływowych, które pozwalają na bardziej precyzyjną weryfikację procesu wytwarzania. Technologia ta umożliwia jednoczesne mieszanie składników rdzenia nanoplatformy oraz fragmentów osłon komórkowych w kontrolowanych warunkach. Może to znacząco zwiększyć powtarzalność produkcji [74].

7.3. Regulacje prawne

Rozwój nanomedycyny w kardiologii wiąże się z koniecznością spełnienia szeregu wymagań regulacyjnych dotyczących bezpieczeństwa oraz jakości produktów leczniczych. Nanonośniki biomimetyczne stanowią szczególnie złożoną kategorię wyrobów terapeutycznych, ponieważ łączą elementy materiałów syntetycznych oraz komponentów biologicznych pochodzących z komórek. W konsekwencji ich klasyfikacja może być trudna i zależy od charakterystyki konkretnego systemu [75]. Agencje, takie jak EMA (ang. european medicines agency) czy FDA (ang. food and drug administration), wymagają szczegółowej specyfikacji nanomateriałów. Obejmuje ona m.in. analizę struktury nanocząstek, ich stabilności, biodystrybucji, metabolizmu oraz potencjalnych efektów toksycznych. W przypadku systemów biomimetycznych dodatkowym wyzwaniem jest ocena zagrożenia wynikającego ze składników naturalnych, w tym ryzyka immunogenności [75,78]. Kolejnym ważnym aspektem jest kontrola stabilności organicznej. Błony komórkowe mogą ulegać degradacji lub zmianom strukturalnym podczas przechowywania, co może wpływać na ich właściwości. Z tego względu konieczne jest opracowanie metod wyrównawczych oraz określenie optymalnych warunków magazynowania tych produktów [76]. Ramy kontrolne dla nanotechnologii są nadal rozwijane i brakuje w nich pełni ustandaryzowanych kryteriów oceny [60]. Dotychczasowe regulacje dotyczące klasycznych leków biologicznych i materiałów

nanotechnologicznych nie zawsze w pełni odpowiadają złożonej naturze tych systemów, co może utrudniać interpretację wyników. W przyszłości dalszy rozwój nanomedycyny może wymagać opracowania nowych wytycznych [75].

7.4. Perspektywy personalizacji terapii opartych na makrofagach

Wraz z rozwojem medycyny spersonalizowanej coraz większe znaczenie zyskuje możliwość dostosowania terapii do indywidualnych cech pacjenta. Postęp w tej dziedzinie otwiera nowe możliwości w zakresie projektowania układów leczniczych opartych na nanonośnikach biomimetycznych. W przyszłości być może będziemy w stanie wykorzystywać błony makrofagów, pochodzące bezpośrednio od pacjenta, co pozwoliłoby na stworzenie indywidualnie dopasowanych schematów terapeutycznych. Takie podejście mogłoby ograniczyć ryzyko reakcji immunologicznych oraz zwiększyć skuteczność celowania w ognisko zapalne [74]. W praktyce oznaczałoby to jednak konieczność opracowania szybkich i wydajnych metod izolacji komórek oraz ich przetwarzania w warunkach klinicznych. Indywidualizacja terapii może również obejmować dobór odpowiednich cząsteczek leczniczych transportowanych przez nanonośniki. W zależności od charakterystyki procesu inflamacyjnego oraz stopnia uszkodzenia mięśnia sercowego możliwe byłoby zastosowanie różnych strategii, takich jak modulacja odpowiedzi zapalnej, stymulacja angiogenezy lub wspomaganie regeneracji tkanki serca [78].

8. Podsumowanie

Pomimo utrzymujących się ograniczeń w leczeniu następstw zawału mięśnia sercowego, dynamiczny rozwój nanotechnologii otwiera nowe i obiecujące możliwości terapeutyczne. Tradycyjne metody, choć skuteczne, wciąż nie pozwalają na pełne odtworzenie struktury i funkcji uszkodzonego serca, co zwraca uwagę na bardziej zaawansowane, ukierunkowane rozwiązania [7]. Szczególnie istotne znaczenie zyskują podejścia wykorzystujące nanotechnologię w połączeniu z naturalnymi mechanizmami biologicznymi (np. makrofagów), które odgrywają kluczową rolę w regulacji procesów zapalnych i naprawczych. W tym kontekście biomimetyczne nanonośniki, zwłaszcza te oparte na błonach fagocytów, jawią się jako wyjątkowo innowacyjne narzędzie. Umożliwiają one precyzyjne dostarczanie substancji leczniczych bezpośrednio do miejsca uszkodzenia, zwiększając skuteczność terapii przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych [51]. Pozwalają one również na efektywne unikanie eliminacji przez układ immunologiczny. Nanocząstki sprzyjają zwiększeniu

biodostępności substancji leczniczych. Dają możliwość kontroli kinetyki ich uwalniania oraz ukierunkowania terapii na określone struktury komórkowe i tkankowe. Co więcej, ich potencjał wykracza poza sam transport leków - mogą one aktywnie modulować środowisko zapalne i wspierać procesy regeneracyjne [78].

Choć wdrożenie tych technologii do praktyki klinicznej wiąże się z licznymi wyzwaniami, takimi jak zapewnienie bezpieczeństwa biologicznego, odpowiedniej biokompatybilności materiałów, standaryzacja procesów regulacyjnych czy możliwość skalowania produkcji, ich potencjał terapeutyczny pozostaje wysoki. Jednocześnie złożoność interakcji nanomateriałów z układami biologicznymi sprawia, że konieczne jest prowadzenie szeroko zakrojonych badań przedklinicznych i klinicznych, które pozwolą na dokładną ocenę ich długoterminowego wpływu na ustrój [75]. W szerszej perspektywie rozwiązanie to nie tylko ogranicza skutki zawału, ale również przyczynia się do rzeczywistej odbudowy uszkodzonej tkanki serca. Pomimo licznych wyzwań translacyjnych struktury oparte na błonach makrofagów stanowią więc jedną z najbardziej obiecujących strategii nanomedycznych w leczeniu zawału mięśnia sercowego [59].

Referencje

- [1] Bertelli EVM, Guimarães NS, Cavalcante JF, et al. Myocardial infarction and traditional cardiovascular risk factors in older patients in primary care. *Rev Bras Enferm.* 2024;78(5): e20240535.
- [2] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the Global Burden of Disease Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021.
- [3] World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs): key facts. Geneva: WHO; 2023.
- [4] Nurmohamed NS, Mosterd A, Hoes AW, et al. First myocardial infarction: risk factors, symptoms, and medical therapy. *Eur Heart J.* 2022;43(22):2100-2110.
- [5] Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-3826.
- [6] Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. heart disease and stroke statistics—2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2023;147(8): e93-e621.
- [7] Wojtaszczyk A. Trendy leczenia oraz rokowanie pacjentów z zawałem mięśnia sercowego dissertation. Katowice: Śląski Uniwersytet Medyczny; 2021.
- [8] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-269.

- [9] Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-874.
- [10] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126.
- [11] Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol*. 2011;12(3):204-212.
- [12] Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116(22):2634-2653.
- [13] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-2035.
- [14] Januzzi JL, Sandoval Y. The many faces of type 2 myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):156-169.
- [15] Jennings RB, Reimer KA. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med*. 1991; 42:225-246.
- [16] Reimer KA, Jennings RB. The “wavefront phenomenon” of myocardial ischemic cell death. *Circulation*. 1979;60(4):746-754.
- [17] Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(5):255-265.
- [18] Nahrendorf M, Swirski FK. Monocyte and macrophage heterogeneity in the heart. *Circ Res*. 2013;112(12):1624-1633.
- [19] Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science*. 2013;339(6116):161-166.
- [20] Epelman S, Lavine KJ, Randolph GJ. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity*. 2014;41(1):21-35.
- [21] Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation*. 1990;81(4):1161-1172.
- [22] Sutton MGSJ, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101(25):2981-2988.
- [23] Braunwald E. *Braunwald’s Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
- [24] Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445-1453.
- [25] Elendu C, Amaechi DC, Elendu TC, Amaechi EC, Elendu ID, Omeludike JC, et al. Essential information about nanotechnology in cardiology. *Ann Med Surg*. 2025; 87:748-779.
- [26] Pan Q, Xu J, Wen CJ, Xiong YY, Gong ZT, Yang YJ. Nanoparticles: promising tools for the treatment and prevention of myocardial infarction. *Int J Nanomedicine*. 2021; 16:6719-6747.

- [27] Pretorius D, Serpooshan V, Zhang J. Nanomedicine in the cardiovascular system. *Front Pharmacol*. 2021; 12:640182.
- [28] Hesari M, Mohammadi P, Khademi F, et al. Current advances in nanophytomedicine therapies for cardiovascular diseases. *Int J Nanomedicine*. 2021; 16:3293-3315.
- [29] Oyelaja O, Najneen T, Alamy H, et al. Applications of nanotechnology in the field of cardiology. *Cureus*. 2024;16(4): e58059.
- [30] Kelkar SS, Reineke TM. Theranostics: combining imaging and therapy. *Bioconjug Chem*. 2011;22(10):1879-1903.
- [31] Senders ML, Meerwaldt AE, van Leent MMT, et al. Probing myeloid cell dynamics in ischaemic heart disease by nanotracer imaging. *Nat Nanotechnol*. 2020; 15:398-405.
- [32] Beldman TJ, Senders ML, Alaarg A, et al. Hyaluronan nanoparticles selectively target plaque-associated macrophages and improve plaque stability in atherosclerosis. *ACS Nano*. 2017; 11:5785-5799.
- [33] Yilmaz A, Dengler MA, van der Kuip H, et al. Imaging myocardial infarction using ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Eur Heart J*. 2013; 34:462-475.
- [34] Torchilin VP. Multifunctional nanocarriers. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012; 64:302-315.
- [35] Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5:161-171.
- [36] Peer D, Karp JM, Hong S, et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol*. 2007; 2:751-760.
- [37] Davis ME, Chen Z, Shin DM. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; 7:771-782.
- [38] Alexis F, Pridgen E, Molnar LK, Farokhzad OC. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Mol Pharm*. 2008; 5:505-515.
- [39] Blanco E, Shen H, Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers. *Nat Biotechnol*. 2015; 33:941-951.
- [40] Wilhelm S, Tavares AJ, Dai Q, et al. Analysis of nanoparticle delivery to tumours. *Nat Rev Mater*. 2016; 1:16014.
- [41] Langer R. Drug delivery and targeting. *Nature*. 1998; 392:5-10.
- [42] Zhang L, Gu FX, Chan JM, et al. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 83:761-769.
- [43] Farokhzad OC, Langer R. Impact of nanotechnology on drug delivery. *ACS Nano*. 2009; 3:16-20.
- [44] Shi J, Kantoff PW, Wooster R, Farokhzad OC. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2017; 17:20-37.
- [45] Mulder WJM, Jaffer FA, Fayad ZA, Nahrendorf M. Imaging and nanomedicine in inflammatory atherosclerosis. *Sci Transl Med*. 2014; 6:239sr1.

- [46] Torchilin VP. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nat Rev Drug Discov.* 2005; 4:145-160.
- [47] Allen TM, Cullis PR. Liposomal drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013; 65:36-48.
- [48] Makadia HK, Siegel SJ. Poly (lactic-co-glycolic acid) as biodegradable controlled drug delivery carrier. *Polymers.* 2011; 3:1377-1397.
- [49] Kamaly N, Xiao Z, Valencia PM, et al. Targeted polymeric therapeutic nanoparticles. *Chem Soc Rev.* 2012; 41:2971-3010.
- [50] Reddy LH, Arias JL, Nicolas J, Couvreur P. Magnetic nanoparticles: design and characterization. *Chem Rev.* 2012; 112:5818-5878.
- [51] Gao X, Cui Y, Levenson RM, et al. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol.* 2004; 22:969-976.
- [52] Cheng K, Malliaras K, Li TS, et al. Magnetic targeting enhances stem cell therapy for myocardial infarction. *Circ Res.* 2010; 106:1570-1581.
- [53] Nahrendorf M, Zhang H, Hembrador S, et al. Nanoparticle PET-CT imaging of macrophages in inflammatory atherosclerosis. *Circulation.* 2008; 117:379-387.
- [54] Senders ML, Fay F, Demos SG, et al. Noninvasive imaging of atherosclerosis using nanoparticle probes. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2018; 11:1-13.
- [55] Ventola CL. Progress in nanomedicine: approved and investigational nanodrugs. *Pharm Ther.* 2017; 42:742-755.
- [56] Etheridge ML, Campbell SA, Erdman AG, et al. The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. *Nanomedicine.* 2013; 9:1-14.
- [57] Nazimek K, Bryniarski K. Biological activities of macrophages in health and disease. *Postepy Hig Med Dosw.* 2012 Jul 20; 66:507-20. Polish.
- [58] Kopeć-Szlęzak J. Makrofagi i ich rola w układzie krwiotwórczym. *Journal of Transfusion Medicine and Hemostasis.* 2014;7(3):84–92.
- [59] Ilczuk T. Badania wybranych białek układu dopełniacza w zawałe mięśnia sercowego dissertation. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny.
- [60] Komal S, Han S, Cui L, Zhai M, Zhou Y, Wang P, et al. Macrophage Heterogeneity and Functions in Cardiovascular Diseases. *Encyclopedia.*
- [61] Tomczyk M. Wrodzona odpowiedź odpornościowa w następstwie zawału serca dissertation. Kraków: Uniwersytet Jagielloński; 2019.
- [62] Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol.* 2011 Oct 14;11(11):723-37.
- [63] Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol.* 2010 Dec;10(12):826-37.

- [64] Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation. *Circulation Research*. 2016; 119:159–176.
- [65] Robbins CS, et al. Extramedullary hematopoiesis generates monocytes involved in cardiovascular inflammation. *Nature*. 2012 Jan 17;125(2):364-74.
- [66] Frantz S, Nahrendorf M. Cardiac macrophages in myocardial infarction and heart failure. *Cardiovasc Res*. 2014 May 1;102(2):240-8.
- [67] Newman AC, Hughes CC. Macrophages and angiogenesis: a role for Wnt signaling. *Vasc Cell*. 2012;4(1):13. Published 2012 Aug 31.
- [68] Wu ML, Ho YC, Lin CY, Yet SF. Heme oxygenase-1 in inflammation and cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Dis*. 2011;1(2):150-158.
- [69] Lopes J, et al. Macrophage cell membrane-cloaked nanoplatforms for biomedical applications. *Small Methods*. 2022 Aug;6(8): e2200289.
- [70] Zhao X, et al. Biomimetic cell membrane-coated nanocarriers in cardiovascular diseases. *Int J Nanomedicine*. 2025 Jun 26; 20:8249-8289.
- [71] Wang L, Wang K, Zheng H. Macrophage membrane-coated nanocarriers in myocardial infarction. *Int J Nanomedicine*. 2025 Nov 7; 20:13499-13525.
- [72] Wang Y, et al. Macrophage membrane functionalized biomimetic nanoparticles for targeted anti-atherosclerosis applications. *Theranostics*. 2021 Jan 1;11(1):164-180.
- [73] Beltrán O, et al. Cell membrane-based nanovesicles as potential drug delivery systems. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2026 Jan; 257:115190.
- [74] Li N, et al. Liposomes and macrophage membrane co-assembled biomimetic nanoparticles alleviate cardiac insufficiency after myocardial infarction. *Biomed Pharmacother*. 2026 Feb; 195:119055.
- [75] Chen W, et al. Engineered hybrid nanovesicles combining macrophage membranes and artificial lipids. *Int J Nanomedicine*. 2025 Dec 23; 20:15531-15547.
- [76] Song L, et al. Advanced nanomedicine approaches for myocardial infarction treatment. *Int J Nanomedicine*. 2024 Jun 24; 19:6399-6425.
- [77] Li T, et al. Targeted treatment of myocardial infarction by macrophage membrane-coated resveratrol nanoparticles. *ACS Omega*. 2024 Nov 11;9(47):47145-47155.
- [78] Hu D, et al. Inflammation-targeted nanomedicines alleviate oxidative stress and reprogram macrophage polarization for myocardial infarction treatment. *Adv Sci*. 2024 Jun;11(21): e2308910.
- [79] Yin H, Too HP, Chow GM. The effects of silver nanoparticles on human cells. *International Journal of Nanomedicine*. 2013.
- [80] Fang RH, Kroll AV, Zhang L. Nanoparticle-based manipulation of antigen-presenting cells. *Nature Reviews Materials*. 2018.

EWOLUCJA LECZENIA OBTURACYJNEGO BEZDECHU SENNEGO: OD KLASYCZNEJ TERAPII CPAP DO PRECYZYJNYCH ROZWIĄZAŃ TECHNOLOGICZNYCH I IMPLANTÓW

Wiktoria Skwierczyńska¹, Kacper Artykiewicz¹, Alicja Pluta^{1,2,3},
Aleksandra Skóra¹, Nikola Szyller¹, Maja Pluta¹

1. IMPAKT – Interdyscyplinarne Studenckie Koło Immunologii, Alergologii, Parazytologii i Medycyny Molekularnej, Collegium Medicum im. dr. W. Biegańskiego, Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
2. Studenckie Koło Naukowe Chorób Układu Krążenia, Collegium Medicum im. dr. W. Biegańskiego, Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie
3. SKN Analiz Komputerowych i Sztucznej Inteligencji przy Katedrze Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Obturacyjny bezdech senny (OBS) stanowi jedno z najczęstszych przewlekłych zaburzeń oddechowych, którego nieleczone konsekwencje obejmują ciężkie powikłania sercowo-naczyniowe, zaburzenia poznawcze oraz znaczące obniżenie jakości życia. Mimo że ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP) od ponad czterech dekad pozostaje złotym standardem leczenia, jego kliniczna efektywność jest poważnie ograniczona niską adherencją pacjentów (40–60 %). Niniejsza praca dokonuje krytycznego przeglądu ewolucji terapii OBS w latach 1981–2026 – od pionierskiego eksperymentu Colina Sullivana, poprzez rozwój wariantów PAP, aparatów wewnątrzzustnych (MAD), terapii pozycyjnej i systemów wearable, aż po współczesne rozwiązania precyzyjne oparte na neurostymulacji nerwu podjęzykowego (HNS). Szczególny nacisk położono na najnowsze generacje implantów – Inspire® V oraz Genio™ – oraz ich porównanie z klasycznymi metodami na podstawie

aktualnych metaanaliz (m.in. Kim DH i wsp. 2024; Heiser i wsp. 2023). Wyniki wskazują, że u odpowiednio wyselekcjonowanych pacjentów (AHI 15–65, BMI <35 kg/m², brak koncentrycznego zapadania podniebienia w DISE) neurostymulacja HNS osiąga redukcję wskaźnika AHI o 65–75 % przy adherencji przekraczającej 80–90 %, znacząco przewyższając CPAP pod względem wskaźnika Mean Disease Alleviation. Praca podkreśla rolę precyzyjnej diagnostyki (DISE, endotypowanie) oraz sztucznej inteligencji w personalizacji terapii. Przejście od uniwersalnych metod mechanicznych

do implantów neurostymulacyjnych otwiera nową erę w leczeniu OBS, oferując pacjentom z nietolerancją CPAP skuteczną i wysoko akceptowalną alternatywę.

Słowa kluczowe: CPAP adherence, obturacyjny bezdech senny, neurostymulacja nerwu podjęzykowego, Inspire, Genio

Abstract: Obstructive sleep apnea (OSA) is one of the most prevalent chronic sleep-related breathing disorders. If left untreated, it leads to severe cardiovascular complications, cognitive impairment, and a significant decline in quality of life. Although continuous positive airway pressure (CPAP) has remained the gold-standard treatment for more than four decades, its clinical effectiveness is substantially limited by low patient adherence rates (40–60%). This paper presents a critical review of the evolution of OSA therapy from 1981 to 2026 – from Colin Sullivan’s pioneering experiment, through the development of positive airway pressure (PAP) variants, mandibular advancement devices (MAD), positional therapy, and wearable systems, to contemporary precision solutions based on hypoglossal nerve stimulation (HNS). Particular attention is given to the latest generations of implants – Inspire® and Genio™ – and their comparison with traditional methods, based on the most recent meta-analyses (including Kim DH et al., 2024 and Heiser et al., 2023). The findings demonstrate that in properly selected patients (AHI 15–65 events/h, BMI <35 kg/m², and absence of complete concentric collapse of the soft palate on drug-induced sleep endoscopy), hypoglossal nerve stimulation achieves a 65–75% reduction in the Apnea-Hypopnea Index while maintaining adherence rates at 80–90%. This markedly outperforms CPAP in terms of the Mean Disease Alleviation (MDA) index. The review emphasizes the crucial role of precise diagnostics (drug-induced sleep endoscopy and endotyping) and artificial intelligence in personalizing therapy. The shift from mechanical approaches to hypoglossal nerve stimulation implants opens a new era in the management of obstructive sleep apnea, offering patients intolerant of CPAP an effective and highly acceptable therapeutic alternative.

Keywords: obstructive sleep apnea, hypoglossal nerve stimulation, CPAP adherence, Inspire, Genio

1. Wstęp

1.1. Definicja i nowoczesne ramy klasyfikacyjne OBS

Obturacyjny bezdech senny (OBS) przestał być postrzegany jedynie jako prosty problem mechaniczny, a stał się uznanym, wieloukładowym zaburzeniem o złożonym podłożu fizjologicznym [1]. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi American Academy of Sleep Medicine (AASM) z 2025 roku, OBS definiuje się jako nawracające epizody całkowitego (bezdech) lub częściowego (spłylenie) zamknięcia światła górnych dróg oddechowych, co skutkuje przerwaniem lub ograniczeniem przepływu powietrza mimo zachowanej, a często wzmożonej pracy mięśni oddechowych [2]. Kluczowym parametrem diagnostycznym pozostaje wskaźnik AHI (Apnea-Hypopnea Index), określający liczbę incydentów na godzinę snu, przy czym za istotny klinicznie uznaje się stan, w którym $AHI \geq 5$ przy współistniejących objawach (takich jak senność dzienna czy nadciśnienie) lub $AHI \geq 15$ niezależnie od występowania objawów podmiotowych [3].

Współczesna diagnostyka, szczególnie w odniesieniu do pacjentów hospitalizowanych z przyczyn internistycznych, kładzie szczególny nacisk na precyzyjne odróżnienie OBS od bezdechu centralnego (CSA), w którym przyczyną zaburzeń nie jest fizyczna przeszkoda w gardle, lecz brak okresowego sygnału z ośrodka oddechowego w pniu mózgu [1, 2].

Ewolucja definicji w 2025 roku stanowi jednak istotny krok poza samo liczenie incydentów, uwzględniając przede wszystkim czas trwania desaturacji oraz wpływ fragmentacji snu na stabilność hemodynamiczną pacjenta. W nowym ujęciu diagnostycznym kluczowe staje się tzw. obciążenie hipoksyjne (hypoxic burden), które mierzy nie tylko liczbę bezdechów, ale sumaryczny czas i głębokość niedotlenienia tkanek, co znacznie trafniej przewiduje ryzyko incydentów wieńcowych niż surowy wynik AHI [2, 4]. Równolegle, analiza fragmentacji snu pozwala na ocenę gwałtownych wyrzutów aktywności układu współczulnego towarzyszących wybudzeniom, które destabilizują układ krążenia i prowadzą do nocnych skoków ciśnienia tętniczego, bezpośrednio zagrażając stabilności hemodynamicznej pacjenta [1]. Takie holistyczne podejście, wspierane przez algorytmy sztucznej inteligencji, pozwala na przejście od statystyki do medycyny precyzyjnej, skupionej na realnym obciążeniu biologicznym organizmu [4, 5].

1.2. Patofizjologia OBS

Tradycyjne ujęcie patofizjologii OBS przez dekady skupiało się niemal wyłącznie na zwężeniu dróg oddechowych wywołanym czynnikami anatomicznymi, takimi jak otyłość (depozycja tkanki tłuszczowej w bocznych ścianach gardła) czy wady budowy twarzoczaszki. Jednak najnowsze prace naukowe wskazują na kluczową rolę czynników nieanatomicznych, określanych mianem endotypów, które w istotny sposób modyfikują stabilność oddechową pacjenta [6, 7]. Centralnym punktem tego mechanizmu jest krytyczne ciśnienie zamknięcia (P_{crit}), definiowane jako ciśnienie wewnątrz dróg oddechowych, przy którym następuje ich całkowity kolaps [8]. U zdrowych osób wartość ta jest zazwyczaj silnie ujemna (poniżej $-5\text{ cm H}_2\text{O}$), co oznacza, że drogi oddechowe są bardzo odporne na zapadanie. Z kolei u pacjentów z OBS P_{crit} często przybiera wartości bliskie zeru lub wręcz dodatnie (np. powyżej $+2\text{ cm H}_2\text{O}$), co sprawia, że drogi oddechowe zamykają się natychmiast, gdy tylko mięśnie rozszerzające gardło ulegną fizjologicznemu rozluźnieniu podczas snu [6, 8].

Mechanizm ten staje się jednak znacznie bardziej złożony, gdy weźmiemy pod uwagę, że u wielu pacjentów przyczyną bezdechu nie jest wyłącznie „zbyt ciasne gardło”, ale kaskada zaburzeń endotypowych. Kluczową rolę odgrywa tu niewydolność mięśni rozszerzających górne drogi oddechowe, a w szczególności osłabiona reaktywność mięśnia bródkowo-językowego (m. genioglossus) [9]. W warunkach fizjologicznych mięsień ten powinien kompensować wzrost oporów podczas faz NREM i REM poprzez zwiększenie napięcia, jednak w OBS proces ten jest upośledzony, co uniemożliwia obniżenie P_{crit} do bezpiecznego poziomu podczas wdechu [6]. Sytuację pogarsza często niski próg przebudzenia (low arousal threshold), który powoduje, że pacjenci wybudzają się przy minimalnych zaburzeniach oddechowych. Takie przedwczesne wybudzenie jest paradoksalnie szkodliwe, ponieważ nie pozwala na narastanie bodźców chemicznych w postaci hiperkapnii (wzrostu poziomu CO_2), która w normalnych warunkach stanowiłaby najsilniejszy impuls do potężnego pobudzenia mięśni rozszerzających gardło i naturalnego otwarcia dróg oddechowych [10].

Integralnym ogniwem w złożonej patofizjologii OBS jest wysoka czułość pętli sprzężenia zwrotnego (tzw. high loop gain), definiowana jako nadmierna reaktywność układu kontroli oddechu na fluktuacje ciśnień parcjalnych gazów we krwi tętniczej [2, 7]. W tym modelu dochodzi do niewspółmiernie silnej odpowiedzi wentylacyjnej w stosunku do nawet niewielkich przyrostów ciśnienia parcjального dwutlenku węgla (pCO_2), co prowadzi do zjawiska nadkompensacji (tzw. overshooting) [2, 6]. Bezpośrednim skutkiem tej gwałtownej reakcji jest wtórna hipokapnia,

która wywołuje przejściowe wygaszenie napędu oddechowego [2].

Proces ten generuje skrajnie niestabilny wzorzec oddychania, w którym naprzemienne fazy hiperwentylacji oraz bezdechu centralnego nakładają się na istniejącą obstrukcję mechaniczną górnych dróg oddechowych, tworząc błędne koło destabilizacji hemodynamicznej. Zrozumienie tych subtelnych interakcji między fizyką P_{crit} a neurofizjologią sterowania napędem oddechowym stanowi fundament nowoczesnej terapii precyzyjnej. Dąży ona do odejścia od uniwersalnych schematów leczenia na rzecz interwencji dopasowanych do konkretnego profilu endotypowego pacjenta [6, 7].

1.3. Epidemiologia i wyzwania systemowe 2025/2026

Epidemiologia OBS w połowie obecnej dekady wskazuje na alarmujący wzrost zachorowań, co jest bezpośrednio skorelowane z globalnym wzrostem wskaźnika BMI w populacji [4, 5]. Szacuje się, że znaczna część przypadków pozostaje niezdiagnozowana, szczególnie w grupach o wysokim ryzyku, takich jak pacjenci z opornym nadciśnieniem tętniczym czy niewydolnością serca [11, 12]. Odrębnym wyzwaniem dla systemów opieki pozostaje populacja pacjentów z obciążeniami genetycznymi, takimi jak zespół Downa, u których specyficzne uwarunkowania anatomiczne twarzoczaszki wymagają dedykowanych badań nad skutecznością i bezpieczeństwem nowoczesnych interwencji neurostymulacyjnych [13].

Nowe wytyczne z 2025 roku zwracają uwagę na konieczność screeningu pacjentów hospitalizowanych z przyczyn internistycznych, u których nieleczony OBS drastycznie wydłuża czas rekonwalescencji i zwiększa ryzyko powikłań pooperacyjnych [1, 2]. Wykorzystanie systemów AI w 2024 i 2025 roku pozwoliło na lepsze mapowanie grup ryzyka, wskazując, że OBS dotyka coraz młodsze grupy wiekowe, co generuje długofalowe obciążenia dla budżetów państwowych [14].

1.4. Skutki kliniczne OBS

Oddziaływanie OBS na układ sercowo-naczyniowy wykazuje destrukcyjny i wielopłaszczyznowy charakter, co znajduje potwierdzenie w najnowszych opracowaniach naukowych. Przełomowa metaanaliza Sáncheza-de-la-Torre i współpracowników (2023), opublikowana na łamach JAMA, dowodzi, że nawracające epizody niedotlenienia (intermittent hypoxia) stanowią krytyczny bodziec indukujący stres oksydacyjny oraz kaskadę zapalną w obrębie śródbłonna naczyniowego [11].

Mechanizmy te korelują bezpośrednio z istotną eskalacją ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, obejmujących udary mózgu, zawały mięśnia sercowego oraz nagłe zgony sercowe, których nasilenie przypada szczególnie na godziny nocne oraz wczesnoporanne [11, 12]. Równolegle, badania syntetyzowane przez Dedhię i współpracowników (2024) wskazują na ścisłą współzależność między patologicznym ujemnym ciśnieniem wewnątrzklatkowym, generowanym podczas forsownych prób wdechu przy zamkniętej głośni, a predyspozycją do występowania zaburzeń rytmu serca, ze szczególnym uwzględnieniem migotania przedsionków [12].

Poza układem krążenia, OBS wywiera destrukcyjny wpływ na struktury ośrodkowego układu nerwowego; metaanalizy autorstwa Labarki i wsp. (2020) oraz „Kim DH i wsp. (2023, 2024) potwierdzają, że chroniczna fragmentacja architektury snu oraz powtarzająca się desaturacja krwi tętniczej skutkują progresywnymi zmianami w strukturze istoty białej mózgu. Zjawiska te determinują istotną degradację funkcji poznawczych, manifestującą się deficytami pamięci operacyjnej i zaburzeniami koncentracji, a w populacji pacjentów w wieku geriatrycznym stanowią istotny czynnik przyspieszający rozwój schorzeń o charakterze neurodegeneracyjnym [15, 16, 17].

Z tego wynika, że OBS to nie tylko choroba jednostki, ale problem społeczny. Nadmierna senność dzienna (EDS) jest główną przyczyną wypadków drogowych spowodowanych przez kierowców zawodowych, co wymusza stosowanie rygorystycznych przepisów dotyczących zdolności do prowadzenia pojazdów [4, 5]. Obniżona jakość życia (QoL) manifestuje się poprzez poranną męczliwość, bóle głowy, drażliwość oraz dysfunkcje seksualne, co wpływa na relacje partnerskie i społeczne [18].

Kluczowym problemem, któremu poświęcono wiele uwagi w badaniach z lat 2016–2025, jest niska adherence (przestrzeganie zaleceń) w terapii CPAP [19, 20]. Mimo że CPAP technicznie eliminuje bezdech, realna skuteczność terapii jest wypadkową jej efektywności i czasu użytkowania [21]. Dane historyczne i współczesne pokazują, że od 40% do 60% pacjentów nie jest w stanie używać aparatu przez więcej niż 4 godziny na dobę, co uznaje się za minimum terapeutyczne [19, 20].

Badania Jeppesena i współpracowników z 2025 roku wskazują, że wzorce adherence stabilizują się bardzo wcześnie – pacjent, który nie zaakceptuje maski w ciągu pierwszych kilku nocy, prawdopodobnie nigdy nie stanie się użytkownikiem długofalowym [21]. Przyczyny tego zjawiska są złożone: od klaustrofobii i lęku, przez fizyczny dyskomfort wywołany suchością błon śluzowych, po hałas i ograniczenie intymności [20, 22]. To właśnie ten „szklany sufit” adherence stał się

motorem napędowym ewolucji w stronę implantów neurostymulacyjnych i technologii wearable [23, 24].

2. Klasyczna terapia CPAP – złoty standard lat 80.–2010.

2.1. Przełom naukowy: Eksperyment Sullivana (1981)

Przed rokiem 1981 możliwości terapeutyczne dla pacjentów z ciężką postacią obturacyjnego bezdechu sennego były skrajnie ograniczone i często wiązały się z okaleczającymi zabiegami chirurgicznymi [25]. Jedyną w pełni skuteczną metodą była stała tracheotomia, która omijała miejsce obstrukcji w górnych drogach oddechowych, ale niosła ze sobą ogromne ryzyko powikłań i stygmatyzację społeczną [25, 26].

Colin Sullivan, pracujący na Uniwersytecie w Sydney, zaproponował rozwiązanie oparte na fizyce ciśnień. W swoim pionierskim badaniu wykorzystał on zmodyfikowany silnik odkurzacza (działający w trybie odwróconym), aby tłoczyć powietrze przez rurki do szczelnie dopasowanej maski nosowej. Wyniki opublikowane w „The Lancet” wykazały, że u pięciu badanych pacjentów zastosowanie stałego ciśnienia rzędu 5–15 cm H₂O całkowicie zapobiegło zapadaniu się gardła, eliminując bezdechy i pozwalając na wystąpienie regeneracyjnej fazy snu REM [25]. To odkrycie zrewolucjonizowało medycynę, czyniąc OBS chorobą w pełni poddającą się leczeniu zachowawczemu [10].

2.2. Fizjologiczny mechanizm

Zrozumienie biofizycznych podstaw działania terapii CPAP wymaga odniesienia się do modelu rezystora Starlinga, który w fizjologii klasycznej opisuje zachowanie wiotkich, elastycznych rur poddanych działaniu zmiennych ciśnień zewnętrznych i wewnętrznych [6, 8]. W tym ujęciu górne drogi oddechowe pacjenta są postrzegane jako zapadalny przewód, którego drożność zależy od relacji ciśnienia wewnątrz jego światła do ciśnienia wywieranego przez otaczające tkanki. U pacjentów z OBS drogi oddechowe wykazują patologiczną tendencję do kolapsu w momencie, gdy ciśnienie tkankowe otaczające gardło przewyższa ciśnienie wewnątrzkłatkowe, co jest ściśle powiązane z dodatnimi wartościami krytycznego ciśnienia zamknięcia (P_{crit}) [6, 25].

Mechanizm działania CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) jako „pneumatycznej szyny” przerywa ten patofizjologiczny cykl, opierając się na trzech komplementarnych filarach:

Kluczowe znaczenie ma wzrost ciśnienia transmuralnego. Dodatnie ciśnienie generowane przez aparat zwiększa ciśnienie wewnątrz światła gardła, co bezpośrednio przeciwdziała siłom ssącym powstającym podczas wdechu [25]. Zgodnie z modelem rezystora Starlinga, utrzymanie ciśnienia wewnątrz rury na poziomie wyższym niż ciśnienie tkankowe oraz wyższym niż P_{crit} zapobiega mechanicznemu zapadnięciu się ścian dróg oddechowych, niezależnie od fazy cyklu oddechowego [6, 8].

Terapia ta prowadzi do zwiększenia objętości końcowo-wydechowej (EELV). Poprzez utrzymywanie płuc w stanie lekkiego rozprężenia, CPAP indukuje wzrost napięcia podłużnego tchawicy, określanego w literaturze jako tzw. tracheal tug [10, 15]. To osiowe pociąganie struktur gardła w kierunku klatki piersiowej powoduje mechaniczne usztywnienie i stabilizację ścian bocznych gardła, co dodatkowo obniża podatność dróg oddechowych na kolaps i redukuje wibracje tkanek miękkich [6, 10].

CPAP zapewnia stabilizację chemoreceptorów i kontroli oddechowej. Dzięki skutecznej eliminacji przerw w oddychaniu oraz zapobieganiu epizodom desaturacji, aparat chroni organizm przed gwałtownymi wahaniami ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla (pCO_2) we krwi tętniczej. Proces ten stabilizuje napęd oddechowy i zapobiega zjawisku high loop gain, czyli nadreaktywności ośrodka oddechowego, która w warunkach braku leczenia prowadzi do niestabilnego wzorca oddychania i wtórnych bezdechów o charakterze centralnym [2, 7].

Dzięki integracji tych trzech mechanizmów – mechanicznego rozpierania ścian, fizycznego usztywnienia poprzez napięcie tchawicy oraz biochemicznej stabilizacji napędu oddechowego – CPAP skutecznie przywraca laminarny przepływ powietrza i ciągłość snu [6, 25].

2.3. Skuteczność kliniczna

Uznanie CPAP za „złoty standard” nie wynikało jedynie z mechanicznej skuteczności, ale z bezprecedensowej poprawy mierzalnych parametrów zdrowotnych [11, 17]. Metaanaliza przeprowadzona przez Labarcę i współpracowników wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku CPAP nie tylko redukuje senność ocenianą w skali Epworth, ale ma również istotny wpływ na poprawę funkcji wykonawczych i nastroju [15].

W zakresie profilaktyki sercowo-naczyniowej badania potwierdzają, że regularne stosowanie CPAP (powyżej 4 godzin na noc) wiąże się ze statystycznie istotną redukcją skurczowego ciśnienia tętniczego, szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem opornym. Co więcej, długofalowe obserwacje wskazują, że skuteczna terapia CPAP może redukować ryzyko nawrotowych incydentów sercowych, pod warunkiem

zachowania wysokiej adherence [11, 12]. Skuteczność ta została potwierdzona w licznych przeglądach systematycznych, które stawiają CPAP jako punkt odniesienia dla wszystkich nowo powstających technologii, w tym dla neurostymulacji [17].

2.4. Ewolucja technologiczna aparatów (1981–2010)

W ciągu trzech dekad od odkrycia Sullivana, aparaty CPAP przeszły ogromną metamorfozę [14, 20]. Pierwsze urządzenia były głośne, ciężkie i oferowały jedynie stały poziom ciśnienia [25]. Z czasem wprowadzono szereg innowacji mających na celu poprawę komfortu:

Nawilżacze powietrza: Zintegrowane systemy grzewcze zminimalizowały problem wysychania śluzówek nosa, co było jedną z głównych przyczyn porzucania terapii [20].

Funkcja RAMP: Pozwala na stopniowe narastanie ciśnienia od wartości minimalnych do terapeutycznych, ułatwiając pacjentowi zasypianie [8].

Kompensacja wydechu: Algorytmy redukujące ciśnienie w momencie rozpoczęcia wydechu, co zmniejsza wysiłek oddechowy pacjenta [2, 14].

Mimo tych usprawnień, podstawowa koncepcja – mechaniczne tłoczenie powietrza przez maskę – pozostała niezmieniona, co w kontekście psychologicznym nadal stanowiło barierę nie do przejścia dla wielu chorych [19, 20].

2.4. Bariery, skutki uboczne i „płaska krzywa” adherence

Największym wyzwaniem klasycznej terapii nie jest jej brak skuteczności, lecz brak akceptacji przez pacjentów [19, 21]. Rotenberg i współpracownicy w swojej analizie trendów z dwudziestu lat zauważyli niepokojące zjawisko: mimo ulepszeń technicznych, odsetek pacjentów przestrzegających zaleceń (adherence) niemal się nie zmienił [19].

Główne przyczyny niepowodzeń CPAP, udokumentowane w literaturze, obejmują:

- **Problemy z maską:** Wycieki powietrza drażniące spojówki, odleżyny na grzbiecie nosa oraz reakcje alergiczne na silikon [20].
- **Klaustrofobia i lęk:** Poczucie „duszenia się” pod wpływem wysokiego ciśnienia lub fizycznego skrępowania maską [27].
- **Skutki uboczne ze strony górnych dróg oddechowych:** Przekrwienie błony śluzowej nosa, wyciek wodnisty oraz krwawienia [20].

- **Aerofagia:** Połykanie powietrza prowadzące do wzdęć i dyskomfortu w jamie brzusznej [20].

To właśnie te ograniczenia zdefiniowały „pacjentów z nietolerancją CPAP”, czyli grupę, dla której współczesna medycyna musiała opracować precyzyjne rozwiązania, takie jak implanty neurostymulacyjne czy zaawansowane aparaty wewnątrzzustne [9, 10, 28]. Brak stabilności w długoterminowym użytkowaniu CPAP stał się impulsem do poszukiwania metod, które nie wymagają od pacjenta codziennej walki z aparaturą zewnętrzną [21].

3. Rozwój wariantów PAP i terapii wspomagających (2010–2020)

3.1. Ewolucja systemów PAP: Auto-CPAP, BiPAP i ASV

W obliczu trudności z akceptacją stałego ciśnienia, producenci i badacze skupili się na opracowaniu algorytmów, które uczyniłyby terapię bardziej „fizjologiczną” [14]. Kluczowym osiągnięciem w tym zakresie było wprowadzenie systemów Auto-CPAP (APAP), których mechanizm opiera się na dynamicznym miareczkowaniu ciśnienia w czasie rzeczywistym, w przeciwieństwie do klasycznych aparatów o stałym przepływie [2].

Urządzenia typu APAP wykorzystują zaawansowane czujniki do ciągłego monitorowania oporów przepływu, detekcji chrapania oraz identyfikacji epizodów spłyceń oddechu i bezdechów [2]. Algorytm urządzenia reaguje na te zdarzenia, podnosząc ciśnienie tylko do poziomu niezbędnego do przywrócenia drożności dróg oddechowych, a następnie stopniowo je obniża w fazach stabilnego oddechu. Dzięki temu pacjent przez znaczną część nocy jest ekspozowany na niższe średnie ciśnienie, co istotnie redukuje subiektywne uczucie suchości w drogach oddechowych oraz dyskomfort związany z oporem wydechowym, poprawiając długoterminowe przestrzeganie zaleceń terapeutycznych [14].

Dla pacjentów wymagających wysokich ciśnień terapeutycznych (powyżej 15 cm H₂O) lub wykazujących współistniejące schorzenia pulmonologiczne, standardem stała się terapia BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure). Mechanizm tej metody opiera się na generowaniu dwóch odrębnych poziomów ciśnienia: wyższego ciśnienia wdechowego (IPAP – Inspiratory Positive Airway Pressure) oraz niższego ciśnienia wydechowego (EPAP – Expiratory Positive Airway Pressure) [2].

IPAP aktywnie wspomaga wdech, redukując pracę mięśni oddechowych pacjenta, podczas gdy EPAP pełni funkcję pneumatycznej szyny, zapobiegając kolapsowi gardła w fazie wydechu. Zastosowanie BiPAP jest kluczowe dla osób, które nie

są w stanie wydychać powietrza przeciwko wysokiemu, stałemu ciśnieniu aparatu CPAP [2, 20].

Najbardziej zaawansowanym wariantem technologicznym jest serwowentylacja adaptacyjna (ASV), zaprojektowana specjalnie do terapii bezdechów o charakterze centralnym. Mechanizm ASV polega na ciągłej, komputerowej analizie objętości minutowej pacjenta i porównywaniu jej do uśrednionego wzorca oddechowego z ostatnich kilku minut. Urządzenie działa w sposób dynamiczny: w momencie wykrycia pauzy oddechowej o charakterze centralnym (brak sygnału z mózgu), ASV gwałtownie zwiększa wsparcie ciśnieniowe, aby wymusić przepływ powietrza i utrzymać stabilną wentylację. Z kolei w fazach hiperwentylacji wsparcie to jest natychmiastowo zredukowane. Taka precyzyjna stabilizacja wzorca oddechowego zapobiega gwałtownym wahaniom ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla ($p\text{CO}_2$) we krwi, wygaszając okresowość oddychania i zapewniając ciągłość snu u pacjentów z niestabilnym nape-
dem oddechowym [2].

3.2. Aparaty wewnątrzustne (MAD) – postępy technologiczne i druk 3D

Aparaty wysuwające żuchwę (Mandibular Advancement Devices – MAD) stały się najpoważniejszą nieinwazyjną alternatywą dla CPAP [17]. Ich działanie polega na mechanicznym przesunięciu żuchwy oraz związanego z nią aparatu gnykowego do przodu, co napina ściany boczne gardła i zapobiega zapadaniu się nasady języka. Badania metaanalizyczne Kuhna i współpracowników wykazały, że choć MAD rzadziej niż CPAP doprowadzają do całkowitej normalizacji wskaźnika AHI, to ich wpływ na poprawę jakości życia (QoL) jest porównywalny ze względu na wyższą akceptację metody przez pacjentów [18].

Przełom technologiczny w latach 2024–2025, związany z upowszechnieniem profesjonalnego druku 3D oraz skanowania wewnątrzustnego CAD/CAM, zrewolucjonizował ten segment. Nowoczesne aparaty wysuwające żuchwę (MAD) charakteryzują się obecnie pełną personalizacją, wynikającą z wykorzystania precyzyjnego wycisku cyfrowego, co pozwoliło na całkowite wyeliminowanie błędów obróbkowych typowych dla tradycyjnych odlewów gipsowych i znaczącą poprawę retencji urządzenia w jamie ustnej [24].

Kluczowym aspektem technologicznym jest wprowadzenie precyzyjnych mechanizmów śrubowych, które umożliwiają tytrowanie wysunięcia żuchwy z dokładnością do 0,1 mm. Tak wysoka precyzja regulacji ma fundamentalne znaczenie kliniczne, gdyż pozwala na optymalne otwarcie dróg oddechowych przy jednoczesnym zminimalizowaniu obciążeń przenoszonych na stawy skroniowo-żuchwowe,

co redukuje ryzyko wystąpienia dolegliwości bólowych [18]. Postęp w dziedzinie inżynierii materiałowej, a konkretnie zastosowanie innowacyjnych, biokompatybilnych polimerów, umożliwił konstruowanie szyn o znacznie mniejszej grubości przy zachowaniu ich wysokiej wytrzymałości mechanicznej. Przekłada się to bezpośrednio na wzrost komfortu pacjenta, ułatwiając mowę oraz swobodne przełykanie śliny w trakcie snu, co jest kluczowe dla zachowania wysokiej adherence [24].

Dzięki tym wielokierunkowym udoskonaleniom aparaty MAD ugruntowały swoją pozycję jako terapia pierwszego wyboru dla pacjentów z łagodną oraz umiarkowaną postacią OBS, stanowiąc jednocześnie niezwykle istotną opcję ratunkową dla chorych z ciężkim bezdechem, u których stwierdzono całkowitą nietolerancję aparatu CPAP lub brak skuteczności klinicznej metod ciśnieniowych [17, 22].

3.3. Terapia pozycyjna i nowoczesne czujniki wibracyjne

U istotnej grupy pacjentów, szacowanej na blisko 50% populacji chorych, obturacyjny bezdech senny wykazuje charakter pozycyjny (POSA), co definiuje się jako znaczną przewagę incydentów oddechowych podczas snu w ułożeniu na wznak [1]. Mechanizm ten wynika z grawitacyjnego przemieszczania się tkanek miękkich podniebienia oraz nasady języka w kierunku tylnej ściany gardła, co prowadzi do mechanicznej okluzji dróg oddechowych [24]. Współczesna medycyna snu dokonała w tym obszarze przejścia od metod tradycyjnych, takich jak wszywanie piłeczki tenisowej w piżamę, do inteligentnych systemów typu wearable, które integrują precyzyjną diagnostykę z aktywną interwencją terapeutyczną [29].

Sercem tych systemów są zminiaturyzowane sensory, najczęściej akcelerometry lub innowacyjne, elastyczne czujniki piezoelektryczne, umieszczane bezpośrednio na klatce piersiowej lub w okolicy szyi, które w czasie rzeczywistym monitorują orientację przestrzenną ciała pacjenta. Mechanizm działania opiera się na pętli biofeedbacku: w momencie detekcji pozycji supinacyjnej (na plecach), urządzenie inicjuje sekwencję mikrowibracji o progresywnej, miareczkowanej intensywności [24, 29]. Kluczowym aspektem technologicznym, opisywanym w badaniach z 2025 roku, jest precyzyjne dostosowanie bodźca wibracyjnego w taki sposób, aby był on wystarczający do wywołania odruchowej zmiany pozycji ciała na bok, pozostając jednocześnie poniżej progu pełnego wybudzenia korowego (tzw. cortical arousal). Dzięki takiemu rozwiązaniu proces optymalizacji pozycji odbywa się na poziomie podświadomym, co pozwala na zachowanie ciągłości architektury snu i uniknięcie patologicznej fragmentacji jego faz [29]. Wyniki badań klinicznych dowodzą, że u pacjentów z wyselekcjonowanym fenotypem pozycyjnym, taka forma celowanej

stymulacji sensorycznej wykazuje skuteczność w redukcji wskaźnika AHI porównywalną z terapią CPAP [5]. Jednocześnie systemy te oferują znacząco wyższy profil komfortu subiektywnego, eliminując bariery psychofizyczne związane z obecnością maski czy hałasem urządzenia ciśnieniowego, co czyni je kluczowym elementem nowoczesnej medycyny precyzyjnej [5, 24].

3.4. Zmiany stylu życia i farmakoterapia wspomagająca

Lata 2010–2020 ugruntowały przekonanie, że leczenie OBS musi być kompleksowe. Redukcja masy ciała pozostaje fundamentem, jednak badania wskazują, że sama dieta często nie wystarcza do trwałego wyleczenia OBS. Nowym kierunkiem, intensywnie badanym w 2025 roku, jest łączenie metod mechanicznych z nowoczesną farmakoterapią otyłości [24].

Agoniści receptora GLP-1, poprzez znaczącą redukcję tkanki tłuszczowej (w tym tłuszczu zdeponowanego w obrębie języka i bocznych ścian gardła), mogą prowadzić do istotnego obniżenia wskaźnika AHI [24]. Ponadto, badania nad lekami wpływającymi na napęd oddechowy i próg przebudzenia dają nadzieję na stworzenie terapii „hybrydowej”, gdzie farmakologia wspiera pacjenta w lepszej tolerancji aparatów CPAP lub MAD [6, 24].

4. Chirurgia tradycyjna i precyzyjna diagnostyka

4.1. Klasyczne podejście chirurgiczne i jego ograniczenia

Przez dziesięciolecia chirurgia OBS opierała się głównie na procedurach modyfikujących tkanki miękkie gardła, z których najpowszechniejszą była uwulopalatofaryngoplastyka (UPPP). Celem tych zabiegów było mechaniczne poszerzenie drogi oddechowej poprzez resekcję nadmiaru podniebienia miękkiego, języczka oraz migdałków podniebiennych [26].

Analizy historyczne wykazują jednak, że skuteczność tradycyjnej chirurgii była wysoce zmienna, a odsetek sukcesów (definiowany jako redukcja AHI o 50% i wynik końcowy poniżej 20) często nie przekraczał 40–50% w grupach niepoddanych wcześniejszej selekcji [26, 30]. Przyczyną tych niepowodzeń był fakt, że OBS rzadko wynika z obstrukcji na jednym poziomie; u wielu pacjentów dochodzi do jednoczesnego zapadania się struktur na poziomie podniebienia, nasady języka oraz nagłośni [28]. Bez precyzyjnej lokalizacji miejsca kolapsu, interwencje chirurgiczne były często nietrafione, co prowadziło do powikłań takich jak niewydolność podniebiennogardzielowa czy trwałe zaburzenia połykania [26].

4.2. Przetom w diagnostyce: Drug-Induced Sleep Endoscopy (DISE).

Wprowadzenie endoskopii snu indukowanej farmakologicznie (DISE) zrewolucjonizowało podejście do chirurgii OBS, przenosząc ją w erę medycyny precyzyjnej [28]. Procedura ta polega na wprowadzeniu pacjenta w stan snu za pomocą miareczkowanego wlewu propofolu lub deksmedetomidyny, co pozwala na naśladowanie naturalnej dynamiki dróg oddechowych podczas spoczynku [9].

Dzięki DISE lekarz może ocenić pacjenta przy użyciu klasyfikacji VOTE, analizując cztery kluczowe poziomy:

V (Velum): Podniebienie miękkie.

O (Oropharynx): Boczne ściany gardła.

T (Tongue base): Nasada języka.

E (Epiglottis): Nagłośnia [3, 6].

Zastosowanie DISE stało się bezwzględnym standardem w kwalifikacji do nowoczesnych terapii, takich jak stymulacja nerwu podjęzykowego. Kluczowym odkryciem dokonany dzięki endoskopii snu było zidentyfikowanie tzw. całkowitego koncentrycznego zapadania się podniebienia (CCC – complete concentric collapse). Wykazano, że pacjenci z tym wzorcem obturacji nie odnoszą korzyści z neurostymulacji, co pozwoliło na drastyczne obniżenie odsetka niepowodzeń terapeutycznych poprzez odpowiednią selekcję kandydatów przed zabiegiem [3, 9].

5. Precyzyjne rozwiązania technologiczne

5.1. Rola AI i uczenia maszynowego w 2026 roku

W połowie obecnej dekady sztuczna inteligencja (AI) przestała być jedynie narzędziem badawczym, stając się integralnym elementem diagnostyki i leczenia. Algorytmy uczenia maszynowego są obecnie wykorzystywane do analizy ogromnych zbiorów danych pochodzących z polisomnografii oraz urządzeń domowych, co pozwala na wykrywanie subtelnych wzorców oddechowych niewidocznych dla ludzkiego oka [4, 5].

AI umożliwia automatyczne miareczkowanie ciśnienia w aparatach PAP oraz optymalizację parametrów stymulacji w implantach neurostymulacyjnych, dostosowując je do zmieniającej się pozycji ciała i faz snu pacjenta [14]. Systemy te potrafią z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć ryzyko odrzucenia terapii przez pacjenta na podstawie danych z pierwszych kilku nocy, co pozwala na wczesną interwencję personelu medycznego [4].

5.2. Urządzenia wearable i ekosystem „Smart Sleep”

Postęp w dziedzinie miniaturyzacji czujników doprowadził do powstania nowej generacji urządzeń typu wearable, które w 2025 i 2026 roku zyskują status wyrobów medycznych [5]. Bezprzewodowe plastry naskórkowe oraz inteligentne pierścienie potrafią monitorować nie tylko nasycenie krwi tlenem (SpO_2), ale również dynamikę klatki piersiowej, tętno oraz architekturę snu z precyzją bliską badaniom laboratoryjnym [29].

Innowacyjnym rozwiązaniem są systemy „all-in-one”, które znajdują się obecnie na zaawansowanym etapie badań klinicznych. Oparte są na elastycznych materiałach piezoelektrycznych, które integrują monitorowanie z delikatną stymulacją magnetoelastyczną, wspomagającą drożność dróg oddechowych bez konieczności stosowania masek. Dane z tych urządzeń są przesyłane do aplikacji mobilnych, które w ramach ekosystemu smart home mogą sterować parametrami otoczenia, takimi jak wilgotność powietrza czy nachylenie inteligentnego materaca, aby zminimalizować liczbę bezdechów [5, 29].

5.3. Telemonitoring i nowa generacja technologii PAP

Telemedycyna stała się fundamentem zwiększania adherence w terapii OBS. Systemy zdalnego monitorowania pozwalają lekarzom na bieżąco korygować ustawienia aparatów PAP, co według metaanaliz Labarki i współpracowników istotnie poprawia długoterminowe wyniki leczenia [14].

Równolegle rozwijają się technologie zintegrowane z implantami, takie jak system Inspire V. Najnowsza generacja tych urządzeń wykorzystuje zaawansowane algorytmy adaptacyjne i akcelerometry, które eliminują potrzebę stosowania zewnętrznych elektrod czujnikowych w klatce piersiowej. Dzięki temu system staje się mniej inwazyjny, a stymulacja jest precyzyjnie synchronizowana z rytmem oddechowym pacjenta w sposób niemal niezauważalny [3]. Integracja tych rozwiązań z platformami chmurowymi pozwala na stworzenie cyfrowego bliźniaka pacjenta, co ułatwia symulację różnych scenariuszy terapeutycznych przed ich wdrożeniem [4, 5].

6. Implanty neurostymulacyjne

6.1. Podstawy fizjologiczne i historia stymulacji nerwu XII

Koncepcja stymulacji nerwu podjęzykowego (HNS) opiera się na obserwacji, że napięcie mięśni rozszerzających górne drogi oddechowe drastycznie spada podczas snu, co u pacjentów z predyspozycjami anatomicznymi prowadzi do obturacji [6]. Nerw podjęzykowy (XII) unerwia większość mięśni języka, w tym mięsień bródkowo-językowy (m. genioglossus), który jest kluczowy dla utrzymania drożności gardła [10].

Pierwsze próby stymulacji podejmowano już wcześniej, jednak przełom nastąpił w 2014 roku wraz z publikacją wyników badania STAR (Stimulation Therapy for Apnea Reduction) oraz zatwierdzeniem systemu Inspire® przez FDA [3]. System ten stał się pierwszym w pełni wszczepialnym urządzeniem, które synchronizuje impuls elektryczny z fazą wdechu pacjenta, aktywnie wysuwając język i otwierając przestrzeń za podniebieniem [31]. Skuteczność tego mechanizmu, początkowo wykazana w badaniach pionierskich, została w kolejnych latach potwierdzona w licznych metaanalizach, które usystematyzowały wiedzę na temat powtarzalności efektu terapeutycznego u dorosłych pacjentów [32, 33].

6.2. System Inspire®: Ewolucja od STAR Trial do wersji V

System Inspire® stanowi przełomowe rozwiązanie w dziedzinie neurostymulacji nerwu podjęzykowego, będąc pierwszym w pełni wszczepialnym systemem działającym w trybie „zamkniętej pętli” (closed-loop), co oznacza, że stymulacja jest precyzyjnie zsynchronizowana z naturalnym rytmem oddechowym pacjenta [9,10]. Klasyczna architektura tego urządzenia, stosowana od czasu pionierskiego badania STAR, obejmuje generator impulsów (IPG – Internal Pulse Generator), wszczepiany podskórnio w okolicy podobojczykowej, oraz dwie elektrody: stymulacyjną i czujnikową [9, 34]. Elektroda stymulacyjna jest precyzyjnie umieszczana na gałęziach eferentnych nerwu podjęzykowego (XII), które selektywnie odpowiadają za skurcz mięśnia bródkowo-językowego i wynikające z niego wysunięcie nasady języka ku przodowi, co skutecznie zapobiega okluzji dróg oddechowych [6, 9].

Mechanizm działania systemu opiera się na ciągłym monitorowaniu wysiłku oddechowego. W tradycyjnych modelach elektroda czujnikowa, umieszczona w przestrzeni międzyżebrowej, wykrywa zmiany ciśnienia wewnątrzkatkowego towarzyszące wdechowi, co wyzwała precyzyjnie miareczkowany impuls elektryczny [34]. Rewolucyjny krok w inżynierii biomedycznej przyniósł system najnowszej

generacji – Inspire V (2024/2025). Dzięki implementacji zaawansowanych sensorów w postaci wbudowanych akcelerometrów bezpośrednio w obudowie generatora IPG, wyeliminowano konieczność stosowania dystalnej elektrody czujnikowej. Taka innowacja nie tylko znacząco upraszcza procedurę chirurgiczną, redukując liczbę nacięć, ale także minimalizuje ryzyko powikłań związanych z migracją elektrod czy urazami mechanicznymi w obrębie klatki piersiowej [24, 3].

Dowody na skuteczność kliniczną systemu Inspire® są jednymi z najlepiej udokumentowanych w nowoczesnej medycynie snu. Pierwotne wyniki badania STAR, opublikowane w *New England Journal of Medicine*, wykazały, że po 12 miesiącach od implantacji średni wskaźnik AHI uległ redukcji o 68% (z poziomu 32,0 do 15,3 zdarzeń/h), a u 66% pacjentów osiągnięto tzw. sukces terapeutyczny [9]. Co kluczowe dla praktyki klinicznej, długoterminowe obserwacje w ramach 5-letniego follow-up potwierdziły niezwykle stabilność tych wyników; redukcja AHI utrzymywała się na stałym poziomie powyżej 50%, a parametry utlenowania krwi tętniczej uległy trwałej normalizacji [34]. Badania te dowodzą również, że poprawa jakości snu przekłada się na istotną redukcję senności dziennej oraz poprawę funkcji poznawczych, co czyni system Inspire® wysoce efektywną alternatywą dla pacjentów z nietolerancją CPAP [31].

Kwalifikacja do leczenia systemem Inspire® wymaga jednak rygorystycznego protokołu diagnostycznego. Kluczowym elementem jest przeprowadzenie endoskopii snu (DISE) w celu wykluczenia pacjentów z całkowitym koncentrycznym zapadaniem się podniebienia miękkiego (CCC – Complete Concentric Collapse), u których stymulacja nerwu XII nie przynosi oczekiwanej poprawy drożności [3]. Przy zachowaniu odpowiednich kryteriów (BMI zazwyczaj poniżej 32–35 kg/m² oraz AHI w zakresie 15–65), system Inspire® oferuje wskaźnik adherence przekraczający 80–90%, co de facto stawia go w pozycji lidera pod względem rzeczywistej korzyści terapeutycznej w długofalowym leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego [17].

6.3. System Genio™ i badanie DREAM – stymulacja obustronna

System Genio™, opracowany przez firmę Nyxoah, stanowi drugą obok systemu Inspire® główną technologię w dziedzinie neurostymulacji nerwu podjęzykowego, wprowadzając fundamentalnie odmienne podejście do architektury urządzenia oraz sposobu pobudzania dróg oddechowych. Kluczową innowacją tego systemu jest zastosowanie obustronnej (bilateralnej) stymulacji nerwu podjęzykowego, co odróżnia go od systemów jednostronnych. Teoretyczne założenie tej metody, potwierdzone w badaniach klinicznych, opiera się na fakcie, że jednoczesne pobudzenie obu gałęzi

nerwu XII prowadzi do bardziej symetrycznego i scentrowanego wysunięcia nasady języka ku przodowi, co optymalizuje rozszerzenie przestrzeni gardłowej zarówno na poziomie retropalatalnym, jak i retroglossalnym [35, 36].

Unikalność systemu Genio™ objawia się przede wszystkim w jego minimalistycznej, bezbateryjnej architekturze. Sam implant jest niewielkim, elastycznym komponentem wszczepianym podbródkowo, bezpośrednio nad mięśniami nadgnykowymi, podczas jednej procedury chirurgicznej wymagającej tylko jednego nacięcia [35]. Brak wbudowanej baterii oraz przewodów tunelowanych do klatki piersiowej radykalnie upraszcza proces implantacji, skracając czas trwania zabiegu i eliminując ryzyko powikłań związanych z uszkodzeniem elektrod w klatce piersiowej czy koniecznością przyszłych operacji w celu wymiany generatora [3]. Zasilanie implantu oraz przesyłanie sygnałów sterujących odbywa się metodą sprzężenia indukcyjnego (RF) z zewnętrznego komponentu, jakim jest plaster aktywacyjny (Wearable Assembly). Pacjent przed snem nakleja jednorazowy plaster pod brodą, do którego mocuje zminiaturyzowany stymulator zewnętrzny; urządzenie to przez całą noc bezprzewodowo zasilą implant i steruje cyklami stymulacji [35].

Kluczowe dowody na skuteczność tej technologii dostarczyło badanie DREAM (Pivotal Trial), którego wyniki opublikowano w 2025 roku [37]. Wykazało ono znaczącą i trwałą redukcję wskaźnika AHI u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim OBS, którzy nie tolerowali terapii CPAP. Co istotne, profil bezpieczeństwa systemu Genio™ okazał się bardzo wysoki, a brak stałego połączenia z wewnętrznym źródłem zasilania został odebrany przez pacjentów jako istotna zaleta zwiększająca komfort życia [35]. System ten stosuje tzw. stymulację cykliczną (duty cycle), która nie wymaga synchronizacji z każdym oddechem za pomocą elektrody czujnikowej, co dodatkowo upraszcza konstrukcję implantu przy zachowaniu wysokiej efektywności w utrzymywaniu drożności dróg oddechowych [36, 37].

Zatwierdzenie systemu Genio™ przez FDA w 2025 roku (P240024) znacząco poszerzyło spektrum personalizacji leczenia OBS [3]. Jest on szczególnie rekomendowany pacjentom, którzy ze względów medycznych lub estetycznych chcą uniknąć blizn w okolicy klatki piersiowej lub u których budowa anatomiczna gardła sugeruje lepszą odpowiedź na stymulację obustronną [35]. Podobnie jak w przypadku innych systemów HNS, warunkiem koniecznym do odniesienia sukcesu terapeutycznego pozostaje wstępna kwalifikacja za pomocą endoskopii snu (DISE) oraz zachowanie odpowiednich kryteriów dotyczących wskaźnika BMI (zazwyczaj <35 kg/m²). Dzięki systemowi Genio™ medycyna snu zyskała potężne narzędzie łączące zaawansowaną neurotechnologię z minimalną inwazyjnością chirurgiczną [3].

6.4. Kwalifikacja pacjenta i technika operacyjna

Sukces HNS zależy od rygorystycznej kwalifikacji, opartej na wytycznych towarzystw naukowych z lat 2024–2026 [1, 3]. Idealny kandydat to osoba:

- Z wskaźnikiem AHI w przedziale 15–65.
- Z wskaźnikiem BMI < 32–35 kg/m² (wyższe BMI koreluje z gorszą odpowiedzią na stymulację ze względu na nadmiar tkanki tłuszczowej w szyi) [3].
- Wykazująca nietolerancję lub brak skuteczności terapii CPAP [17].
- U której w badaniu DISE wykluczono całkowite koncentryczne zapadanie się podniebienia (CCC) [3, 9].

Sam zabieg implantacji Inspire® ewoluował z procedury trzynacięciowej do dwunacięciowej, co skróciło czas operacji i poprawiło efekt kosmetyczny [24]. Systemy nowszej generacji, takie jak StimAire, badają możliwość stymulacji igłowej, co w przyszłości może uczynić tę procedurę jeszcze mniej obciążającą [7]. Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że w przeciwieństwie do zatwierdzonych klinicznie systemów Inspire i Genio, rozwiązania oparte na stymulacji igłowej (np. StimAire) pozostają obecnie na etapie badań i nie są jeszcze elementem standardowej praktyki medycznej.

6.5. Wyniki długoterminowe, bezpieczeństwo i adherence

Jednym z najsilniejszych argumentów za HNS jest wskaźnik adherence, który w badaniach klinicznych i rejestrach rzeczywistych (real-world data) wynosi od 80% do ponad 90% [17]. W przeciwieństwie do CPAP, gdzie pacjent musi aktywnie zakładać maskę, stymulator włącza się za pomocą pilota, a po pewnym czasie pacjent przestaje odczuwać mrowienie języka, co sprawia, że terapia jest praktycznie niezauważalna dla użytkownika [22, 23].

Bezpieczeństwo procedury jest wysokie. Najczęstsze powikłania to przejściowy ból pooperacyjny, osłabienie mięśni języka oraz podrażnienie mechaniczne spowodowane ruchem języka o zęby, co zazwyczaj daje się skorygować poprzez zmianę parametrów stymulacji lub zastosowanie ochronnych nakładek stomatologicznych [30]. Badanie Dedhia i wsp. (2024) wykazało ponadto, że pacjenci z HNS wykazują korzystne zmiany w profilu kardiologicznym, co sugeruje, że neurostymulacja realnie redukuje skutki ogólnoustrojowe bezdechu [12].

7. Porównanie metod leczenia – analiza krytyczna

7.1. Skuteczność: CPAP vs. MAD vs. HNS

Analiza porównawcza skuteczności klinicznej wykazuje, że każda z głównych metod terapeutycznych posiada unikalny profil w nowoczesnym algorytmie leczenia OBS, a ostateczny wybór ścieżki leczenia powinien opierać się na rzetelnym kompromisie między techniczną redukcją parametrów oddechowych a rzeczywistym stopniem przestrzegania zaleceń przez pacjenta (adherence) [17].

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) pozostaje bezkonkurencyjny pod względem teoretycznego potencjału do niemal całkowitej normalizacji wskaźnika AHI (często redukcja do poziomu < 5 zdarzeń/h). Jednakże, jak wykazują metaanalizy Sáncheza-de-la-Torre i współpracowników (2023), w rzeczywistych warunkach klinicznych jego efektywność jest drastycznie limitowana przez niedostateczny czas użytkowania [11]. Badania te potwierdzają, że korzyści sercowo-naczyniowe wynikające z CPAP są ściśle uzależnione od dawki terapii; pacjenci użytkujący aparat poniżej 4 godzin na noc nie wykazują istotnej statystycznie redukcji ryzyka nawrotowych incydentów wieńcowych, co przy średniej adherence oscylującej w granicach 40–60% stanowi główną barierę terapeutyczną tej metody [11, 21].

Z kolei aparaty wewnątrzzustne (MAD), choć wykazują statystycznie niższą skuteczność w obniżaniu AHI w porównaniu do metod ciśnieniowych (osiągając zazwyczaj redukcję o 50–70%), oferują znacznie wyższy profil akceptowalności przez pacjentów [7, 11]. Przegląd systematyczny Kuhna i współpracowników (2017) dowodzi, że dzięki wyższej liczbie godzin użytkowania w ciągu nocy, końcowa poprawa jakości życia (QoL) oraz redukcja senności dziennej u pacjentów stosujących MAD jest często ekwiwalentna z wynikami uzyskiwanymi przez użytkowników CPAP, mimo gorszych parametrów w polisomnografii kontrolnej [18].

Przełomowe dane w zakresie analizy porównawczej dostarcza metaanaliza „Kim DH i wsp. (2024), która bezpośrednio zestawiała neurostymulację nerwu podjęzykowego (HNS) z tradycyjnymi metodami u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią OBS. Wyniki tego badania wskazują, że u odpowiednio wyselekcjonowanej populacji (pacjenci z BMI < 35 kg/m² i brakiem okluzji koncentrycznej w DISE), HNS osiąga redukcję AHI na poziomie zbliżonym do CPAP (średnia redukcja o ok. 65–75%), przy jednoczesnym zachowaniu stabilnej i wysokiej adherence na poziomie przekraczającym 80–90% [17].

W analizie pacjenci leczeni metodą HNS uzyskiwali istotnie wyższe wskaźniki poprawy w kluczowych kwestionariuszach klinicznych:

- FOSQ (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire): Odnotowano znaczący wzrost punktacji, co świadczy o lepszym funkcjonowaniu społecznym i redukcji deficytów dziennych [17].
- SF-36 (Short Form Health Survey): Wykazano poprawę zarówno w domach fizycznych, jak i psychicznych zdrowia, przewyższającą wyniki grupy CPAP [17].

Dodatkowo metaanaliza Heisera i współpracowników (2023) sugeruje, że HNS posiada najwyższy wskaźnik MDA (Mean Disease Alleviation), będący iloczynem skuteczności klinicznej i faktycznego czasu stosowania terapii [8]. Podczas gdy skuteczność CPAP jest niwelowana przez porzucanie leczenia, HNS łączy wysoką efektywność biologiczną z brakiem fizycznych barier (takich jak maska, hałas czy ograniczenie ruchów), co pozycjonuje tę metodę jako rozwiązanie o największym potencjale terapeutycznym w nowoczesnej medycynie snu [17, 23].

7.2. Aspekty ekonomiczne i dostępność

Koszty systemów neurostymulacyjnych pozostają wysokie, co ogranicza ich dostępność w krajach o mniejszym finansowaniu ochrony zdrowia, takich jak Polska [1, 10]. Jednakże, biorąc pod uwagę koszty leczenia powikłań (udary, niewydolność serca) oraz straty ekonomiczne wynikające z wypadków komunikacyjnych spowodowanych sennością, neurostymulacja staje się opłacalna w długoterminowej perspektywie u pacjentów, u których CPAP zawiódł [10, 12].

8. Kierunki przyszłego rozwoju

8.1. Nowe generacje implantów i nanotechnologia

Przyszłość (lata 2026–2030) należy do systemów bezprzewodowych i w pełni autonomicznych. Badania nad systemami takimi jak StimAire są w toku i koncentrują się na minimalizacji komponentów wewnętrznych. Wykorzystanie nanotechnologii w elektrodach pozostaje na etapie badań przedklinicznych i wczesnych faz klinicznych. Z założenia ma pozwolić na bardziej selektywne pobudzanie tylko tych włókien nerwu XII, które odpowiadają za wysunięcie języka, co zminimalizuje skutki uboczne w postaci niepożądanych ruchów innych mięśni języka. [24].

8.2. Synergia farmakoterapii i urządzeń

Kluczowym trendem jest łączenie stymulacji z nowymi lekami na otyłość (np. agonistami GLP-1). O ile agoniści receptora GLP-1 są już z powodzeniem stosowani klinicznie, o tyle ich zautomatyzowana synergia z działaniem implantów pozostaje innowacyjnym kierunkiem badawczym. Redukcja masy ciała u pacjenta z implantem może pozwolić na obniżenie parametrów prądu stymulacji, co wydłuży życie baterii i poprawi komfort [24]. Ponadto trwają zaawansowane prace nad tym, aby, AI odgrywało rolę w predykcji, który pacjent zrezygnuje z potrzeby używania stymulatora po osiągnięciu docelowej masy ciała [4, 5].

9. Podsumowanie i wnioski

Refleksja nad ewolucją leczenia obturacyjnego bezdechu sennego na przestrzeni ostatnich 45 lat prowadzi do wniosku, że medycyna snu dokonała nieprawdopodobnego skoku technologicznego – od pionierskich, lecz prymitywnych maszyn ciśnieniowych Sullivana, po współczesne, inteligentne implanty neurostymulacyjne. Analizując zgromadzony materiał dowodowy, trudno nie odnieść wrażenia, że terapia CPAP, choć pozostaje mechanicznym fundamentem o doskonałej skuteczności teoretycznej, paradoksalnie stała się dla wielu pacjentów barierą nie do przejścia. To właśnie niska akceptacja tej metody i trudności z jej długofalowym stosowaniem wymusiły na współczesnej nauce radykalny zwrot w stronę personalizacji leczenia.

Prawdziwą rewolucją w tym procesie okazało się wprowadzenie systemów stymulacji nerwu podjęzykowego, takich jak Inspire czy Genio. Metody te zdefiniowały na nowo standardy bezpieczeństwa i efektywności, oferując pacjentom nie tylko trwałą redukcję wskaźnika AHI, ale przede wszystkim doskonały profil adherence, wynikający z eliminacji zewnętrznych uciążliwości typowych dla aparatów ciśnieniowych. Sukces takich interwencji nie byłby możliwy bez ewolucji samej diagnostyki. Narzędzia takie jak endoskopia snu (DISE) oraz nowoczesne, cyfrowe fenotypowanie pacjentów przestały być jedynie dodatkiem, a stały się elementami niezbędnymi do precyzyjnego dopasowania terapii do biologicznych potrzeb konkretnego chorego.

Patrząc w przyszłość, skuteczne leczenie OBS będzie prawdopodobnie kombinacją chirurgii minimalnie inwazyjnej, zaawansowanego telemonitoringu opartego na sztucznej inteligencji oraz nowoczesnej farmakoterapii wspomagającej. Kluczowym wyzwaniem dla systemów opieki zdrowotnej pozostaje wdrożenie algorytmów pozwalających na znacznie wcześniejszą identyfikację pacjentów, którzy nie radzą sobie z terapią CPAP. Tylko poprzez szybkie oferowanie im nowoczesnych rozwiązań

technologicznych będziemy w stanie realnie ograniczyć epidemiczne skutki bezdechu sennego i jego destrukcyjny wpływ na zdrowie publiczne.

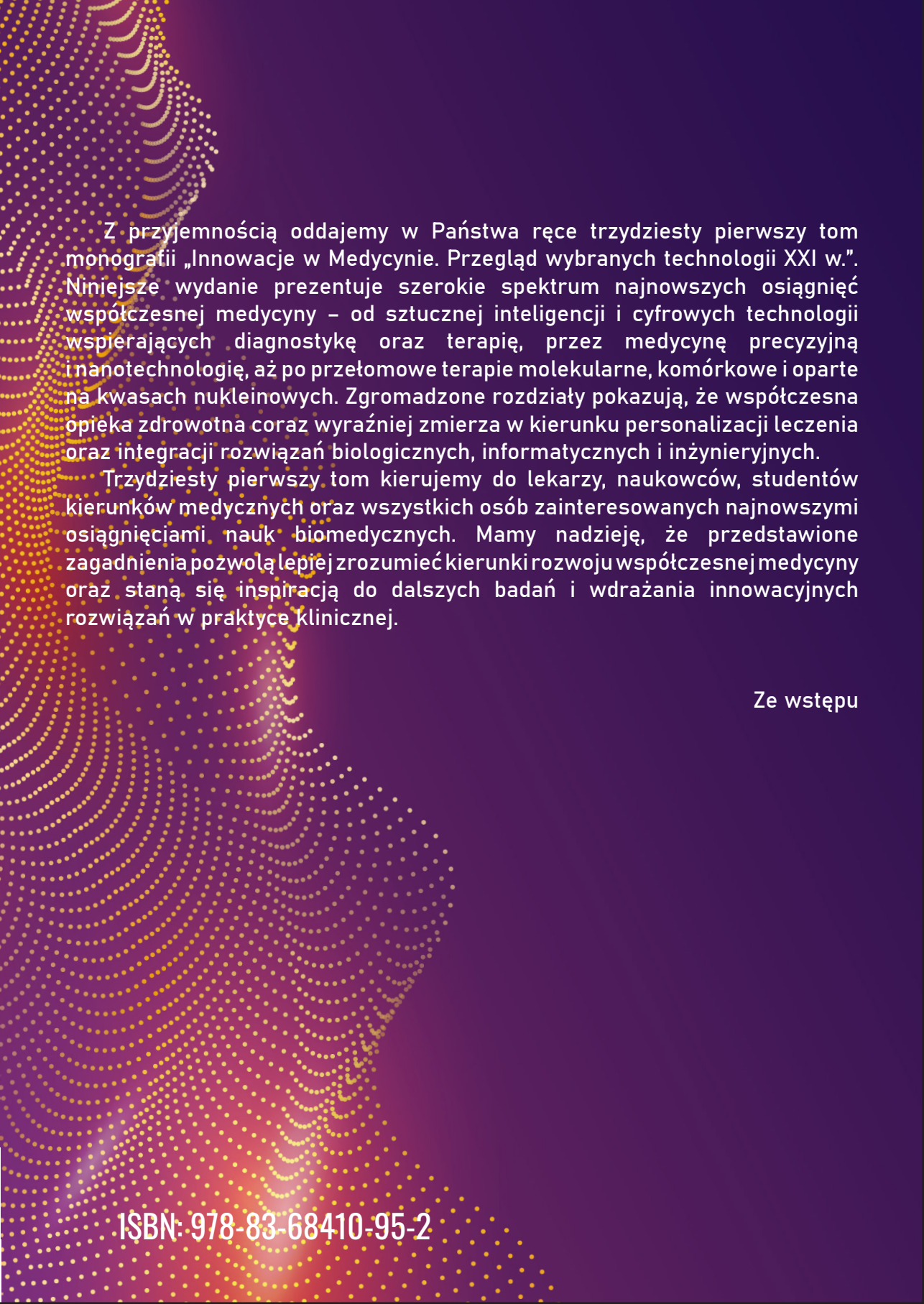
Referencje

- [1] Mehra R, Auckley DH, Johnson KG, et al. Evaluation and management of obstructive sleep apnea in adults hospitalized for medical care: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2025;21(12):2193-2203. doi:10.5664/jcsm.11864
- [2] Badr MS, Khayat RN, Allam JS, et al. Treatment of central sleep apnea in adults: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med.* 2025;21(12):2213-2236. doi:10.5664/jcsm.11860
- [3] American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. Position statement: hypoglossal nerve stimulation (HNS) for treatment of obstructive sleep apnea (OSA). Updated April 21, 2024. Accessed April 1, 2026. <https://www.entnet.org/resource/position-statement-hypoglossal-nerve-stimulation-hns-for-treatment-of-obstructive-sleep-apnea-osa/>
- [4] Kara M, Lakner Z, Tamás L, Molnár V. Artificial intelligence in the diagnosis of obstructive sleep apnea: a scoping review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2025;282(10):4967-4978. doi:10.1007/s00405-025-09377-x
- [5] Osa-Sanchez A, Ramos-Martinez-De-Soria J, Mendez-Zorrilla A, Ruiz IO, Garcia-Zapirain B. Wearable sensors and artificial intelligence for sleep apnea detection: a systematic review. *J Med Syst.* 2025;49(1):66. doi:10.1007/s10916-025-02199-8
- [6] Schwartz AR, Jacobowitz O, Eisele DW, et al. Targeted hypoglossal nerve stimulation for patients with obstructive sleep apnea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;149(6):512. doi:10.1001/jamaoto.2023.0161
- [7] Manickam P, Mariappan SA, Murugesan SM, et al. Artificial intelligence (AI) and Internet of Medical Things (IoMT) assisted biomedical systems for intelligent healthcare. *Biosensors (Basel).* 2022;12(8):562. doi:10.3390/bios12080562
- [8] Heiser C, Steffen A, Strollo PJ, et al. Hypoglossal nerve stimulation versus positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2023;27(2):693-701. doi:10.1007/s11325-022-02663-6
- [9] Strollo PJ, Soose RJ, Maurer JT, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014;370(2):139-149. doi:10.1056/NEJMoa1308659
- [10] Olson MD, Junna MR. Hypoglossal nerve stimulation therapy for the treatment of obstructive sleep apnea. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):91-99. doi:10.1007/s13311-021-01012-x
- [11] Sánchez-De-La-Torre M, Gracia-Lavedan E, Benítez ID, et al. Adherence to CPAP treatment and the risk of recurrent cardiovascular events. *JAMA.* 2023;330(13):1255. doi:10.1001/jama.2023.17465

- [12] Dedhia RC, Bliwise DL, Quyyumi AA, et al. Hypoglossal nerve stimulation and cardiovascular outcomes for patients with obstructive sleep apnea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024;150(1):39. doi:10.1001/jamaoto.2023.3756
- [13] Holtzlander B, Rodman C, Manchanda S, et al. A scoping review highlighting the need for outcomes research in hypoglossal nerve stimulation for patients with Down syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2024;20(7):1217-1219. doi:10.5664/jcsm.11118
- [14] Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Barbe F. Telemedicine interventions for CPAP adherence in obstructive sleep apnea patients: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2021;60:101543. doi:10.1016/j.smr.2021.101543
- [15] Labarca G, Saavedra D, Dreyse J, Jorquera J, Barbe F. Efficacy of CPAP for improvements in sleepiness, cognition, mood, and quality of life in elderly patients with OSA. *Chest.* 2020;158(2):751-764. doi:10.1016/j.chest.2020.03.049
- [16] Kim DH, Kim SW, Han JS, Kim G, Basurrah MA, Hwang SH. Hypoglossal nerve stimulation effects on obstructive sleep apnea over time: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024;170(3):736-746. doi:10.1002/ohn.617
- [17] Kim DH, Kim SW, Han JS, et al. Comparative effectiveness of hypoglossal nerve stimulation and alternative treatments for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res.* 2023;33(3):e14017. doi:10.1111/jsr.14017
- [18] Kuhn E, Schwarz EI, Bratton DJ, Rossi VA, Kohler M. Effects of CPAP and mandibular advancement devices on health-related quality of life in OSA. *Chest.* 2017;151(4):786-794. doi:10.1016/j.chest.2017.01.020
- [19] Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;45(1):43. doi:10.1186/s40463-016-0156-0
- [20] Milinovic K, Dodig IP, Kalcina LL, et al. Adherence to CPAP therapy in obstructive sleep apnea: a prospective study on quality of life and determinants of use. *Eur J Investig Health Psychol Educ.* 2024;14(9):2463-2475. doi:10.3390/ejihpe14090163
- [21] Jeppesen K, Good AR, Dyrhaug ID, Johansen MB, Primdahl J. Patients' experiences of barriers and facilitators with continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnoea – a qualitative interview study. *Arch Public Health.* 2025;83(1):157. doi:10.1186/s13690-025-01645-w
- [22] Hernandez L, Trelles-Garcia D, Medina M, Sarna K, Smolley L, Hadeh A. Effectiveness of hypoglossal nerve stimulation therapy in positional obstructive sleep apnea: a retrospective observational study. *J Clin Med.* 2025;14(16):5873. doi:10.3390/jcm14165873
- [23] Serghani MM, Heiser C, Schwartz AR, Amatoury J. Exploring hypoglossal nerve stimulation therapy for obstructive sleep apnea: a comprehensive review of clinical and physiological upper airway outcomes. *Sleep Med Rev.* 2024;76:101947. doi:10.1016/j.smr.2024.101947

- [24] Cé PDS, Melo MES, Machado AA, Ridge SE, Curado TF. Review of neurostimulation therapies for obstructive sleep apnea: hypoglossal nerve stimulation and beyond. *J Clin Med*. 2025;14(15):5494. doi:10.3390/jcm14155494
- [25] Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;317(8225):862-865. doi:10.1016/S0140-6736(81)92140-1
- [26] Wray CM, Thaler ER. Hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea: a review of the literature. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2016;2(4):230-233. doi:10.1016/j.wjorl.2016.11.005
- [27] Kent DT, Carden KA, Wang L, Lindsell CJ, Ishman SL. Evaluation of hypoglossal nerve stimulation treatment in obstructive sleep apnea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(11):1044. doi:10.1001/jamaoto.2019.2723
- [28] Heiser C, Steffen A, Hofauer B, et al. Effect of upper airway stimulation in patients with obstructive sleep apnea (EFFECT): a randomized controlled crossover trial. *J Clin Med*. 2021;10(13):2880. doi:10.3390/jcm10132880
- [29] Tian G, Guo L, Gao Y, et al. A wearable all-in-one obstructive sleep apnea management system with flexible piezoelectric monitoring and soft magnetoelastic stimulating. *Matter*. 2025;8(11):102323. doi:10.1016/j.matt.2025.102323
- [30] Kompelli AR, Ni JS, Nguyen SA, Lentsch EJ, Neskey DM, Meyer TA. The outcomes of hypoglossal nerve stimulation in the management of OSA: a systematic review and meta-analysis. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2019;5(1):41-48. doi:10.1016/j.wjorl.2018.04.006
- [31] Woodson BT. Reply on “Upper airway stimulation for obstructive sleep apnea: 5-year outcomes.” *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;159(4):806. doi:10.1177/0194599818791810
- [32] Alrubasy WA, Abuawwad MT, Taha MJJ, et al. Hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea in adults: an updated systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2024;234:107826. doi:10.1016/j.rmed.2024.107826
- [33] Costantino A, Rinaldi V, Moffa A, et al. Hypoglossal nerve stimulation long-term clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2020;24(2):399-411. doi:10.1007/s11325-019-01923-2
- [34] Strollo PJ, Gillespie MB, Soose RJ, et al. Upper airway stimulation for obstructive sleep apnea: durability of the treatment effect at 18 months. *Sleep*. 2015;38(10):1593-1598. doi:10.5665/sleep.5054
- [35] Woodson BT, Kent DT, Huntley C, et al. Bilateral hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea: a nonrandomized clinical trial. *J Clin Sleep Med*. 2025;21(11):1883-1891. doi:10.5664/jcsm.11822

- [36] Woodson BT, Suurna MV, Gillespie MB, et al. Multicentre study conducted across centres in the USA, Europe and Australia to assess the safety and effectiveness of a bilateral hypoglossal nerve stimulation system for the treatment of obstructive sleep apnoea in adults: a protocol for a pivotal, multicentre, open-label, single-arm study. *BMJ Open*. 2024;14(12):e085218. doi:10.1136/bmjopen-2024-085218
- [37] Nyxoah SA. Dual-sided hypoglossal nerve stimulation for the treatment of obstructive sleep apnea (DREAM). ClinicalTrials.gov identifier: NCT03868618. Updated January 24, 2025. Accessed April 11, 2026. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03868618>



Z przyjemnością oddajemy w Państwa ręce trzydziesty pierwszy tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Niniejsze wydanie prezentuje szerokie spektrum najnowszych osiągnięć współczesnej medycyny – od sztucznej inteligencji i cyfrowych technologii wspierających diagnostykę oraz terapię, przez medycynę precyzyjną i nanotechnologię, aż po przełomowe terapie molekularne, komórkowe i oparte na kwasach nukleinowych. Zgromadzone rozdziały pokazują, że współczesna opieka zdrowotna coraz wyraźniej zmierza w kierunku personalizacji leczenia oraz integracji rozwiązań biologicznych, informatycznych i inżynierskich.

Trzydziesty pierwszy tom kierujemy do lekarzy, naukowców, studentów kierunków medycznych oraz wszystkich osób zainteresowanych najnowszymi osiągnięciami nauk biomedycznych. Mamy nadzieję, że przedstawione zagadnienia pozwolą lepiej zrozumieć kierunki rozwoju współczesnej medycyny oraz staną się inspiracją do dalszych badań i wdrażania innowacyjnych rozwiązań w praktyce klinicznej.

Ze wstępu

ISBN: 978-83-68410-95-2