

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

Tom 26

**Redakcja
Jakub Kufel
Piotr Lewandowski**

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXVI

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. Szymon Florek
Lek. Piotr Lewandowski
Lek. Maciej Kozlik
Lek. Karol Żmudka
Lek. Jakub Kufel
Mgr farm. Karol Krystek

Korekta redaktorska, skład i projekt okładki:
Karol Łukomiak

© Copyright by authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-68410-44-0

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

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ, WRZESIEŃ 2025

SPIIS TREŚCI

Przedmowa	8
Sztuczna Inteligencja w diagnostyce kardiologicznej - wykorzystanie w elektrokardiografii; potencjał, kontrowersje i przyszłość w EKG	10
Michał Gałuszewski, Julita Janiec, Krzysztof Żerdziński, Jan Olszewski, Karolina Jankowska, Milena Brzywczy, Daria Pisarczyk	
Sztuczna inteligencja w analizie EKG: Przegląd literatury przeglądów systematycznych	35
Julita Janiec, Krzysztof Żerdziński, Michał Gałuszewski, Bartłomiej Jurek, Kamil Józwik, Paweł Łajczak	
Hemostaza w ruchu: T-TAS jako nowy wymiar diagnostyki pod wpływem przepływu	58
Adam Iwanicki, Julia Jeziorna, Kinga Krzywonos, Zuzanna Kolanko, Aleksandra Kotapka	
Zastosowanie OCT i IVUS w przeprowadzaniu PCI	73
Natalia Ostrowska, Paulina Piech, Liwia Olejniczak, Alicja Dubiel	
Wybrane aspekty nowoczesnego leczenia farmakologicznego i inwazyjnego w chorobie wieńcowej z uwzględnieniem diagnostyki	91
Anna Krakowczyk-Bedoui, Marta Tworuszka, Daria Gliwa, Joanna Bączyk	

Zastosowanie druku 3D w zabiegach sercowo-naczyniowych – przegląd literatury	123
Kamil Józwik, Bartłomiej Jurek, Paweł Łajczak, Julita Janiec, Krzysztof Żerdziński, Michał Gałuszewski	
Idiopatyczne włóknienie płuc- patogeneza choroby a dostępne i potencjalne opcje terapeutyczne w jej leczeniu	138
Aleksandra Kotapka, Zuzanna Kolanko, Julia Jeziorna	
Przyszłość leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit: Ontamalimab i Etrolizumab na horyzoncie	196
Kaja Hanyś, Kacper Jaros, Kamila Wawrzyniak, Martyna Szymańska	
Postępy w leczeniu zakażenia Clostridioides difficile	212
Barbara Grochowska, Lidia Ziętek, Robert Kasza	
Postępowanie w sepsie i we wstrząsie septycznym: diagnostyka i leczenie, rola sztucznej inteligencji	227
Gabriela Bołoz, Łukasz Miler, Zofia Koźlicka, Natalia Kryus	
Lenakapawir jako przyszłość nowych strategii profilaktyki zakażeń wirusem HIV	262
Monika Otocka, Dominika Nicz, Gabriela Mysłek, Katarzyna Lis	
Wykorzystanie mezenchymalnych komórek macierzystych w leczeniu stwardnienia rozsianego	277
Maria Żak, Łukasz Miler, Wiktoria Wójcik, Ola Wybraniec, Kinga Haberka, Dawid Kolanko	
tDCS i TMS w leczeniu ADHD u dzieci	295
Konrad Pohl, Olga Bondaruk, Magdalena Stencel	
Rola receptorów TAAR1 w patofizjologii schizofrenii - nowe podejścia terapeutyczne z wykorzystaniem ulotarontu	313
Mikołaj Bochniarz, Anna Adamczyk, Aleksandra Achtelek	
Diagnostyka i prewencja alkoholizmu – nowoczesne podejście w walce z AUD	330
Natalia Kryus, Magdalena Kowal, Aleksandra Kryczka	

Wpływ zespołu policystycznych jajników (PCOS) na zdrowie psychiczne kobiet	358
Maria Janas, Emilia Czech, Julia Lis, Gabriela Bołoz	
Porównanie działania suzetryginy do innych metod leczenia bólu	376
Jakub Warecki, Magdalena Trólka, Mateusz Faryniarz	
Krioneuroliza - przegląd aktualnej wiedzy i innowacje	390
Jakub Kołodziej, Aleksandra Skowronek, Zofia Graca	
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa: przegląd farmakologicznych metod leczenia	404
Klaudia Zinkowska, Julia Wróbel	
Spesolimab – nowe podejście leczenia łuszczycy krostkowej uogólnionej z wykorzystaniem blokady szlaku sygnałowego interleukiny – 36	422
Anna Adamczyk, Mikołaj Bochniarz, Aleksandra Achtelek	
Postępy w leczeniu choroby Fabry’ego	436
Klaudia Zinkowska, Anna Häcker	
Achondroplazja – przegląd aktualnej wiedzy i rola wosorytydu w terapii celowanej	450
Zuzanna Kolanko, Aleksandra Kotapka, Adam Iwanicki, Julia Jeziorna, Kinga Krzywonos	
Terapia genowa w zakresie leczenia chorób siatkówki	476
Zuzanna Michalak, Gabriela Najdek, Martyna Miśkiewicz, Sara Rakotoarison, Agnieszka Sawina, Martyna Żurek	
Mądrość mięczaków i stawonogów, czyli o egzoszkieletach oraz ich wykorzystaniu w medycynie	502
Bartłomiej Jurek, Paweł Łajczak, Kamil Jóźwik, Krzysztof Żerdziński, Michał Gałuszewski, Julita Janiec	
Wykorzystanie tlenoterapii hiperbarycznej w medycynie- przegląd wybranych zastosowań	519
Martyna Zakrzewska, Grzegorz Zawisza, Aleksandra Zdunek	

PRZEDMOWA

Szanowni Czytelnicy,

Oddajemy w Państwa ręce dwudziesty szósty tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Najnowsze wydanie ukazuje, jak szeroki i interdyscyplinarny charakter przyjmuje współczesna medycyna – od zastosowań sztucznej inteligencji w diagnostyce kardiologicznej i intensywnej terapii, przez innowacyjne rozwiązania w gastroenterologii, neurologii i psychiatrii, aż po nowe strategie w leczeniu chorób rzadkich i terapii genowych.

Tom otwierają rozdziały poświęcone sztucznej inteligencji w kardiologii, która coraz wyraźniej zmienia podejście do analizy EKG i diagnostyki choroby wieńcowej. Autorzy przybliżają również potencjał nowoczesnych narzędzi diagnostycznych, takich jak T-TAS, OCT czy IVUS, a także perspektywy wykorzystania druku 3D w procedurach sercowo-naczyniowych.

Kolejne części monografii koncentrują się na innowacjach w pulmonologii, gastroenterologii i chorobach zakaźnych – od nowych leków w idiopatycznym włóknieniu płuc i terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit, po postępy w leczeniu zakażenia *Clostridioides difficile* i sepsy, gdzie rola sztucznej inteligencji nabiera coraz większego znaczenia.

Szeroko reprezentowana jest również neurologia i psychiatria – przedstawiono tu wykorzystanie komórek macierzystych w stwardnieniu rozsianym, neuromodulację tDCS i TMS w terapii ADHD, nowe podejścia w schizofrenii (ulotaront, receptory TAAR1), a także zagadnienia związane z diagnostyką i leczeniem uzależnień, zdrowiem psychicznym w PCOS czy innowacyjnymi metodami leczenia bólu.

Tom obejmuje także tematy z zakresu reumatologii, dermatologii i chorób rzadkich – od terapii spesolimabem w łuszczycy krostkowej, przez nowoczesne podejścia w leczeniu zeszytywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i choroby

Fabry'ego, po rolę wosorytydu w terapii achondroplazji. W dalszych rozdziałach poruszono również temat terapii genowych w okulistyce, a tom zamyka interesujące spojrzenie na wykorzystanie egzogennych struktur – egzoszkieletów – oraz możliwości tlenoterapii hiperbarycznej w nowoczesnej medycynie.

Adresujemy tę publikację do lekarzy, badaczy, studentów oraz wszystkich osób zainteresowanych najnowszymi kierunkami rozwoju medycyny. Jesteśmy przekonani, że tom 26 dostarczy Państwu nie tylko rzetelnego przeglądu aktualnej wiedzy, ale także inspiracji do dalszych badań i wdrożeń klinicznych.

Serdecznie dziękujemy Autorom za ich wkład i zaangażowanie, a Czytelnikom życzymy, aby lektura niniejszego tomu stała się impulsem do odkrywania nowych perspektyw i tworzenia przyszłości medycyny opartej na innowacji i współpracy interdyscyplinarnej.

Z wyrazami szacunku,

Jakub Kufel
Piotr Lewandowski

Redaktorzy naukowci

SZTUCZNA INTELIGENCJA W DIAGNOSTYCE KARDIOLOGICZNEJ - WYKORZYSTANIE W ELEKTROKARDIOGRAFII; POTENCJAŁ, KONTROWERSJE I PRZYSZŁOŚĆ W EKG

**Michał Gałuszewski, Julita Janiec, Krzysztof Żerdziński,
Jan Olszewski, Karolina Jankowska, Milena Brzywczy, Daria Pisarczyk**

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

Abstrakt: W niniejszej pracy dokonano przeglądu aktualnych osiągnięć, ograniczeń oraz perspektyw zastosowania sztucznej inteligencji (AI) w diagnostyce kardiologicznej, ze szczególnym uwzględnieniem jej roli w analizie zapisów elektrokardiograficznych (EKG). Analizie zostało poddanych 1255 prac, pochodzących z okresu 2020-2023, z których 23 badania wybrano i opisano w poniższym artykule. Na podstawie analizy publikacji, można stwierdzić, że AI, wykorzystując zaawansowane algorytmy, takie jak uczenie maszynowe (ML) i uczenie głębokie (DL), wykazuje duży potencjał w poprawie wykrywalności arytmii, w tym migotania przedsionków (AF), oraz w monitorowaniu funkcji serca. W pracy omówiono również możliwości integracji AI z mobilnymi technologiami, takimi jak smartwatche i smartfony, co może zrewolucjonizować wczesną diagnostykę i zarządzanie chorobami serca. Chociaż AI w kardiologii oferuje szereg korzyści, napotyka również na istotne wyzwania, w tym kwestie prawne i etyczne, związane z ochroną danych pacjentów, transparentnością algorytmów oraz odpowiedzialnością za błędy diagnostyczne. Zastosowanie AI wymaga także odpowiednich szkoleń oraz dostosowania organizacyjnego placówek medycznych. Mimo tych trudności, przyszłość AI w analizie EKG wygląda obiecująco, a dalsze badania mogą przyczynić się do jeszcze większej precyzji diagnostycznej i personalizacji leczenia w kardiologii.

Słowa kluczowe: sztuczna inteligencja, uczenie maszynowe, uczenie głębokie, EKG, migotanie przedsionków

Abstract: This paper reviews the current achievements, limitations and prospects for the application of artificial intelligence (AI) in cardiac diagnostics, with particular emphasis on its role in the analysis of electrocardiographic (ECG) recordings. 1255 papers were analyzed, dating from 2020-2023, of which 23 studies were selected and described in the following article. Based on the analysis of the papers, it can be concluded that AI, using advanced algorithms such as machine learning (ML) and

deep learning (DL), shows great potential in improving the detection of arrhythmias, including atrial fibrillation (AF), and in monitoring cardiac function. The paper also discusses the potential for integrating AI with mobile technologies such as smartwatches and smartphones, which could revolutionize the early diagnosis and management of heart disease. While AI in cardiology offers a number of benefits, it also faces significant challenges, including legal and ethical issues related to the protection of patient data, transparency of algorithms, and liability for diagnostic errors. The application of AI also requires adequate training and organizational alignment of medical facilities. Despite these difficulties, the future of AI in ECG analysis looks promising, and further research may contribute to even greater diagnostic accuracy and personalization of treatment in cardiology.

Keywords: Artificial intelligence, machine learning, deep learning, ECG, atrial fibrillation

WPROWADZENIE

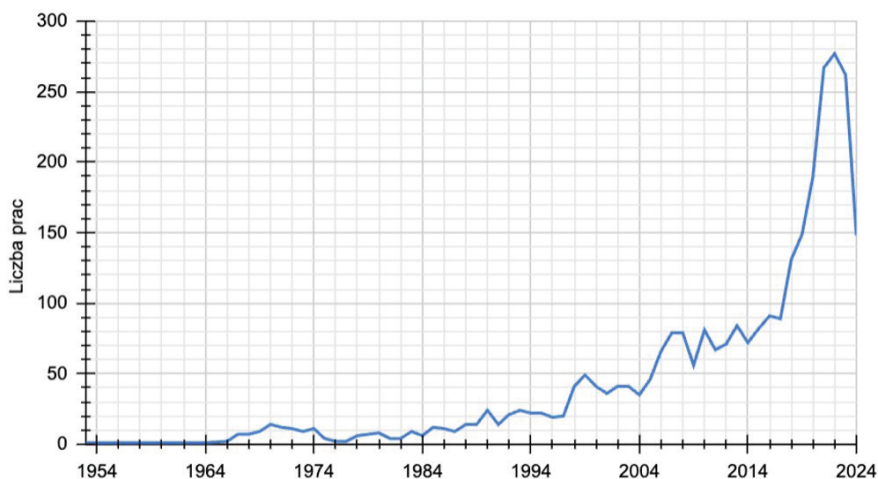
Sztuczna inteligencja (ang. Artificial Intelligence, AI) od lat rozwija się w szybkim tempie. Kamieniem milowym w jej historii okazała się premiera najpopularniejszego dzisiaj chatbot-a, czyli Chat-u GPT, który dzisiaj występuje już w kilku wersjach. Jego premiera miała miejsce w listopadzie 2022 r., a w 2024 roku możemy już obserwować szeroki przekrój reklam AI zaimplementowanego w ogromnej części sektorów przemysłu. Medycyna nie odstąpiła kroku najnowszej technologii, przez co mamy dzisiaj dostęp do wielu medycznych publikacji wydanych na przestrzeni ostatnich lat. AI świetnie radzi sobie ze schematami i jest w stanie je dokładnie analizować. Idealnie więc powinna sprawdzić się w analizie schematycznych zapisów, obrazów i tym podobnych badań diagnostycznych. Stąd tak licznie temat jest eksploatowany w dziedzinie radiologii, ale również kardiologii przy badaniach echokardiograficznych (UKG) oraz elektrokardiograficznych (EKG). Liczne prace pokazały, że AI bardzo dobrze radzi sobie w standardach narzucanych w medycynie w całym jej przekroju od medycyny rodzinnej, aż do neurochirurgii [1] [2]. EKG jest bardzo przydatnym i niedrogim narzędziem w praktyce lekarskiej. Przez to zaaplikowanie AI w tej technologii może przynieść wymierne korzyści i przyczynić się do zwiększenia dokładności w diagnostyce kardiologicznej. EKG jest to zapis aktywności elektrycznej serca. Stanowi niezbędny element do początkowej oceny stanu pacjenta, u którego występuje patologia kardiologiczna lub się ją u niego podejrzewa [3]. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego z 2021 roku ok. 35% zgonów w tym roku stanowiły choroby układu krążenia, a w 2019 roku stanowiły największe obciążenie chorobowe, jako miara lat skorelowanych o niesprawność. Choroby tego układu spowodowały najwięcej zgonów w latach 2020 i 2021, w tym więcej niż nowotwory albo COVID-19. Problem chorób układu krążenia w Polsce

utrzymuje się od lat i skupianie się na tych schorzeniach wydaje się być w najbliższym czasie priorytetowe. Z pomocą w niektórych aspektach może pojawić się AI [4]. AI to szeroka dziedzina nauki i technologii, która koncentruje się na tworzeniu systemów zdolnych do wykonywania zadań zwykle wymagających ludzkiej inteligencji. Wykorzystuje wyspecjalizowane algorytmy matematyczne i sieci neuronowe, aby umożliwić maszynom rozwiązywanie problemów, rozpoznawanie wzorców oraz podejmowanie decyzji. AI łączy wiedzę z różnych dziedzin, takich jak matematyka, informatyka i neurobiologia, w celu modelowania i odtwarzania inteligentnych zachowań, tworząc systemy, które mogą działać samodzielnie i skutecznie radzić sobie z złożonymi problemami [5] [6] [7]. Uczenie maszynowe (ang. Machine Learning, ML) to poddziedzina AI, która umożliwia komputerom samodzielne uczenie się z danych, bez potrzeby manualnego programowania. Poprzez integrację statystyki i informatyki, ML buduje modele, które odkrywają ukryte wzorce i relacje w dużych zbiorach danych. Dzięki temu komputery mogą przewidywać wyniki i podejmować decyzje, co znajduje zastosowanie m.in. w zautomatyzowanych systemach decyzji klinicznych. ML dzieli się na trzy główne typy: uczenie nadzorowane, bez nadzoru oraz uczenie przez wzmocnienie, co pozwala na elastyczne podejście do różnorodnych problemów analizy danych [7] [8] [9] [10]. Uczenie głębokie (ang. Deep Learning, DL) to zaawansowana technika ML, która naśladuje sposób, w jaki ludzki mózg przetwarza informacje, tworząc wielopoziomowe abstrakcje danych. Bazuje na sztucznych sieciach neuronowych składających się z wielu warstw, co umożliwia automatyczne przewidywania na podstawie danych wejściowych. Dzięki postępom w mocy obliczeniowej i dostępności dużych zbiorów danych, DL stało się kluczowe w dziedzinie AI, szczególnie w zadaniach takich jak rozpoznawanie obrazów czy analiza obrazowania medycznego. Jednakże, nie jest optymalne dla wszystkich problemów, zwłaszcza tam, gdzie proste metody ML mogą być bardziej efektywne [7]. Celem pracy jest przegląd aktualnej literatury na temat aktualnych możliwości wykorzystania AI w EKG. W pracy skupiono się na dotychczasowych osiągnięciach, ograniczeniach oraz perspektywach.

MATERIAŁY I METODY

W celu zgłębienia tematu dokonano przeglądu popularnej bazy danych PubMed. Wykorzystano następującą sekwencję słów kluczowych: (ECG OR electrocardiography) AND (artificial intelligence OR machine learning OR deep learning OR DL OR ML OR AI) AND arrhythmia. W ten sposób otrzymano 2794

wyników (stan na 08.07.2024). W tym 626 prac pochodziło z 2023 oraz 277 z 2022 roku. Od lat 60. XX wieku można zauważyć w przybliżeniu wykładniczy wzrost liczby prac wydawanych rocznie, aż do roku 2022 roku. Wskazuje to na znaczący wzrost zainteresowania tematem, szczególnie na przestrzeni lat 2017-2022. Liczba prac w tym okresie wzrosła z 89 do 277, a więc ponad trzykrotnie (Wykres 1.).



Wykres 1. Liczba wydanych prac naukowych w przedziale lat 1953-2024 w PubMed (stan na 08.07.2024) (opracowanie własne).

Kryteria włączenia prac do badania

Do monografii włączono badania, które koncentrowały się na wykorzystaniu elektrokardiografii, w tym analiz EKG wspomaganych sztuczną inteligencją, w diagnostyce lub prognozowaniu istotnych zaburzeń sercowo-naczyniowych, takich jak migotanie przedsionków, przerost lewej komory, dysfunkcja skurczowa lewej komory, ryzyko zgonu lub powikłań pooperacyjnych. Uwzględniono jedynie prace, w których stosowano nowoczesne technologie diagnostyczne, takie jak algorytmy głębokiego uczenia (CNN, LSTM, ECG12Net), aplikacje mobilne, smartwatche, opaski PPG oraz inne urządzenia ubieralne, umożliwiające monitorowanie rytmu serca. Ważnym kryterium była także obecność walidacji wyników – wewnętrznej lub zewnętrznej – oraz raportowanie kluczowych parametrów predykcyjnych, takich jak czułość, swoistość, wartość predykcyjna dodatnia

i ujemna, pole pod krzywą ROC (AUC) lub hazard ratio (HR). Do monografii włączono badania obejmujące populacje dorosłych pacjentów, zarówno hospitalizowanych, jak i populacyjnych, z jasno określoną liczbą uczestników oraz liczbą przeprowadzonych zapisów EKG. Istotne było również, aby publikacje przedstawiały kompletną metodykę badania, w tym sposób doboru pacjentów, procedury diagnostyczne i wyniki statystyczne umożliwiające ocenę skuteczności narzędzi diagnostycznych w różnych podgrupach klinicznych, np. ze względu na wiek, płeć lub poziom ryzyka. Preferowano prace opublikowane w ostatnich latach, prezentujące nowe możliwości zastosowania AI w diagnostyce kardiologicznej lub monitorowaniu pacjentów przy użyciu urządzeń ubieralnych.

Kryteria wyłączenia prac z badania

Z monografii wyłączono badania, które nie dotyczyły zastosowania elektrokardiografii lub narzędzi opartych na sztucznej inteligencji w diagnostyce lub prognozowaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pominięto również prace, w których brakowało danych ilościowych dotyczących liczby pacjentów lub zapisów EKG, uniemożliwiających ocenę skuteczności narzędzi diagnostycznych. Wykluczono badania obejmujące populacje dziecięce lub osoby poniżej 18. roku życia, jak również prace bez walidacji wyników lub bez przedstawienia parametrów predykcyjnych, takich jak czułość, swoistość, AUC czy hazard ratio. Badania jedynie opisowe, przeglądowe, bez pierwotnych danych klinicznych, a także te, które nie prezentowały jasno określonej metodyki doboru pacjentów i procedur diagnostycznych, nie zostały uwzględnione. Ponadto wykluczono publikacje, które odnosiły się do technologii ubieralnych lub aplikacji mobilnych w sposób niekompletny, bez możliwości weryfikacji skuteczności w monitorowaniu rytmu serca lub wykrywaniu migotania przedsionków, a także badania przedkliniczne lub eksperymentalne, które nie mogły być bezpośrednio przełożone na praktykę kliniczną u dorosłych pacjentów.

MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW (ATRIAL FIBRILLATION, AF)

Migotanie przedsionków (AF) jest najczęstszym zaburzeniem rytmu serca. Identyfikacja patofizjologii AF u poszczególnych pacjentów jest trudna, a aktualne metody przesiewowej diagnostyki tego schorzenia wymagają długotrwałego monitorowania, co wiąże się z wysokimi kosztami i niską skutecznością [11]. Zachi I Atiia i wsp. [12] przeprowadzili retrospektywną analizę, aby opracować

szybki, niedrogi i dostępny na miejscu sposób identyfikacji pacjentów z AF, wykorzystując techniki ML. Do analizy włączono 180 922 pacjentów w wieku 18 lat i starszym, którzy mieli łącznie 649 931 EKG w rytmie zatokowym. Dane trenin-gowe stanowiły 454 789 EKG od 126 526 pacjentów, walidacyjne wewnętrzne 64 340 EKG od 18 116 pacjentów, a testowe 130 802 EKG od 36 280 pacjentów. W zbiorze testowym 3051 pacjentów (8,4%) miało wcześniej zdiagnozowane AF. Algorytm AI wykazał skuteczność w identyfikacji AF z AUC 0,87 (95% CI 0,86–0,88), czułością 79,0%, specyficznością 79,5%, wartością F1 39,2% i dokładno-scią 79,4%. Po uwzględnieniu wszystkich EKG wykonanych w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia badania lub 31 dni przed pierwszym zarejestrowanym EKG AF, AUC wzrosła do 0,90, czułość do 82,3%, specyficzność do 83,4%, wartość F1 do 45,4%, a dokładność do 83,3%. Badanie to pokazuje potencjał nowoczesnej technologii komputerowej, dużych zbiorów danych, modeli nieli-niowych oraz automatycznej ekstrakcji cech za pomocą warstw konwolucyjnych w poprawie diagnostyki oraz leczenia powszechnych i ciężkich stanów choro-bo-wych. Peter A Noseworthy i wsp. [13] przeprowadzili praktyczne badanie mające na celu ocenę skuteczności ukierunkowanego podejścia do przesiewu, opartego na algorytmie AI, w identyfikacji wcześniej nie rozpoznanego AF. W tym nie ran-domizowanym badaniu interwencyjnym zrekrutowano pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu, którzy nie mieli wcześniej rozpoznanego AF, ale mieli wy-konane EKG w ramach rutynowej opieki. W badaniu wzięło udział 1003 pacjen-tów, średni wiek wynosił 74 lata, pochodzili z 40 stanów USA. Uczestnicy nosili ciągły monitor rytmu serca przez maksymalnie 30 dni, a dane były przesyłane w prawie rzeczywistym czasie za pomocą połączenia komórkowego. Algorytm AI zastosowano do analizy EKG, aby przypisać pacjentów do grup wysokiego lub niskiego ryzyka. Głównym celem badania było rozpoznanie AF, które wcze-śniej nie zostało wykryte. Po średnio 22,3 dniach ciągłego monitorowania, AF zostało wykryte u 6 (1,6%) z 370 pacjentów o niskim ryzyku oraz u 48 (7,6%) z 633 pacjentów o wysokim ryzyku (OR 4,98, 95% CI 2,11–11,75, $p=0,0002$). W porównaniu do standardowej opieki, stosowanie przesiewu z wykorzystaniem AI prowadziło do większej liczby wykryć AF (tabela 1.). Dzięki zastosowaniu danych cyfrowych oraz AI przeprowadzono szybkie i ekonomiczne przesiewanie setek tysięcy zapisów pacjentów. To prospektywne badanie wykazało, że wyko-rzystanie AI może znacząco poprawić efektywność i precyzję przesiewania AF, stosując krótkoterminowe monitorowanie rytmu serca w trybie ambulatoryjnym.

Tabela 1. Zastosowanie AI w wykrywaniu AF w porównaniu ze standardową opieką (opracowanie własne).

	Standardowa opieka	Z wykorzystaniem AI
Grupa niskiego ryzyka	0,9%	2,4%
Grupa wysokiego ryzyka	3,6%	10,6%

Analiza 12-odprowadzeniowych EKG wspierana przez AI może umożliwić także efektywne ocenianie ryzyka rozwoju AF. Shaan Kurshid i wsp. [14] w swojej pracy dotyczącej analizy AF przy użyciu ML opartego na ekg i klinicznych czynnikach ryzyka, wytrenowali Convolutional Neural Network (CNN) („ECG-AI”), aby ocenić pięcioletnie ryzyko AF na podstawie 12-odprowadzeniowych EKG pacjentów z Massachusetts General Hospital (MGH). Zastosowano trzy modele Coxa: ryzyko AF oceniane przez ECG-AI, kliniczny wskaźnik ryzyka AF CHARGE-AF, oraz oba wskaźniki razem („CH-AI”). Modele dostosowano do oceny dwuletniego ryzyka AF w UK Biobank. Wykorzystano mapowanie saliency do identyfikacji kluczowych cech EKG wpływających na prognozy ECG-AI oraz zbadano korelację między predyktorami ECG-AI i CHARGE-AF. Zbiór danych do szkolenia obejmował 45 770 osób (2 171 przypadków AF), natomiast zbiory testowe składały się z 83 162 osób (2 424 przypadki AF). Wartości AUROC były zbliżone dla wskaźnika CHARGE-AF (MGH 0,802, 95% CI 0,767–0,836; BWH 0,752, 95% CI 0,741–0,763; UK Biobank 0,732, 95% CI 0,704–0,759) i ECG-AI (MGH 0,823, 95% CI 0,790–0,856; BWH 0,747, 95% CI 0,736–0,759; UK Biobank 0,705, 95% CI 0,673–0,737). Najlepsze wyniki AUROC osiągnięto przy użyciu CH-AI: MGH 0,838, 95% CI 0,807–0,869; BWH 0,777, 95% CI 0,766–0,788; UK Biobank 0,746, 95% CI 0,716–0,776). W analizach saliency największy wpływ na prognozy modeli AI miała fala P w EKG. W trzech niezależnych zbiorach testowych z ponad 80 000 uczestników, DML ECG-AI, który przewiduje czas do wystąpienia AF na podstawie 12-odprowadzeniowych EKG, zapewnia podobną dyskryminację pięcioletniego ryzyka AF w porównaniu do 11-składnikowego wskaźnika CHARGE-AF. Model CH-AI, który łączy CHARGE-AF z ECG-AI, wykazuje lepszą dyskryminację, kalibrację i klasyfikację. Sygnały ryzyka AF oparte na DML z EKG mogą być szeroko stosowane, oferując dokładne i uniwersalne oszacowania ryzyka AF przez kilka lat po wykonaniu ekg. Celem pracy Georgios’a Christopoulos’a i wsp. [15] było zbadanie, jak dobrze AI-EKG przewiduje ryzyko przyszłego AF oraz porównanie jego skuteczności z oceną CHARGE-AF w próbie populacyjnej. Obliczono prawdopodobieństwo AF przy użyciu AI-EKG w grupie uczestników badania Mayo Clinic

Study of Aging, którzy nie mieli wcześniej AF. Wykorzystane zostały modele Coxa do oceny, jak dobrze AI-EKG przewiduje ryzyko AF w porównaniu z wynikiem CHARGE-AF oraz jak te dwa wskaźniki wpływają na siebie nawzajem. Porównano skuteczność samego AI-EKG, samego CHARGE-AF, a także ich połączenia. W badaniu uczestniczyło 1 936 osób o medianie wieku 75,8 lat (zakres międzykwartylowy 70,4–81,8) oraz medianie wyniku CHARGE-AF równej 14,0 (IQR 13,2–14,7). Uczestnicy, u których wynik modelu AI-EKG AF przekraczał 0,5 podczas wizyty wstępnej, mieli skumulowaną częstość AF wynoszącą 21,5% po 2 latach i 52,2% po 10 latach. W analizie wielozmiennowej zarówno wynik modelu AI-EKG AF (iloraz ryzyka 1,76 na standardowe odchylenie w skali logitowej, 95% CI 1,51–2,04), jak i wynik CHARGE-AF (HR 1,90 na SD, 95% CI 1,58–2,28) niezależnie prognozowały ryzyko przyszłego AF, bez znaczącej interakcji ($p=0,54$). Statystyki zgodności wyniosły 0,69 (95%CI 0,66–0,72) dla wyniku AI-EKG AF, 0,69 (95% CI 0,66–0,71) dla wyniku CHARGE-AF oraz 0,72 (95% CI 0,69–0,75) dla połączonego wyniku obu wskaźników. W badaniu wykazano, że zarówno wynik modelu AI-EKG AF, jak i wynik CHARGE-AF samodzielnie prognozowały wystąpienie AF. Oba wskaźniki miały dobrą zdolność rozróżniającą, szczególnie gdy były używane razem. Krzywe skumulowanej częstości występowania AF wykazywały stopniowy wzrost dla każdego kolejnego kwartylu wyższych wartości AI-EKG AF oraz CHARGE-AF. AI-EKG może umożliwić ocenę ryzyka za pomocą jednego testu, eliminując potrzebę ręcznego lub automatycznego zbierania danych klinicznych.

Tabela 2. Podsumowanie wyników badań z zakresu wykrycia AF, przez algorytmy AI

Autor	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Liczba zapisów EKG	AUC	Czułość	Swoistość
Zachli i Attia i wsp.	Retrospektywne	180 922	649 931	0,87 (95% CI 0,86–0,88) – pojedynczy zapis 0,90 (95% CI 0,90–0,91) – wszystkie EKG z pierwszego miesiąca	79,0% (77,5–80,4) 82,3% (80,9–83,6)	79,5% (79,0–79,9) 83,4% (83,0–83,8)
Peter A Noseworthy i wsp.	Prospektywne	1003	brak danych (monitoring do 30 dni, średnio 22,3 dnia)	brak danych*		
Shaan Kinsaid i wsp.	Retrospektywne	45 770 (trening), 83 162 (test)	brak danych	ECG-AI: MGH 0,823 (0,790–0,856); BWH 0,747 (0,736–0,759); UK Biobank 0,705 (0,673–0,737) CHARGE-AF: MGH 0,802; BWH 0,752; UK Biobank 0,732 CH-AI: MGH 0,838; BWH 0,777; UK Biobank 0,746	Brak danych**	
Georgios Christopoulos i wsp.	Prospektywne	1 936	brak danych	AI-ECG: C-statistic 0,69 (0,66–0,72) CHARGE-AF: 0,69 (0,66–0,71) Kombinacja AI-ECG + CHARGE-AF: 0,72 (0,69–0,75)	Brak danych***	

Uwagi do tabeli:

*W badaniu raportowano częstość wykrycia AF i iloraz szans (OR 4,98; 95% CI 2,11–11,75), a także różnice między grupami wysokiego i niskiego ryzyka. Nie podano wartości AUC, czułości ani swoistości.

** Badanie skupiało się na predykcji 5-letniego (w UKB 2-letniego) ryzyka AF z użyciem sieci konwolucyjnej. Raportowano wartości AUC i kalibrację, ale nie podano czułości ani swoistości.

***Badanie analizowało wartość prognostyczną AI-ECG i CHARGE-AF w przewidywaniu ryzyka AF. Raportowano statystyki zgodności (C-statistic, odpowiednik AUC), ale nie podano czułości ani swoistości.

DYSFUNKCJE SKURCZOWE LEWEJ KOMORY/ DYSFUNKCJE KOMÓR

Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory (LV) odgrywa główną rolę w patofizjologii niewydolności serca. W 2020 roku Nobuyuki Kagiya i wsp. [16] przeprowadzili badanie w którym dokonano oceny funkcji rozkurczowej lewej komory na podstawie cech z EKG z wykorzystaniem DL. Przeprowadzono prospektywne badanie wieloośrodkowe w czterech instytucjach w Ameryce Północnej, w którym uczestniczyło łącznie 1202 osoby. Pacjenci z trzech z tych instytucji ($n = 814$) zostali przypisani do wewnętrznej kohorty i losowo podzieleni na grupy treningowe oraz testowe w proporcji 80:20. Modele ML zostały stworzone na podstawie przetworzonego sygnału EKG, tradycyjnego EKG oraz cech klinicznych, a następnie ocenione przy użyciu zestawu testowego. Dane z czwartej instytucji ($n = 388$) zostały wykorzystane jako zewnętrzny zestaw testowy do oceny ogólnej skuteczności modelu. Pomimo różnorodności badanych, model ML skutecznie przewidywał ilościowe wartości prędkości relaksacji lewej komory (e') mierzone UKG zarówno w wewnętrznych, jak i zewnętrznych zestawach testowych (średni błąd bezwzględny: 1,46 i 1,93 cm/s; skorygowane $R^2 =$ odpowiednio 0,57 i 0,46). Analiza AUC charakterystyki pracy odbiornika wykazała, że szacowane e' dobrze rozróżniało progi określone przez wytyczne dla nieprawidłowej relaksacji mięśnia sercowego oraz dysfunkcji rozkurczowej i skurczowej, osiągając wartości AUC: 0,83, 0,76 i 0,75 w zestawie wewnętrznym oraz 0,84, 0,80 i 0,81 w zestawie zewnętrznym. Ponadto, oszacowane e' umożliwiło przewidywanie dysfunkcji rozkurczowej lewej komory przy użyciu wielu granic referencyjnych dostosowanych do wieku i płci (AUC: 0,88 i 0,94 w zestawach wewnętrznym i zewnętrznym). W 2021 roku Anthony H. Kashou i wsp. [17] przetestowali EKG wspomagany AI w celu wykrycia przedklinicznej dysfunkcji skurczowej lewej komory (left ventricular systolic dysfunction, LVSD). Do badania wykorzystano losowo wybraną grupę 2041 osób w wieku 45 lat lub starszych w hrabstwie Olmsted, Minnesota. Każdy uczestnik przeszedł badanie UKG i EKG. Najpierw oceniono działanie AI-EKG w identyfikacji LVSD (frakcja wyrzutowa $\leq 40\%$). Po wykluczeniu osób z kliniczną niewydolnością serca, sprawdzono skuteczność AI-EKG w wykrywaniu przedklinicznego LVSD w całej grupie ($n = 1996$) oraz w podgrupie wysokiego ryzyka ($n = 1348$). Następnie przeprowadzono modelowanie programu badań przesiewowych, w którym dodatni wynik AI-EKG powodował wykonanie UKG. Na końcu oceniono zdolność AI-EKG do przewidywania przyszłego LVSD. Uczestnicy zostali zarejestrowani między 1 stycznia 1997 r. a 30 września 2000 r.,

a nadzór LVSD trwał przez 10 lat od momentu włączenia. Podczas wykrywania LVSD w całej populacji (częstość występowania 2,0%) AUC dla AI-EKG wyniósł 0,97 (czułość 90%, swoistość 92%). W podgrupie wysokiego ryzyka (częstość występowania 2,7%) AUC wyniosło również 0,97 (czułość 92%, swoistość 93%). W modelu imputacyjnym programu badań przesiewowych, aby zidentyfikować jeden przypadek przedklinicznego LVSD, potrzebne byłyby 88,3 AI-EKG i 8,7 echokardiogramów w całej populacji oraz 65,7 AI-EKG i 5,5 echokardiogramów w podgrupie wysokiego ryzyka. Nieskorygowany współczynnik ryzyka dla dodatniego wyniku AI-EKG dla incydentu LVSD w ciągu 10 lat wyniósł 2,31 (95% CI, 1,32 do 4,05; $P = 0,004$). W 2022 roku Xiaoli Zhao i wsp. [18] dokonali oceny przerostu lewej komory serca na podstawie EKG z wykorzystaniem DL. Skonstruowano model DL oparty na CNN z długą pamięcią krótkotrwałą (CNN-LSTM) do wykrywania przerostu lewej komory LVH (ang. left ventricular hypertrophy, LVH) z wykorzystaniem 12-odprowadzeniowego EKG. Do analizy wykorzystano UKG i EKG 1863 pacjentów, które uzyskano w ciągu 1 tygodnia od przyjęcia do szpitala. Pacjenci zostali podzieleni na 3 zestawy w proporcji 3:1:1: zestaw treningowy ($n = 1,120$), zestaw walidacyjny ($n = 371$) i zestaw testowy 1 ($n = 372$). Dodatkowo zrekrutowano 453 hospitalizowanych pacjentów do wewnętrznego zestawu testowego 2. Dla każdej podgrupy, w zależności od płci i względnej grubości ścianki (RWT), opracowano odrębny model DL. Model CNN-LSTM przewidywał LVH z AUC wynoszącym 0,62 (czułość 68%, swoistość 57%) w zestawie testowym 1. W wewnętrznym zestawie testowym 2 model CNN-LSTM wykazał stabilną wydajność w przewidywaniu LVH, osiągając AUC 0,59 (czułość 65%, swoistość 57%). W analizie podgrup model CNN-LSTM przewidywał LVH na podstawie 12-odprowadzeniowego EKG z AUC 0,66 (czułość 72%, swoistość 60%) dla mężczyzn, co było lepsze niż wyniki dla kobiet (AUC: 0,59, czułość 50%, swoistość 71%). W 2022 roku Chun-Ho Lee i wsp. [19] stworzyli EKG z narzędziami AI, który miał na celu zidentyfikować niską frakcję wyrzutową lewej komory. Zebrano odpowiednio 76 081 i 11 771 EKG aby opracować i zweryfikować model DL. Główna analiza skupiała się na dokładności identyfikacji pacjentów z dysfunkcją lewej komory (frakcja wyrzutowa $\leq 40\%$). Ponieważ odchylenie standardowe było wskaźnikiem niepewności w rozkładzie normalnym, użyto go jako stopnia ufności w EKG wykorzystującym AI. Dalsze badania dotyczyły klinicznego zastosowania szacowanego odchylenia standardowego i obserwacji nowo pojawiającej się dysfunkcji lewej komory u pacjentów z początkowo prawidłową frakcją wyrzutową. AUC dla wykrywania dysfunkcji lewej komory wynosił 0,9549 i 0,9365 w odpowiednio wewnętrznych

i zewnętrznych zestawach walidacyjnych. Po wykluczeniu przypadków o niższym stopniu ufności, EKG wspomagany AI wykazywał lepszą skuteczność w pozostałych przypadkach w zestawach wewnętrznych (AUC = 0,9759) i zewnętrznych (AUC = 0,9653). W przypadku przyszłej stratyfikacji ryzyka dysfunkcji lewej komory u pacjentów z początkowo prawidłową frakcją wyrzutową, ryzyko przyszłej dysfunkcji lewej komory było 4,57 razy większe, gdy EKG wspomagany AI był dodatni w wewnętrznym zestawie walidacyjnym. Współczynnik ryzyka wzrósł do 8,67 po wykluczeniu przypadków o niższym stopniu ufności. Ten trend został również potwierdzony w zewnętrznym zestawie walidacyjnym. W badaniu przeprowadzonym w 2022 roku przez Hung-Yi Chen i wsp. [20] opracowano model DLM (deep-learning model) do oceny frakcji wyrzutowej (ejection fraction, EF) za pomocą EKG (EKG-EF) w celu przewidywania dysfunkcji lewej komory. Do treningu DLM wykorzystano 57 206 EKG powiązanych z odpowiadającymi im UKG. Po porównaniu różnych strategii treningowych, wybrano najlepszą DLM. Do walidacji wykorzystano 10 762 EKG, a do testu dokładności użyto 20 629 EKG. Oceniano zmiany między EKG a ECHO-EF. Główne działania niepożądane w okresie obserwacji obejmowały przyszłe zmiany ECHO-EF oraz poważne zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe (MACE). DLM wyszkolony przy użyciu strategii dopasowania płci i wieku osiągnął najlepszy AUC wynoszący 0,9472, z czułością 86,9% i swoistością 89,6% w kohorcie kontrolnej, przy korelacji 0,603 i średnim błędzie bezwzględnym 7,436. U pacjentów z dokładnym przewidywaniem (różnica początkowa < 10%) zgodność zmian EKG i ECHO-EF była wyższa (R-kwadrat = 0,351) niż u wszystkich pacjentów (R-kwadrat = 0,115). Pacjenci z niskim EKG ($\leq 35\%$) mieli większe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, opóźnionej regeneracji ECHO-EF i wcześniejszego pogorszenia ECHO-EF niż pacjenci z prawidłowym EKG ($> 50\%$). Co ważne, badanie EKG wykazało niezależny wpływ na MACE i wszystkie niekorzystne wyniki sercowo-naczyniowe, lepiej przewidując wyniki sercowo-naczyniowe niż ECHO-EF.

Tabela 3. Podsumowanie wyników badań z zakresu wykrywania dysfunkcji komór, przez algorytmy AI

Autor	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Liczba zapisów EKG	AUC	Czułość	Swoistość
Nobuyuki Kagiyama i wsp.	Prospektywne	1 202 (814 – kohorta wewnętrzna, 388 – zewnętrzna)	brak danych	0,75–0,94 w zależności od punktu końcowego i kohorty	Brak danych *	
Anthony H. Kashou i wsp.	Populacyjne badanie kohortowe	2 041 (1996 bez HF; 1 348 podgrupa wysokiego ryzyka)	brak danych	0,97 (zarówno cała populacja, jak i grupa wysokiego ryzyka)	90% (cała populacja) 92% (grupa wysokiego ryzyka)	92% (cała populacja) 93% (grupa wysokiego ryzyka)
Xiaoli Zhao i wsp.	Retrospektywne	1 863 (trening 1 120; walidacja 371; test 372) + 453 (dodatkowy test)	brak danych	0,62 w test set 1; 0,59 w test set 2; podgrupy: 0,66 (mężczyźni), 0,59 (kobiety)	68% (test 1); 65% (test 2); 72% (mężczyźni), 50% (kobiety)	57% (test 1); 57% (test 2); 71% (mężczyźni), 71% (kobiety)
Chang-Ho Lee i wsp.	Retrospektywne	brak danych	87 852 (76 081 + 11 771)	Wykrywanie LVSD: 0,95 (wewn.), 0,94 (zewn.); po odrzuceniu przypadków z niską pewnością: 0,98 (wewn.), 0,97 (zewn.)	Brak danych **	
Hung-Yi Chen i wsp.	Retrospektywne	57 206 (trening) + 10 762 (walidacja) + 20 629 (test)	88 997	0,9472	86,9%	89,6%

Uwagi do tabeli:

*Raportowano szeroki zakres AUC (0,75–0,94), zależny od analizowanego punktu końcowego (relaksacja e', dysfunkcja rozkurczowa/skurczowa), ale nie podano czułości ani swoistości.

**Badanie raportowało bardzo wysokie AUC (0,94–0,98), ale nie podało czułości ani swoistości. Dodatkowo oceniano wartość prognostyczną AI-ECG w ryzyku przyszłej dysfunkcji LV (HR 4,57–8,67).

ZDOLNOŚCI PREDYKCYJNE

Prognozy dotyczące ryzyka przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych mogą być kluczowe w profilaktyce i zarządzaniu chorobami serca. Chin-Sheng Lin i wsp. przeprowadzili badanie, [21] w którym oceniano zdolność EKG z wykorzystaniem AI do identyfikacji hospitalizowanych pacjentów o wysokim ryzyku śmiertelności w wieloośrodkowym randomizowanym, kontrolowanym badaniu z udziałem 39 lekarzy i 15 965 pacjentów. Interwencja alarmowa AI-EKG obejmowała raport AI i komunikaty ostrzegawcze dostarczane do lekarzy, oznaczające pacjentów, u których przewiduje się wysokie ryzyko śmiertelności. Badanie osiągnęło swój pierwotny cel, stwierdzając, że wdrożenie alertu AI-EKG wiązało się ze znacznym zmniejszeniem śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 90 dni: 3,6% pacjentów w grupie interwencyjnej zmarło w ciągu 90 dni, w porównaniu z 4,3% w grupie kontrolnej (HR = 0,83, 95% CI = 0,70–0,99). Wstępnie określona analiza wykazała, że zmniejszenie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny związane z alertem AI-EKG obserwowano przede wszystkim u pacjentów z EKG wysokiego ryzyka (HR = 0,69, 95% CI = 0,53–0,90). W analizach drugorzędowych wyniki pacjenci w grupie interwencyjnej z EKG wysokiego ryzyka otrzymywali intensywniejszą terapię w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie pacjentów wysokiego ryzyka wdrożenie alertu AI-EKG wiązało się ze znacznym zmniejszeniem ryzyka zgonu sercowego (0,2% w ramieniu interwencyjnym w porównaniu z 2,4% w ramieniu kontrolnym, HR = 0,07, 95% CI =

0,01–0,56). AI-EKG wykazuje wyjątkowe możliwości stratyfikacji ryzyka, pozwalając lekarzom poświęcić więcej uwagi pacjentom o wyższym ryzyku śmiertelności (23,0%) niż tym o niższym ryzyku (2,4%). W 2023 roku Shahar Shelly i wsp. Przeprowadzili badanie [22] wykorzystujące EKG interpretowane przez AI jako potencjalnego biomarkera starzenia się. Autorzy badania dostarczyli wczesnych dowodów na związek między mutacjami w genie LMNA a wiekiem biologicznym przekraczającym wiek chronologiczny. Zastosowano wcześniej wytrenowany model CNN do przewidywania wieku biologicznego na podstawie EKG u pacjentów z mutacjami w genie LMNA. Analizowano dane uzyskane z wielokrotnych EKG. Różnicę wieku definiowano jako różnicę między wiekiem chronologicznym a wiekiem określonym przez AI-EKG. Wyniki porównano z grupą kontrolną dobraną pod względem wieku i płci. Przebadano trzydziestu jeden pacjentów z mutacjami genu lamin A / C (LMNA), u których wykonano łącznie 271 EKG. Mediana wieku w momencie wystąpienia objawów wynosiła 22 lata (zakres <1–53 lat; n=23 pacjentów); ośmiu pacjentów było bezobjawowymi członkami rodziny będącymi nosicielami mutacji LMNA. Dysfunkcje kardiologiczne wykryto za pomocą EKG i echokardiogramu u 16 pacjentów i obejmowało ono arytmie komorowe, migotanie przedsionków i kardiomiopatię. Czterech pacjentów wymagało przeszczepu serca. Czternastu pacjentów miało objawy neurologiczne, głównie dystrofię mięśniową. Nosiciele mutacji LMNA, w tym osoby bez objawów, mieli o 16 lat wyższy wiek biologiczny według badania AI-EKG w porównaniu z pacjentami, którzy nie byli nosicielami mutacji LMNA. Większość pacjentów z mutacją LMNA wykazywała różnicę wieku przekraczającą 10 lat w porównaniu z grupą kontrolną ($P < .001$). AI-EKG wskazuje, że pacjenci z mutacjami LMNA mają wiek biologiczny wyższy niż ich wiek chronologiczny, nawet w przypadku braku widocznych nieprawidłowości. Interpretacja wyników AI-EKG może przewidywać konkretne powikłania sercowe, mięśniowe lub neurologiczne, co może przyczynić się do wczesnej interwencji medycznej i posłużyć jako biomarker choroby. Pooperacyjne powikłania kardiologiczne są rzadkie, ale znacząco wpływają na śmiertelność po przeszczepieniu wątroby (LT). Algorytmy oparte na AI-EKG są obiecującym narzędziem w ocenie przedoperacyjnej, pomagając przewidzieć ryzyko powikłań sercowych po operacji. Himesh B. Zaver i wsp. przeprowadzili badanie [23] mające na celu ocenę skuteczności AI-EKG w przewidywaniu czynników sercowych, takich jak bezobjawowa dysfunkcja skurczowa lewej komory czy ryzyko rozwoju pooperacyjnego AF u pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby, którzy byli oceniani pod kątem LT lub poddawani LT. Było to retrospektywne, jednoośrodkowe badanie z udziałem

dorosłych (w wieku od 18 lat), w Mayo Clinic na Florydzie w latach 2017-2019. Zdefiniowano dwie niezależne kohorty badawcze. Pierwsza, kohorta A, obejmowała wszystkich pacjentów, którzy przeszli LT między 1 stycznia 2017 a 31 grudnia 2018 roku, obejmując wszystkie dostępne badania przed i po LT. Druga, kohorta B, składała się ze wszystkich pacjentów, którzy przeszli ocenę przed przeszczepem między 1 stycznia 2019 a 31 grudnia 2019 roku, uwzględniając jedynie badania wykonane w ramach oceny przed LT. W badaniu stwierdzono, że AI-EKG zidentyfikował AF z AUC 0,87, czułością 79,5% i specyficznością 79,5%. Model ten przewidywał skumulowaną częstość występowania przyszłego AF wynoszącą 21,5% po 2 latach u uczestników kohorty populacyjnej. Inny model, oparty na głębokiej sieci neuronowej, przewidywał nowe AF u pacjentów bez historii AF z AUROC na poziomie 0,82. W symulowanym modelu, czułość wynosiła 69%, a swoistość 81%. Analiza wykazała specyficzność 75%, co jest zgodne z wynikami innych badań i wspiera stosowanie AI-EKG u pacjentów bez AF i w rytmie zatokowym w przewidywaniu AF nawet po dużych procedurach związanych ze znacznymi zaburzeniami hemodynamicznymi i systemowymi zaburzeniami metabolicznymi. Wyniki sugerują, że AI-EKG może być użyteczny w ostrzeganiu przed subkliniczną chorobą serca lub zaburzeniami skurczowymi lewej komory u osób z zaawansowaną chorobą wątroby przed przeszczepem oraz może być cennym adiunktem u osób poddanych ocenie przeszczepu, łatwym do wdrożenia w praktyce klinicznej.

Tabela 4. Podsumowanie wyników badań z zakresu zdolności predykcyjnych AF algorytmów AI

Autor	Liczba pacjentów	Liczba zapisów EKG	Predykacja	AUC / C-statistic	Czułość	Swoistość	Uwagi
Lin C-S i wsp.	15,965	nie podano	90-dniowa śmiertelność, ryzyko wysokie vs niskie	0,886	Brak danych*		HR 0,69 dla pacjentów wysokiego ryzyka; zmniejszenie ryzyka zgonu sercowego HR 0,07
Shelly S i wsp.	31	271	Wiek biologiczny wg AI-EKG vs mutacje LMNA	Brak danych**			Wiek biologiczny wyższy o średnio 16 lat w nosicielach LMNA; większość z różnicą >40 lat
Zaver H.B. i wsp.	nie podano (kohorta A+B)	nie podano	Przewidywanie AF i dysfunkcji LV przed przeszczepem wątroby	0,87 (AF), 0,82 (nowe AF)	79,5% (AF), 69% (symulowany model)	79,5% (AF), 81% (symulowany model)	Skumulowane ryzyko nowego AF 21,5% po 2 latach; oca na przed LT i po LT; użyteczny w wykrywaniu subklinicznej choroby serca

Uwagi do tabeli:

* dane z dużego RCT – głównie HR i efekt interwencji, brak klasycznej czułości/swoistości, bo jest to przewidywanie zdarzeń klinicznych (śmiertelność).

** badanie biomarkera wieku biologicznego; liczba pacjentów niewielka, brak klasycznych metryk predykcyjnych, efekt oceniany na różnicy wieku biologicznego.

POŁĄCZENIE EKG Z UKG W AI

Analiza zintegrowanych danych EKG i UKG za pomocą ML otwiera nowe możliwości odkrywania powiązań między elektrofizjologią a strukturą i funkcją serca. Może to prowadzić do lepszego zrozumienia nieznanej dotąd patofizjologii oraz wspierać stratyfikację ryzyka i opracowanie innowacyjnych strategii terapeutycznych [24]. Nowoczesne metody ML sprawiły, że algorytmy interpretacji EKG stały się bardziej dokładne, niezawodne i wydajne w porównaniu z tradycyjną metodą CIE (elektrokardiogramy zinterpretowane komputerowo). Ostatnie osiągnięcia w technologiach ML umożliwiają szerokie zastosowanie algorytmów ML do poprawy jakości technicznej, identyfikacji arytmii, prognozowania oraz wielu innych funkcji [25]. Aktualne zastosowania oraz potencjalne efekty synergicznego wykorzystania ML na zestawach danych EKG i UKG zostały przedstawione w poniższej tabeli.

EKG	EKG + UKG	UKG
Obecnie • Zapewnienie jakości • Wykrywanie arytmii • Markery prognostyczne	Obecnie • Optymalizacja terapii • Stratyfikacja ryzyka • Fenomapowanie	Obecnie • Akwizycja obrazowania • Przetwarzanie obrazu • Interpretacja obrazu
W przyszłości • Poprawa specyfikacji diagnostycznej • Wykrywanie zaburzeń w skurczach • Automatyczna interpretacja	W przyszłości • Nowoczesna klasyfikacja chorób • Kompleksowe modele prognozowania diagnostycznego	W przyszłości • Implikacja prognostyczna • Automatyczna interpretacja

Ryc. 1 Ocena obecnych i przyszłych perspektyw połączenia EKG i UKG z AI [opracowanie własne na podstawie [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33037949/>]]

Rutynowe wykonywanie UKG obejmuje wiele formatów pokazujących serce pod różnymi kątami. Techniki ML zostały zastosowane, aby stworzyć w pełni zautomatyzowany proces szybkiej integracji informacji ze wszystkich okien w celu wyodrębnienia kluczowych funkcji. Ostatnio wykazano, że algorytmy ML oparte na CNN potrafią identyfikować i klasyfikować 15 standardowych widoków UKG z dokładnością porównywalną lub wyższą od echokardiografów

z certyfikatem, dzieląc na kategorie również obrazy o niskiej rozdzielczości [26]. Badanie Alberta Feeny'ego i wsp. [27] analizowało pacjentów poddanych terapii resynchronizacji serca (CRT) z Cleveland Clinic i Johns Hopkins. Kohorta szkoleniowa składała się z wszystkich pacjentów z Johns Hopkins i takiej samej liczby losowo wybranych pacjentów z Cleveland Clinic, tworząc grupę testową z pozostałych pacjentów. Odpowiedź na terapię zdefiniowano jako wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory o co najmniej 10%. Modele ML opracowano do przewidywania odpowiedzi na CRT, używając różnych algorytmów klasyfikacji i zmiennych klinicznych w kohorcie szkoleniowej. Najlepszy model oceniono w grupie testowej, gdzie przewidywano przeżycie wolne od śmierci, przeszczepu serca lub wszczepienia urządzenia wspomagającego lewą komorę. Analizą objęto 925 pacjentów. W grupie szkoleniowej ($n = 470$: 235 z Johns Hopkins i 235 z Cleveland Clinic) najlepszym modelem ML był prymitywny klasyfikator Bayesa z 9 zmiennymi (morfologia QRS, czas trwania QRS, klasa NYHA, frakcja wyrzutowa lewej komory, średnica końcowo-rozkurczowa, płeć, kardiomiopatia niedokrwienna, AF, implantacja elektrody lewokomorowej). W grupie testowej ($n = 455$, Cleveland Clinic) model ML przewidywał odpowiedź na CRT lepiej niż wytyczne (AUC 0,70 vs 0,65; $P = 0,012$) i wykazywał większą dyskryminację przeżycia wolnego od zdarzeń (wskaźnik zgodności 0,61 vs 0,56; $P < 0,001$). Pacjenci w czwartym kwartylu modelu ML mieli największe ryzyko osiągnięcia złożonego punktu końcowego, podczas gdy w pierwszym kwartylu ryzyko było najniższe (stosunek ryzyka 0,34; $P < 0,001$). Model ML z 9 zmiennymi poprawiał przewidywanie odpowiedzi na CRT i przeżycia w porównaniu z wytycznymi, lecz włączenie większej liczby zmiennych nie zwiększyło jego wydajności. Model może wspierać lepsze podejmowanie decyzji w terapii CRT, choć potrzeba lepszych zmiennych do przewidywania odpowiedzi. W badaniu MADIT-CRT, przeprowadzonym przez Maję Cikes i wsp. [28], wzięło udział 1820 pacjentów z USA, Kanady i Europy od grudnia 2004 r. do kwietnia 2008 r. Pacjenci mieli łagodne objawy niewydolności serca (klasa I lub II NYHA) lub niedokrwieną chorobę serca (klasa II NYHA), rytm zatokowy, $LVEF \leq 30\%$ i czas trwania QRS ≥ 130 ms. Zostali losowo przydzieleni do grup: terapia resynchronizacji serca z defibrylatorem (CRT-D) lub tylko ICD w stosunku 3:2, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi ICD. Celem było sprawdzenie, czy CRT-D zmniejsza ryzyko śmierci lub zdarzeń HF w porównaniu z ICD przy średnim okresie obserwacji 2,4 roku. Nienadzorowany algorytm ML klasyfikował pacjentów na podstawie parametrów klinicznych i obrazów lewej komory, tworząc cztery fenogrupy różniące się cechami klinicznymi, biomarkerami oraz strukturą i funkcją

komór. Dwie fenogrupy miały wyższy odsetek cech przewidujących odpowiedź na CRT i wykazały znacznie lepszy efekt leczenia CRT-D dla pierwotnego wyniku: HR 0,35 (95% CI 0,19–0,64; $P = 0,0005$) i HR 0,36 (95% CI 0,19–0,68; $P = 0,001$) w porównaniu z innymi grupami (interakcja $P = 0,02$). Wyniki sugerują, że integracja parametrów klinicznych i danych obrazowania za pomocą ML może poprawić klasyfikację pacjentów z HF i optymalizację terapii. W badaniu przeprowadzonym przez Juan Lei i wsp. [29], od stycznia 2009 r. do grudnia 2015 r. w SUNY Upstate Medical University Hospital, 184 pacjentów otrzymało implantację urządzenia CRT zgodnie z wytycznymi American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. Po wykluczeniu 46 pacjentów po wymianie urządzenia CRT i 21 pacjentów z AF, do badania włączono 117 pacjentów. Średni czas obserwacji wynosił 33 miesiące. 12-odprowadzeniowe EKG powierzchniowe zostało zarejestrowane przed implantacją CRT, a analiza QRSd przeprowadzona zgodnie ze standardowymi protokołami. Dwuwymiarową echokardiografię przekłatkową (TTE) wykonano standardowymi technikami, a dane przed i po 6-miesięcznym CRT zarejestrowano, minimalizując zmienność poprzez pomiary wykonywane przez tę samą osobę. Z grupy 117 pacjentów, 72 (61,5%) stanowili mężczyźni, a średni wiek wynosił $68,5 \pm 13,6$ lat. 54 pacjentów (46,2%) miało nieischemiczną kardiomiopatię, a 74 pacjentów (63,2%) miało LBBB. Średnia długość QRSd wyniosła $161,9 \pm 26,6$ ms, a LVEF przed CRT wynosił $24,2\% \pm 7,7\%$. Odpowiedź na CRT uzyskało 85 pacjentów (72,6%). Pacjenci reagujący na CRT byli częściej kobietami (44,7% vs. 21,9%, $p < 0,05$), mieli kardiomiopatię niedokrwienną (54,1% vs 25,0%, $p < 0,01$) i LBBB (71,8% vs 40,6%, $p < 0,01$). Czułość i swoistość procedury wyniosły odpowiednio 96,6% i 50,0%. Regulacja QRSd poprawia przewidywanie odpowiedzi na CRT.

MOBILNE WYKORZYSTANIE

Dzięki rozwojowi technologii mobilnej, w tym różnych urządzeń typu smartwatch, smartband oraz innych ubieralnych urządzeń smart, odgrywają one coraz większą rolę w wykrywaniu oraz diagnozowaniu chorób powiązanych z elektrofizjologią serca[1]-[35]. Duży udział w wykrywaniu AF, przedstawił w swojej publikacji Marco V Perez i wsp. [30]. Przeprowadzili oni badanie, w którym uczestnicy korzystali z aplikacji na smartfony (iPhone) oraz zegarka Apple watch. Analiza objęła 419 297 osób, z których 2161 uczestników, otrzymało powiadomienie o nieregularnym pulsie. Z 450 uczestników (20,8%, wszystkich powiadomionych), którzy odesłali plastry EKG z danymi do analizy, które zostały

zastosowane średnio 13 dni po zgłoszeniu, stwierdzono AF u 34% ogółu (97,5% przedział ufności [CI], 29-39) oraz u 35% (97,5% CI, 27-43) uczestników w wieku powyżej 65 lat. W grupie uczestników, którzy zostali powiadomieni o nieregularnym pulsie, dodatnia wartość predykcyjna wyniosła 0,84 (95% CI, 0,76-0,92) dla przypadków AF w EKG, które zgadzały się z późniejszym powiadomieniem o nieregularnym pulsie, oraz 0,71 (97,5% CI, 0,69 do 0,74) dla przypadków AF w EKG w połączeniu z późniejszym nieregularnym tachogramem. Wśród 1376 powiadomionych uczestników, którzy odesłali ankietę po 90 dniach, 57% skontaktowało się z pracownikami służby zdrowia nie biorącymi udziału w badaniu. Nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z aplikacją. Wyniki tego badania wskazują, że szansa na otrzymanie powiadomienia o nieregularnym była niska (0,54%). Natomiast u osób, które otrzymały powiadomienie oraz zwróciły plaster EKG, 84% (95% CI, 76-92) ich kolejnych powiadomień zostało potwierdzonych jako AF. Ogólna wartość częstości występowania AF na plasterze EKG wyniosła 34%, pośród osób, które otrzymały powiadomienia. Można zatem wnioskować, że ubieralne urządzenia mobilne zdolne do monitorowania stanu zdrowia mają duży potencjał i minimalne ryzyko przez niską szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W 2019 również zostało przeprowadzone inne badanie z użyciem zegarków firmy Apple. Jeremia W. Wasserlauf i wsp. [31] przeprowadzili analizę, która dotyczyła oceny dokładności zegarka z czujnikiem AF (AFSW; Apple Watch z opaską Kardia Band) w porównaniu z wkładanym monitorem pracy serca (ICM; Reveal LINQ) w wykrywaniu AF oraz ocenie jego czasu trwania. Celem było sprawdzenie, czy takie urządzenie noszone na ciele mogłoby zapewnić długoterminową ocenę tych parametrów w sposób niedrogi i nieinwazyjny. Przeprowadzono analizę 31 348,9 godzin (średnio (SD) 11,3 (4,4) godzin/dobę) równoczesnych zapisów AFSW i ICM u 24 pacjentów. ICM zidentyfikował 82 epizody AF trwające co najmniej 1 godzinę podczas używania AFSW, o łącznym czasie trwania 1127,1 godzin. Sieć neuronowa SmartRhythm 2.0 wykryła 80 z tych epizodów (czułość epizodów wyniosła 97,5%), o łącznym czasie trwania 1101,1 godzin (czułość czasu trwania wyniosła 97,7%). 3 z 18 pacjentów z AF trwającym co najmniej 1 godzinę miało AF tylko wtedy, gdy zegarek nie był noszony, co daje czułość pacjenta na poziomie 83,3% (lub 100% podczas noszenia zegarka). Dodatnia wartość predykcyjna dla epizodów AF wyniosła 39,9%. W 2018 roku Joseph M. Bumgarner i wsp. [32] przeprowadzili badanie, dotyczące sprzężonej z Kardia Band (KB) aplikacji, do interpretacji wyników EKG. Do analizy włączono pacjentów z AF, zgłaszających się do wykonania kardiowersji (ang. Cardioversion) (CV). Przed

CV, uczestnikom zostało wykonane EKG, wraz z zapisem KB. Jeżeli została u nich wykonana CV, proces ten został powtórzony po procedurze, następnie interpretacje KB zostały porównane z EKG ocenianymi przez lekarza. W porównaniu z EKG, KB interpretował AF z 93% czułością oraz 84% swoistością, a współczynnik K wyniósł 0,77. Interpretacja zapisów KB przez lekarza wykazała 99% czułości, 83% swoistości i współczynnik K na poziomie 0,83. Są to wystarczająco dobre wyniki, aby spróbować wprowadzić je jako procedurę wstępnej analizy zapisu EKG. W 2019 w Chinach, przez Yutao Guo i wsp. [33] Zostało przeprowadzone badanie, które stanowiło przesiewową analizę AF, przy użyciu fotopletyzmografii opartej na urządzeniach inteligentnych (PPG), zastosowanej w opaskach oraz zegarkach produkowanych przez markę Huawei. Przez okres badania, liczba osób która pobrała mobilną aplikację, niezbędną do przeprowadzenia badania wyniosła 246,541, natomiast 187,912 osób korzystało z urządzeń smart do monitorowania akcji serca. Wśród osób z monitorem PPG 424 (0,23%) uczestników, zostało powiadomionych o podejrzeniu AF. W grupie skutecznie monitorowanych, u 227 osób (z 262, 87%) potwierdzono AF, z dodatnią wartością predykcyjną sygnałów PPG wynoszącą 91,6% (95% CI: 91,5% do 91,8%). Około 80% pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zostało skutecznie poddanych leczeniu przeciwwzakrzepowemu. W 2020 roku Jack W O'sullivan i wsp. [34] przeprowadzili metaanalizę dotyczącą wykorzystania aparatów w smartfonach do wykrywania AF. Do badania włączono łącznie 10 publikacji. Łącznie w badaniach udział wzięło 3852 uczestników oraz 4 aplikacje. Meta-analizowana czułość i swoistość dla wszystkich aplikacji łącznie wynosiły odpowiednio 94,2% (95% CI, 92,2%-95,7%) i 95,8% (95% CI, 92,4%-97,7%). PPV dla aplikacji aparatów fotograficznych na smartfony wykrywających AF w bezobjawowej populacji w wieku 65 lat i starszych wynosił od 19,3% (95% CI, 19,2%-19,4%) do 37,5% (95% CI, 37,4%-37,6%), a NPV wynosił od 99,8% (95% CI, 99,83%-99,84%) do 99,9% (95% CI, 99,94%-99,95%). PPV i NPV wzrosły u osób w wieku 65 lat i starszych z nadciśnieniem tętniczym (PPV, 20,5% [95% CI, 20,4%-20,6%] do 39,2% [95% CI, 39,1%-39,3%]; NPV, 99,8% [95% CI, 99,8%-99,8%] do 99,9% [95% CI, 99,9%-99,9%]). W wielu badaniach istniały ograniczenia metodologiczne, które nie wydawały się być związane ze skutecznością diagnostyczną, ale nie można było tego ostatecznie wykluczyć, biorąc pod uwagę skąpość danych.

Autor	Liczba pacjentów	Liczba zapisów EKG / czasu monitorowania	Urządzenie / Aplikacja	Predykcja	Chwilość	Specyficzność	Dodatkowa wartość predykcyjna (PPV)	Uwagi
Perez M.V. i wsp.	419,297	450 plastrów EKG zwrócone	Apple Watch + iPhone	Wykrywanie AF	-	-	0,84 dla AF potwierdzonego EKG	34% przypadków AF wśród odesłanych plasterów; niskie ryzyko zdarzeń niepotrzebnych
Wasserlauf J. i wsp.	24	31,348.9 h (średnio 11,3 h/dobę)	Apple Watch + Kardia Band	Wykrywanie AF, czas trwania AF	97,5% (epizody), 83,3% (pacjenci)	-	39,9% (epizody)	Sieć neuronowa SmartHRhythm 2.0, porównanie z implantowanym monitorem (ICM)
Bumgarner J.M. i wsp.	nie podano	nie podano	Kardia Band	Wykrywanie AF przed i po kardiowersji	93% (KB), 99% (interpretacja przez lekarza)	84% (KB), 88% (interpretacja przez lekarza)	-	Współczynnik K: 0,77 (KB), 0,83 (lekarz); możliwe zastosowanie w wstępnej analizie EKG
Guo Y. i wsp.	246,541 (aplikacja), 187,912 (smart urządzenia)	nie podano	Huawei PPG (opaski, zegarki)	Przesiew AF	-	-	91,60%	424 powiadomienia o podejrzeniu AF, 227 potwierdzone AF; 90% pacjentów wysokiego ryzyka poddano leczeniu przeciwpłazmowemu
O'Sullivan J.W. i wsp.	3,852	nie podano	4 aplikacje mobilne (aparat smartfon)	Wykrywanie AF	0,942	0,958	19,3–37,5% (≥65 lat)	NPV 99,8–99,9%; metaanaliza 10 badań; ograniczenia metodologiczne

Tabela 5. Podsumowanie wyników badań z zakresu zastosowania algorytmów AI, wykrywających AF w urządzeniach mobilnych

DYSKUSJA

Wprowadzenie AI do diagnostyki kardiologicznej niesie za sobą zarówno znaczące korzyści, jak i istotne wyzwania. Zastosowanie AI w analizie EKG, zwłaszcza w kontekście wykrywania arytmii, takich jak AF, może zrewolucjonizować sposób, w jaki diagnozujemy i monitorujemy pacjentów. AI wyróżnia się zdolnością do przetwarzania ogromnych ilości danych w krótkim czasie, co nie tylko poprawia dokładność diagnostyczną, ale także umożliwia bardziej spersonalizowane podejście do leczenia. Jedną z największych zalet AI jest jej potencjał do integracji z mobilnymi technologiami, co pozwala na monitorowanie stanu zdrowia pacjentów w czasie rzeczywistym. Urządzenia takie jak smartwatche i smartfony mogą stać się nieocenionym narzędziem we wczesnym wykrywaniu zaburzeń rytmu serca, dając pacjentom i lekarzom dodatkowy czas na podjęcie odpowiednich działań. Mimo wielu zalet, istnieją również wyzwania, które należy przezwyciężyć, aby AI mogła w pełni zrewolucjonizować kardiologię. Problemy prawne i etyczne związane z prywatnością danych pacjentów, transparentnością algorytmów oraz odpowiedzialnością za ewentualne błędy, są kluczowymi barierami w szerokim zastosowaniu AI. Ponadto, aby AI była skuteczna i niezawodna, algorytmy muszą być trenowane na różnorodnych populacjach pacjentów, aby uniknąć stronniczości, która mogłaby negatywnie wpłynąć na wyniki. Implementacja AI w systemie opieki zdrowotnej wymaga również przystosowania organizacyjnego, w tym szkolenia personelu medycznego w zakresie korzystania z nowych technologii. Choć przyszłość AI w kardiologii wydaje się obiecująca, kluczowe będzie pokonanie wspomnianych wyzwań, aby w pełni wykorzystać jej potencjał. Podsumowując, AI w analizie EKG posiada ogromny potencjał do

poprawy jakości opieki nad pacjentami oraz zwiększenia skuteczności diagnostycznej. Jednak, aby móc w pełni korzystać z jej możliwości, konieczne jest przełamanie barier prawnych, etycznych oraz organizacyjnych.

WNIOSKI

AI, dzięki swojej zdolności do przetwarzania dużych zbiorów danych i identyfikowania wzorców, może znacząco poprawić wykrywalność arytmii, takich jak AF. Integracja AI z mobilnymi urządzeniami medycznymi otwiera nowe możliwości w zakresie monitorowania stanu zdrowia pacjentów w czasie rzeczywistym, co może prowadzić do wcześniejszej interwencji i lepszych wyników leczenia. W celu pełnego wykorzystania potencjału AI, konieczne jest rozwiązanie problemów związanych z utrzymaniem prywatności danych pacjentów, transparentnością algorytmów oraz odpowiedzialnością za możliwe błędy. Implementacja AI w praktyce klinicznej wymaga przystosowania organizacyjnego w placówkach medycznych, w tym odpowiedniego przeszkolenia personelu. Mimo tych wyzwań, przyszłość AI w kardiologii wydaje się bardzo obiecująca, a dalsze badania i rozwój technologii mogą prowadzić do jeszcze większych korzyści dla pacjentów i systemów opieki zdrowotnej. AI ma potencjał zrewolucjonizować diagnostykę kardiologiczną, szczególnie w kontekście analizy EKG, ale przed jej pełnym wdrożeniem konieczne jest jednak zminimalizowanie ograniczeń technologicznych, prawnych i organizacyjnych. Dalszy rozwój i optymalizacja algorytmów AI, w połączeniu z ich integracją z nowoczesnymi narzędziami medycznymi, mogą znacząco poprawić jakość opieki nad pacjentami i wyniki leczenia w kardiologii.

REFERENCJE

1. Zoga A, Syed A. Artificial Intelligence in Radiology: Current Technology and Future Directions. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*. 2018;22(05):540-545. doi:<https://doi.org/10.1055/s-0038-1673383>
2. Forcht DT, II FG, Glass J. Machine Learning and Artificial Intelligence in Neurosurgery: Status, Prospects, and Challenges. *Neurosurgery*. 2021;89(2). https://journals.lww.com/neurosurgery/fulltext/2021/08000/machine_learning_and_artificial_intelligence_in.1.aspx
3. Sattar Y, Chhabra L. Electrocardiogram. National Library of Medicine. Published June 5, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549803/>

4. Wojtyniak B, Goryński P, red. Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania 2022. Warszawa: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Instytut Badawczy; 2022:563-564.
5. Authors, Clark M, Severn M. Artificial Intelligence in Prehospital Emergency Health Care: CADTH Horizon Scan. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023. Accessed February 8, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK596747/>
6. Ramesh AN, Kambhampati C, Monson JR, Drew PJ. Artificial intelligence in medicine. *Ann R Coll Surg Engl.* 2004 Sep;86(5):334-8. doi: 10.1308/147870804290. PMID: 15333167; PMCID: PMC1964229.
7. Itchhaporia D. Artificial intelligence in cardiology. *Trends in Cardiovascular Medicine.* 2022;32(1):34-41. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.11.007>
8. Balyen L, Peto T. Promising Artificial Intelligence Machine Learning Deep Learning Algorithms in Ophthalmology. *Asia Pacific Journal of Ophthalmology.* 2019;8(3):264-272. doi:<https://doi.org/10.22608/APO.2018479>
9. Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation.* 2015 Nov 17;132(20):1920-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593. PMID: 26572668; PMCID: PMC5831252.
10. Choi RY, Coyner AS, KalpathyCramer J, Chiang MF, Peter CJ. Introduction to Machine Learning, Neural Networks, and Deep Learning. *Trans Vis Sci Tech.* 2020;9(2):14-14. doi:<https://doi.org/10.1167/tvst.9.2.14>
11. Brundel BJJM, Ai X, Hills MT, Kuipers MF, Lip GYH, de Groot NMS. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):21. Published 2022 Apr 7. doi:10.1038/s41572-022-00347-9.
12. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet.* 2019;394(10201):861-867. doi:10.1016/S0140-6736(19)31721-0.

13. Noseworthy PA, Attia ZI, Behnken EM, et al. Artificial intelligence-guided screening for atrial fibrillation using electrocardiogram during sinus rhythm: a prospective non-randomised interventional trial. *Lancet*. 2022;400(10359):1206-1212. doi:10.1016/S0140-6736(22)01637-
14. Khurshid S, Friedman S, Reeder C, et al. ECG-Based Deep Learning and Clinical Risk Factors to Predict Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2022;145(2):122-133. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057480.
15. Christopoulos G, Graff-Radford J, Lopez CL, Yao X, Attia ZI, Rabinstein AA, Petersen RC, Knopman DS, Mielke MM, Kremers W, Vemuri P, Siontis KC, Friedman PA, Noseworthy PA. Artificial Intelligence-Electrocardiography to Predict Incident Atrial Fibrillation: A Population-Based Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020 Dec;13(12):e009355. doi: 10.1161/CIRCEP.120.009355. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185118; PMCID: PMC8127001.
16. Kagiya N, Piccirilli M, Yanamala N, et al. Machine Learning Assessment of Left Ventricular Diastolic Function Based on Electrocardiographic Features. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(8):930-941. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.061
17. Kashou AH, MedinaInojosa JR, Noseworthy PA, et al. Artificial Intelligence–Augmented Electrocardiogram Detection of Left Ventricular Systolic Dysfunction in the General Population. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96(10):2576-2586. doi:https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.02.029
18. Zhao X, Huang G, Wu L, et al. Deep learning assessment of left ventricular hypertrophy based on electrocardiogram. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9. doi:https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.952089
19. Lee CH, Liu WT, Lou YS, et al. Artificial intelligence-enabled electrocardiogram screens low left ventricular ejection fraction with a degree of confidence. *Digital health*. 2022;8:205520762211432-205520762211432. doi:https://doi.org/10.1177/20552076221143249
20. Chen HY, Lin CS, Fang WH, et al. Artificial Intelligence-Enabled Electrocardiography Predicts Left Ventricular Dysfunction and Future Cardiovascular Outcomes: A Retrospective Analysis. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(3):455. doi:https://doi.org/10.3390/jpm12030455

21. Lin CS, Liu WT, Tsai DJ, et al. AI-enabled electrocardiography alert intervention and all-cause mortality: a pragmatic randomized clinical trial. *Nature Medicine*. Published online April 29, 2024:1-10. doi:<https://doi.org/10.1038/s41591-024-02961-4>
22. Shelly S, Lopez-Jimenez F, Chacin-Suarez A, et al. Accelerated Aging in LMNA Mutations Detected by Artificial Intelligence ECG–Derived Age. *Mayo Clinic Proceedings*. Published online February 2023. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.11.020>
23. Zaver H, Obaie Mzaik, Thomas JN, et al. Utility of an Artificial Intelligence Enabled Electrocardiogram for Risk Assessment in Liver Transplant Candidates. *Digestive Diseases and Sciences*. 2023;68(6):2379-2388. doi:<https://doi.org/10.1007/s10620-023-07928-y>
24. Chang A, Cadaret LM, Liu K. Machine Learning in Electrocardiography and Echocardiography: Technological Advances in Clinical Cardiology. *Current Cardiology Reports*. 2020;22(12). doi:<https://doi.org/10.1007/s11886-020-01416-9>
25. Smulyan H. The Computerized ECG: Friend and Foe. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(2):153-160. doi:<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.08.025>
26. Madani A, Arnaout R, Mofrad M, Arnaout R. Fast and accurate view classification of echocardiograms using deep learning. *npj Digital Medicine*. 2018;1(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41746-017-0013-1>
27. Feeny AK, Rickard J, Patel D, et al. Machine Learning Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2019;12(7). doi:<https://doi.org/10.1161/circep.119.007316>
28. Cikes M, Sanchez-Martinez S, Claggett B, et al. Machine learning-based phenogrouping in heart failure to identify responders to cardiac resynchronization therapy. *European Journal of Heart Failure*. 2018; 21(1):74-85. doi:<https://doi.org/10.1002/ehf.1333>
29. Lei J, Yi Grace Wang, Bhatta L, et al. Ventricular geometry–regularized QRSd predicts cardiac resynchronization therapy response: machine learning from crosstalk between electrocardiography and echocardiography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019;35(7):1221-1229. doi:<https://doi.org/10.1007/s10554-019-01545-5>

30. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(20):1909-1917. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa1901183>
31. Wasserlauf J, You C, Patel R, Valys A, Albert D, Passman R. Smartwatch Performance for the Detection and Quantification of Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2019;12(6). doi:<https://doi.org/10.1161/circep.118.006834>
32. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, et al. Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(21):2381-2388. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.003.
33. Guo Y, Wang H, Zhang H, et al. Mobile Photoplethysmographic Technology to Detect Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(19):2365-2375. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.019.
34. O'Sullivan JW, Grigg S, Crawford W, et al. Accuracy of Smartphone Camera Applications for Detecting Atrial Fibrillation. *JAMA Network Open*. 2020;3(4):e202064. doi:<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2064>

SZTUCZNA INTELIGENCJA W ANALIZIE EKG: PRZEGLĄD LITERATURY PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

Julita Janiec, Krzysztof Żerdziński, Michał Gałuszewski,
Bartłomiej Jurek, Kamil Józwik, Paweł Łajczak

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

Abstrakt: Wstęp: Sztuczna inteligencja (AI), zwłaszcza metody uczenia maszynowego (ML) i głębokiego uczenia (DL), odgrywa coraz większą rolę w kardiologii. Elektrokardiogram (EKG) - nieinwazyjne, łatwo dostępne i tanie narzędzie diagnostyczne - stał się atrakcyjnym źródłem danych do analizy algorytmicznej. Modele AI potrafią wykrywać wzorce niezauważalne dla człowieka, co pozwala na wczesne rozpoznanie patologii i ocenę ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Technologie te znajdują zastosowanie nie tylko w warunkach szpitalnych, ale również w opiece ambulatoryjnej, telemedycynie i badaniach przesiewowych. **Materiały i metody:** W ramach pracy przeglądowej przeprowadzono wyszukiwanie literatury w bazie PubMed, ograniczając wyniki do przeglądów systematycznych zawierających hasła MeSH: artificial intelligence AND electrocardiography. Spośród 25 wyników zakwalifikowano 21 publikacji z lat 2017-2025. Uwzględniono szeroki zakres zastosowań AI w analizie EKG: od klasyfikacji jednostek chorobowych, przez prognozowanie ryzyka, po wykrywanie błędów technicznych. **Wyniki:** Analizowane badania potwierdzają wysoką skuteczność modeli AI w diagnostyce m.in. amyloidozy serca, niewydolności z obniżoną frakcją wyrzutową, przerostu lewej komory i zwężenia zastawki aortalnej - z wartościami AUC od 0,89 do 0,93 i czułością/swoistością przekraczającą 80%. Wykorzystywano zaawansowane architektury, takie jak sieci konwulucyjne (CNN), rekurencyjne (RNN, LSTM), autoenkodery oraz modele hybrydowe (np. CNN+BiGRU). Modele multimodalne - łączące EKG z danymi klinicznymi lub obrazowaniem - osiągały najlepsze wyniki. AI okazała się także przydatna w prognozowaniu nagłego zatrzymania krążenia, zgonu szpitalnego czy progresji chorób serca. W niektórych przypadkach modele przewidywały zdarzenia z wyprzedzeniem sięgającym kilku dni. Co istotne, nawet wyniki uznawane za fałszywie dodatnie niosły wartość prognostyczną, wskazując na subtelne zmiany w zapisie EKG. **Wnioski:** AI ma potencjał, by zrewolucjonizować diagnostykę i profilaktykę chorób serca - zwiększając skuteczność, skracając czas rozpoznania i poprawiając dostępność zaawansowanej opieki. Jej wdrożenie napotyka jednak bariery, takie jak brak walidacji zewnętrznej, niska przejrzystość modeli (black box), duża heterogeniczność danych i brak standaryzacji. Kluczowe znaczenie ma dalszy rozwój wyjaśnialnych, spersonalizowanych modeli AI, walidowanych w realnych warunkach klinicznych i różnych populacjach.

Słowa kluczowe: sztuczna inteligencja, uczenie maszynowe, uczenie głębokie, elektrokardiografia

Abstract: Introduction: Artificial intelligence (AI), especially machine learning (ML) and deep learning (DL), is becoming more and more important in cardiology. The electrocardiogram (ECG) is a non-invasive, accessible, and low-cost diagnostic tool, making it a great source of data for algorithm-based analysis. AI models can detect patterns in ECG that are invisible to humans, allowing early diagnosis and risk assessment of cardiovascular diseases. These technologies are used not only in hospitals but also in outpatient care, telemedicine, and screening programs. **Materials and Methods:** A literature search was performed in the PubMed database. The search included only systematic reviews using the MeSH terms: artificial intelligence AND electrocardiography. Out of 25 results, 21 studies published between 2017 and 2025 were included. The review covered a wide range of AI applications in ECG analysis, including disease classification, risk prediction, and detection of technical errors. **Results:** The reviewed studies confirmed high diagnostic performance of AI models in detecting diseases such as cardiac amyloidosis, heart failure with reduced ejection fraction, left ventricular hypertrophy, and aortic valve stenosis. AUC values ranged from 0.89 to 0.93, with sensitivity and specificity over 80%. Advanced architectures were used, such as convolutional (CNN), recurrent (RNN, LSTM), autoencoders, and hybrid models (e.g., CNN+BiGRU). The best results were achieved by multimodal models that combined ECG with clinical or imaging data. AI was also helpful in predicting sudden cardiac arrest, in-hospital death, and disease progression. In some cases, models predicted events several days in advance. Interestingly, some false positive results from AI models had predictive value, showing early changes in ECG not seen by humans. **Conclusions:** AI has the potential to improve the way we diagnose and prevent heart diseases - by increasing accuracy, speeding up diagnosis, and making advanced care more available. However, there are still challenges, like the lack of external validation, limited transparency of models (black box), differences in data sources, and no common standards for reporting results. Future research should focus on explainable and personalized AI models, tested in real-life clinical conditions and across different patient populations.

Keywords: artificial intelligence, machine learning, deep learning, electrocardiography

Skróty:

AF - migotanie przedsionków (Atrial Fibrillation)

AI - sztuczna inteligencja (Artificial Intelligence)

AIA - Akt o sztucznej inteligencji (Artificial Intelligence Act)

ANN - sztuczna sieć neuronowa (Artificial Neural Network)

AS - zwężenie zastawki aortalnej (Aortic Stenosis)

AUC - pole pod krzywą ROC (Area Under the Curve)

BCG - balistokardiografia (Ballistocardiography)

BiGRU - dwukierunkowa jednostka rekurentna GRU (Bidirectional Gated Recurrent Unit)

CA - amyloidoza serca (Cardiac Amyloidosis)

CAD - choroba niedokrwienna serca (Coronary Artery Disease)

CDSS - system wspomagania decyzji klinicznych (Clinical Decision Support System)

CI - przedział ufności (Confidence Interval)

CNN - konwolucyjna sieć neuronowa (Convolutional Neural Network)

CONSORT-AI - wytyczne raportowania badań klinicznych z AI (Consolidated Standards of Reporting Trials - AI)

DALY - lata życia skorygowane niepełnosprawnością (Disability-Adjusted Life Years)

DL - głębokie uczenie (Deep Learning)

DOR - iloraz szans diagnostycznych (Diagnostic Odds Ratio)

ECG/EKG - elektrokardiografia / elektrokardiogram (Electrocardiography / Electrocardiogram)

GAN - generatywna sieć przeciwna (Generative Adversarial Network)
GDPR/RODO - rozporządzenie o ochronie danych osobowych (General Data Protection Regulation)
HCM - kardiomiopatia przerostowa (Hypertrophic Cardiomyopathy)
HF - niewydolność serca (Heart Failure)
HRV - zmienność rytmu serca (Heart Rate Variability)
HTN - nadciśnienie tętnicze (Hypertension)
IVDR - rozporządzenie UE dotyczące diagnostyki in vitro (In Vitro Diagnostic Regulation)
LSTM - długoterminowa pamięć krótkotrwała (Long Short-Term Memory)
LVH - przerost lewej komory (Left Ventricular Hypertrophy)
LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory (Left Ventricular Ejection Fraction)
MDR - rozporządzenie UE dotyczące wyrobów medycznych (Medical Device Regulation)
MI - zawał mięśnia sercowego (Myocardial Infarction)
ML - uczenie maszynowe (Machine Learning)
OSA - obturacyjny bezdech senny (Obstructive Sleep Apnea)
PPG - fotopletyzmografia (Photoplethysmography)
PROBAST+AI - narzędzie oceny ryzyka błędu dla modeli AI (Prediction model Risk Of Bias Assessment Tool + AI)
RF - las losowy (Random Forest)
RNN - rekurencyjna sieć neuronowa (Recurrent Neural Network)
ROC - krzywa charakterystyki operacyjno-detekcyjnej (Receiver Operating Characteristic)
SCD - nagłe zatrzymanie krążenia (Sudden Cardiac Death)
SPIRIT-AI - wytyczne protokołów badań klinicznych z AI (Standard Protocol Items - AI extension)
STEMI - zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ST-Elevation Myocardial Infarction)
SVM - maszyna wektorów nośnych (Support Vector Machine)
TRIPOD+AI - wytyczne raportowania modeli predykcyjnych (Transparent Reporting of a multi-variable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis + AI)
VA - arytmie komorowe (Ventricular Arrhythmias)
VAE - wariacyjny autoenkoder (Variational Autoencoder)
XAI - wyjaśnialna sztuczna inteligencja (Explainable Artificial Intelligence)
XGBoost - ekstremalne gradientowe wzmacnianie (Extreme Gradient Boosting)

WPROWADZENIE

W ostatnich latach sztuczna inteligencja (AI) zyskuje coraz większe znaczenie w medycynie, a jej zastosowanie w analizie sygnału EKG staje się jednym z bardziej obiecujących kierunków rozwoju. Algorytmy AI potrafią nie tylko automatycznie wykrywać arytmie, ale też analizować wzorce, które wcześniej były trudne do zauważenia gołym okiem. W efekcie rośnie zainteresowanie tą technologią w kontekście wspierania codziennej diagnostyki i leczenia chorób serca [1, 2].

Sygnał EKG, jako jedno z najczęściej stosowanych badań w kardiologii, dobrze nadaje się do analiz przy użyciu metod uczenia maszynowego (ML) i głębokiego uczenia (DL). Modele uczą się na dużych zbiorach danych, co pozwala im szybciej i dokładniej rozpoznawać nieprawidłowości, nawet przy minimalnych różnicach w zapisie [3, 4]. W ten sposób AI może nie tylko wspierać diagnozę, ale też przewidywać ryzyko zdarzeń sercowych, zanim wystąpią one klinicznie [5].

Tradycyjne metody analizy EKG bywają czasochłonne i zależne od indywidualnej interpretacji lekarza. AI eliminuje część tych ograniczeń, oferując powtarzalność, szybkość i analizę w czasie rzeczywistym. W praktyce klinicznej może to przyczynić się do poprawy jakości opieki i szybszego podejmowania decyzji terapeutycznych [6].

Mimo dużego potencjału, rozwój AI w medycynie wiąże się też z wyzwaniami. Do najważniejszych należą walidacja modeli, jakość danych wejściowych oraz zagadnienia prawne i etyczne związane z ich zastosowaniem [7, 8]. AI nie zastępuje lekarza, ale może być narzędziem, które wzmacnia jego możliwości i wspiera proces decyzyjny.

Potrzeba skuteczniejszych narzędzi w kardiologii jest szczególnie istotna w Polsce. W 2019 roku choroby układu krążenia stanowiły największe obciążenie zdrowotne w kraju, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn – mierzone wskaźnikiem DALY/100 tys. ludności (lata życia skorygowane o niesprawność) [9]. To pokazuje, jak dużym problemem są schorzenia sercowo-naczyniowe i jak pilna jest potrzeba rozwoju nowoczesnych metod diagnostycznych.

Celem niniejszej pracy jest przegląd przeglądów systematycznych dotyczących zastosowania sztucznej inteligencji w analizie sygnału EKG. Szczególną uwagę poświęcono skuteczności modeli, ich zastosowaniu w praktyce klinicznej oraz możliwym kierunkom rozwoju.

MATERIAŁY I METODY

W celu doboru odpowiedniej literatury wykorzystano bazę danych PubMed. Wyszukiwanie odpowiednich wyników było możliwe dzięki następującej kombinacji słów kluczowych: (artificial intelligence[MeSH Terms]) AND (electrocardiography[MeSH Terms]) oraz zastosowano filtrowanie dla przeglądów systematycznych. W ten sposób otrzymano 25 publikacji (stan na: 14-04-2025). Do analizy włączono wszystkie publikacje w języku angielskim, zgodne merytorycznie z zakresem pracy oraz dostępne w pełnym tekście w ramach afiliacji Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, natomiast wyłączono prace bez dostępu do pełnego tekstu oraz te, które nie odnosiły się bezpośrednio do zastosowania sztucznej inteligencji w analizie sygnału EKG. Najpierw przeanalizowano czy według tytułów i abstraktów prace pasują do tematyki przeglądu i włączano pasujące, a następnie sprawdzono dostępność przez system Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Selekcja literatury była prowadzona wspólnie przez dwóch autorów (J.J., K.Ż.), a w przypadku wątpliwości decyzje podejmowano w konsultacji z pozostałymi współautorami. Łącznie przeanalizowano 25 publikacji, z których 21 spełniło kryteria włączenia i zostało uwzględnionych w niniejszym opracowaniu. Najstarsze pochodziły z 2017 roku, a najnowsze z 2025. Ze względu na małą liczbę prac nie analizowano trendów co do ilości prac w czasie.

DIAGNOSTYKA CHORÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH

W 2024 roku Khan i wsp. [10] opublikowali pierwszą systematyczną analizę skuteczności modeli AI opartych wyłącznie na zapisie EKG w rozpoznawaniu amyloidozy serca (CA), bez wykorzystania obrazowania. Do przeglądu włączono 5 badań (obejmujących łącznie 7 kohort), które łącznie analizowały dane 8 639 pacjentów w zestawach treningowych i 3 843 w walidacyjnych. Łączna skuteczność modeli wyrażona jako AUC wyniosła 0,89 (95% CI: 0,86-0,91), przy czym dla podtypu ATTR AUC osiągnęło 0,90, a dla AL - 0,80. Pomimo pewnych ograniczeń, takich jak mała liczba badań i brak pełnych danych o czułości i swoistości, wyniki wskazują, że AI może być przydatnym narzędziem do wczesnego wykrywania CA na podstawie EKG. Może mieć to szczególne znaczenie w podstawowej opiece zdrowotnej, gdzie rozpoznanie amyloidozy często jest opóźnione. Autorzy podkreślają jednak potrzebę dalszych badań z udziałem różnych populacji i systemów opieki zdrowotnej.

Siranart i wsp. [11] (2024) przeprowadzili systematyczny przegląd i meta-analizę skuteczności AI w wykrywaniu przerostu lewej komory serca (LVH) na podstawie zapisu EKG. Porównali działanie modeli opartych na sztucznej inteligencji z tradycyjnymi kryteriami, takimi jak Sokolow-Lyon i Cornell. Do analizy włączono 8 badań obserwacyjnych (kohortowych i typu przypadki-kontrola), obejmujących łącznie 66 479 osób, z czego 14 190 miało rozpoznane LVH. Modele AI, oparte głównie na różnych typach sieci neuronowych (CNN, ENN, BPN), osiągnęły łączną wartość AUC = 0,87 przy średniej czułości 69% i swoistości 87%. Dla porównania, klasyczne kryteria miały znacznie niższe AUC: Sokolow-Lyon 0,68 (czułość 25%, swoistość 92%), Cornell 0,60 (czułość 19%, swoistość 94%). AI znacznie poprawia wykrywalność LVH, zwłaszcza dzięki lepszej czułości, co może mieć znaczenie w badaniach przesiewowych. Mimo dużej różnorodności analizowanych badań, autorzy uznali AI za obiecujące narzędzie, ale zaznaczyli, że potrzeba więcej danych, zwłaszcza dotyczących opłacalności i możliwości zastosowania w różnych grupach pacjentów.

Ferreira i wsp. [12] (2025) przeprowadzili systematyczny przegląd i meta-analizę skuteczności algorytmów AI-ECG w wykrywaniu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF < 40%). Do analizy włączono 9 badań obejmujących łącznie 145 992 pacjentów, u których zapis EKG analizowano za pomocą AI i porównywano z wynikiem echokardiografii wykonanej maksymalnie 30 dni wcześniej. U 7,22% pacjentów potwierdzono LVEF poniżej 40%. Modele AI osiągnęły wysoką skuteczność: czułość 84%, swoistość 89%, a AUC wyniosło 0,917 (95% CI: 0,861-0,945). Co ciekawe, wyniki fałszywie dodatnie, czyli przypadki, w których AI sugerowało niewydolność serca mimo prawidłowej frakcji, mogą wskazywać na zwiększone ryzyko jej rozwoju w przyszłości i wyższą śmiertelność. To pokazuje potencjalną wartość prognostyczną tych modeli. Choć jakość metodologiczna badań była różna (tylko 2 uznano za niskiego ryzyka błędu), wyniki wskazują, że AI-ECG może być skutecznym narzędziem do wczesnej diagnostyki LVSD - pod warunkiem, że zostanie dobrze przetestowane w docelowych populacjach klinicznych.

Gudigar i wsp. [13] (2024) przeanalizowali badania z lat 2013-2023 dotyczące wykorzystania sztucznej inteligencji do automatycznego wykrywania nadciśnienia tętniczego (HTN) i oceny jego skutków. Spośród 7280 prac do przeglądu włączono 122 spełniające kryteria. Autorzy podzielili podejścia według rodzaju wykorzystywanych danych: dane kliniczne (13,9%), sygnały fizjologiczne (51,6%), obrazy medyczne (16,4%) oraz podejścia multimodalne, łączące różne źródła (18%). Najczęściej stosowano sygnały takie jak PPG, EKG, HRV

i BCG, a do predykcji używano klasycznych algorytmów ML (SVM, RF, ANN, XGBoost) oraz sieci neuronowych (CNN, LSTM). Najlepsze wyniki osiągały modele oparte na sygnałach fizjologicznych, a także te łączące dane z różnych źródeł – przykładowo połączenie CNN z XGBoost dało dokładność sięgającą 99,5%. Przegląd objął również systemy wykrywające powikłania nadciśnienia, takie jak przerost lewej komory, zmiany nerkowe i mózgowe, na podstawie echokardiografii, rezonansu MRI i funduskopii. Autorzy zwrócili uwagę, że podejścia multimodalne są wciąż rzadko stosowane, choć mają duży potencjał. Ich zdaniem przyszłość skutecznej diagnostyki HTN leży w integracji sygnałów, obrazów i danych klinicznych w jednym, spójnym modelu AI.

Oke i Cavus [14] (2025) przeprowadzili przegląd systematyczny dotyczący wykorzystania sztucznej inteligencji, w tym metod ML i DL, do analizy EKG w kardiologii. W badaniu przejrano cztery bazy danych (IEEE, MDPI, Elsevier, Springer) za lata 2014-2024 i wybrano 46 publikacji spełniających kryteria. Przeanalizowano wiele modeli AI, takich jak CNN, RNN, LSTM oraz modele hybrydowe. W większości przypadków AI poprawiało dokładność diagnostyczną – modele osiągały ponad 90% skuteczności w wykrywaniu arytmii (np. CNN/ResNet50), a modele hybrydowe (CNN+LSTM) uzyskiwały nawet 95% skuteczności w przewidywaniu zawału serca i nagłego zatrzymania krążenia. Autorzy zwrócili uwagę na znaczenie eksplikowalności modeli, ich potencjalne zastosowanie w urządzeniach ubieralnych oraz w telemedycynie. Jako główne ograniczenia wskazano dużą różnorodność źródeł danych EKG, koszty obliczeniowe i trudność w przenoszeniu modeli między różnymi grupami pacjentów. Zasugerowano potrzebę dalszego rozwoju lekkich, łatwo skalowalnych algorytmów oraz ich lepszej integracji z opieką zdalną i medycyną spersonalizowaną.

Wu i Guo [15] (2025) przeprowadzili szeroki przegląd systematyczny dotyczący wykorzystania głębokiego uczenia (DL) w analizie EKG pod kątem diagnostyki i monitorowania chorób układu sercowo-naczyniowego. Z bazy Web of Science wybrano 198 wysoko ocenianych prac opublikowanych w latach 2017-2023. Autorzy skupili się na technikach takich jak CNN, RNN, LSTM, autoenkodery i GAN-y. Algorytmy te były wykorzystywane m.in. do rozpoznawania arytmii, zawału mięśnia sercowego (MI), niewydolności serca (HF), choroby niedokrwiennej serca (CAD), kardiomiopatii, wad zastawkowych czy nadciśnienia. Modele CNN i hybrydowe, np. CNN+BiGRU, osiągały bardzo wysoką skuteczność – w niektórych przypadkach dokładność detekcji MI i klasyfikacji HF przekraczała 95-99%. Najczęściej używanymi bazami danych były PTB-ECG i PTB-XL. Dodatkowo autorzy przeprowadzili analizę bibliometryczną, z której

wynika, że największą liczbę publikacji pochodzących z tego obszaru opublikowano w Chinach i USA. Z przeglądu wynika, że rozwój technologii DL w kardiologii przyspieszył szczególnie po 2018 roku, a największy nacisk badania kładą na arytmie i zawały. W podsumowaniu autorzy podkreślili znaczenie rozwiązań multimodalnych (łączyjących EKG z danymi klinicznymi i obrazowymi) oraz wyjaśnialnych modeli AI, które będą kluczowe przy wdrażaniu tej technologii do praktyki klinicznej i telemedycyny.

Popat i wsp. [16] (2024) przeprowadzili systematyczny przegląd i metaanalizę dotyczącą skuteczności algorytmów AI, w tym modeli głębokiego uczenia (DL), w rozpoznawaniu zwężenia zastawki aortalnej (AS). Do analizy włączono 10 badań opublikowanych w latach 2020-2023, obejmujących łącznie 941 702 pacjentów. Dane pochodziły z różnych źródeł - m.in. z EKG, zdjęć RTG klatki piersiowej, nagrań osłuchowych i czujników ubieralnych. Najczęściej stosowane były modele typu CNN, które osiągały wysokie wartości diagnostyczne: AUC = 0,909, czułość = 83%, swoistość = 81%, DOR = 27,11. W podgrupach najwyższą skuteczność uzyskano u pacjentów z ciężkim AS (AUC = 0,936), w modelach opartych na EKG (AUC = 0,924) oraz w algorytmach nienależących do CNN (AUC = 0,932). Choć wyniki były obiecujące, autorzy wskazali na znaczną heterogeniczność między badaniami oraz obecność biasu publikacyjnego. Główne ograniczenia to niewielka liczba prac z walidacją zewnętrzną i spore różnice w metodologii. W podsumowaniu autorzy zaznaczyli, że AI ma potencjał we wczesnym wykrywaniu umiarkowanego i ciężkiego zwężenia aortalnego, ale potrzebne są dalsze badania kliniczne i integracja tych rozwiązań z codzienną praktyką.

Queiroz i wsp. [17] (2025) przeprowadzili pierwszy systematyczny przegląd i metaanalizę skuteczności konwolucyjnych sieci neuronowych (CNN) w rozpoznawaniu kardiomiopatii przerostowej (HCM) na podstawie zapisu EKG. Analiza objęła 16 badań z udziałem łącznie 513 972 pacjentów, z czego 9278 miało potwierdzoną HCM. Do metaanalizy włączono 7 badań - łączna czułość modeli wyniosła 89%, a swoistość 88%, choć przy wysokiej heterogeniczności wyników ($I^2 = 89-100\%$). W kilku badaniach CNN przewyższały skuteczność klinicystów - np. w badaniu Goto i wsp. model osiągnął 98% trafności w porównaniu do 73-81% uzyskanych przez trzech doświadczonych kardiologów. W analizie jakościowej uwzględniono także możliwości CNN w przewidywaniu genotypu HCM (AUC = 0,89, Chen i wsp.) oraz różnicowaniu HCM od innych przyczyn przerostu LVH (np. nadciśnienie, amyloidozą). Modele hybrydowe łączące AI z echokardiografią (np. LVH-Fusion) skutecznie ograniczały liczbę wyników

fałszywie dodatnich - w jednym z badań redukcja FDR wyniosła z 59% do 27%. Autorzy podkreślają potencjał CNN w diagnostyce przesiewowej HCM, ale sugerują, że ich użycie powinno być uzupełnione o badania obrazowe i ocenę kliniczną, aby uniknąć nadrozpoznawalności. Rekomendują też dalsze testowanie modeli w badaniach prospektywnych i wieloośrodkowych.

Hong i wsp. [18] (2020) przeprowadzili jeden z pierwszych i największych przeglądów systematycznych dotyczących metod głębokiego uczenia (DL) stosowanych do analizy sygnału EKG. W badaniu uwzględniono 191 publikacji z lat 2010-2020, wyszukanych w bazach Google Scholar, PubMed i DBLP. Artykuły przeanalizowano pod kątem trzech głównych obszarów: typu zadania (np. wykrywanie chorób, lokalizacja i adnotacja sygnału, etapowanie snu, identyfikacja biometryczna, usuwanie szumu), rodzaju modelu (CNN, RNN, CRNN, autoenkodery, GAN, modele z cechami eksperckimi, warstwy w pełni połączone - FC) oraz charakterystyki danych (rozmiar, liczba kanałów, długość zapisu, źródło danych). Najczęściej stosowane były modele CNN i CRNN, szczególnie w analizie arytmii, migotania przedsionków (AF) i zawałów (MI), które często dorównywały albo przewyższały skuteczność klasycznych metod opartych na cechach. W przeglądzie wskazano też główne wyzwania: brak standaryzacji zbiorów danych, ograniczoną interpretowalność modeli, trudności z ich wdrażaniem w urządzeniach ubieralnych, niewielką integrację z wiedzą kliniczną oraz problemy z niezbalansowanymi danymi. Autorzy zalecili rozwój lekkich i wydajnych modeli nadających się do telemedycyny, zastosowanie technik kompresji oraz integrację danych z różnych źródeł (multimodalność). Praca stanowi punkt wyjścia dla dalszych badań nad wyjaśnialnością modeli DL i ich praktycznym zastosowaniem w kardiologii.

Ahsan i Siddique [19] (2022) przeprowadzili obszerny przegląd systematyczny, analizując 451 publikacji z lat 2012-2021 na temat wykorzystania uczenia maszynowego (ML) w diagnostyce chorób serca, ze szczególnym uwzględnieniem problemu niezbalansowanych danych. Do dokładniejszej analizy wybrano 49 artykułów, oceniając je pod kątem rodzaju diagnozowanej choroby, zastosowanych algorytmów, metod radzenia sobie z niezbalansowanymi danymi oraz metryk oceny skuteczności. Najczęściej badanym schorzeniem była arytmia (13 prac), a wśród stosowanych algorytmów dominowały CNN, SVM, LSTM i GAN. W przeglądzie wykazano wzrost zainteresowania głębokim uczeniem i szerokie zastosowanie technik oversamplingu, takich jak SMOTE, ADASYN i GAN, a także metod opartych na modyfikacji funkcji straty (focal loss, batch-weighted loss). Mimo że wiele modeli osiągało wysoką dokładność (często powyżej 95%),

autorzy zwrócili uwagę na istotne braki: niską interpretowalność modeli, rzadkie wykorzystanie danych rzeczywistych, brak ujednoliconych metryk oraz ograniczoną użyteczność w praktyce klinicznej. Wskazano na potrzebę tworzenia bardziej wyjaśnialnych modeli i ich testowania na danych pochodzących od różnych pacjentów. Praca dobrze podsumowuje aktualne trendy i luki w diagnostyce kardiologicznej opartej na ML.

PREDYKCJA I STRATYFIKACJA RYZYKA

Kolk i wsp. [20] (2023) przeprowadzili systematyczny przegląd i metaanalizę skuteczności modeli ML i DL w przewidywaniu złośliwych arytmii komorowych (VA) i nagłego zatrzymania krążenia (SCD) na podstawie sygnałów elektrofizjologicznych, głównie EKG. Spośród 2197 prac do analizy włączono 46 badań, a 32 z nich objęto metaanalizą. Modele AI wykazywały dobrą skuteczność: dla predykcji krótkoterminowej (do 72 godzin) średnia AUROC wyniosła 0,856, a dla predykcji długoterminowej (do kilku lat) - 0,876. Najlepsze wyniki (AUROC = 0,919) uzyskano w modelach opartych na specjalistycznych bazach danych (np. SCDH, NSRD), ale były one obciążone wysokim ryzykiem błędu - głównie z powodu braku zewnętrznej walidacji i wielokrotnego użycia tych samych danych. Autorzy wskazali na dużą heterogeniczność pomiędzy badaniami - m.in. pod względem źródeł danych, użytych algorytmów (CNN, SVM, ANN), strategii walidacji i horyzontów czasowych. Główne ograniczenia to: słaba ogólność modeli, brak testów na danych z innych ośrodków i ryzyko przeuczenia. Praca podkreśla konieczność prowadzenia badań klinicznych z użyciem rzeczywistych danych, tworzenia modeli bardziej zrozumiałych (explainable AI) i integracji tych rozwiązań z codzienną praktyką jako narzędzi wspierających wczesne ostrzeżenie i stratyfikację ryzyka.

Barker i wsp. [21] (2022) przeprowadzili pierwszy systematyczny przegląd badań, w których wykorzystano metody uczenia maszynowego (ML) do przewidywania nagłego zatrzymania krążenia (SCD). Spośród 4356 prac, tylko 11 spełniło kryteria włączenia. Przegląd pokazał dużą różnorodność analizowanych populacji (od 122 do ponad 124 tys. pacjentów), użytych zmiennych (od 4 do 72 na model) oraz źródeł danych - od informacji demograficznych, przez EKG i badania obrazowe, po dane genetyczne. W 7 badaniach oceniano modele ML przy użyciu AUC, które mieściło się w zakresie 0,71-0,96. W sześciu pracach porównano modele ML z klasycznymi metodami statystycznymi (regresja logistyczna lub model Coxa), przy czym ML wypadło lepiej w pięciu z nich. Mimo

obietujących wyników, autorzy zwrócili uwagę na liczne braki: żadne badanie nie stosowało wytycznych TRIPOD, tylko jedno przeprowadziło zewnętrzną walidację, a aż pięć oceniono jako obciążone wysokim ryzykiem błędu (wg PROBAST). Najczęściej używane algorytmy to lasy losowe, SVM i nienegatywna faktoryzacja macierzy. Przegląd wskazuje, że ML może poprawiać predykcję SCD, ale potrzebne są lepiej zaprojektowane badania, z większą przejrzystością raportowania i testowaniem na danych z codziennej praktyki.

Ghasad i wsp. [22] (2025) przeanalizowali 31 badań, które dotyczyły automatycznego przewidywania nagłego zatrzymania krążenia (SCD) na podstawie sygnałów EKG i HRV z wykorzystaniem metod ML i DL. Przegląd objął prace z lat 2010-2023, wyszukane w bazach IEEE, ScienceDirect, Google Scholar i ResearchGate zgodnie z wytycznymi PRISMA. W 58% analizowanych badań wykorzystywano sygnały HRV, a w 42% - EKG, najczęściej pochodzące z baz MIT-BIH SCDH i NSR. Modele ML dominowały liczbowo (27 z 31 prac), ale najwyższą skuteczność osiągały sieci DL, głównie CNN - w niektórych przypadkach dokładność sięgała 99,3%, a modele potrafiły przewidzieć SCD nawet na 30-70 minut przed jego wystąpieniem. Do ekstrakcji cech najczęściej stosowano transformacje czasowo-częstotliwościowe (STFT, DWT, WVD), analizę entropii i fraktali. W klasyfikacji dominowały KNN, SVM i MLP. Mimo obiecujących wyników, większość badań miała istotne ograniczenia - małe próby, brak zewnętrznej walidacji, niska różnorodność danych i brak wspólnych standardów oceny modeli. Autorzy podkreślają, że przyszłość leży w integracji danych z różnych źródeł (np. SpO₂, EEG) oraz testowaniu modeli w praktyce klinicznej i z użyciem danych z urządzeń ubieralnych, także w środowiskach chmurowych.

Geltser i wsp. [23] (2024) przeprowadzili systematyczny przegląd 102 prac z lat 1999-2024 dotyczących predykcji śmiertelności szpitalnej u pacjentów z zawałem STEMI. Przeanalizowano ewolucję metod - od klasycznych skal, takich jak GRACE, TIMI czy Zwolle, po nowoczesne modele oparte na algorytmach ML. Oceniano zarówno narzędzia zbudowane w oparciu o regresję logistyczną i model Coxa, jak i bardziej zaawansowane modele ML, w tym Random Forest, SVM, sieci neuronowe, gradient boosting i modele zespołowe. Klasyczne skale osiągały przyzwoite wyniki - AUC od 0,78 do 0,90, a najlepszy wynik miała skala Zwolle (AUC = 0,902). Modele ML przewyższały tradycyjne narzędzia, osiągając nawet AUC = 0,932 (Zhu i wsp.). Najlepsze wyniki uzyskiwały algorytmy, które uwzględniały nietypowe predyktory, np. D-dimer, BNP, poziom fosforanów, parametry hemodynamiczne czy stan metaboliczny. Autorzy zwrócili uwagę na potrzebę tworzenia wyjaśnialnych modeli AI, walidowanych na

niezależnych populacjach i możliwych do wdrożenia w systemach wspomagania decyzji (CDSS). Podkreślono też znaczenie aktualizacji i rozwoju krajowych rejestrów STEMI jako bazy pod przyszłe modele predykcyjne.

Moreno-Sánchez i wsp. [24] (2024) przeanalizowali 101 badań dotyczących zastosowania sztucznej inteligencji, w tym metod ML i DL, do diagnozowania i prognozowania chorób sercowo-naczyniowych na podstawie sygnałów EKG. Przegląd przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA. Oprócz skuteczności modeli i typów badanych schorzeń, autorzy skupili się także na aspektach tzw. zaufalnej AI (Trustworthy AI), takich jak wyjaśnialność (XAI), obecność biasu, kwestie etyczne i prawne. Większość analizowanych prac (78%) dotyczyła diagnozowania, głównie arytmii (26%), zawałów serca (15%) i zaburzeń przewodnictwa (15%). W ponad 80% przypadków modele korzystały wyłącznie z sygnału EKG, a DL (59%) był częściej stosowany niż klasyczne ML (41%). Dominowały architektury CNN, LSTM oraz połączenia hybrydowe (CNN+LSTM), osiągające dokładność powyżej 95% w rozpoznawaniu arytmii i zawałów. Autorzy zwrócili jednak uwagę na istotne braki – m.in. niewielką liczbę badań prospektywnych, rzadkie stosowanie zewnętrznej walidacji i częste traktowanie segmentów EKG od jednego pacjenta jako niezależnych próbek, co może fałszować wyniki. Wskazano również, że w badaniach z niezbalansowanymi danymi rzadko używa się metryk takich jak AUROC czy balanced accuracy, które lepiej oddają rzeczywistą skuteczność modelu. Przegląd zawiera konkretne rekomendacje – m.in. potrzebę prospektywnych badań, dokładniejszej walidacji i większego wykorzystania danych multimodalnych.

ASPEKTY TECHNICZNE I INNOWACYJNE ZASTOSOWANIA AI-EKG

Jemioło i wsp. [25] (2022) przeanalizowali dostępne publicznie zbiory danych wykorzystywane do automatycznego rozpoznawania emocji (AAER) przez algorytmy AI, koncentrując się na sygnałach układu sercowo-naczyniowego. Spośród 4649 znalezionych rekordów, do przeglądu włączono 18 publikacji opisujących 21 eksperymentów na 812 uczestnikach (średnia wieku: 23,8 lat). W 83% przypadków wykorzystano sygnał EKG, a najczęściej stosowaną metodą wywoływania emocji była pasywna prezentacja filmów i muzyki. W 39% eksperymentów użyto urządzeń ubieralnych. Mimo różnorodności sprzętu i podejść, ogólna jakość metodyczna badań była niska - tylko 2 z 18 oceniono jako wysokiej jakości. Autorzy podkreślili braki w raportowaniu protokołów, kontroli zmiennych zakłócających i ochronie prywatności uczestników. Wyniki wskazują na potrzebę

stworzenia dobrze opisanych, otwartych i ustandaryzowanych zbiorów danych, które mogłyby posłużyć do dalszego rozwoju AI w analizie emocji na podstawie sygnałów sercowo-naczyniowych.

Sun i wsp. [26] (2022) przeprowadzili pierwszy systematyczny przegląd dotyczący zastosowania głębokiego uczenia (DL) do analizy sygnału EKG podczas snu. W analizie uwzględniono 27 badań z lat 2015-2021, wybranych na podstawie złożonej strategii wyszukiwania. Autorzy ocenili badania w trzech obszarach: dane, model i cel analizy. Najczęściej wykorzystywano otwarte bazy z PhysioNet, zwłaszcza Apnea-ECG (wykorzystany w 12 publikacjach). Modele DL były stosowane m.in. do etapowania snu, wykrywania bezdechu sennego (OSA), klasyfikacji pozycji ciała i detekcji mikrowybudzeń. Dominowały sieci CNN, RNN, LSTM i ich kombinacje (np. CNN+LSTM/GRU), przetwarzające surowy sygnał EKG lub jego pochodne (np. RR, EDR, widmo). W detekcji OSA i klasyfikacji etapów snu niektóre modele osiągały dokładność do 99%. Autorzy wskazali jednak na kilka problemów: brak standaryzacji w preprocessing'u, małe i niezbalansowane próbki, ograniczoną ogólność modeli oraz niską interpretowalność. W podsumowaniu zasugerowali kierunek dalszych badań – integrację danych z różnych źródeł (np. PPG), przekształcanie EKG w obrazy, użycie transformatorów i modeli samonadzorowanych oraz dopasowanie algorytmów do specyfiki nocnych sygnałów EKG i zastosowań w urządzeniach ubieralnych.

Rjoob i wsp. [27] (2020) przeprowadzili pierwszy systematyczny przegląd i metaanalizę badań dotyczących wykrywania błędów w rozmieszczeniu elektrod EKG za pomocą algorytmów uczenia maszynowego (ML). Spośród 231 publikacji do analizy włączono 14 spełniających kryteria PRISMA. Skupiono się na trzech typach błędów: zamianach elektrod klatki piersiowej, przesunięciach pionowych elektrod klatki piersiowej oraz zamianach elektrod kończyn. Najczęściej stosowane algorytmy to drzewa decyzyjne (5 badań), sieci neuronowe (3), maszyny wektorów nośnych (SVM, 3) i metody korelacyjne. Średnia czułość wykrywania błędów w elektrodach klatki piersiowej wynosiła 85,6%, a w elektrodach kończyn - 81,7%. Najtrudniejsze do wykrycia były zamiany LA-LL, gdzie skuteczność spadała nawet do 57%. Najlepiej wypadły drzewa decyzyjne, które w 5 z 10 przypadków przewyższały inne metody. W żadnym badaniu nie zastosowano jeszcze głębokiego uczenia (DL), mimo że autorzy zalecają jego wdrożenie, zwłaszcza w trudniejszych scenariuszach. Praca pokazuje, że automatyczne wykrywanie błędów w rozmieszczeniu elektrod może poprawić jakość zapisu EKG i zmniejszyć ryzyko błędnych rozpoznań, np. fałszywego zawału, przerostu komór czy zespołu Brugadów.

Rahman i wsp. [28] (2023) jako pierwsi przeprowadzili systematyczny przegląd dotyczący technik augmentacji danych (DA) dla sygnałów EKG wykorzystywanych w modelach AI. W analizie ujęto 119 publikacji z lat 2013-2023, wybranych z baz IEEE Xplore, PubMed i Web of Science zgodnie z wytycznymi PRISMA. Autorzy zaproponowali podział metod DA na dwie grupy: podstawowe (takie jak dodawanie szumu, skalowanie, odwracanie w czasie, dropout, permutacje) oraz zaawansowane, np. GAN, VAE czy modele statystyczne. W przeglądzie wykazano, że augmentacja może znacznie poprawić skuteczność klasyfikacji – np. zastosowanie GAN pozwalało na wzrost dokładności o nawet 32% w porównaniu do danych bez augmentacji. Najczęściej wykorzystywaną bazą danych był MIT-BIH Arrhythmia Database (46% przypadków). Mimo dużego potencjału DA, autorzy wskazali też na istotne ograniczenia: brak wspólnych metryk do oceny jakości syntetycznych danych, zmienność skuteczności w zależności od rytmu serca i ryzyko generowania niefizjologicznych sygnałów. W podsumowaniu zaproponowali kierunki dalszych badań – m.in. łączenie DA z technikami uczenia kontrastowego i stosowanie augmentacji nie tylko na sygnale, ale też w przestrzeni cech.

Sprockel i wsp. [29] (2018) przeprowadzili przegląd systematyczny 35 badań na temat wykorzystania systemów inteligentnych (SI) w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych (SCA), ze szczególnym uwzględnieniem narzędzi wspomagających decyzje kliniczne. Przegląd objął prace opublikowane przed 2014 rokiem, wyszukane w siedmiu bazach danych, m.in. Medline, Embase i Scopus. W większości badań (62,8%) zastosowano sztuczne sieci neuronowe (ANN), a w pięciu porównano różne metody SI. W 21 pracach analizowano jednocześnie dane EKG i dane kliniczne. Modele najczęściej korzystały z pełnego kontekstu klinicznego - w tym EKG i biomarkerów - jako punktu odniesienia. Najlepsze wyniki osiągnięto dla modeli ANN i SVM, z czułością do 97% i swoistością do 96%, przewyższającą skuteczność lekarzy medycyny ratunkowej i kardiologów w kilku porównaniach. Modele ANN działały lepiej niż klasyczne metody statystyczne, takie jak regresja logistyczna czy drzewa decyzyjne, i uznawano je za szczególnie przydatne w warunkach oddziałów ratunkowych. Główne ograniczenia to brak standaryzacji zbiorów danych, niska dostępność danych technicznych dla personelu medycznego i duża różnorodność metodologiczna. Mimo to autorzy uznali, że SI może odegrać ważną rolę jako wsparcie diagnostyczne w przyszłościowej opiece nad pacjentami z podejrzeniem SCA.

Ding i wsp. [30] (2025) przeprowadzili systematyczny przegląd 112 badań z lat 2020-2024 dotyczących zastosowania zaawansowanych metod głębokiego

uczenia (DL) do personalizowanej analizy sygnału EKG. Skupili się na wyzwaniach związanych z międzyosobniczą zmiennością sygnału i problemach z uogólnianiem modeli na różnych pacjentów. W pracy zaproponowano nową klasyfikację podejść AI w czterech kategoriach: (1) adaptacyjne (np. fine-tuning, domain adaptation), (2) generacyjne (GAN, diffusion models), (3) meta-learningowe, (4) transfer learning. Modele z fine-tuningiem zwiększały skuteczność detekcji AF (np. wzrost F1-score z 95% do 97%), a domain adaptation poprawiało uogólnianie modeli między pacjentami o 10-15%. Modele GAN znacząco zwiększały precyzję klasyfikacji uderzeń serca (o 107%, Golany i wsp. 2021), a diffusion models podnosiły AUROC o ponad 40% w warunkowym generowaniu EKG (Alcaraz i wsp., 2023). Meta-learning zwiększał skuteczność detekcji arytmii z 96,96% do 99,34% (Liu i wsp., 2023). Autorzy zwrócili jednak uwagę na kilka problemów: konieczność wysokiej jakości danych wejściowych, ryzyko biasów generowanych syntetycznie, niską interpretowalność modeli i brak walidacji w warunkach rzeczywistych. W podsumowaniu podkreślili znaczenie standaryzacji metryk, integracji AI z praktyką kliniczną oraz rozwoju technologii chroniących prywatność pacjentów - np. federated learning. Praca stanowi jedno z najbardziej kompleksowych opracowań na temat personalizacji AI w diagnostyce EKG i pokazuje kierunek rozwoju medycyny precyzyjnej.

PODSUMOWANIE WYNIKÓW

Dla zwiększenia przejrzystości wyników przygotowano syntetyczne zestawienie w formie tabeli, obejmujące główne obszary zastosowania sztucznej inteligencji w analizie sygnału EKG. W tabeli przedstawiono przykłady zastosowań, łączną populację pacjentów objętych badaniami, wykorzystane modele AI, zakres uzyskanych wyników diagnostycznych lub prognostycznych oraz najważniejsze ograniczenia.

Dyskusja

Przegląd literatury wyraźnie pokazuje, że sztuczna inteligencja (AI) odgrywa coraz większą rolę w analizie EKG - zarówno w kontekście diagnostyki, jak i prognozowania chorób sercowo-naczyniowych. Modele AI, zwłaszcza te oparte na głębokim uczeniu (DL), osiągają wysoką skuteczność w wykrywaniu wielu jednostek chorobowych - od amyloidozy, przez przerost lewej komory, po niewydolność serca. Często przewyższają one klasyczne metody pod względem czułości,

Tabela 1. Syntetyczne zestawienie badań dotyczących zastosowania sztucznej inteligencji w analizie sygnału EKG

Obszar	Przykłady zastosowania	Łączna populacja	Wykorzystane modele	Zakres wyników	Główne ograniczenie
Diagnostyka chorób sercowo-naczyniowych	Amyloidozą, LVH, HF z obniżoną LVEF, AS, HCM, HTN, arytmie, MI	≥ 1 680 627 (Khan 12 482; Siranart 66 479; Ferreira 145 992; Popat 941 702; Queiroz 513 972)	CNN, RNN/ LSTM, hybrydy (CNN+BiGRU, CNN+LSTM), SVM, RF, XGBoost	AUC 0,87-0,93; czułość 69-90%; swoistość 81-94%	Heterogeniczność, rzadkie walidacje zewnętrzne
Predykcja i stratyfikacja ryzyka	SCD/VA, śmiertelność STEMI, progresja chorób	≥ 124 000 (największa pojedyncza kohorta w przeglądzie)	CNN, LSTM, ANN, SVM, RF, zespołowe	AUROC 0,71-0,93; horyzont 72 h-lata	M mało badań prospektywnych, małe próby w części analiz
Aspekty techniczne i innowacyjne zastosowania AI-EKG	Sen (OSA, etapowanie), emocje, błędy elektrod, augmentacja, personalizacja	≥ 812 (AAER); brak spójnych sum w pozostałych	CNN, LSTM, GAN, VAE, autoenkodery, drzewa, SVM	Dokł. 57-99% (OSA do 99%, błędy elektrod 57-86%)	Brak standaryzacji preprocesing'u, niska interpretowalność, małe próby

przy zachowaniu porównywalnej swoistości. Ma to szczególne znaczenie w badaniach przesiewowych i w podstawowej opiece zdrowotnej, gdzie dostęp do zaawansowanych metod obrazowania jest ograniczony.

Coraz więcej prac skupia się także na wykorzystaniu AI w ocenie ryzyka - np. przewidywaniu nagłego zatrzymania krążenia, śmiertelności szpitalnej u pacjentów ze STEMI czy rozwoju niewydolności serca przy zachowanej frakcji wyrzutowej. Interesujące są doniesienia sugerujące, że nawet tzw. „fałszywie dodatnie” wyniki AI mogą mieć wartość prognostyczną, wskazując na subtelne zmiany w zapisie EKG niewidoczne dla człowieka, ale zwiastujące pogorszenie stanu pacjenta.

Pomimo dużego potencjału, wdrażanie AI w praktyce klinicznej pozostaje wyzwaniem. Wiele badań cechuje się niską jakością metodologiczną - brakuje walidacji zewnętrznej, badania traktują segmenty EKG jako niezależne próbki, a próby są często niewielkie i retrospektywne. Dodatkowo występuje duża różnorodność pod względem danych, architektur modeli oraz sposobów raportowania wyników, co utrudnia ich porównywanie i wdrażanie w warunkach klinicznych.

Kolejnym ograniczeniem jest niski poziom transparentności działania modeli - niewiele prac porusza temat interpretowalności, ryzyka biasu, aspektów etycznych i zgodności z przepisami prawa. Brak wyjaśnienia, na jakiej podstawie model podejmuje decyzję, może zmniejszać zaufanie lekarzy i opóźniać adaptację tych narzędzi w codziennej pracy.

Choć technologia rozwija się dynamicznie, zastosowania AI w kontekście danych multimodalnych (EKG + obrazowanie + dane kliniczne) są nadal rzadkie, mimo udowodnionej skuteczności takich podejść. Równie ograniczona pozostaje personalizacja diagnostyki - choć metody takie jak transfer learning, domain adaptation czy modele generatywne otwierają nowe możliwości w kierunku medycyny precyzyjnej.

W świetle zidentyfikowanych luk, przyszłe badania powinny koncentrować się na tworzeniu dobrze udokumentowanych, ustandaryzowanych zbiorów danych oraz prowadzeniu prospektywnych, wieloośrodkowych badań klinicznych, które pozwolą na wiarygodną walidację modeli w różnych populacjach pacjentów i realnych warunkach opieki zdrowotnej. Niezbędna jest również standaryzacja metryk stosowanych do oceny skuteczności modeli, co umożliwi porównywanie wyników pomiędzy badaniami. Kluczowy będzie dalszy rozwój wyjaśnialnych modeli sztucznej inteligencji (XAI), które będą zrozumiałe dla lekarzy i pozwolą na zwiększenie zaufania klinicystów do tych narzędzi. Równie ważna pozostaje walidacja modeli w różnych środowiskach klinicznych, z uwzględnieniem urządzeń ubieralnych oraz populacji o zróżnicowanych cechach demograficznych i klinicznych. W dłuższej perspektywie, integracja AI z systemami telemedycznymi i platformami opieki zdalnej - przy jednoczesnym zapewnieniu ochrony prywatności (np. poprzez federated learning) - będzie miała ogromne znaczenie.

Podsumowując, AI staje się realnym wsparciem w diagnostyce i predykcji chorób sercowo-naczyniowych na podstawie EKG. Może poprawić trafność rozpoznań, przyspieszyć diagnostykę i umożliwić wcześniejsze wykrycie ryzyka zdarzeń sercowych. Aby jednak w pełni wykorzystać jej potencjał, konieczne jest dalsze badanie, standaryzacja metod i stworzenie odpowiednich ram technologicznych oraz prawnych dla bezpiecznego i skutecznego wdrożenia w klinice.

ASPEKTY ETYCZNE I PRAWNE

Wyjaśnialność (XAI) w AI-ECG powinna dostarczać klinicznie sensownych uzasadnień (np. mapy uwagi/saliency, Grad-CAM, SHAP/LIME), ale sama wizualizacja nie wystarcza bez walidacji klinicznej i spójnego

raportowania. Aktualne wytyczne TRIPOD+AI i PROBAST+AI porządkują raportowanie modeli predykcyjnych i ocenę biasu, a w badaniach interwencyjnych wymaga się zgodności z CONSORT-AI/SPIRIT-AI [31-34]. W UE urządzenia/oprogramowanie medyczne z AI podlegają równocześnie MDR/IVDR i Aktowi o Sztucznej Inteligencji; AIA dodaje wymagania dot. zarządzania ryzykiem, nadzoru człowieka, zarządzania danymi i przejrzystości [35, 36]. Dodatkowo organy regulacyjne (FDA/Health Canada/MHRA) rekomendują zasady GMLP: jakość zbiorów, kontrolę zmian, monitoring po wdrożeniu i przejrzystość procesu uczenia [37]. Przetwarzanie danych EKG wymaga zgodności z RODO (podstawa prawna, minimalizacja, privacy-by-design, możliwość wycofania zgody, gdy to ona jest podstawą) [38]. W praktyce zalecamy, by przyszłe prace AI-ECG wykazywały dowody użytecznej XAI (np. czy wskazywane regiony EKG poprawiają decyzje kliniczne), raportowały zgodnie z TRIPOD+AI/CONSORT-AI i dokumentowały zgodność MDR/IVDR + AIA oraz RODO [31, 35, 39].

WNIOSKI

Sztuczna inteligencja (AI) wykazuje bardzo wysoką skuteczność w analizie EKG - zwłaszcza w diagnostyce takich jednostek chorobowych jak arytmie, przerost lewej komory, amyloidozę serca czy niewydolność serca. W wielu przypadkach modele AI przewyższają tradycyjne metody pod względem czułości, przy jednoczesnym utrzymaniu wysokiej swoistości. Co więcej, modele te posiadają także potencjał prognostyczny - wskazując na zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jeszcze przed ich klinicznym ujawnieniem, nawet w przypadkach klasyfikowanych pierwotnie jako fałszywie dodatnie.

Pomimo tych zalet, większość dostępnych badań charakteryzuje się ograniczeniami metodologicznymi. Często brakuje w nich walidacji zewnętrznej, próbki są niewielkie, a segmenty EKG traktowane są jako niezależne dane, co zaburza wiarygodność wyników. Dodatkowym wyzwaniem pozostaje niska interpretowalność modeli, ryzyko występowania biasu oraz brak spójnych i przejrzystych standardów raportowania skuteczności AI.

W związku z tym przyszłe prace powinny koncentrować się na rozwoju wyjaśnialnych i spersonalizowanych modeli AI, które będą walidowane prospektywnie, najlepiej w ramach wieloośrodkowych badań klinicznych obejmujących zróżnicowane populacje pacjentów. Niezbędna jest również standaryzacja metryk oceny skuteczności, aby umożliwić porównywanie wyników pomiędzy różnymi badaniami i modelami. Istotnym kierunkiem rozwoju jest także integracja

danych multimodalnych (EKG, obrazowanie, dane kliniczne) oraz włączenie AI do systemów opieki zdalnej i telemedycyny - z uwzględnieniem prywatności pacjenta i zgodności z wymaganiami klinicznymi.

REFERENCJE

1. Kodera S, Akazawa H, Morita H, Komuro I. Prospects for cardiovascular medicine using artificial intelligence. *J Cardiol.* 2022;79(3):319-325. doi:10.1016/j.jcc.2021.10.016.
2. Jiang Y, Yang M, Wang S, Li X, Sun Y. Emerging role of deep learning-based artificial intelligence in tumor pathology. *Cancer Commun (Lond).* 2020;40(4):154-166. doi:10.1002/cac2.12012.
3. Ramlakhan S, Saatchi R, Sabir L, et al. Understanding and interpreting artificial intelligence, machine learning and deep learning in Emergency Medicine. *Emerg Med J.* 2022;39:380-385. doi:10.1136/emermed-2021-21121.
4. Currie G, Rohren E. Intelligent Imaging in Nuclear Medicine: the Principles of Artificial Intelligence, Machine Learning and Deep Learning. *Semin Nucl Med.* 2021;51(2):102-111. doi:10.1053/j.semnuclmed.2020.08.002.
5. Currie G, Hawk KE, Rohren E, Vial A, Klein R. Machine Learning and Deep Learning in Medical Imaging: Intelligent Imaging. *J Med Imaging Radiat Sci.* 2019;50(4):477-487. doi:10.1016/j.jmir.2019.09.00.
6. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25:44-56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7.
7. Tran KA, Kondrashova O, Bradley A, et al. Deep learning in cancer diagnosis, prognosis and treatment selection. *Genome Med.* 2021;13:152. doi:10.1186/s13073-021-00968-x.
8. Watson X, D'Souza J, Cooper D, Markham R. Artificial intelligence in cardiology: fundamentals and applications. *Intern Med J.* 2022;52(6):912-920. doi:10.1111/imj.15562.
9. Wojtyniak B, Goryński P, red. Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania 2022. Warszawa: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Instytut Badawczy; 2022:563-564.

10. Khan LA, Shaikh FH, Khan MS, et al. Artificial intelligence-enhanced electrocardiogram for the diagnosis of cardiac amyloidosis: A systemic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49:102860. doi:10.1016/j.cpcardiol.2024.102860
11. Siranart N, Deepan N, Techasatian W, et al. Diagnostic accuracy of artificial intelligence in detecting left ventricular hypertrophy by electrocardiograph: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2024;14:15882. doi:10.1038/s41598-024-66247-y
12. Ferreira ALC, Feitoza LPGC, Benitez ME, et al. Diagnostic accuracy of artificial-intelligence-based electrocardiogram algorithm to estimate heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2025;50:103004. doi:10.1016/j.cpcardiol.2025.103004
13. Gudigar A, Kadri NA, Raghavendra U, et al. Automatic identification of hypertension and assessment of its secondary effects using artificial intelligence: A systematic review (2013-2023). *Comput Biol Med.* 2024;172:108207. doi:10.1016/j.compbimed.2024.108207
14. Oke OA, Cavus N. A systematic review on the impact of artificial intelligence on electrocardiograms in cardiology. *Int J Med Inform.* 2025;195:105753. doi:10.1016/j.ijmedinf.2024.105753
15. Wu Z, Guo C. Deep learning and electrocardiography: systematic review of current techniques in cardiovascular disease diagnosis and management. *Biomed Eng Online.* 2025;24(1):23. doi:10.1186/s12938-025-01349-w
16. Popat A, Saini B, Patel M, et al. Diagnostic accuracy of AI algorithms in aortic stenosis screening: a systematic review and meta-analysis. *Clin Med Res.* 2024;22(3):145-155. doi:10.3121/cmr.2024.1934
17. Queiroz I, Defante MLR, Barbosa LM, et al. A systematic review and meta-analysis on the performance of convolutional neural networks ECGs in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* 2025;89:153888. doi:10.1016/j.jelectrocard.2025.153888
18. Hong S, Zhou Y, Shang J, Xiao C, Sun J. Opportunities and challenges of deep learning methods for electrocardiogram data: A systematic review. *Comput Biol Med.* 2020;122:103801. doi:10.1016/j.compbimed.2020.103801

19. Ahsan MM, Siddique Z. Machine learning-based heart disease diagnosis: A systematic literature review. *Artif Intell Med.* 2022;128:102289. doi:10.1016/j.artmed.2022.102289
20. Kolk MZH, Deb B, Ruipérez-Campillo S, et al. Machine learning of electrophysiological signals for the prediction of ventricular arrhythmias: systematic review and examination of heterogeneity between studies. *EBioMedicine.* 2023;89:104462. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104462
21. Barker J, Li X, Khavandi S, et al. Machine learning in sudden cardiac death risk prediction: a systematic review. *Europace.* 2022;24(11):1777-1787. doi:10.1093/europace/euac135
22. Ghasad PP, Vegivada JVS, Kamble VM, et al. A systematic review of automated prediction of sudden cardiac death using ECG signals. *Physiol Meas.* 2025;46(1):01TR01. doi:10.1088/1361-6579/ad9ce5
23. Geltser BI, Domzhalov IG, Shakhgelyan KI, et al. Prediction of hospital mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction: evolution of risk measurement techniques and assessment of their effectiveness (review). *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2024;16(4):61-71. doi:10.17691/stm2024.16.4.07
24. Moreno-Sánchez PA, García-Isla G, Corino VDA, et al. ECG-based data-driven solutions for diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases: A systematic review. *Comput Biol Med.* 2024;172:108235. doi:10.1016/j.compbimed.2024.108235
25. Jemioło P, Storman D, Mamica M, et al. Datasets for automated affect and emotion recognition from cardiovascular signals using artificial intelligence—A systematic review. *Sensors.* 2022;22(7):2538. doi:10.3390/s22072538
26. Sun C, Hong S, Wang J, Dong X, Han F, Li H. A systematic review of deep learning methods for modeling electrocardiograms during sleep. *Physiol Meas.* 2022;43(8):08TR02. doi:10.1088/1361-6579/ac826e
27. Rjoob K, Bond R, Finlay D, et al. Machine learning techniques for detecting electrode misplacement and interchanges when recording ECGs: A systematic review and meta-analysis. *J Electrocardiol.* 2020;62:116-123. doi:10.1016/j.jelectrocard.2020.08.013

28. Rahman MM, Rivolta MW, Badilini F, Sassi R. A systematic survey of data augmentation of ECG signals for AI applications. *Sensors*. 2023;23(11):5237. doi:10.3390/s23115237
29. Sprockel J, Tejada M, Yate J, Diaztagle J, González E. Herramientas de sistemas inteligentes en el diagnóstico de los síndromes coronarios agudos: una revisión sistemática. *Arch Cardiol Mex*. 2018;88(3):178-189. doi:10.1016/j.acmx.2017.03.002
30. Ding C, Yao T, Wu C, Ni J. Advances in deep learning for personalized ECG diagnostics: A systematic review addressing inter-patient variability and generalization constraints. *Biosens Bioelectron*. 2025;271:117073. doi:10.1016/j.bios.2024.117073
31. Collins GS, Moons KGM, Dhiman P, et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ*. 2024;385:e078378. doi:10.1136/bmj-2023-078378.
32. Moons KGM, Damen JAA, Kaul T, et al. PROBAST+AI: an updated quality, risk of bias, and applicability assessment tool for prediction models using regression or artificial intelligence methods. *BMJ*. 2025;388:e082505. doi:10.1136/bmj-2024-082505.
33. Rivera SC, Liu X, Chan AW, Denniston AK, Calvert MJ; on behalf of the SPIRIT-AI and CONSORT-AI Working Group. Guidelines for clinical trial protocols for interventions involving artificial intelligence: the SPIRIT-AI Extension. *BMJ*. 2020;370:m3210. doi:10.1136/bmj.m3210.
34. Liu X, Rivera SC, Moher D, Calvert MJ, Denniston AK; SPIRIT-AI and CONSORT-AI Working Group. Reporting guidelines for clinical trial reports for interventions involving artificial intelligence: the CONSORT-AI Extension. *Lancet Digit Health*. 2020;2(10):e537-e548. doi:10.1016/S2589-7500(20)30218-1.
35. Medical Device Coordination Group (MDCG). MDCG 2025-6: Interplay between the Medical Devices Regulation (MDR) & In vitro Diagnostic Medical Devices Regulation (IVDR) and the Artificial Intelligence Act (AIA). European Commission; 2025.

36. European Parliament. EU AI Act: first regulation on artificial intelligence. European Parliament News. 2023. Available from: <https://www.europarl.europa.eu/topics/en/article/20230601STO93804/eu-ai-act-first-regulation-on-artificial-intelligence>.
37. U.S. Food and Drug Administration (FDA), Health Canada, MHRA. Good Machine Learning Practice for Medical Device Development: Guiding Principles. FDA; 2021. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/good-machine-learning-practice-medical-device-development-guiding-principles>.
38. European Commission. Question and Answers on the interplay between the Clinical Trials Regulation and the General Data Protection Regulation. Directorate-General for Health and Food Safety; 2021. Available from: https://health.ec.europa.eu/document/download/c3042973-b36d-4094-a1fb-a6fc980f065e_en.
39. EQUATOR Network. CONSORT-AI: Consolidated Standards of Reporting Trials for Artificial Intelligence interventions. EQUATOR Network; 2020. Available from: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort-artificial-intelligence/>.

HEMOSTAZA W RUCHU: T-TAS JAKO NOWY WYMIAR DIAGNOSTYKI POD WPŁYWEM PRZEPŁYWU

Adam Iwanicki, Julia Jeziorna, Kinga Krzywonos,
Zuzanna Kolanko, Aleksandra Kotapka

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

Abstrakt: Total Thrombus-Formation Analysis System (T-TAS) to nowatorskie narzędzie diagnostyczne, które rewolucjonizuje ocenę hemostazy poprzez symulację warunków przepływu krwi, zbliżonych do tych panujących w naczyniach. W odróżnieniu od tradycyjnych, statycznych testów laboratoryjnych, system T-TAS wykorzystuje specjalnie zaprojektowane mikroczipy pokryte kolagenem oraz tromboplastyną tkankową, umożliwiając jednoczesną analizę funkcji płytek krwi i osoczowych czynników krzepnięcia. Badanie trwa zazwyczaj od 30 do 60 minut, co pozwala na dynamiczną ocenę procesów krzepnięcia w czasie rzeczywistym. W chirurgii umożliwia ocenę ryzyka krwawienia i zakrzepowego zapalenia żył u pacjentów poddawanych operacjom o dużej utracie krwi, co pozwala na optymalizację leczenia około operacyjnego oraz szybką interwencję. W hematologii T-TAS służy do wstępnej diagnostyki zaburzeń hemostazy, takich jak choroba von Willebranda i hemofilia, dzięki precyzyjnej analizie funkcji płytek krwi oraz aktywacji czynników osoczowych. W kardiologii metoda ta umożliwia monitorowanie skuteczności terapii przeciwzakrzepowej u pacjentów z chorobą wieńcową i migotaniem przedsionków, oferując dokładną ocenę ryzyka zdarzeń zakrzepowych. Wdrożenie T-TAS w praktyce klinicznej przyspiesza decyzje terapeutyczne, redukując ryzyko powikłań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krzepnięcia oraz przewlekłymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi. Aktualne badania kliniczne jednoznacznie potwierdzają wysoką skuteczność systemu, umożliwiając dalszą integrację terapii nowoczesnej.

Słowa kluczowe: diagnostyka, hemostaza, innowacja, personalizacja, t-tas

Abstract: The Total Thrombus-Formation Analysis System (T-TAS) is an innovative diagnostic tool that revolutionizes hemostasis assessment by simulating blood flow conditions similar to those in blood vessels. Unlike traditional, static laboratory tests, the T-TAS system utilizes specially designed microchips coated with collagen and tissue thromboplastin, enabling simultaneous analysis of platelet function and plasma coagulation factors. The test typically takes between

30 and 60 minutes, allowing for a dynamic real-time assessment of the coagulation process. In surgery, T-TAS facilitates the evaluation of bleeding and thrombosis risk in patients undergoing procedures with significant blood loss, optimizing perioperative management and enabling prompt intervention. In hematology, T-TAS serves as an initial diagnostic tool for hemostatic disorders such as von Willebrand disease and hemophilia, providing a precise analysis of platelet function and plasma factor activation. In cardiology, this method allows for the monitoring of anticoagulant therapy efficacy in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation, offering an accurate assessment of thrombotic risk. The implementation of T-TAS in clinical practice accelerates therapeutic decision-making, reducing the risk of complications in patients with severe coagulation disorders and chronic cardiovascular diseases. Current clinical studies unequivocally confirm the system's high effectiveness, facilitating further integration into modern therapy.

Keywords: diagnostic, hemostasis, innovation, personalization, t-tas

WSTĘP

Podczas zakrzepowego zapalenia żył setki reakcji zachodzą równocześnie w różnych lokalizacjach: na uszkodzonej ścianie naczynia, wewnątrz aktywnych się płytek, na ich powierzchni oraz w osoczu podlegającym krzepnięciu. Biologia systemowa krwi uwzględnia te elementy w kontekście indywidualnych cech pacjenta i lokalnych warunków hemodynamicznych. Zaburzenia hemostazy i zakrzepowego zapalenia żył wynikają z utraty równowagi między układami krzepnięcia, fibrynolizy i antykoagulacyjnym. Hemostaza, czyli zatrzymanie krwawienia, dzieli się na pierwotną, obejmującą adhezję, aktywację i agregację płytek (gdzie kluczową rolę odgrywa czynnik von Willebranda w warunkach wysokiego naprężenia ścinającego), oraz wtórną, w której aktywowane płytki inicjują kaskadę krzepnięcia prowadzącą do wytworzenia trombiny. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, tworząc sieć stabilizującą skrzep, natomiast proces fibrynolizy przez plazminę zapobiega jego nadmiernemu narastaniu. Kluczowe kompleksy – czynnik X i protrombinaza – regulują produkcję trombiny, a trzy systemy antykoagulacyjne (białko C i S, antytrombina, inhibitor szlaku czynnika tkankowego - TFPI) ograniczają proces krzepnięcia, przy czym mechaniczne siły przepływu krwi modułują całość odpowiedzi hemostatycznej [1-3].

OGRANICZENIA KLASYCZNYCH TESTÓW HEMOSTAZY – POTRZEBA NOWYCH NARZĘDZI DIAGNOSTYCZNYCH

Istnieje wiele testów laboratoryjnych do oceny hemostazy, zarówno pierwotnej, jak i wtórnej. Testy przesiewowe, takie jak czas protrombinowy (PT) i czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT), mają ograniczoną czułość i swoistość [4]. Testy

osoczowe służą do ilościowej oceny poziomu czynników krzepnięcia i pełnią rolę badań potwierdzających w diagnostyce wrodzonych i nabytych niedoborów tych czynników oraz choroby von Willebranda (VWD). Skuteczna diagnostyka zaburzeń krwotocznych wymaga strategii uwzględniającej problem kliniczny, prawdopodobieństwo wyników fałszywie dodatnich i ujemnych, a także możliwość przeprowadzenia badań lokalnie lub w laboratorium referencyjnym przy jednoczesnej minimalizacji liczby pobranych próbek. Korzystne jest jednoczesne badanie VWD oraz zaburzeń funkcji płytek krwi, a także defektów osoczowych, w tym nieprawidłowości fibrynogenu. W przypadkach ciężkich, wrodzonych lub nabytych skaz krwotocznych, których nie można wyjaśnić standardowymi badaniami, wskazane jest rozszerzenie diagnostyki o rzadkie zaburzenia, takie jak niedobór czynnika XIII, α_2 -antyplazminy czy inhibitory aktywatora plazminogenu-1 [5-7].

Test PFA-200 (platelet function analyzer 200) ocenia funkcję pierwotnej hemostazy, mierząc czasy zamknięcia (CT – closure times), jednak nie wyklucza łagodnej małopłytkowości ani choroby von Willebranda (VWD) [8]. Plazmatyczne testy oznaczania poziomów czynników krzepnięcia stosuje się jako badania potwierdzające w diagnostyce wrodzonych i nabytych niedoborów krzepnięcia oraz VWD [9]. Agregometria optyczna (LTA – ang. Light Transmission Aggregometry), uznawana za złoty standard w diagnostyce defektów funkcji płytek, jest pracochłonna i wrażliwa na warunki przedanalizacyjne [10]. Test uwalniania ATP (ang. adenosine triphosphate) ocenia wydzielanie zawartości granulek gęstych płytek krwi [11]. Agregometria impedancyjna (Multiplate) pozwala na ocenę agregacji płytek w pełnej krwi, wykorzystywaną w diagnostyce zaburzeń funkcji płytek, monitorowaniu terapii przeciwplateletowej i ocenie ryzyka krwawienia, choć jej czułość jest niższa niż LTA. Testy wizykoelastyczne (ROTEM – ang. rotational thromboelastography), TEG, ClotPro, Quantra, Sonoclot) umożliwiają szybkie monitorowanie krzepnięcia osoczowego, fibrynolizy i liczby płytek, zwłaszcza w sytuacjach masowego krwawienia. Testy punktowe, takie jak VerifyNow, stosuje się do monitorowania terapii przeciwplateletowej i wykrywania obecności leków, np. aspiryny czy inhibitorów P2Y₁₂ [12]. Testy plazmatyczne i LTA cechują się wysoką dokładnością, lecz są czasochłonne i podatne na błędy przedanalizacyjne, natomiast badania na pełnej krwi, choć szybsze, często charakteryzują się ograniczoną czułością i specyficznością [13].

Istotnym ograniczeniem wspomnianych testów jest ich statyczny charakter – nie uwzględniają one wpływu sił ścinających ani interakcji między hemostazą pierwotną a wtórną. Istnieje pilna potrzeba opracowania badań hemostazy, które

pozwolą na jednoczesną ocenę funkcji płytek krwi i tworzenia fibryny w pełnej krwi, uwzględniając warunki przepływu. Takie podejście lepiej odzwierciedla rzeczywisty proces formowania zakrzepu *in vivo* i krzepnięcia, dostarczając bardziej precyzyjnych informacji o funkcjonowaniu całego układu hemostatycznego [4]. Wybór metody zależy od klinicznej potrzeby oceny pierwotnej i wtórnej hemostazy, co stanowi podstawę do wykorzystania systemów takich jak T-TAS.

BUDOWA I ZASADA DZIAŁANIA MIKROCHIPOWEGO SYSTEMU T-TAS

System Total Thrombus-Formation Analysis System (T-TAS) (Zacros, Fujimori Kogyo Co. Ltd., Tokio, Japonia) to mikrochipowy system przepływowy wprowadzony w 2011 roku przez Hosokawę i współpracowników [14]. Urządzenie działa w warunkach fizjologicznego ścinania, naśladując *in vivo* proces tworzenia zakrzepu poprzez ocenę funkcji płytek krwi i/lub tworzenia fibryny, w zależności od zastosowanego mikrochipa, co odzwierciedla naturalną hemostazę.

Urządzenie składa się ze stołowego analizatora sterowanego dedykowanym komputerem, zintegrowanego z pneumatyczną pompą oraz pompą ciśnieniową, oraz jednorazowej komory przepływowej o prostokątnym kształcie. W trakcie badania, około 320–450 μL pełnej krwi przepływa przez mikrokapilarny kanał, którego wewnętrzna powierzchnia jest pokryta aktywatorami, co umożliwia precyzyjne odwzorowanie warunków hemodynamicznych występujących *in vivo*. System oferuje trzy rodzaje mikrochipów: PL-chip, AR-chip oraz HD-chip, z których każdy posiada unikalną konstrukcję i funkcję. PL-chip został zaprojektowany do specyficznej oceny tworzenia skrzepu płytkowego (platelet thrombus formation, PTF) w warunkach przepływu tętniczego. Kanały mikrokapilarne pokryte kolagenem stymulują adhezję płytek krwi, co odbywa się dzięki działaniu czynnika von Willebranda (vWF). W wyniku działania wysokich napięć ścinających, płytki ulegają aktywacji, wydzielając endogenne czynniki, które rekrutują kolejne płytki, prowadząc do ich agregacji i tworzenia skrzepu. Powstający skrzep powoduje wzrost ciśnienia wewnątrz kanałów, co jest monitorowane przez czujnik ciśnienia, umożliwiając wyznaczenie takich parametrów jak czas rozpoczęcia okluzji (OST – ang. optical spectral transmission), czas całkowitej okluzji (OT – ang. optical transmission) oraz pole pod krzywą (AUC – ang. area under the curve). AR-chip posiada wbudowany symulowany naczynie krwionośne, którego światło wewnętrzne pokryte jest kolagenem i czynnikiem tkankowym. Po dodaniu jonów wapnia, krew antykoagulowana aktywowana jest przez te czynniki,

co prowadzi do formowania się bardzo zwartego skrzepu, odzwierciedlającego współdziałanie płytek i kaskady krzepnięcia. W rezultacie, AR-chip umożliwia ocenę kooperacji między układem płytek a osoczem, a dynamika procesu jest wyrażana przez kształt krzywej ciśnienia [15,16].

ZASTOSOWANIE T-TAS W OCENIE DZIAŁANIA LEKÓW PRZECIWKREPEPOWYCH I PRZECIWPŁYTKOWYCH

Analiza działania leków stosowanych w terapii zaburzeń krzepnięcia przy użyciu systemu T-TAS dostarcza cennych informacji dotyczących efektywności zarówno terapii przeciwzakrzepowych, jak i przeciwplatektykowych [17]. W badaniach *in vitro* wykazano, że inhibitory trombiny, takie jak dabigatran, w stężeniach 500 i 1000 nM, znacząco hamują proces tworzenia skrzepiny, redukując parametr AUC, co świadczy o silnym działaniu przeciwzakrzepowym. W porównaniu z dabigatranem, rywaroksaban – inhibitor czynnika Xa – wykazuje mniejsze działanie hamujące, opóźniając proces skrzepowania jedynie przy wyższych stężeniach [9,18]

Wyniki te wskazują, że mechanizmy działania tych leków różnią się istotnie w warunkach przepływu, co ma kluczowe znaczenie dla indywidualizacji terapii antykoagulacyjnej. Badania nad lekami przeciwplatektykowymi, takimi jak aspiryna oraz antagonistą receptora P2Y₁₂ (AR-C66096), przeprowadzone przy użyciu mikrochipów T-TAS, wykazały, że oba te leki wpływają na parametry tworzenia skrzepiny [19]. Aspiryna, mimo że wydłuża czas inicjacji skrzepiny (T(10)), ma mniejszy wpływ na ogólną stabilność skrzepiny, mierzoną jako pole pod krzywą (AUC), niż AR-C66096.

Interesujące jest to, że jednoczesne stosowanie aspiryny i AR-C66096 prowadzi do znacznego obniżenia AUC, co sugeruje synergistyczne działanie obu leków w redukcji trombogenności płytek. W kontekście COVID-19 zaobserwowano, że pacjenci w pierwszym tygodniu hospitalizacji wykazywali obniżoną trombogenność płytek, co może wskazywać na przełączenie funkcji płytek z hemostatycznej na immunologiczną, co ma potencjalne implikacje dla dalszego leczenia [18].

Dodatkowo, badania nad pacjentkami z zespołem policystycznych jajników (PCOS – ang. Polycystic Ovary Syndrome) wykazały, że podwyższone poziomy triglicerydów korelują ze zwiększonym AUC, co sugeruje wpływ metabolizmu lipidowego na funkcję płytek [17]. W grupie pacjentek z cukrzycą ciążową,

zła kontrola glikemii była związana z wyższymi wartościami T(10), co potwierdza, że niedostateczna kontrola glikemii sprzyja zwiększonej trombogenności.

SYSTEM T-TAS W PRAKTYCE KLINICZNEJ – OD INDYWIDUALIZACJI LECZENIA PRZECIWKRZEPOWEGO DO DIAGNOSTYKI CHOROBY VON WILLEBRANDA

W kontekście chorób sercowo-naczyniowych, T-TAS umożliwia monitorowanie efektów podwójnej terapii przeciwplateletowej (DAPT – ang. dual antiplatelet therapy) u pacjentów z chorobą wieńcową, gdzie kłopidogrel wykazał silniejsze hamowanie tworzenia skrzepliny niż aspiryna. Ponadto, system T-TAS wykazuje użyteczność w monitorowaniu efektów inhibitorów czynnika Xa, takich jak apiksaban i rywaroksaban, co pozwala na optymalizację dawek u pacjentów z migotaniem przedsionków. Ogólnie, dane z T-TAS umożliwiają kompleksową ocenę residualnej trombogenności, co może przyczynić się do lepszego dostosowania terapii indywidualnie do potrzeb pacjentów oraz zwiększenia bezpieczeństwa i skuteczności leczenia [20].

Choroba von Willebranda to najczęstsze wrodzone zaburzenie krzepnięcia krwi. Jej istotą są ilościowe lub jakościowe defekty czynnika von Willebranda (VWF – ang. von Willebrand factor) – dużego glikoproteinowego multimeru, który odgrywa kluczową rolę w początkowej fazie tworzenia skrzepu. VWF pośredniczy w adhezji płytek do uszkodzonego śródbłonna, tworząc pomost między receptorem płytkowym GPIb a odsłoniętym kolagenem. Ponadto VWF jest nośnikiem krążącego czynnika VIII (FVIII). Wyróżnia się trzy główne typy VWD: Typ 1 – częściowy niedobór VWF (najczęstsza postać). Typ 2 – zaburzenia funkcji VWF (podtypy 2A, 2B, 2M, 2N). Typ 3 – całkowity brak VWF (najcięższa postać). VWD to schorzenie bardzo zróżnicowane klinicznie – objawy krwotoczne mogą być łagodne lub poważne, a ich nasilenie znacznie się różni między pacjentami. Diagnostykę dodatkowo komplikuje wpływ różnych czynników modyfikujących poziom VWF, takich jak grupa krwi ABO, wiek, stres, infekcje, ciąża czy stosowanie doustnej antykoncepcji. Ze względu na tę zmienność, zwłaszcza w łagodnych przypadkach typu 1, rozpoznanie VWD może być trudne. Wymaga to często testów drugiego poziomu: oznaczenia zawartości VWF w płytkach, próby z desmopresyną, analizy multimerów VWF oraz badań genetycznych genu VWF [21-23].

W VWD kluczowym elementem patogenety jest defekt ilościowy lub jakościowy (VWF), który odgrywa istotną rolę w adhezji płytek do uszkodzonej

ściany naczyń. System TTAS, dzięki możliwości symulacji warunków przepływu krwi oraz ocenie dynamicznego procesu tworzenia skrzepu, pozwala na dokładną analizę funkcji płytek i formowania fibryny. Badania wykazały, że przy użyciu mikrochipów PLi ARTTAS można obserwować nie tylko podstawowe etapy tworzenia skrzepu, ale również ocenić stabilność i czas jego powstawania, co jest istotne w diagnostyce VWD. TTAS umożliwia identyfikację funkcjonalnych defektów VWF poprzez ocenę właściwości adhezyjnych płytek na powierzchni kolagenowej⁴. Ponadto to nowatorskie badanie może służyć jako czuły test przesiewowy w diagnostyce VWD, szczególnie w łagodnych postaciach typu 1, gdzie tradycyjne testy mogą być niewystarczające [15-24]. W kontekście schyłkowej choroby nerek i hemodializy, zastosowanie TTAS zostało ocenione jako przydatne narzędzie do monitorowania zaburzeń hemostazy [25]. Badania potwierdzają, że zaburzenia hemostazy u pacjentów z chorobą nerek mogą być skutecznie monitorowane przy użyciu TTAS, co ma znaczenie w optymalizacji terapii przeciwzakrzepowej oraz w zapobieganiu powikłaniom krwotocznym [26].

OCENA TROMBOGENNOŚCI I FUNKCJI PŁYTEK Z WYKORZYSTANIEM T-TAS – IMPLIKACJE KLINICZNE W KARDIOLOGII, NEFROLOGII I ONKOLOGII

W kontekście procedur takich jak ablacja cewnikowa u pacjentów z migotaniem przedsionków, T-TAS okazuje się być użytecznym narzędziem w przewidywaniu zdarzeń krwotocznych. Wartości AR10-AUC30 mierzone przed zabiegiem korelują z ryzykiem krwawień okołoperacyjnych, co może wspierać klinicystów w podejmowaniu decyzji dotyczących zarządzania antykoagulacją w okresie okołoperacyjnym [27]. W badaniach porównujących T-TAS z innymi systemami oceny krzepnięcia, takimi jak ROTEM (Rotational thromboelastometry), wykazano, że T-TAS jest czuły na zmiany w leczeniu dabigatranem. Jednakże, w niektórych przypadkach, ROTEM może być bardziej efektywny w monitorowaniu terapii dabigatranem, co sugeruje potrzebę dalszych badań w celu określenia optymalnych zastosowań obu metod [28].

Na podstawie analizy badania dotyczącego 122 zdrowych ochotników można wyciągnąć szereg cennych informacji na temat potencjału diagnostycznego systemu T-TAS oraz czynników wpływających na jego wyniki. Przede wszystkim zaobserwowano znaczną heterogeniczność wyników (szczególnie wartości AUC10), nawet wśród zdrowych osób. Niektórzy wykazywali bardzo niskie wartości AUC10 (<200), mimo braku objawów skazy krwotocznej, co może

sugerować potencjalne ryzyko krwawień w przyszłości. Konieczne są jednak badania podłużne, by potwierdzić to założenie. Wykazano silną korelację pomiędzy liczbą płytek krwi a parametrem AUC10, szczególnie przy wyższym natężeniu siły ścinającej (1500 s^{-1}). Liczba płytek była szczególnie istotna w późniejszych etapach tworzenia skrzepliny, co potwierdzają wcześniejsze obserwacje dotyczące wpływu aspiryny – wydłużającej czas osiągnięcia ciśnienia 60 kPa, ale nie 10 kPa. Oznacza to, że aktywność i liczba płytek są kluczowe w późniejszych fazach zakrzepowego zapalenia żył. Badanie wykazało również udział leukocytów, zwłaszcza monocytów, w tworzeniu zakrzepów. Ze względu na ich rozmiar i zdolność do tworzenia kompleksów z płytkami, mogą wspomagać wzrost skrzepliny. Istotne znaczenie miał też hematokryt – jego wyższe wartości wpływały na początkowy etap zakrzepowego zapalenia żył przez zwiększanie lepkości krwi i gęstości płytek przy ścianach naczyń. Ważnym odkryciem było również powiązanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (takich jak palenie tytoniu, nadwaga, wysokie ciśnienie tętna) z wyższą zakrzepowością krwi w warunkach T-TAS, co sugeruje, że te czynniki oddziałują nie tylko na naczynia, ale też bezpośrednio na składniki krwi. System T-TAS może być zatem użyteczny nie tylko w diagnostyce skaz krwotocznych, ale także w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego [29].

Niektóre terapie, takie jak chemioterapia czy terapie celowane, mogą wpływać na układ krzepnięcia. Regularne badania za pomocą T-TAS umożliwiają ocenę zmian w hemostazie w trakcie leczenia, co pozwala na wczesne wykrycie potencjalnych powikłań zakrzepowych. W kontekście badań nad nowotworami, inne metody, takie jak test Thrombodynamics, są wykorzystywane do oceny zaburzeń hemostazy u pacjentów onkologicznych. Test Thrombodynamics pozwala na obserwację przestrzennego wzrostu skrzepliny *in vitro* oraz pomiar generacji trombin w funkcji czasu i przestrzeni podczas tworzenia skrzepliny. Jest on szczególnie czuły na zmiany pro- i antykoagulacyjne w równowadze hemostatycznej, co czyni go użytecznym w diagnostyce stanów prozakrzepowych, monitorowaniu terapii antykoagulacyjnej oraz planowaniu indywidualnej terapii [30]. Warto również zauważyć, że badania nad morfologią naczyń związanych z guzem nowotworowym wykazały, iż cechy takie jak chaotyczna architektura i skręcenie naczyń mogą wpływać na oporność na leczenie. Analiza tych cech za pomocą zaawansowanych metod obrazowania może pomóc w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie oraz prognozowaniu przeżycia u pacjentów z różnymi typami nowotworów [31].

POTENCJAŁ T-TAS JAKO TESTU PRZYŁÓŻKOWEGO W INTENSYWNEJ TERAPII I SALACH OPERACYJNYCH

Parametry T-TAS, a zwłaszcza wartość PL24-AUC10, mogą być istotnym predyktorem krwawień okołoperacyjnych u pacjentów z chorobą wieńcową (CAD - ang. carotid artery disease)), poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) metodą udową. Jest to pierwsze doniesienie wskazujące na użyteczność T-TAS® w przewidywaniu ryzyka krwawień w tej grupie pacjentów. Wykazano, że niskie wartości PL24-AUC10 korelują ze zwiększonym ryzykiem krwawienia okołoperacyjnego, co może stanowić istotne narzędzie w ocenie całościowego efektu przeciwwązkrzepowego, szczególnie tam, gdzie stosowane są różne leki przeciwplatekcyjne i przeciwkrzepliwe.

T-TAS®, w przeciwieństwie do klasycznych testów aktywności płytek (takich jak VerifyNow czy agregometria), ocenia tworzenie skrzepu w warunkach przepływu, co lepiej odzwierciedla rzeczywiste warunki hemodynamiczne w naczyniach krwionośnych. Co ważne, dotychczasowe metody, mimo prób modyfikacji leczenia przeciwplatekcyjnego na podstawie ich wyników, nie poprawiły jednoznacznie rokowania pacjentów po PCI. T-TAS® może potencjalnie wypełnić tę lukę, umożliwiając spersonalizowaną ocenę ryzyka i dostosowanie terapii. W badaniu zauważono także różnice w predykcyjnej wartości PL24-AUC10 zależnie od techniki dostępu naczyniowego – korelacja ta była istotna jedynie w grupie z dostępem udowym, a nie promieniowym. Może to wynikać z różnic w metodzie tamowania krwawienia i małej liczby powikłań w grupie promieniowej. Ograniczenia badania obejmują małą liczebność grupy i homogeniczność. Niemniej jednak, wyniki wskazują na duży potencjał T-TAS® jako narzędzia do prognozowania krwawień i optymalizacji terapii przeciwwązkrzepowej w kardiologii interwencyjnej [32]. Zarówno badanie CAT (Calibrated Automated Thrombography), jak i wcześniejsze dane o T-TAS wykazały, że wskaźniki takie jak ETP (Endogenous Thrombin Potential) czy PL24-AUC10 mogą przewidywać ryzyko krwawienia po operacjach kardiochirurgicznych. Warto zauważyć, że testy T-TAS, poprzez uwzględnienie funkcji płytek oraz krzepnięcia osocza w warunkach przepływu, mogą wykrywać subtelne dysfunkcje układu krzepnięcia, które nie są uchwytne przez konwencjonalne testy jak PT, aPTT czy liczba płytek. Dzięki krótkiemu czasowi analizy (30–60 minut) oraz pracy na pełnej krwi poddanej przepływowi, T-TAS może w przyszłości zostać wdrożony jako test punktowy w oddziałach intensywnej terapii i salach operacyjnych [33,24]. Zwiększona trombogenność w warunkach przepływu odzwierciedla nie tylko

aktywację płytek, ale również stany zapalne naczyń, uszkodzenie śródbłonna, oraz interakcje płytek z monocytami – wszystkie te mechanizmy są istotne w rozwoju i destabilizacji blaszki miażdżycowej. U pacjentów z ciężką stenozą tętnic szyjnych i wewnątrzczaszkowych wykazano zwiększoną trombogenność mierzoną systemem przepływowym, co nie było widoczne w testach LTA ani VerifyNow. T-TAS może służyć nie tylko do monitorowania leczenia, ale również jako narzędzie do oceny progresji choroby miażdżycowej i związanego z nią ryzyka zakrzepowo-niedokrwinnego [20]

PODSUMOWANIE

System TTAS stanowi nowatorskie narzędzie do oceny globalnej funkcji hemostazy, łączące dynamiczną analizę procesów tworzenia skrzepu w warunkach przepływu krwi z oceną funkcji płytek i kaskady krzepnięcia. Dzięki swojej konstrukcji opartej na mikrochipach (PL-chip, AR-chip, HD-chip) TTAS umożliwia symulację rzeczywistych warunków hemodynamicznych, co wyróżnia go na tle tradycyjnych, statycznych testów laboratoryjnych. System ten pozwala na ilościową ocenę parametrów takich jak czas okluzji, AUC oraz inne wskaźniki, które odzwierciedlają zdolność krwi do tworzenia skrzepów, a co za tym idzie – ryzyko zarówno zakrzepowe, jak i krwotoczne.

W kontekście choroby von Willebranda, TTAS wykazuje zdolność wykrywania ciężkich defektów hemostazy (VWD typów 2A, 2B i 3), choć nie identyfikuje łagodniejszych form, takich jak VWD typu 1 czy 2M. Podobnie, w diagnostyce zaburzeń funkcji płytek (PFD) system ten pozwala na rozróżnienie ciężkich postaci, lecz w łagodnych przypadkach nadal pozostaje ograniczony – co wskazuje, że klasyczna agregometria optyczna (LTA) pozostaje złotym standardem w tej dziedzinie.

Zastosowanie TTAS wykracza poza diagnostykę wrodzonych zaburzeń krzepnięcia. W badaniach klinicznych w kardiochirurgii i interwencyjnej, system ten wykazał potencjał w przewidywaniu ryzyka krwawień okołoperacyjnych. Niższe wartości parametrów, takie jak PL24-AUC10, korelowały ze zwiększonym ryzykiem krwawienia u pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej, co umożliwia identyfikację osób wymagających intensywniejszego monitorowania i indywidualizacji terapii. Dodatkowo, TTAS umożliwia ocenę resztkowej trombogenności w kontekście terapii przeciwzakrzepowych – zarówno przy stosowaniu antykoagulantów (warfaryna, NOACs) jak i leków przeciwplatekcyjnych

(aspiryna, kłopidogrel, DAPT) – dostarczając unikalnych informacji, których nie uzyskuje się z tradycyjnych testów, takich jak PT, aPTT czy VerifyNow.

W badaniach dotyczących rzadkich zaburzeń hemostazy, a także w populacjach o trudnej diagnostyce (np. dzieci, pacjenci po chemioterapii z trombocytopenią), TTAS oferuje dodatkową wartość dzięki możliwości oceny funkcji hemostatycznej w warunkach przepływu przy użyciu minimalnej ilości próbki krwi. Pozwala to na lepsze dostosowanie terapii, opartych nie tylko na liczbie płytek, ale także na ich funkcjonalności.

Mimo licznych zalet, system TTAS nadal posiada istotne ograniczenia. Brak ustalonych, spójnych wartości referencyjnych oraz heterogeniczność parametrów wyjściowych utrudniają porównywanie wyników między badaniami. Ponadto, większość badań była przeprowadzana na małych populacjach, a porównania z klasycznymi metodami (szczególnie LTA) są ograniczone. W przyszłości niezbędne będą wielośrodkowe badania oraz standaryzacja procedur pomiarowych, które pozwolą na pełniejsze wykorzystanie potencjału TTAS w praktyce klinicznej.

Podsumowując, TTAS jest obiecującym narzędziem, które dzięki symulacji warunków przepływu krwi, pozwala na kompleksową ocenę hemostazy i personalizację terapii przeciwzakrzepowych. Jego zastosowanie może przyczynić się do lepszego zarządzania ryzykiem zakrzepowo-krwotocznym, szczególnie w trudnych przypadkach diagnostycznych oraz u pacjentów o podwyższonym ryzyku powikłań. Dalsze badania i standaryzacja tego systemu mogą uczynić go integralną częścią nowoczesnej diagnostyki i terapii w różnych dziedzinach medycyny.

REFERENCJE

1. O'Donnell JS, O'Sullivan JM, Preston RJS. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol.* 2019;186(1):24-36. doi:10.1111/bjh.15872
2. Schmaier AH. Overview of Hemostasis. In: *Concise Guide to Hematology.* John Wiley & Sons, Ltd; 2011:91-102. doi:10.1002/9781444345254.ch9
3. Diamond SL. Systems Analysis of Thrombus Formation. *Circ Res.* 2016;118(9):1348-1362. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306824

4. Mansouritorghabeh H, Monard A, Heubel-Moenen F, Leentjens J, Stroobants A, Henskens Y. The Utility of Total Thrombus-Formation Analysis System (T-TAS) in the Thrombosis and Hemostasis Field: A Scoping Review. *Int J Lab Hematol*. 2025;47(2):201-211. doi:10.1111/ijlh.14403
5. Hayward CPM. How I investigate for bleeding disorders. *Int J Lab Hematol*. 2018;40 Suppl 1:6-14. doi:10.1111/ijlh.12822
6. Vries MJ, van der Meijden PE, Kuiper GJ, et al. Preoperative screening for bleeding disorders: A comprehensive laboratory assessment of clinical practice. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(4):767-777. doi:10.1002/rth2.12114
7. Wagenman BL, Townsend KT, Mathew P, Crookston KP. The laboratory approach to inherited and acquired coagulation factor deficiencies. *Clin Lab Med*. 2009;29(2):229-252. doi:10.1016/j.cll.2009.04.002
8. Harrison P. The role of PFA-100 testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults. *Br J Haematol*. 2005;130(1):3-10. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05511.x
9. Dawood BB, Lowe GC, Lordkipanidzé M, et al. Evaluation of participants with suspected heritable platelet function disorders including recommendation and validation of a streamlined agonist panel. *Blood*. 2012;120(25):5041-5049. doi:10.1182/blood-2012-07-444281
10. Cattaneo M. Light transmission aggregometry and ATP release for the diagnostic assessment of platelet function. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(2):158-167. doi:10.1055/s-0029-1220324
11. Pai M, Wang G, Moffat KA, et al. Diagnostic usefulness of a lumi-aggregometer adenosine triphosphate release assay for the assessment of platelet function disorders. *Am J Clin Pathol*. 2011;136(3):350-358. doi:10.1309/AJCP9IPR1TFLUAGM
12. Vries MJA, Bouman HJ, Olie RH, et al. Determinants of agreement between proposed therapeutic windows of platelet function tests in vulnerable patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(1):11-17. doi:10.1093/ehjcvp/pvw026

13. Moenen FCJI, Vries MJA, Nelemans PJ, et al. Screening for platelet function disorders with Multiplate and platelet function analyzer. *Platelets*. 2019;30(1):81-87. doi:10.1080/09537104.2017.1371290
14. Hosokawa K, Ohnishi T, Kondo T, et al. A novel automated microchip flow-chamber system to quantitatively evaluate thrombus formation and antithrombotic agents under blood flow conditions. *J Thromb Haemost JTH*. 2011;9(10):2029-2037. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04464.x
15. Daidone V, Barbon G, Cattini MG, et al. Usefulness of the Total Thrombus-Formation Analysis System (T-TAS) in the diagnosis and characterization of von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2016;22(6):949-956. doi:10.1111/hae.12971
16. Sikora J, Karczmarzka-Wódzka A, Bugieda J, Sobczak P. The Use of Total Thrombus Formation Analysis System as a Tool to Assess Platelet Function in Bleeding and Thrombosis Risk—A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8605. doi:10.3390/ijms22168605
17. Hosokawa K, Ohnishi T, Fukasawa M, et al. A microchip flow-chamber system for quantitative assessment of the platelet thrombus formation process. *Microvasc Res*. 2012;83(2):154-161. doi:10.1016/j.mvr.2011.11.007
18. Hosokawa K, Ohnishi T, Sameshima H, et al. Comparative Evaluation of Direct Thrombin and Factor Xa Inhibitors with Antiplatelet Agents under Flow and Static Conditions: An In Vitro Flow Chamber Model. *PLOS ONE*. 2014;9(1):e86491. doi:10.1371/journal.pone.0086491
19. Zheng KL, Wallen H, Aradi D, et al. The Total Thrombus Formation (T-TAS) platelet (PL) assay, a novel test that evaluates whole blood platelet thrombus formation under physiological conditions. *Platelets*. 2022;33(2):273-277. doi:10.1080/09537104.2021.1882669
20. Yamazaki M, Ohnishi T, Hosokawa K, et al. Measurement of residual platelet thrombogenicity under arterial shear conditions in cerebrovascular disease patients receiving antiplatelet therapy. *J Thromb Haemost*. 2016;14(9):1788-1797. doi:10.1111/jth.13391
21. Foster PA, Fulcher CA, Marti T, Titani K, Zimmerman TS. A major factor VIII binding domain resides within the amino-terminal 272 amino acid residues of von Willebrand factor. *J Biol Chem*. 1987;262(18):8443-8446.

22. Casonato A, Pontara E, Sartorello F, et al. Reduced von Willebrand factor survival in type Vicenza von Willebrand disease. *Blood*. 2002;99(1):180-184. doi:10.1182/blood.v99.1.180
23. Jenkins PV, O'Donnell JS. ABO blood group determines plasma von Willebrand factor levels: a biologic function after all? *Transfusion (Paris)*. 2006;46(10):1836-1844. doi:10.1111/j.1537-2995.2006.00975.x
24. Takashio S, Kaikita K, Nishi M, et al. Detection of acquired von Willebrand syndrome after ventricular assist device by total thrombus-formation analysis system. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):3235-3239. doi:10.1002/ehf2.12824
25. Mitic BP, Dimitrijevic ZM, Hosokawa K, et al. Platelet thrombus formation in patients with end-stage renal disease before and after hemodialysis as measured by the total thrombus-formation analysis system. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(10):2695-2702. doi:10.1007/s11255-022-03184-7
26. Kaikita K, Hosokawa K, Dahlen JR, Tsujita K. Total Thrombus-Formation Analysis System (T-TAS): Clinical Application of Quantitative Analysis of Thrombus Formation in Cardiovascular Disease. *Thromb Haemost*. 2019;119(10):1554-1562. doi:10.1055/s-0039-1693411
27. Ito M, Kaikita K, Sueta D, et al. Total Thrombus-Formation Analysis System (T-TAS) Can Predict Periprocedural Bleeding Events in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):e002744. doi:10.1161/JAHA.115.002744
28. Taune V, Wallén H, Ågren A, et al. Whole blood coagulation assays ROTEM and T-TAS to monitor dabigatran treatment. *Thromb Res*. 2017;153:76-82. doi:10.1016/j.thromres.2017.03.018
29. Oda Y, Ito T, Yamada Y, et al. Cardiovascular risk factors are associated with augmented thrombogenicity in healthy individuals: analysis using the Total Thrombus-formation Analysis System. *Thromb J*. 2021;19(1):88. doi:10.1186/s12959-021-00341-3
30. Soshitova NP, Karamzin SS, Balandina AN, et al. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(6):498. doi:10.1097/MBC.0b013e328352e90e

31. Braman N, Prasanna P, Bera K, et al. Novel Radiomic Measurements of Tumor- Associated Vasculature Morphology on Clinical Imaging as a Biomarker of Treatment Response in Multiple Cancers. *Clin Cancer Res.* 2022;28(20):4410-4424. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-4148
32. Oimatsu Y, Kaikita K, Ishii M, et al. Total Thrombus-formation Analysis System Predicts Periprocedural Bleeding Events in Patients With Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4):e005263. doi:10.1161/JAHA.116.005263
33. Bosch Y, Al Dieri R, ten Cate H, et al. Preoperative thrombin generation is predictive for the risk of blood loss after cardiac surgery: a research article. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:154. doi:10.1186/1749-8090-8-154
34. Mitsuse T, Kaikita K, Ishii M, et al. Total Thrombus-Formation Analysis System can Predict 1-Year Bleeding Events in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2020;27(3):215-225. doi:10.5551/jat.49700

ZASTOSOWANIE OCT I IVUS W PRZEPROWADZANIU PCI

Natalia Ostrowska, Paulina Piech, Liwia Olejniczak, Alicja Dubiel

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

Abstrakt: Do ostrych zespołów wieńcowych zalicza się m.in. zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (*STEMI - ang. ST-Elevation Myocardial Infarction*), gdzie dochodzi do niedokrwienia miokardium. Jedną z stosowanych metod rewaskularyzacji inwazyjnej jest przeszskórna interwencja wieńcowa PCI (*ang. Percutaneous Coronary Intervention*). Badania dowodzą, iż w porównaniu z klasyczną angiografią, zastosowanie obrazowania metodami OCT i IVUS znacząco poprawia wyniki PCI dotyczącego złożonych zmian.

Słowa kluczowe: IVUS, OCT, obrazowanie wewnątrznaczyniowe, PCI

Abstract: Acute Coronary Syndromes (ACS) include inter alia ST-elevation myocardial infarction (STEMI), in which myocardial ischemia happens. One of the used methods of invasive revascularization is percutaneous coronary intervention (PCI). Studies show that, compared with classical angiography, the use of OCT and IVUS imaging significantly improves the results of PCI concerning complex lesions.

Keywords: intravascular imaging, IVUS, OCT, PCI

WSTĘP

Ostre Zespoły Wieńcowe

Ostre zespoły wieńcowe ACS (*ang. Acute coronary syndromes*) stanowią grupę schorzeń o zróżnicowanym obrazie klinicznym, których wspólną cechą są zaburzenia krążenia wieńcowego. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ESC (*ang. European Society of Cardiology*) z 2023 roku

(ang. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes) wyróżnia się różne warianty ACS. Objawy mogą być nieobecne lub obejmować ostry, narastający ból w klatce piersiowej, utrzymujący się przez dłuższy czas. W zapisie EKG obserwuje się m.in. uniesienie lub obniżenie odcinka ST, złośliwe arytmie, a niekiedy obraz prawidłowy. W zależności od objawów i wyników badań rozpoznaje się: niestabilną dławicę piersiową, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (ang. *NSTEMI - Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*) lub z uniesieniem odcinka ST (ang. *STEMI - ST-Elevation Myocardial Infarction*) [1].

STEMI

Zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST stanowi jedną z głównych postaci ostrych zespołów wieńcowych i charakteryzuje się nagłym, całkowitym zamknięciem przepływu w tętnicy wieńcowej, prowadzącym do rozległego niedokrwienia oraz martwicy miokardium [2]. W diagnostyce kluczową rolę odgrywa elektrokardiogram (ECG), który powinien zostać wykonany w ciągu 10 minut od pierwszego kontaktu pacjenta z personelem medycznym [5]. STEMI rozpoznaje się na podstawie charakterystycznych zmian w zapisie EKG oraz podwyższonego stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego, takich jak troponiny [1].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, u pacjentów ze STEMI należy jak najszybciej wdrożyć leczenie reperfuzyjne, które znacząco zmniejsza ryzyko zgonu, nawrotu zawału oraz rozwoju niewydolności serca [7,8]. Dane epidemiologiczne wskazują, że zawały typu STEMI stanowią około 30% wszystkich ostrych zespołów wieńcowych [5]. Mimo to, dzięki skuteczniejszej prewencji pierwotnej oraz wzrostowi świadomości społecznej, obserwuje się stopniowy spadek częstości ich występowania [6].

PCI

W celu poprawy krążenia wieńcowego wykonuje się przezskórną interwencję wieńcową (PCI), która jest minimalnie inwazyjną metodą wykorzystującą stenty, w tym stenty uwalniające lek [3]. Te ostatnie stosowane są między innymi u pacjentów, u których stwierdzono STEMI [4]. U tych osób zabieg PCI powinien zostać przeprowadzony w ciągu pierwszych 2 godzin. Wykazano, że przestrzeganie tego reżimu czasowego pozwoliło obniżyć wskaźnik śmiertelności z 9% na 7% [5].

Wykazano, iż stenty uwalniające lek DES (*ang. Drug eluting stents*) zmniejszają częstość występowania powtórnej rewaskularyzacji u osób, u których wystąpił ostry zawał mięśnia sercowego AMI (*ang. Acute Myocardial Infarction*) [9]. Dodatkowo, okazały się one korzystniejsze w przypadku naczyń o małej średnicy niż stenty metalowe BMS (*ang. Bare metal stents*) [10]. Decydując się na użycie DES lekarze mają do wyboru różne ich warianty w zależności od leków jakie wchodzi w ich skład. Zastosowanie potrójnej terapii przeciwpłytkowej, zawierającej aspirynę, kłopidogrel oraz cilostazol, okazało się korzystniejszą opcją w porównaniu z podwójną terapią. Roczna obserwacja wykazała zmniejszenie pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci zgonu, zawału miokardium, udaru niedokrwinnego lub rewaskularyzacji naczyń docelowych TVR (*ang. Target vessel revascularization*) spowodowanej niedokrwieniem [11].

IVUS

Ultrasonografia wewnątrznacyniowa IVUS (*ang. Intravascular Ultrasound*) jest jedną z metod obrazowania stosowanych do diagnozowania i leczenia schorzeń sercowo-naczyniowych. Wykorzystuje ona sygnały ultradźwiękowe, których odbijanie się pozwala na generowanie obrazów struktur nacyniowych cechujących się wysoką rozdzielczością [12].

Zarys historyczny

Możliwość wykorzystania ultradźwięków w celu monitorowania rzeczywistego ruchu serca została udowodniona w 1954 roku przez Edlera i Hertza. Półprzewodnikowy przetwornik IVUS typu *phased array*, dzięki któremu można było uzyskać obrazy przekrojowe bez ruchu mechanicznego, został opracowany w 1972 roku przez Boma i wsp. Był to początek współcześnie używanych przetworników IVUS [13].

Rodzaje przetworników IVUS

W zależności od metody, dzięki której pozyskiwany jest obraz, można wyróżnić dwa główne typy głowic: mechaniczną oraz półprzewodnikową. Tabela 1 przedstawia porównanie tych dwóch rodzajów przetworników IVUS.

Tabela 1. Na podstawie Mechanically Rotating Intravascular Ultrasound (IVUS) Transducer: A Review [13]

	Głowica mechaniczna	Głowica półprzewodnikowa
Budowa	1 element piezoelektryczny mocowany na wirującym mechanizmie	Wiele elementów piezoelektrycznych (np. 64) umieszczonych statycznie dookoła końcówki
Metoda generowania obrazu	Obrót przetwornika o 360° z prędkością >1800 obrotów/min	Elektryczne sterowanie każdym elementem
Rozdzielczość przestrzenna	100-150µm	Zależna od liczby i rozmieszczenia elementów
Zniekształcenie obrazu	Występuje z uwagi na mechaniczny obrót przetwornika w naczyniu krwionośnym	Nie występuje
Długość sztywnej końcówki	Mała - około <2 mm	Duża - np. 7mm
Średnica	W obu przypadkach zbliżona do siebie (około 1mm)	
Głębina penetracji	Około 20-40 MHz	Około 20 MHz
Artefakty	Może powodować artefakty przy nierównych obrotach	Brak artefaktu związanego z ruchem obrotowym
Elastyczność	Mniej elastyczna	Bardziej elastyczna
Kompleksowość techniczna	Prostszy układ - 1 element, mechanicznie rotujący	Bardziej złożony układ - wymaga przepustów sygnałowych i elektroniki fazującej

Działanie IVUS

Odbita energia akustyczna wykorzystywana w ultrasonografii wewnątrznaczyniowej pozwala na identyfikację światła oraz trzech warstw ściany naczynia - błony wewnętrznej, przyśrodkowej oraz przydanki tętnicy. Rozróżnienie ich jest możliwe z uwagi na ciemniejszy obraz błony środkowej, ponieważ mięśnie gładkie nie odbijają fal ultradźwiękowych generowanych przez cewnik [14].

Badanie przeprowadza się poprzez wprowadzenie cewnika do światła naczynia, które jest przedmiotem zainteresowania lekarza. Następnie cewnik ten automatycznie wycofuje się z naczynia. W zależności od stanu badanej tętnicy, można uzyskać różne obrazy. Diagnostyka IVUS jest szczególnie przydatna w ocenie wrażliwych zmian w blaszkach miażdżycowych tętnic wieńcowych [14]. Klasyfikacja wspomnianych zmian miażdżycowych dokonywana jest w skali szarości

na podstawie ich wyglądu wizualnego. Blaszkę miażdżycową diagnozowaną za pomocą IVUS można przypisać do jednej z czterech kategorii:

1. Blaszka miażdżycowa miękka,
2. Blaszka miażdżycowa włóknista,
3. Blaszka miażdżycowa zwapniała,
4. Blaszka miażdżycowa mieszana.

Ocenie podlega głównie echogeniczność zmiany - blaszki miękkie są mniej echogeniczne niż otaczająca je przydanka, a blaszki zwapniałe cechuje większa echogeniczność. W przypadku blaszek mieszanych żaden z trzech podtypów (nr. 1-3) nie reprezentuje ponad 80% blaszek miażdżycowych [15].

Analiza danych IVUS RF

Końcowym etapem jest analiza rozpraszania wstecznego fal radiowych RF (*ang. Radiofrequency*) IVUS. W tym celu wykorzystuje się jedną z trzech metod: wirtualna histologia IVUS (*ang. VH-IVUS - Virtual Histology Intravascular Ultrasound*), iMAP-IVUS oraz *Integrated Backscatter IVUS* (IB-IVUS) [16].

iMAP-IVUS jest systemem opartym na analizie widma sygnału RF uzyskiwanego z miękkiej sondy 40 MHz. Wykorzystuje on algorytmy rozpoznawania wzorców, takie jak: baza histologiczna oraz szybka transformata Fouriera FFT (*ang. Fast Fourier Transform*). Klasyfikuje blaszkę miażdżycową na cztery grupy: włóknistą, lipidową, nekrotyczną i zwapniałą.

Integrated backscatter IVUS (IB-IVUS) również analizuje sygnał RF przy pomocy FFT, ale przelicza natężenie odbitego sygnału w dB, klasyfikując tkankę na włóknistą, zwapniałą, tłuszczową (lipidową) i gęstą włóknistą [17].

VH-IVUS to technika oparta na analizie danych radiowych z ultrasonografii, która wykorzystuje model autoregresyjny do oceny struktury wewnętrznej blaszki miażdżycowej. W przeciwieństwie do IB-IVUS, który mierzy siłę odbicia fal (tzw. *backscatter*), oraz iMAP, który opiera się na wzorcach widmowych porównywanych z bazą histologiczną, VH-IVUS klasyfikuje tkanki na podstawie matematycznego modelowania sygnału RF, tworząc kolorowe obrazy reprezentujące różne typy tkanek. Metoda ta pozwala odróżnić m.in. tkankę włóknistą, tłuszczową, martwiczą i zwapniałą, dostarczając ustandaryzowanej analizy składu blaszki [18].

OCT

Optyczna tomografia koherencyjna OCT (*ang. Optical Coherence Tomography*) to technika obrazowania wewnątrznaczyniowego, wykorzystująca światło podczerwone do generowania przekrojowych obrazów struktur naczynia z wyjątkowo wysoką rozdzielczością (około 10-20 mikrometrów). W odróżnieniu od ultradźwiękowych metod, takich jak IVUS, OCT opiera się na analizie interferencji sygnału świetlnego odbitego od tkanek, co pozwala na szczegółową ocenę powierzchni blaszki miażdżycowej, grubości czapki włóknistej oraz obecności zakrzepu. Technologia ta jest szczególnie przydatna w identyfikacji zmian wysokiego ryzyka, takich jak fibroateroma z cienką czapką włóknistą TCFA (*ang. Thin-Cap Fibroatheroma*), których rozpoznanie ma istotne znaczenie kliniczne [19].

Zarys historyczny

Po wstępnych badaniach *in vitro* na siatkówce i naczyniach wieńcowych w 1991 roku, technologia OCT znalazła swoje pierwsze zastosowanie kliniczne w okulistyce w połowie lat 90., a dokładnie od 1996 roku. Przełom w zastosowaniach wewnątrznaczyniowych nastąpił w 2002 roku, kiedy wykonano pierwsze kliniczne badanie obrazowania wieńcowego za pomocą OCT w wersji TD (*ang. time-domain*). W 2007 roku system został wprowadzony do użytku w Europie, a trzy lata później zatwierdzony przez FDA do stosowania w Stanach Zjednoczonych. Od tego momentu technika ta zaczęła się dynamicznie rozwijać w praktyce klinicznej [20].

Technologia OCT w PCI

OCT to zaawansowana technika obrazowania wewnątrznaczyniowego, wykorzystująca światło podczerwone do generowania przekrojów ściany tętnicy wieńcowej z bardzo wysoką rozdzielczością przestrzenną, sięgającą 10-20 μm . Umożliwia to szczegółową ocenę mikrostruktur naczyniowych, takich jak wypuklenia tkanek pomiędzy ramionami stentu oraz drobne rozwarstwienia w obrębie jego brzegów, które mogą nie być widoczne w badaniu ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS). W kontekście przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI), OCT pozwala na dokładne pomiary średnicy światła naczynia oraz grubości blaszek miażdżycowych, co sprzyja optymalnemu doborowi stentu i strategii

leczenia, ograniczając ryzyko powikłań takich jak restenozujący przerost tkanki, niewłaściwe przyleganie stentu czy rozwarstwienia okołożabiegowe [21].

W kontekście bifurkacji OCT jest szczególnie użyteczne na etapie *rewiringu*, czyli ponownego wprowadzenia przewodnika do gałęzi bocznej po implantacji stentu w naczyniu głównym. Trójwymiarowa rekonstrukcja obrazu uzyskana z OCT umożliwia wizualizację punktu wejścia struny prowadzącej do ostium bocznego odgałęzienia, co minimalizuje ryzyko *rewiringu* przez komórkę stentu w niewłaściwej pozycji (tzw. „*through-side*” zamiast „*through-link*”), co mogłoby prowadzić do deformacji rusztowania lub upośledzenia przepływu.

OCT ma również istotne znaczenie w ocenie efektu końcowego implantacji stentu – pozwala wykryć subtelne nieprawidłowości takie jak niedokładna przyległość strutów, rozwarstwienia brzegowe czy niewidoczne w angiografii protruzje materiału blaszkowego do światła. W bifurkacjach, gdzie geometria stentu często bywa nieregularna, taka szczegółowa kontrola pozwala na szybką korekcję, np. za pomocą postdylatacji lub techniki „*final kissing balloon*” [22].

Wyniki niedawno opublikowanego badania OCTOBER [23] dodatkowo potwierdzają kliniczną wartość zastosowania OCT w PCI bifurkacyjnym. U pacjentów, u których decyzje zabiegowe były podejmowane w oparciu o obrazowanie OCT, odnotowano istotnie niższy odsetek powikłań sercowo-naczyniowych w okresie obserwacji dwuletniej, w porównaniu z grupą, w której procedury oparto jedynie na klasycznej angiografii [22].

ANGIOGRAFIA WIEŃCOWA

Angiografia wieńcowa CA (*ang. Coronary Angiography*) to inwazyjna technika obrazowania naczyń krwionośnych serca, która umożliwia bezpośrednią wizualizację światła tętnic wieńcowych za pomocą promieni rentgenowskich po podaniu środka kontrastowego. Metoda ta pozostaje złotym standardem w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca, pozwalając na precyzyjną ocenę stopnia zwężenia oraz lokalizacji zmian miażdżycowych. Procedura polega na cewnikowaniu tętnicy, najczęściej udowej lub promieniowej, a następnie wprowadzeniu kontrastu do naczyń wieńcowych pod kontrolą fluoroskopii. Angiografia dostarcza informacji nie tylko o strukturze naczyń, lecz także o dynamice przepływu krwi, co jest niezbędne przy planowaniu dalszego leczenia interwencyjnego lub chirurgicznego.

Mimo rosnącej roli nieinwazyjnych technik obrazowania, angiografia pozostaje niezastąpiona w przypadkach wymagających szczegółowej oceny anatomii

tętnic oraz w trakcie procedur przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI). Metoda charakteryzuje się wysoką czułością i specyficznością, jednak wiąże się również z ryzykiem powikłań, takich jak reakcje alergiczne na kontrast, uszkodzenia naczyń czy zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Dlatego też dokładna selekcja pacjentów oraz zastosowanie nowoczesnych technologii fluoroskopowych mają kluczowe znaczenie dla bezpieczeństwa i skuteczności badania [24].

PORÓWNANIE IVUS I OCT

Na przestrzeni lat przeprowadzono wiele badań mających na celu ocenę skuteczności metod obrazowania, takich jak IVUS i OCT. Porównywano zarówno te dwie wspomniane techniki między sobą, jak i efektywność użycia jednej z nich w porównaniu z zabiegiem przeprowadzonym bez użycia OCT czy IVUS.

W 2024 opublikowano wyniki badania przeprowadzonego na grupie ponad 5000 osób, wchodzących w skład łącznie 6 randomizowanych badań klinicznych. Ocenie podlegał wpływ zastosowania IVUS na efektywność implantacji stentów u pacjentów ze złożoną chorobą wieńcową CAD (*ang. Coronary Artery Disease*). Meta-analiza dowiodła, iż zastosowanie IVUS podczas implantacji stentu u chorych ze złożoną chorobą wieńcową może zwiększać skuteczność leczenia w porównaniu do procedur przeprowadzanych bez wykorzystania tej metody obrazowania.[25].

W ostatnich latach obserwuje się również rosnące zainteresowanie przezskórnym leczeniem przewlekłych całkowitych zamknięć tętnic wieńcowych CTO (*ang. Chronic Total Occlusion*), co jest związane z postępem technologicznym oraz wprowadzeniem wyspecjalizowanych narzędzi i strategii zabiegowych. W tym przypadku wykorzystanie IVUS przed zabiegiem PCI okazuje się również przydatne w celu oceny złożoności zmiany, a także jej morfologii oraz odgrywa kluczową rolę w rekanalizacji CTO. Wspomniana technika obrazowania cechuje się wysoką skutecznością, a jej użycie poprawia wyniki pacjentów [26].

Opublikowane w marcu 2025 roku badanie porównujące wyniki randomizowanych badań kontrolowanych dowiodło, iż wykorzystanie OCT do PCI skutkuje lepszymi efektami leczenia, niż w przypadku zastosowania samej klasycznej angiografii. Autorzy są również zdania, iż użycie OCT w złożonych PCI powinno być częściej stosowane [27].

Wiele badań porównuje IVUS z OCT - ich efektywność, wskazania do stosowania. Poniżej omówiono kilka z nich.

Celem pewnego badania retrospektywnego była ocena i porównanie wyników PCI przeprowadzanych pod kontrolą dwóch metod obrazowania wewnątrznaczyniowego IVUS oraz OCT - u pacjentów z ACS. Analizą objęto dane 100 pacjentów hospitalizowanych między styczniem 2020 a czerwcem 2021 roku, w tym po 50 osób w każdej z grup badawczych. Obrazowanie wewnątrznaczyniowe wykonano zarówno przed, jak i po implantacji stentu.

Wyniki opublikowane w 2023 roku wykazały brak istotnych różnic między grupami w zakresie objętości użytego kontrastu, częstości rozwarstwień brzeżnych, prolapsu tkanek i wystąpienia zjawiska braku przepływu. Jednakże w okresie obserwacji istotnie wyższy odsetek poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych MACE (*ang. Major Adverse Cardiovascular Events*) odnotowano w grupie IVUS. Na podstawie uzyskanych danych stwierdzono, że obrazowanie za pomocą OCT jest bezpieczne i pozwala na osiągnięcie podobnych parametrów stentowania co IVUS [28].

Inne badanie miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PCI prowadzonej pod kontrolą OCT oraz IVUS. W ramach tego randomizowanego badania klinicznego przeanalizowano dane ponad 2 000 pacjentów, których losowo przydzielono do jednej z dwóch grup obrazowania podczas PCI. Głównym punktem końcowym była częstość występowania złożonych zdarzeń sercowo-naczyniowych w okresie jednego roku po zabiegu.

Wyniki wykazały, że PCI z użyciem OCT nie ustępowała skutecznością interwencjom prowadzonym pod kontrolą IVUS - częstość powikłań w obu grupach była porównywalna. Procedury z zastosowaniem OCT cechowały się natomiast krótszym czasem trwania i niższą częstością powikłań proceduralnych. Ostateczna jakość implantacji stentu - oceniana na podstawie parametrów takich jak rozwarstwienie czy ekspansja - również nie różniła się istotnie między grupami. Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie OCT jako narzędzia prowadzącego PCI jest równie skuteczne jak IVUS i może stanowić bezpieczną oraz efektywną alternatywę w praktyce klinicznej [29].

W metaanalizie opublikowanej w 2024 roku autorzy przeprowadzili systematyczny przegląd i analizę sześciu randomizowanych badań klinicznych obejmujących łącznie 4402 pacjentów poddanych PCI, porównując skuteczność prowadzenia zabiegu za pomocą OCT oraz IVUS. Głównym celem pracy była ocena, czy jedna z metod obrazowania przynosi istotnie lepsze wyniki kliniczne.

Analiza wykazała brak statystycznie istotnych różnic między grupami pod względem ryzyka wystąpienia MACE czy śmiertelności całkowitej. Na podstawie zgromadzonych danych autorzy stwierdzili, że zarówno OCT, jak i IVUS są

równorzędnymi narzędziami wspomagającymi PCI pod względem bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej [30].

Warto również zwrócić uwagę na badania porównujące OCT i IVUS z klasyczną angiografią i oceniające skuteczność wymienionych metod.

Metaanaliza opublikowana w 2024 roku wykazuje, że PCI prowadzone z użyciem obrazowania wewnątrznaczyniowego (OCT czy IVUS) istotnie zmniejsza częstość występowania MACE, niewydolności naczyniowej docelowej, śmiertelności całkowitej oraz sercowej, zawałów mięśnia sercowego, zakrzepicy w stencie oraz konieczności ponownej rewaskularyzacji w porównaniu do PCI prowadzonego wyłącznie na podstawie angiografii u pacjentów z złożonymi lub wysokiego ryzyka zmianami wieńcowymi. Wyniki te wzmacniają dowody na korzyści stosowania technik obrazowania wewnątrznaczyniowego podczas PCI. Należy jednak podkreślić, że konieczne są dalsze, dobrze zaprojektowane badania randomizowane, które potwierdzą te obserwacje [31].

W metaanalizie obejmującej 28 randomizowanych badań z udziałem 12 895 pacjentów porównano skuteczność kliniczną PCI prowadzonej pod kontrolą IVUS, OCT oraz konwencjonalnej angiografii (CA). Wyniki wykazały, że zastosowanie IVUS w trakcie PCI w porównaniu z angiografią wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia MACE, zgonów sercowych oraz konieczności ponownej rewaskularyzacji zarówno zmiany docelowej, jak i naczynia docelowego. Porównanie IVUS z OCT nie wykazało istotnych różnic w wynikach klinicznych, choć analiza rankingowa sugerowała przewagę IVUS jako najbardziej efektywnej metody obrazowania pod względem większości badanych parametrów z wyjątkiem śmiertelności całkowitej. Autorzy podkreślili, że mimo podobnych rezultatów OCT, potrzebne są dalsze badania, które potwierdzą jej przewagę nad samą angiografią [32].

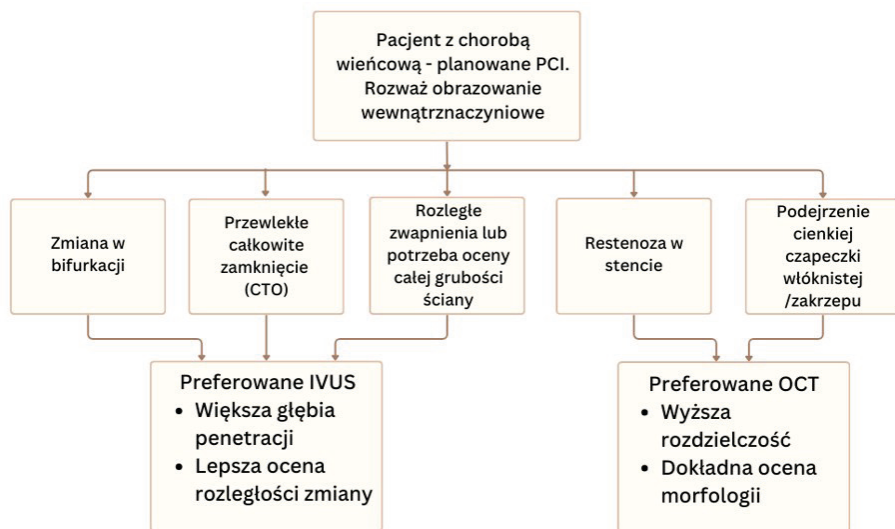
Tabela 2. Podsumowanie własne różnic między IVUS i OCT na podstawie powyższego tekstu.

Parametr	IVUS	OCT
Głębina penetracji	Większa (do około 10 mm); umożliwia ocenę całej grubości ściany naczynia	Ograniczona (1-2 mm); umożliwia analizę głównie struktur powierzchniowych
Rozdzielczość przestrzenna	Niższa (ok. 100-150 μm)	Wyższa (ok. 10-20 μm); umożliwia szczegółową ocenę morfologii
Jakość wizualizacji strukturalnej	Umożliwia ocenę głównie wymiarów naczynia i lokalizacji wapni	Zapewnia szczegółową wizualizację stentu, błony wewnętrznej i rozwarstwień

Parametr	IVUS	OCT
Możliwość obrazowania przez krew	Tak; brak konieczności wypłukiwania światła naczynia	Nie; wymaga zastosowania środka kontrastowego w celu wypłukania krwi
Zapotrzebowanie na środek kontrastowy	Niższe; ograniczone głównie do procedury PCI	Wyższe; dodatkowe dawki kontrastu stosowane w trakcie obrazowania
Czas trwania procedury PCI	W niektórych badaniach wykazano dłuższy czas procedury	W części analiz wykazano krótszy czas trwania zabiegu
Koszt procedury	Zazwyczaj wyższy, zależny od ośrodka i dostępności aparatury	Zazwyczaj niższy, co może wpływać na częstsze stosowanie w niektórych ośrodkach
Przydatność w leczeniu CTO	Wysoka; wspomaga ocenę anatomii zmiany i toruje drogę rekanalizacji	Ograniczona przez mniejszą głębię penetracji
Bezpieczeństwo procedury	Wysokie; jednak w jednym badaniu odnotowano wyższy odsetek MACE w grupie IVUS [28]	Wysokie; niższa częstość powikłań proceduralnych w niektórych badaniach [29]
Skuteczność kliniczna	Porównywalna z OCT; część analiz wykazuje przewagę IVUS w redukcji MACE i rewaskularyzacji [32]	Porównywalna z IVUS; wykazuje lepsze wyniki kliniczne niż sama angiografia [27, 30]
Rekomendacje kliniczne	Szczególnie zalecany w złożonych zmianach i CTO	Rekomendowany w złożonych PCI; korzystny ze względu na wysoką rozdzielczość obrazu
Dostępność i doświadczenie operatorów	Technika szeroko stosowana, z dużym doświadczeniem klinicznym	Coraz częściej wykorzystywana; rosnące doświadczenie operatorów

Obie metody obrazowania wewnątrznaczyniowego - IVUS i OCT - niosą ze sobą określone ograniczenia, które powinny być uwzględniane w indywidualnej kwalifikacji pacjenta do danego rodzaju procedury. OCT cechuje się wyjątkowo wysoką rozdzielczością przestrzenną, co umożliwia precyzyjną ocenę mikrostruktur wewnątrznaczyniowych, jednak jej skuteczność może być ograniczona w przypadku obecności ciężkich zwapnień, prowadzących do powstawania artefaktów i utrudniających interpretację obrazu [21]. Z kolei IVUS pozwala na głębszą penetrację tkanek, co czyni ją przydatną szczególnie w ocenie rozległych zmian miażdżycowych i CTO, lecz procedura ta wiąże się z wyższym kosztem

i dłuższym czasem trwania badania [13,26,29]. Dodatkowo, w przypadku głowic mechanicznych stosowanych w IVUS, możliwe jest występowanie artefaktów wynikających z niestabilności obrotu przetwornika [13]. Pomimo licznych zalet obu technik, wybór odpowiedniego narzędzia powinien być podyktowany zarówno specyfiką zmiany naczyniowej, jak i czynnikami organizacyjnymi i ekonomicznymi. Rycina 1 schematycznie przedstawia wskazania do wyboru IVUS lub OCT w zależności od rodzaju zmiany wieńcowej.



Rycina 1. Wskazania do wyboru IVUS lub OCT w zależności od rodzaju zmiany wieńcowej [opracowanie własne]

Zastosowanie IVUS i OCT w Polsce

Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego przez Pawłowski i wsp., zastosowanie wewnątrznacyniowych technik obrazowania, takich jak IVUS oraz OCT, w polskich ośrodkach kardiologii interwencyjnej jest istotnie ograniczone pomimo dostępności odpowiedniego sprzętu. Autorzy wskazują, że w praktyce klinicznej metody te są wykorzystywane sporadycznie - średnia częstość ich użycia wśród operatorów wynosi zaledwie jedno badanie co kilka tygodni. Sytuacja ta wskazuje na niedostateczną implementację technik obrazowania wewnątrznacyniowego, co może wynikać zarówno z ograniczeń organizacyjnych, jak i niedoborów w zakresie szkolenia personelu. Zważywszy na rosnącą liczbę dowodów naukowych potwierdzających kliniczne korzyści płynące z wykorzystania IVUS

i OCT, konieczne jest podjęcie działań systemowych zmierzających do zwiększenia ich zastosowania w rutynowej praktyce w Polsce [33].

Zintegrowany algorytm diagnostyczny

Już wiele lat temu zwrócono uwagę na rosnące znaczenie integracji metod czynnościowych, takich jak rezerwa przepływu wieńcowego FFR (*ang. Fractional Flow Reserve*) oraz wskaźnik natychmiastowego stosunku ciśnień w fazie wolnej od fal iFR (*ang. Instantaneous Wave-Free Ratio*), z obrazowaniem wewnątrznacyniowym (IVUS, OCT). Prati i wsp. podkreślają, że dane uzyskane dzięki OCT mogą istotnie uzupełniać informacje czynnościowe, prowadząc do lepszej oceny znaczenia klinicznego zmian naczyniowych oraz zwiększając bezpieczeństwo i skuteczność interwencji [22]. Podobnie, Wijns i wsp. wskazują na wartość podejścia hybrydowego, w którym decyzje terapeutyczne opierają się na kombinacji parametrów anatomicznych i funkcjonalnych [18]. Takie zintegrowane algorytmy diagnostyczno-terapeutyczne stanowią obecnie jedno z kluczowych narzędzi w planowaniu strategii PCI.

PODSUMOWANIE

W niniejszym artykule przedstawiono znaczenie nowoczesnych technik obrazowania wewnątrznacyniowego - optycznej tomografii koherencyjnej (OCT) oraz ultrasonografii wewnątrznacyniowej (IVUS) - w kontekście przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI). Techniki te, w porównaniu do klasycznej angiografii, umożliwiają precyzyjną ocenę morfologii zmian miażdżycowych oraz struktur ściany naczyń, co przekłada się na lepsze planowanie oraz skuteczność zabiegów PCI, zwłaszcza w przypadkach złożonych zmian wieńcowych.

OCT, dzięki wysokiej rozdzielczości przestrzennej, znajduje szczególne zastosowanie w ocenie przylegania stentu, obecności zakrzepów oraz mikrostrukturalnych nieprawidłowości. IVUS natomiast, dzięki większej głębokości penetracji, jest przydatny w ocenie rozległości i typu blaszki miażdżycowej oraz w planowaniu zabiegów w przewlekłych całkowitych zamknięciach (CTO).

W pracy przytoczono wyniki licznych badań klinicznych, wskazujących, że zarówno OCT, jak i IVUS wpływają na obniżenie częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), zmniejszenie ryzyka zakrzepicy w stencie oraz poprawę długoterminowych wyników leczenia.

Mimo że obie techniki wykazują porównywalną skuteczność, ich wybór powinien być uzależniony od konkretnej sytuacji klinicznej oraz rodzaju leczonej zmiany.

W świetle aktualnych danych, obrazowanie wewnątrznacyniowe stanowi wartościowe narzędzie wspomagające PCI i powinno być rozważane jako integralny element nowoczesnej strategii leczenia choroby wieńcowej.

REFERENCJE

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2023;44(38). doi:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
2. Budaj A, Bednarz B, Leśniak W. Ostre zespoły wieńcowe. www.mp.pl. Published July 15, 2024. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.5.2>.
3. Przewaskórne interwencje wieńcowe. Www.mp.pl. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.I.F.6.1>.
4. Abbott JD, Cutlip D. Percutaneous coronary intervention with intracoronary stents: Overview. *Uptodate.com*. Published January 22, 2025. <https://www.uptodate.com/contents/percutaneous-coronary-intervention-with-intracoronary-stents-overview?search=przezsk>
5. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA*. 2022;327(7):662-675. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2022.0358>
6. Mitsis A, Gagnano F. Myocardial Infarction with and without ST-segment Elevation: a Contemporary Reappraisal of Similarities and Differences. *Current Cardiology Reviews*. 2020;16(4). doi:<https://doi.org/10.2174/1573403x16999201210195702>
7. Fabris E, Selvarajah A, Tavenier A, et al. Complementary Pharmacotherapy for STEMI Undergoing Primary PCI: An Evidence-Based Clinical Approach. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. Published online March 22, 2022. doi:<https://doi.org/10.1007/s40256-022-00531-y>
8. Alaswad K, Alqarqaz M. Complete Revascularization in STEMI. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(13):1583-1585. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.05.022>

9. <https://fyra.io>. Drug-Eluting Stents for STEMI - Cardiac Interventions Today. Cardiac Interventions Today. Published 2015. Accessed 2025. <https://citoday.com/articles/2010-may-june/drug-eluting-stents-for-stemi>
10. Dola J, Morawiec B, Wańha W, Nowalany-Kozielska E, Wojakowski W, Kawecki D. Results of PCI with Drug-Eluting Stents in an All-Coroner Population Depending on Vessel Diameter. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):524. doi:<https://doi.org/10.3390/jcm9020524>
11. Lee CH, Lee JY, Park GM, et al. Comparison of 1-Year Outcomes of Triple (Aspirin + Clopidogrel + Cilostazol) Versus Dual Antiplatelet Therapy (Aspirin + Clopidogrel + Placebo) After Implantation of Second-Generation Drug-Eluting Stents into One or More Coronary Arteries: from the DECREASE-PCI Trial. *The American journal of cardiology*. 2018;121(4):423-429. doi:<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.11.005>
12. Peng C, Wu H, Kim S, Dai X, Jiang X. Recent Advances in Transducers for Intravascular Ultrasound (IVUS) Imaging. *Sensors*. 2021;21(10):3540. doi:<https://doi.org/10.3390/s21103540>
13. Sung JH, Chang JH. Mechanically Rotating Intravascular Ultrasound (IVUS) Transducer: A Review. *Sensors*. 2021;21(11):3907. doi:<https://doi.org/10.3390/s21113907>
14. Mantella LE, Liblik K, Johri AM. Vascular imaging of atherosclerosis: Strengths and weaknesses. *Atherosclerosis*. 2021;319:42-50. doi:<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.021>
15. García-García HM, Gogas BD, Serruys PW, Bruining N. IVUS-based imaging modalities for tissue characterization: similarities and differences. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2011;27(2):215-224. doi:<https://doi.org/10.1007/s10554-010-9789-7>
16. Erglis A, Jegere S, Narbutė I. Intravascular Ultrasound-based Imaging Modalities for Tissue Characterisation. *Interventional Cardiology Review*. 2014;9(3):151. doi:<https://doi.org/10.15420/icr.2014.9.3.151>
17. Yamada R, Okura H, Kume T, et al. A comparison between 40 MHz intravascular ultrasound iMap imaging system and integrated backscatter intravascular ultrasound. *Journal of cardiology*. 2013;61(2):149-154. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.10.008>

18. Okubo M, Kawasaki M, Ishihara Y, et al. Tissue Characterization of Coronary Plaques Comparison of Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound With Virtual Histology Intravascular Ultrasound. *Circulation Journal*. 2008;72(10):1631-1639. doi:<https://doi.org/10.1253/circj.cj-07-0936>
19. Wong DTL. Intracoronary imaging. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2020;10(5):1356-1357. doi:<https://doi.org/10.21037/cdt-2019-ici-11>
20. Gupta A, Shrivastava A, Vijayvergiya R, et al. Optical Coherence Tomography: An Eye Into the Coronary Artery. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:854554. doi:<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.854554>
21. Ali ZA, Karimi Galougahi K, Mintz GS, Maehara A, Shlofmitz RA, Mattesini A. Intracoronary optical coherence tomography: state of the art and future directions. *EuroIntervention*. 2021;17(2):e105-e123. doi:<https://doi.org/10.4244/eij-d-21-00089>
22. Holm NR, Adriaenssens T, Motreff P, Shinke T, Dijkstra J, Christiansen EH. OCT for bifurcation stenting: what have we learned? *EuroIntervention*. 2015;11(V):V64-V70. doi:<https://doi.org/10.4244/eijv11sval4>
23. Sanne Lauriks. OCTOBER trial: OCT-guided PCI improves clinical outcomes in bifurcation lesions. Medical Conferences. Published October 30, 2023. Accessed June 26, 2025. <https://conferences.medicom-publishers.com/content/conference-reports/october-trial-oct-guided-pci-improves-clinical-outcomes-in-bifurcation-lesions/>
24. Cataldo P, Dauvergne C, Duarte M, et al. Coronariografía en la práctica clínica: Actualización de sus indicaciones, complicaciones y contraindicaciones. *Revista médica de Chile*. 2024;152(8):889-900. doi:<https://doi.org/10.4067/s0034-98872024000800889>
25. Xu A, Wang D, Chen B, et al. Efficacy of IVUS-guided stent implantation in patients with complex CAD: a meta-analysis based on RCTs. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024;11. doi:<https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1446014>
26. Sanidas EA. IVUS in CTO Lesions. *JACC: Case Reports*. 2020;2(6):966-967. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.042>

27. Ezenna C, Krishna MM, Joseph M, et al. Optical Coherence Tomography Versus Angiography Alone to Guide PCI for Complex Lesions: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2025;18(5). doi:<https://doi.org/10.1161/circinterventions.125.015141>
28. Mostafa Abdelmonaem, Abdelrahman Ibrahim Abushouk, Reda A, Arafa S, Hisham Aboul-Enein, Bendary A. IVUS-guided versus OCT-guided PCI among patients presenting with acute coronary syndrome. *The Egyptian Heart Journal*. 2023;75(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s43044-023-00377-y>
29. Koganti S, Kotecha T, Rakhit RD. Choice of Intracoronary Imaging: When to Use Intravascular Ultrasound or Optical Coherence Tomography. *Interventional Cardiology Review*. 2016;11(1):11. doi:<https://doi.org/10.15420/icr.2016:6:1>
30. Vats V, Elahi A, Hidri S, et al. Optical coherence tomography-guided vs. intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2024;11:1395606. doi:<https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1395606>
31. Teixeira L, Ferreira ROM, Navalha DDP, et al. Intravascular imaging-guided vs. angiography-guided percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in high-risk patients and complex coronary anatomies. *International Journal of Cardiology*. 2024;416:132510. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132510>
32. Park DY, An S, Jolly N, et al. Comparison of intravascular ultrasound, optical coherence tomography, and conventional angiography-guided percutaneous coronary interventions: A systematic review, network meta-analysis, and meta-regression. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2023;102(3):440-450. doi:<https://doi.org/10.1002/ccd.30784>

33. Pawłowski T, Legutko J, Kochman J, et al. Clinical use of intracoronary imaging modalities in Poland. Expert opinion of the Association of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Polska*. 2022;80(4):509-519. doi:<https://doi.org/10.33963/kp.a2022.0071>

WYBRANE ASPEKTY NOWOCZESNEGO LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO I INWAZYJNEGO W CHOROBY WIEŃCOWEJ Z UWZGLĘDNIENIEM DIAGNOSTYKI

**Anna Krakowczyk-Bedoui, Marta Tworuszka,
Daria Gliwa, Joanna Bączyk**

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

Abstrakt: Pomimo znacznych postępów w metodach diagnostycznych oraz strategiach terapeutycznych wykorzystywanych w analizie medycznej na przestrzeni ostatniej dekady, choroba wieńcowa (ang. Coronary artery disease, CAD) pozostaje główną przyczyną zgonów na świecie. W ostatnich latach zostały opracowane nowoczesne strategie terapeutyczne z wykorzystaniem nanotechnologii i chirurgii robotycznej. Dynamiczny rozwój bioinżynierii doprowadził do powstania zaawansowanych technik diagnostycznych, nieinwazyjnych metod obrazowania, które umożliwiły precyzyjną diagnostykę CAD, a także dokładną wizualizację naczyń wieńcowych. Celem pracy jest przegląd najnowszych osiągnięć naukowych w zakresie metod diagnostycznych i leczenia CAD z perspektywy obrazowania wewnątrznaczyniowego lub oceny fizjologicznej naczyń wieńcowych. Ewolucja leczenia CAD obejmuje nowoczesne metody diagnostyczne, najnowocześniejsze terapie farmakologiczne, procedury inwazyjne, modyfikacje stylu życia i kompleksową rehabilitację kardiologiczną. Badania naukowe nieustannie wytyczają nowe ścieżki w leczeniu CAD, począwszy od innowacyjnych leków modulujących funkcje płytek krwi i obniżających poziom lipidów poprzez inwazyjne leczenie CAD, zwłaszcza w zakresie konstrukcji stentów wieńcowych. Nowe technologie diagnostyczne i terapeutyczne pozwalają również na precyzyjną ocenę morfologii i funkcji naczyń wieńcowych, umożliwiając bardziej spersonalizowane podejście do leczenia zmian miażdżycowych i ograniczenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

Słowa kluczowe: choroba wieńcowa, ultrasonografia wewnątrznaczyniowa, nanotechnologia

Abstract: Despite significant progress in diagnostic methods and therapeutic strategies used in medical analysis over the past decade, coronary artery disease (CAD) remains the leading cause of death worldwide. In recent years, modern therapeutic strategies have been developed using nanotechnology and robotic surgery. The dynamic development of bioengineering led to the creation of advanced diagnostic techniques, noninvasive imaging methods that have enabled to precise CAD diagnosis, as well as accurate visualization of coronary vessels. The aim of this article is to review the latest scientific achievements in the field of CAD diagnostic methods and treatment from the perspective of intravascular imaging or physiological assessment of coronary vessels. The evolution of CAD treatment includes modern diagnostic methods, state-of-the-art pharmacological therapies, invasive procedures, lifestyle modifications, and comprehensive cardiac rehabilitation. Research continues to pave new paths in the treatment of CAD, from innovative drugs that modulate platelet function and lower lipid levels to invasive CAD treatment, especially in the field of coronary stent construction. New diagnostic and therapeutic technologies enable precise assessment of the morphology and function of coronary arteries, which allows for a more personalized approach to the treatment of atherosclerotic lesions and reduces the risk of cardiovascular complications.

Keywords: coronary artery disease, intravascular ultrasonography, nanotechnology

Słownik skrótów

Skrót	Rozwinięcie (ang.)	Tłumaczenie (pl)
ACUT2E	Automated Cardiac Unenhanced T2-weighted Edema imaging	Zautomatyzowane obrazowanie obrzęku mięśnia sercowego bez wzmocnienia kontrastowego („jasna krew”)
CCTA	Coronary Computed Tomography Angiography	Angiografia tomografii komputerowej naczyń wieńcowych
CCTA-FFR	Coronary Computed Tomography Angiography derived Fractional Flow Reserve	Nieinwazyjna angiografia TK naczyń wieńcowych z wyznaczeniem frakcyjnej rezerwy przepływu
CFD	Computational Fluid Dynamics	Obliczeniowa dynamika płynów
CMR	Cardiac Magnetic Resonance	Rezonans magnetyczny serca
DES	Drug-Eluting Stent	Stent naczyniowy uwalniający lek
FAI	Pericoronary Fat Attenuation Index	Wskaźnik tłumienia tłuszczu około wieńcowego
FFR	Fractional Flow Reserve	Rezerwa przepływu cząstkowego
FFR-CT	Fractional Flow Reserve Computed Tomography	Frakcyjna rezerwa przepływu w tomografii komputerowej
iFR	Instant Wave-Free Ratio	Natychmiastowy współczynnik fal swobodnych
IVUS	Intravascular Ultrasonography	Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa
LGE	Late Gadolinium Enhancement	Późne wzmocnienie gadolinowe
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	Poważne niepożądane zdarzenia sercowe
NIRS	Near Infrared Spectroscopy	Spektroskopia bliskiej podczerwieni
OCT	Optical Coherence Tomography	Koherentna tomografia optyczna

Skrót	Rozwinięcie (ang.)	Tłumaczenie (pl)
PLGA	Poly(lactic-co-glycolic acid)	Nanocząsteczki poli(kwasu mlekowego i glikolowego)
PVAT	Perivascular Adipose Tissue	Analiza tłuszczu okołonaczyniowego
ShMOLLI	Shortened Modified Look-Locker Inversion Recovery	Skrócona zmodyfikowana sekwencja Look-Locker z odzyskiwaniem inwersji
SMC	Smooth Muscle Cells	Komórki mięśni gładkich naczyń
ST	Stent Thrombosis	Zakrzepica stentu
T2w-CMR	T2-weighted Cardiac Magnetic Resonance	Sekwencje obrazowania ważonego w czasie relaksacji T2
TVF	Target Vessel Failure	Niewydolność naczynia docelowego

WSTĘP

Choroba wieńcowa (ang. Coronary artery disease, CAD) obejmuje stany niedokrwienia mięśnia sercowego wynikające z patologicznych zmian w obrębie tętnic wieńcowych. CAD dzieli się na przewlekłe zespoły wieńcowe (ang. Chronic coronary syndromes, CCS) i ostre zespoły wieńcowe (ang. Acute coronary syndromes, ACS). Częstość występowania jest wyższa u mężczyzn, zwłaszcza w wieku 40-55 lat, natomiast u kobiet ryzyko wzrasta po menopauzie, zazwyczaj po 50. roku życia. W grupie osób starszych zapadalność na tę chorobę jest dla obu płci podobna, jednak częstość występowania wzrasta z wiekiem. W większości przypadków CAD ma podłoże miażdżycowe. U chorych z miażdżycą w ścianie naczyń wieńcowych, podobnie jak w ścianach innych tętnic, powstają blaszki miażdżycowe, których obecność powoli prowadzi do zwężenia światła naczyń i upośledzenia dopływu krwi do serca [1,2]. Według danych Insitute for Health Metrics and Evaluation na CAD zachorowało w 2021 r. w Polsce 2 mln osób (5,5% populacji). Jest to choroba, dla której występuje wiele modyfikowalnych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, palenie tytoniu, nadwaga i otyłość, niewłaściwa dieta, cukrzyca, nadużywanie alkoholu, niska aktywność fizyczna, czynniki psychospołeczne [3]. Pomimo znacznej poprawy w zakresie metod diagnostycznych i opcji terapeutycznych w ciągu ostatnich kilku dekad, CAD pozostaje główną przyczyną zgonów na całym świecie, dlatego potrzebne są nowe strategie w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych. W ostatnich latach zostały opracowane nowoczesne strategie terapeutyczne z wykorzystaniem komórek macierzystych, nanotechnologii

i chirurgii robotycznej, postęp w bioinżynierii doprowadził do powstania nowych technik diagnostycznych, a nieinwazyjne metody obrazowania znacznie rozwinęły diagnostykę CAD i umożliwiły dokładną wizualizację naczyń wieńcowych. W szczególności angiografia tomografii komputerowej naczyń wieńcowych stała się skutecznym urządzeniem do nieinwazyjnego badania tętnic wieńcowych, ponieważ zapewnia obrazy o wysokiej rozdzielczości i umożliwia dokładne wykrywanie zwężenia tętnic wieńcowych, które w przypadku niewielkich zmian mogą pozostać niezdiagnozowane podczas testów wysiłkowych czy echokardiografii. Przeszkórna interwencja wieńcowa (ang. Percutaneous coronary intervention, PCI) i pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. Coronary artery bypass grafting, CABG) zrewolucjonizowały rewaskularyzację wieńcową i doprowadziły do zmniejszenia częstości występowania restenozy (zmniejszenia średnicy światła naczynia po angioplastyce) [4]. Do wykrywania podatnych na uszkodzenia blaszek miażdżycowych stosuje się metody obrazowania molekularnego, w tym pozytonową tomografię emisyjną, tomografię komputerową z emisją pojedynczych fotonów i obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego [68]. Celem pracy jest przegląd najnowszych osiągnięć w zakresie metod diagnostycznych i strategii terapeutycznych w CAD.

TECHNIKI DIAGNOSTYCZNE DO OCENY CAD

Wewnątrznacyniowa ultrasonografia

Dobrze znaną metodologią obrazowania jest ultrasonografia wewnątrznacyniowa (ang. Intravascular Ultrasonography IVUS). Odkąd możliwa stała się ocena naczyń wieńcowych za pomocą IVUS, w większym stopniu poznano mechanizmy powstawania blaszki miażdżycowej w naczyniach wieńcowych, określono zasady optymalnego dopasowania stentów w celu poszerzenia naczyń oraz rozpoznawania restenozy w miejscu, gdzie wszczepiono stenty. IVUS odgrywa kluczową rolę w diagnozie, prowadzeniu leczenia i ocenie po leczeniu chorób tętnic wieńcowych oraz umożliwia lepsze rozmieszczenie stentu i analizę niedrożności śródstentu jak również jest nieocenionym narzędziem w ocenie pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z nieobturacyjnymi tętnicami wieńcowymi [5]. IVUS jest małoinwazyjną metodą obrazowania, która wykorzystuje odbite sygnały ultradźwiękowe do generowania obrazów struktur naczyniowych o wysokiej rozdzielczości. Obrazy IVUS są uzyskiwane na podstawie zmiennej impedancji akustycznej na styku różnych struktur tkankowych. Zdrowa ściana tętnicy

wieńcowej składa się głównie z trzech warstw: wewnętrznej błony, błony środkowej mięśniowej i zewnętrznej błony (przydanki). Błazka miażdżycowa powstaje w wewnętrznej błonie, która ma mniejszą echogeniczność niż silnie odbijająca echo zewnętrzna błona. Włókniakomięśniaki o cienkiej czapeczce które posiadają większość zmian miażdżycowych, wykazują umiarkowaną echogeniczność. Błona środkowa, która składa się głównie z komórek mięśni gładkich, nie odbija fal ultradźwiękowych, posiada ciemne zabarwienie na obrazie ultrasonograficznym w skali szarości, co umożliwia łatwą identyfikację trzech warstw [6]. Poprzez wprowadzenie do tętnicy miniaturowego cewnika zamontowanego na przetworniku ultradźwiękowym, otwór światła naczynia, morfologia ściany naczynia i inne powiązane właściwości krwi i naczyń mogą być precyzyjnie ocenione w obrazowaniu IVUS. W porównaniu z innymi metodami obrazowania wewnątrznacyniowego, obrazowanie IVUS zapewnia wystarczającą rozdzielczość przestrzenną i głębokość penetracji do precyzyjnej wizualizacji anomalii tętnic wieńcowych. Obrazy IVUS zapewniają widok przekroju poprzecznego ściany tętnicy w czasie rzeczywistym, widoczne są cechy morfologiczne i patologiczne [7]. Jako jeden z najważniejszych elementów systemu IVUS, przetworniki ultradźwiękowe wytwarzają i wykrywają fale ultradźwiękowe o wysokiej częstotliwości w celu uzyskania wysokiej rozdzielczości obrazu w czasie rzeczywistym. System obrazowania IVUS zazwyczaj składa się z trzech głównych komponentów: cewnika zawierającego mały przetwornik ultradźwiękowy lub matrycę, konsoli obrazowania zawierającej niezbędny sprzęt i oprogramowanie do konwersji uzyskanych sygnałów IVUS na obrazy oraz urządzenia wycofującego do wycofywania cewnika w modelach z systemem automatycznego wycofywania. Podczas obrazowania IVUS cewnik IVUS z małym przetwornikiem na końcu dystalnym jest przesuwany po przewodniku poza docelową zmianę chorobową. Po umieszczeniu cewnika przetwornik ultradźwiękowy jest elektrycznie aktywowany, a fale ultradźwiękowe o wysokiej częstotliwości, zwykle o częstotliwości 20–60 MHz, są emitowane i rozprzestrzeniają się do różnych tkanek [8]. Nieprzerwanie rejestrowane sygnały odbicia ze ściany tętnicy zostaną wykorzystane do wygenerowania serii obrazów tomograficznych ściany naczynia. Stosując standardową prędkość retrakcji dostępnej 0,5 mm/s oraz częstotliwość akwizycji obrazu na poziomie 30 klatek/s, możliwe jest uzyskanie 60 obrazów w skali szarości na każdy milimetr analizowanego segmentu naczyń. W automatycznym systemie retrakcji, techniki ręcznego wycofywania cewnika są obecnie szerzej stosowane, ponieważ umożliwiają skoncentrowanie się na określonych obszarach ściany naczynia [9]. Hong SJ. Mintz S. i inni przeprowadzili randomizowane badanie na grupie 1400 pacjentów

z zaawansowanymi zmianami wieńcowymi, którym dokonano implantacji stentu długości ≥ 28 mm. Celem badania była ocena, czy długoterminowe wyniki kliniczne implantacji stentu uwalniającego ewerolimus pod kontrolą IVUS są korzystniejsze od wyników implantacji pod kontrolą angiografii u pacjentów z zaawansowanymi zmianami wieńcowymi. Badania prowadzono w okresie od października 2010 r. do lipca 2014 r. w dwudziestu ośrodkach w Korei. Pacjentów przydzielono losowo do grup, w których przeprowadzono implantację stentu uwalniającego ewerolimus pod kontrolą IVUS ($n = 700$) lub angiografii ($n = 700$). Roczną obserwację ukończono u 1323 pacjentów (94,5%). W wyniku przeprowadzonych analiz poważne niepożądane zdarzenia sercowe (ang. Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) po roku wystąpiły u 19 pacjentów (2,9%) poddanych implantacji stentu pod kontrolą IVUS i u 39 pacjentów (5,8%) poddanych implantacji stentu pod kontrolą angiografii. Wyniki sugerują, że zastosowanie IVUS jako narzędzia wspomagającego implantację stentu uwalniającego ewerolimus może się przyczynić do zmniejszenia częstości wystąpienia MACE w długoterminowej obserwacji, w porównaniu do klastycznego podejścia opartego na angiografii. Według badaczy wyniki te wymagają dalszej weryfikacji w kontekście innych badań, aby jednoznacznie stwierdzić, czy kontrola IVUS powinna być standardem w tego rodzaju procedurach. Badania wykazały, że różnica wynikała z niższego ryzyka rewaskularyzacji docelowej zmiany chorobowej spowodowanej niedokrwieniem u pacjentów poddanych implantacji stentu pod kontrolą IVUS (17 [2,5%]) w porównaniu z implantacją stentu pod kontrolą angiografii (33 [5,0%]). Zgon z przyczyn sercowych i zawał mięśnia sercowego związany z docelową zmianą chorobową nie różniły się istotnie między dwiema grupami. W przypadku zgonu z przyczyn sercowych w grupie pod kontrolą IVUS było 3 pacjentów (0,4%), a w grupie pod kontrolą angiografii 5 pacjentów (0,7%). Zawał mięśnia sercowego związany z docelowym uszkodzeniem wystąpił u 1 pacjenta (0,1%) w grupie poddanej implantacji stentu pod kontrolą angiografii. W porównaniu z implantacją stentu pod kontrolą angiografii, implantacja stentu pod kontrolą IVUS skutkowała znacząco niższym wskaźnikiem MACE do 5 lat. Utrzymujące się 5-letnie korzyści kliniczne były widoczne zarówno w ciągu 1 roku, jak i od 1 do 5 lat po implantacji. Badacze wykazali, że wśród pacjentów wymagających implantacji długiego stentu wieńcowego, zastosowanie implantacji stentu uwalniającego ewerolimus pod kontrolą IVUS, w porównaniu z implantacją stentu pod kontrolą angiografii, skutkowało znacząco niższym wskaźnikiem MACE po 1 roku. Różnice te wynikały głównie z niższego ryzyka rewaskularyzacji zmiany docelowej [10]. Gao X.Ge, Z.Kong i inni

przeprowadzili badania mające na celu porównanie IVUS z implantacją stentu uwalniającego lek pod kontrolą angiografii. Badania miały za zadanie określić różnice w niewydolności naczynia docelowego (ang. Target vessel failure, TVF) 3 lata po nadzorze ultrasonograficznym IVUS i angiograficznym u wszystkich pacjentów poddanych implantacji stentu nasączonego lekami tzw. „stentu naczyniowego” uwalniającego lek (ang. Drug – Eluting- Stent, DES). W wyniku trzy-letniego badania na grupie 1448 pacjentów naukowcy ocenili długoterminowe korzyści różnych kryteriów optymalnego rozprężenia stentu zdefiniowanego w badaniu IVUS w odniesieniu do twardych wyników klinicznych. Wieloośrodkowe, randomizowane badanie ULTIMATE wykazało niższą częstość występowania 1-rocznej TVF po implantacji DES pod kontrolą IVUS wśród wszystkich uczestników w porównaniu z angiografią. Jednak 3-letnie wyniki kliniczne badania ULTIMATE pozostają nieznane. Łącznie 1448 pacjentów, którzy przeszli implantację DES i zostali losowo przydzieleni do grupy z prowadzeniem IVUS lub angiograficznym w badaniu ULTIMATE, było obserwowanych przez 3 lata. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło ryzyko wystąpienia TVF po 3 latach. Punkt końcowy bezpieczeństwa stanowiła pewna lub prawdopodobna zakrzepica stentu (ang. Stent thrombosis, ST) . Po 3 latach TVF wystąpiło u 47 pacjentów (6,6%) w grupie kierowanej IVUS i u 76 pacjentów (10,7%) w grupie kierowanej angiografią spowodowane było głównie zmniejszeniem klinicznie wywołanej rewaskularyzacji naczyń docelowych (4,5% w porównaniu z 6,9%). Odsetek pewnego lub prawdopodobnego ST wyniósł (0,1%) w grupie kierowanej IVUS i (1,1%) w grupie kierowanej angiografią. Implantacja DES pod kontrolą IVUS wiązała się ze znacząco niższymi wskaźnikami TVF i ST w trakcie 3-letniej obserwacji u wszystkich pacjentów, szczególnie u tych, którzy przeszli optymalną procedurę zdefiniowaną pod kontrolą IVUS w porównaniu z pacjentami pod kontrolą angiograficzną [11].

Spektroskopia bliskiej podczerwieni

Spektroskopia bliskiej podczerwieni (ang. Near infrared spectroscopy, NIRS) umożliwia penetrację krwi i tkanek w celu wykrycia blaszek miażdżycowych zawierających rdzeń lipidowy. NIRS to wewnątrznaczyniowa metoda diagnostyczna, której skuteczność została potwierdzona w badaniach przedklinicznych i klinicznych. Technika ta pozwala na ilościowe określenie zawartości lipidów w blaszce miażdżycowej, a także dostarcza informacji dotyczących jej podatności na destabilizację, co może stanowić istotne znaczenie prognostyczne

w ocenie ryzyka incydentów sercowo- naczyniowych. Badacze D. Erling, A. Maehara i inni wykorzystali połączenie NIRS i IVUS co pozwoliło na wykrycie zmian nieobturacyjnych w badaniu angiograficzno-analitycznym, charakteryzujących się wysoką zawartością lipidów i wysokim obciążeniem blaszkami miażdżycowymi mogącymi powodować zwiększone ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowych w przyszłości. Wieloośrodkowe, prospektywne badanie przeprowadzono w 14 szpitalach uniwersyteckich, a także dwóch szpitalach powiatowych w Danii, Norwegii i Szwecji na pacjentach w różnym wieku, u których w ciągu ostatnich 4 tygodni stwierdzono zawał mięśnia sercowego. Po zastosowaniu leczenia interwencyjnego wszystkich ograniczających przepływ zwężeń wieńcowych wykonano obrazowanie trzech naczyń za pomocą łączonego NIRS i IVUS. Nieleczone zmiany, określone też jako zmiany niezwiązane bezpośrednio z incydem niedokrwiennym zidentyfikowano za pomocą IVUS, a ich zawartość lipidów oceniono za pomocą NIRS co umożliwiło dalszą charakterystykę morfologiczną i ocenę potencjalnego ryzyka progresji miażdżycowej. Wykorzystano analizę statystyczną kowariancji, która pozwala na stwierdzenie różnic międzygrupowych, przy jednoczesnej kontroli innej, trzeciej zmiennej współwystępującej. Na przestrzeni czasu od 10 czerwca 2014 r. do 20 grudnia 2017 r. scharakteryzowano 3629 zmian niebędących przyczyną u 898 pacjentów (153 [17%] kobiet, 745 [83%] mężczyzn; mediana wieku 63 [55-70] lat). Mediana czasu obserwacji wyniosła 3,7(3,0-4,4) lat. MACE w ciągu 4 lat wystąpiły u 112 (13,2%) z 898 pacjentów, przy czym 66 (8,0%) wynikało z 78 nieleczonych zmian niebędących przyczyną (średnia wyjściowa angiograficzna stenoza średnicy 46,9% [SD 15,9]) . Wysoce lipidowe zmiany (851 [24%] z 3500 zmian, obecne u 520 [59%] z 884 pacjentów) stanowiły niezależny predyktor MACE związanych z niebędącą przyczyną zmiany (skorygowany iloraz szans 2,27 95%) i MACE specyficznych dla niebędącej przyczyną zmiany (7,83, 4,12-14,89). Wysoce obciążenie blaszkami miażdżycowymi (787 [22%] z 3629 zmian, obecne u 530 [59%] z 898 pacjentów) stanowiło również niezależny predyktor MACE związany z niebędącą przyczyną zmiany. IVUS i NIRS umożliwiły identyfikacje zmian charakteryzujących się znacznym obciążeniem blaszkami miażdżycowymi, a także wysoką zawartością lipidów w rdzeniu. Wykazano, że obecność powyższych zmian wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania incydentów sercowo-naczyniowych w przyszłości. Połączenie NIRS i IVUS pozwala na detekcję zmian miażdżycowych o charakterze nieobturacyjnym w ocenie angiograficzno-analitycznej, charakteryzujących się wysoką zawartością lipidów

i wysokim obciążeniem blaszkami miażdżycowymi stwarzających zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowych w przyszłości [12].

Koherentna tomografia optyczna

Koherentna tomografia optyczna (ang. Optical coherence tomography, OCT) to zaawansowana metoda obrazowania wewnątrznacyniowego wykorzystująca odbicie światła w celu uzyskania obrazów przekrojowych naczyń. Główną zaletą OCT jest wysoka rozdzielczość obrazowania umożliwiająca precyzyjną ocenę nieprawidłowego położenia stentu, rozwarstwienia tętnic wieńcowych, a także proliferacji neointymy (nowej błony wewnętrznej) [12]. Dzięki temu OCT znajduje zastosowanie w diagnostyce i ocenie progresji zmian miażdżycowych i skuteczności terapii interwencyjnych. OCT umożliwia również precyzyjne modelowanie trójwymiarowe naczyń krwionośnych, co może być szczególnie przydatne w planowaniu zabiegów interwencyjnych i analizie geometrii tętnic wieńcowych [12,14]. Jednakże metoda OCT wymaga podania środka kontrastowego w celu uzyskania klirensu krwi, ponieważ krew obecna w świetle naczynia może zakłócić propagację sygnału optycznego, co zazwyczaj skutkuje większą objętością kontrastu w porównaniu z innymi technikami obrazowania [13,14].

Rezerwa przepływu cząstkowego

Rezerwa przepływu cząstkowego ang.(Fractional flow reserve, FFR) jest inwazyjnym wskaźnikiem czynnościowego stopnia zwężenia tętnicy wieńcowej, określanym na podstawie pomiaru ciśnienia wieńcowego podczas cewnikowania serca [15]. FFR pozwala na ocenę maksymalnego możliwego przepływu dystalnego do mięśnia sercowego przez zwężoną tętnicę, jako ułamek maksymalnego przepływu prawidłowego. W badaniu Pijls i inni porównali wartość diagnostyczną FFR z różnymi nieinwazyjnymi metodami oceny niedokrwienia jak np. test wysiłkowy na ergometrze rowerowym, scyntygrafia perfuzyjna z użyciem talu, echokardiografia obciążeniowa z dobutaminą i ilościowa arteriografia wieńcowa [16]. U wszystkich pacjentów z $FFR < 0,75$ co najmniej jedna z tych metod wykazała zgodność z obecnością niedokrwienia, które następnie ustąpiło po angioplastyce lub operacji rewaskularyzacyjnej. Badania wskazują, że FFR jest precyzyjną metodą oceny istotności czynnościowej zwężeń tętnic wieńcowych i wykrywania niedokrwienia mięśnia sercowego. Niemniej jednak według naukowców, kliniczne implikacje tych ustaleń pozostają przedmiotem dyskusji.

W celu dalszej oceny znaczenia FFR w strategii leczenia wieloczynnikowej choroby wieńcowej, Fearon W.F., Zimmermann F.M. i inni przeprowadzili wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z udziałem pacjentów z chorobą tętnic wieńcowych obejmującą trzy naczynia z wyjątkiem lewej tętnicy głównej w 48 ośrodkach na całym świecie. W badaniu wzięło udział łącznie 1500 pacjentów, których losowo przydzielono do leczenia metodą operacyjną CABG lub PCI prowadzoną pod kontrolą FFR z użyciem stentów uwalniających zotarolimus nowej generacji. W trzyletnim okresie obserwacji częstość występowania złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon, zawał mięśnia sercowego lub udaru była porównywalna dla obu grup terapeutycznych. Pomimo pewnego stopnia kontrowersji, FFR został wdrożony w praktyce klinicznej do oceny stabilnej CAD jako narzędzie wspomagające. Jednak jego inwazyjny charakter stanowi istotne ograniczenie utrudniając jego powszechne wdrożenie w codziennej diagnostyce kardiologicznej. W związku z tym badacze poszukują alternatywnych, nieinwazyjnych metod oceny czynnościowego znaczenia zwężeń wieńcowych, takich jak FFR oparty na rezerwie przepływu frakcyjnego ocenianego na podstawie tomografii komputerowej ang. (Fractional flow reserve computed tomography, FFR-CT), które mogą poszerzyć możliwości diagnostyczne bez konieczności cewnikowania serca [17]. Rezerwa przepływu frakcyjnego uzyskana na podstawie nieinwazyjnej angiografii tomografii komputerowej naczyń wieńcowych ang. (Coronary computed tomography angiography derived fractional flow reserve, CCTA-FFR) stanowi zaawansowaną metodę diagnostyczną, łączącą ocenę anatomiczną i funkcjonalną układu wieńcowego. W przeciwieństwie do klasycznego FFR, który opiera się na bezpośrednim pomiarze ciśnień proksymalnych i proksymalnych za pomocą cewnika wewnątrznacyniowego, CCTA-FFR wykorzystuje zasady i obliczenia dynamiki płynów (ang. computational fluid dynamics, CFD) w celu modelowania przepływu krwi w tętnicach wieńcowych na podstawie danych uzyskanych z angiografii tomografii komputerowej (ang. Coronary computed tomography angiography, CCTA) [18]. Badacze Norgaard B.L. Leipsic J. i współpracownicy analizowali przepływ krwi wieńcowy z wykorzystaniem CCTA. Celem badania była ocena skuteczności diagnostycznej FFR-CT uzyskanego z konwencjonalnych zestawów danych CCTA, w diagnostyce istotnego niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjentów z podejrzeniem CAD. Prospektywne badanie wieloośrodkowe obejmowało 254 pacjentów i wykazało, że w porównaniu ze standardowym leczeniem, stosowanie CCTA-FFR zmniejszyło potrzebę inwazyjnej angiografii. Ponadto CCTA-FFR charakteryzuje się wysoką dokładnością diagnostyczną, gdy FFR stosuje się jako złoty standard oceny

czynnościowego znaczenia zwężeń. Integracja analizy funkcjonalnej z klasycznym obrazowaniem anatomicznym zwiększa moc dyskryminacyjną tomografii komputerowej, zmniejszając jednocześnie liczbę wyników fałszywie dodatnich. Według badaczy metoda ta może przyczynić się do bardziej precyzyjnej selekcji pacjentów wymagających inwazyjnej rewaskularyzacji, co ma istotne znaczenie kliniczne w kontekście personalizacji leczenia choroby wieńcowej [19]. Göterberg i inni przeprowadzili analizę porównawczą natychmiastowego współczynnika fal swobodnych (ang. instant wave-free ratio, iFR) oraz FFR u pacjentów z CAD oraz ACS [20]. Wykazano, że strategia rewaskularyzacji oparta na iFR była porównywalna ze strategią opartą na FFR pod względem częstości występowania MACE po 12 miesiącach obserwacji. Grupa pacjentów poddanych ocenie przy użyciu FFR cechowała się większą liczbą implantowanych stentów oraz istotniejszymi zmianami miażdżycowymi. Ponadto, procedura FFR była związana z wyższym wskaźnikiem dolegliwości bólowych w klatce piersiowej w trakcie badania (68,3% vs. 3%), obejmując zarówno umiarkowany, jak i silny ból. Przy zastosowaniu FFR jako standardu referencyjnego, dokładność diagnostyczna iFR wynosiła około 80% [21,22]. Rezonans magnetyczny serca (Cardiac Magnetic Resonance, CMR) stanowi powszechnie stosowaną, zaawansowaną metodę diagnostyczną umożliwiającą precyzyjną ocenę strukturalnych i czynnościowych patologii mięśnia sercowego. Dzięki wysokiej rozdzielczości przestrzennej CMR pozwala na wykrycie niedokrwienia mięśnia sercowego zarówno w warunkach spoczynkowych, jak i w trakcie obciążenia, umożliwiając identyfikację nawet niewielkich obszarów niedokrwienych z dokładnością wynoszącą 94% [23]. Ponadto CMR pozwala na reklasyfikację pacjentów z podejrzeniem CAD do bardziej adekwatnej kategorii ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego oraz zawału mięśnia sercowego [24]. Jest również kluczowym narzędziem diagnostycznym w ocenie pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z nieobturacyjnymi tętnicami wieńcowymi (MINOCA). W kontekście rozwoju ilościowych technik CMR, mappowanie parametru T1, umożliwiające ocenę obrzęku wewnątrzkomórkowego oraz ekspansji macierzy zewnątrzkomórkowej, pozwala na precyzyjną diagnostykę zawału mięśnia sercowego bez konieczności podawania środków kontrastowych, opierając się na zmianach w czasie relaksacji T1 [25]. Badacze Antiochos P., Ge Y. i współpracownicy zainicjowali badanie retrospektywne oceniające wartość obrazowania CMR w warunkach obciążenia w reklasyfikacji ryzyka u pacjentów bez uprzednio rozpoznanej choroby wieńcowej, ale z podejrzeniem niedokrwienia mięśnia sercowego. Wieloośrodkowe badanie kohortowe objęło 1698 pacjentów w wieku 35–85 lat, posiadających co najmniej dwa czynniki ryzyka

sercowo-naczyniowego, lecz bez rozpoznanej CAD, którzy zostali skierowani na obrazowanie stresowe CMR. Badanie przeprowadzono w 13 ośrodkach klinicznych w 11 stanach USA w okresie od 18 lutego 2019 r. do 1 marca 2020 r., a mediana obserwacji wynosiła 5,4 roku. W badanej populacji 873 uczestników stanowili mężczyźni (51,4%), a średni wiek wynosił 62 lata. W okresie obserwacji odnotowano 67 przypadków zgonu sercowo-naczyniowego lub niezakończono zgonem zawału mięśnia sercowego oraz 190 przypadków poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, obejmujących: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, hospitalizację z powodu niewydolności serca lub niestabilnej dławicy piersiowej oraz późne, nieplanowane CABG. Na podstawie opracowanych modeli predykcyjnych pacjentów sklasyfikowano według wytycznych na grupy ryzyka: niskiego (<1% rocznie), pośredniego (1%–3% rocznie) oraz wysokiego (>3% rocznie). Obrazowanie CMR umożliwiło skuteczną reklasyfikację ryzyka w każdej z grup bazowych. W przypadku zgonu sercowo-naczyniowego lub niezakończono zgonem zawału mięśnia sercowego, dodanie do modelu klinicznego frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. Left ventricular ejection fraction, LVEF) ocenionej w warunkach stresu, obecności indukowanego niedokrwienia oraz późnego wzmocnienia gadolinowego (ang. Late gadolinium enhancement, LGE) poprawiło stratyfikację ryzyka w stosunku do konwencjonalnej oceny CAD. Badania potwierdziły wartość kliniczną obrazowania CMR w podejmowaniu decyzji diagnostyczno-terapeutycznych, szczególnie u pacjentów z pośrednim ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego oraz niezakończono zgonem zawału mięśnia sercowego [24]. Sekwencje obrazowania ważonego w czasie relaksacji T2 (ang. T2-weighted Cardiac Magnetic Resonance, T2w-CMR) są szeroko stosowane w diagnostyce obrzęku mięśnia sercowego, jednak ilościowe mapowanie T1 również wykazuje wysoką wrażliwość na zmiany w zawartości wolnej wody w tkankach. Ferreira V.M., Piechnik S.K. i współpracownicy postawili hipotezę, że mapowanie T1 będzie cechować się wyższą skutecznością diagnostyczną w wykrywaniu ostrego obrzęku mięśnia sercowego w porównaniu z tradycyjnymi technikami T2w-CMR, takimi jak obrazowanie ważne T2 z krótkim czasem inwersji, tzw. "ciemna krew" (ang. Short Recovery T2-weighted imaging Tau Inversion, T2-STIR) i zautomatyzowane obrazowanie obrzęku mięśnia sercowego bez wzmocnienia kontrastowego, tzw. "jasna krew" (ang. Automated Cardiac Unenhanced T2-weighted Edema imaging, ACUT2E). Według badaczy, obrazowanie T1 bez użycia środka kontrastowego, oparte na nowoczesnej skróconej zmodyfikowanej sekwencji Look-Locker z odzyskiwaniem inwersji (ang. Shortened

Modified Look-Locker Inversion Recovery, ShMOLLI), umożliwia wykrycie ostrego obrzęku mięśnia sercowego z wysoką precyzją diagnostyczną. Metoda ShMOLLI wykorzystuje sekwencyjne pomiary odzyskiwania inwersji w ramach pojedynczego krótkiego wstrzymania oddechu, co zwiększa jej efektywność i skraca czas akwizycji obrazu. W badaniu przeprowadzonym przez autorów wzięło udział 21 osób zdrowych (średni wiek: 55 ± 13 lat) oraz 21 pacjentów (średni wiek: 61 ± 10 lat) z kardiomiopatią Takotsubo lub ostrym regionalnym obrzękiem mięśnia sercowego bez zawału. W ciągu 7 dni od rozpoznania wykonano u nich badanie CMR, obejmujące mapowanie T1 metodą ShMOLLI, obrazowanie T2-STIR, ACUT2E oraz sekwencje LGE. Analizie poddano ruch ściany serca, wartości T1 mięśnia sercowego oraz stosunek intensywności sygnału T2 względem mięśni szkieletowych oraz odległych segmentów mięśnia sercowego. Wyniki badania wykazały, że mapowanie T1 przy użyciu ShMOLLI cechuje się wysoką skutecznością diagnostyczną w detekcji zarówno ogniskowego, jak i globalnego obrzęku mięśnia sercowego. W porównaniu do technik T2w-CMR, metoda ShMOLLI eliminuje konieczność subiektywnej interpretacji i wyboru domniemyanych prawidłowych obszarów referencyjnych, co czyni ją bardziej precyzyjnym narzędziem w ocenie ostrego obrzęku mięśnia sercowego. Autorzy sugerują, że mapowanie T1 może stanowić wartościową alternatywę dla tradycyjnych metod oceny obrzęku, umożliwiając ilościową, obiektywną diagnostykę bez konieczności stosowania środków kontrastowych [25].

BIOMARKERY

Analiza tłuszczu okołonaczyniowego (ang. perivascular adipose tissue, PVAT) stanowi istotne narzędzie w identyfikacji blaszek miażdżycowych o podwyższonym ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych. Kluczowym aspektem tej metody jest różnicowanie składu lipidowego PVAT w kontekście obecności bądź braku aktywności zapalnej. Antonopoulos i wsp. opracowali nowatorską metodę oceny tej zmienności na podstawie obrazowania TK, wprowadzając wskaźnik tłumienia tłuszczu około wieńcowego ang. (Pericoronary Fat Attenuation Index, FAI). FAI odzwierciedla średnie tłumienie tkanki tłuszczowej – im wyższa wartość lipidów i większy rozmiar adipocytów, tym mniejsze tłumienie i bardziej ujemna wartość FAI. Badania wykazały, że cytokiny prozapalne hamują akumulację lipidów w preadipocytach PVAT, co zostało potwierdzone w modelach *in vitro*, *ex vivo* oraz *in vivo*. W celu walidacji tej zależności naukowcy zastosowali trójwymiarową analizę obrazową PVAT, obejmującą ocenę eksplantatów tkanki

tłuszczowej pobranych od 453 pacjentów poddanych operacjom kardiochirurgicznym. Analizę *ex vivo* odniesiono do wyników TK *in vivo*, oceniając zależności pomiędzy biologią eksplantatów a obrazami tomograficznymi. Wyniki badania wykazały, że FAI jest wysoce czułym i swoistym wskaźnikiem aktywności zapalnej naczyń wieńcowych, co potwierdzono poprzez analizę wychwytu ¹⁸F-fluorodeoksyglukozy w pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. positron emission tomography, PET). W kohorcie walidacyjnej obejmującej 273 pacjentów gradient FAI wokół tętnic wieńcowych pozwolił na wykrycie subklinicznej choroby wieńcowej oraz dynamicznych zmian PVAT w odpowiedzi na proces zapalny naczyń. Co istotne, zaobserwowano związek między FAI a obecnością podatnych blaszek miażdżycowych u pacjentów z ACS [26]. Sun i wsp. wykazali, że zwiększone wartości FAI w tętnicach wieńcowych na podstawie obrazowania TK były skorelowane z podatnymi blaszkami miażdżycowymi u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (ang. Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome, NSTEMI-ACS). Analiza jakościowa blaszek miażdżycowych wykazała, że zmiany z wyższymi wartościami FAI częściej zawierały cechy podatnej blaszki w porównaniu do zmian z niższym FAI. Ponadto, ilościowa ocena składu blaszki wykazała, że wyższa objętość rdzenia martwiczego oraz tkanki tłuszczowej włóknistej korelowały z podwyższonymi wartościami FAI, podczas gdy objętość tkanki włóknistej wykazywała odwrotną zależność [27]. Badacze wykazali również, że FAI jest silnie związane z lokalnym stanem zapalnym w naczyniach wieńcowych oraz profilem cytokin prozapalnych. Wrażliwe zmiany miażdżycowe charakteryzują się zaburzeniem równowagi immunologiczno-zapalnej, co manifestuje się zwiększoną liczbą komórek Th17 oraz obniżoną liczbą limfocytów regulatorowych (ang. Regulatory T cells, Treg) [28,29]. Aktywacja komórek Th17 w blaszkach miażdżycowych prowadzi do wzmożonej syntezy cytokin prozapalnych, takich jak interleukina-17 (IL-17), a w mniejszym stopniu interleukina-6 (IL-6) i czynnik martwicy nowotworu alfa (ang. Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF-alfa) [30]. Naukowcy potwierdzili hipotezę, że wartość wskaźnika FAI jest skorelowana z obecnością lokalnych podzbiorów limfocytów T *in vivo* oraz ich wewnątrzkomórkową ekspresją cytokin prozapalnych. Badania wykazały istotną zależność pomiędzy zwiększoną lokalną ekspresją IL-17 a podwyższonymi wartościami FAI *in vivo*. Elnabawi i wsp. udokumentowali, że terapia skierowana przeciwko IL-17 skutkowała redukcją stanu zapalnego naczyń wieńcowych w rocznej obserwacji klinicznej [32]. Ponadto, limfocyty Treg wykazują protekcyjne działanie przeciw miażdżycowe poprzez wydzielanie cytokin przeciwzapalnych, takich jak interleukina 10 (IL-10) [33]. Niższe stężenia

IL-10 korelowały ze zwiększonym obciążeniem blaszkami miażdżycowymi, co potwierdziły wcześniejsze analizy [34]. W niniejszym badaniu zaobserwowano, że zmiany miażdżycowe o podwyższonych wartościach FAI charakteryzowały się istotnie obniżonym poziomem IL-10, co wskazuje na kluczową rolę zaburzonej równowagi pomiędzy subpopulacjami limfocytów Th17/Treg w nasileniu procesu zapalnego w obrębie naczyń wieńcowych. Co więcej, wcześniejsze raporty nie wykazały dodatniej korelacji między poziomami wysokoczułego białka C-reaktywnego (ang. high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) w surowicy a wartościami FAI około wieńcowego, co sugeruje, że FAI jest determinowany głównie przez lokalne bodźce zapalne w obrębie blaszki miażdżycowej, a nie przez systemowe procesy zapalne [35]. W badaniu zastosowano technikę aspiracyjnego pobierania próbek z miejsc krytycznego zwężenia tętnicy wieńcowej, co umożliwiło ocenę stężenia cytokin bezpośrednio w ognisku zmian miażdżycowych. Analiza wykazała, że cytokiny pochodzące z miejsca zmiany miażdżycowej były bardziej wiarygodnymi wskaźnikami lokalnego procesu zapalnego niż ich odpowiedniki mierzone w krwi obwodowej. Według badaczy oznaczanie krążącego CRP, będącego niespecyficznym biomarkerem ogólnoustrojowego stanu zapalnego, nie odzwierciedla precyzyjnie stopnia zapalenia w obrębie naczyń wieńcowych [36]. Sun i wsp. wskazali, że FAI jest czułym biomarkerem obrazowym pozwalającym na ilościową ocenę obciążenia zapalnego naczyń wieńcowych oraz monitorowanie nierównowagi lokalnych mediatorów pro- i przeciwzapalnych [27].

NOWOŚCI W LECZENIU FARMAKOLOGICZNYM

Inhibitory receptora P2Y₁₂ stanowią grupę leków przeciwplatekowych istotnych w prewencji zakrzepicy w stencie, a także w redukcji długoterminowego ryzyko zawału mięśnia sercowego oraz udaru mózgu niezwiązanego ze stentem. Mechanizm ich działania oparty jest na blokowaniu receptora P2Y₁₂ odgrywającego fundamentalną rolę w aktywacji płytek krwi poprzez adenosynodifosforan (ang. Adenosine diphosphate, ADP) [38]. W praktyce klinicznej powszechnie stosowane są doustne antagoniści P2Y₁₂, takie jak kłopidogrel, prasugrel i tykagrelor. Jednakże liczne czynniki kliniczne i farmakologiczne mogą prowadzić do upośledzonego wchłaniania żołądkowo-jelitowego, co skutkuje zmniejszoną ochroną przeciwzakrzepową. Naukowcy podkreślają konieczność opracowania nowych alternatywnych dróg podawania, które umożliwią korzystniejszy profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny, przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka powikłań zakrzepowych [37]. Selatogrel to eksperymentalny, odwracalny i selektywny

inhibitor P2Y₁₂ należący do klasy 2-fenyloprymidyno-4-karboksyamidów podawany podskórnie. Wyniki badań przedklinicznych fazy I i II potwierdziły, że lek ten indukuje szybkie, trwałe i odwracalne hamowanie płytek krwi, jednocześnie wykazując akceptowalny profil bezpieczeństwa i szersze okno terapeutyczne w porównaniu z doustnymi inhibitorami P2Y₁₂ [37,38]. U pacjentów z zawałem serca podanie pojedynczej dawki 8 mg lub 16 mg selatogrelu wykazało dobrą tolerancję oraz silną, szybką i zależną od dawki odpowiedź przeciwpłytkową [39]. Badacze potwierdzili, że u pacjentów z CAD selatogrel zapewnił szybką, silną i stałą inhibicję płytek krwi P2Y₁₂ utrzymującą się przez ≥ 8 h, z odwracalnymi efektami w ciągu 24 h [40]. Zalety podskórnego podawania selatogrelu to szybki początek działania, łatwe podawanie i wydalanie z kałem, które nie wymaga dostosowania dawki w zależności od funkcji nerek. Naukowcy sądzą, iż cechy te mogą przełożyć się na korzyść w warunkach około zabiegowych oraz u pacjentów w stanie nagłym i/lub nieprzytomnych, a także selatogrel może stanowić realną alternatywę dla dożylnego hamowania P2Y₁₂ (np. kangreloru), chociaż niektóre aspekty wymagają dalszego wyjaśnienia, w tym skutki uboczne, sposób przejścia na doustny inhibitor P2Y₁₂ i związek z lekami towarzyszącymi [38].

Rola rywaroksabanu po ostrym zespole wieńcowym

Rywaroksaban jest doustnym bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, kluczowego enzymu kaskady krzepnięcia, odpowiedzialnego za konwersję protrombiny do trombiny. ACS są wynikiem miażdżycy tętnic wieńcowych z nałożoną zakrzepicą, a czynnik Xa pełni centralną funkcję w patogenezie powstawania zakrzepów. W związku z tym hamowanie czynnika Xa za pomocą małej dawki rywaroksabanu może przynieść korzyści w zakresie redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po niedawnym epizodzie ACS. Mega J., Braunwald E. i inni przeprowadzili randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślełą próbą kontrolowaną placebo, w którym uczestniczyło 15526 pacjentów po niedawnym ACS. Badani zostali przedzieleni do grup otrzymujących dawkę 2,5 mg lub 5 mg rywaroksabanu lub placebo dwa razy dziennie przez średnio 13 miesięcy i do 31 miesięcy. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był złożony wskaźnik obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu. Stosowanie rywaroksabanu statystycznie zmniejszyło ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w porównaniu z placebo. 8,9% i 10,7% ze znaczącą poprawą zarówno w przypadku dawki 2,5 mg dwa razy dziennie (9,1% w porównaniu z 10,7%) jak i dawki 5 mg dwa razy

dziennie (8,8% w porównaniu z 10,7%,). Dwukrotnie dziennie podawana dawka 2,5 mg rywaroksabanu zmniejszyła wskaźniki zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (2,7% w porównaniu do 4,1%,) i z innej przyczyny (2,9% w porównaniu do 4,5%,), co stanowi korzyść w zakresie przeżycia, której nie zaobserwowano w przypadku dawki 5 mg dwa razy dziennie.

Zastosowanie rywaroksabanu w stabilnej CAD - badanie COMPASS

Wyniki badań wskazują, że podanie niskiej dawki rywaroksabanu do standardowej terapii przeciwpłytkowej może przynieść istotne korzyści w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po przebytym ACS, przy jednoczesnym zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa w odniesieniu do śmiertelności całkowitej. W porównaniu z placebo stosowanie rywaroksabanu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnych krwawień niezwiązanych z CABG (2,1% w porównaniu do 0,6%) i krwotoków wewnątrzczaszkowych (0,6% w porównaniu do 0,2%, bez istotnego wzrostu krwawień zakończonych zgonem (0,3% w porównaniu do 0,2%,) lub innych zdarzeń niepożądanych. Dawka 2,5 mg podawana dwa razy dziennie powodowała mniej śmiertelnych przypadków krwawienia niż dawka 5 mg podawana dwa razy dziennie (odpowiednio 0,1% i 0,4%,). U pacjentów z niedawno przebytym ACS rywaroksaban zmniejszył ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu. Rywaroksaban zwiększył ryzyko poważnego krwawienia i krwotoku wewnątrzczaszkowego, ale nie ryzyko śmiertelnego krwawienia [41]. Badanie COMPASS (ang. Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies, COMPASS) stanowiło randomizowaną wielośrodkową analizę oceniającą wpływ różnych strategii przeciwwązrowych na wyniki sercowo-naczyniowe z CAD lub chorobą tętnic obwodowych (ang. Peripheral artery disease, PAD). W badaniu wzięło udział losowo 27 395 pacjentów, którzy zostali przydzieleni do jednej z trzech grup terapeutycznych: pierwsza grupa otrzymywała rywaroksaban w postaci 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. Acetylsalicylic Acid, ASA), druga grupa rywaroksaban w monoterapii w postaci 5 mg dwa razy na dobę, a trzecia w monoterapii ASA [42]. W porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie ASA, pacjenci przydzieleni do grupy otrzymującej rywaroksaban w skojarzeniu z ASA wykazali istotny 22% spadek śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i 49% redukcję ryzyka udaru niedokrwinnego. U pacjentów przydzielonych do terapii skojarzonej

odnotowano istotny 70% wzrost poważnych krwawień, przy czym najczęstszym miejscem poważnych krwawień był przewód pokarmowy. Badanie COMPASS objęło populację ze stabilną CAD. Kryteriami wykluczenia były m.in. konieczność stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, terapii przeciwplatekowej bez ASA oraz doustnej antykoagulacji. Wyniki badania COMPASS jednoznacznie określiły rolę rywaroksabanu w leczeniu pacjentów ze stabilną CAD lub chorobą tętnic obwodowych [50].

Rywaroksaban u pacjentów z migotaniem przedsionków i stabilną CAD – badanie AFIRE

Badacze Naito R., Miyauchi K. i współpracownicy przeprowadzili wielośrodkową analizę porównawczą całkowitej liczby zdarzeń zakrzepowych i/lub krwotocznych pomiędzy monoterapią rywaroksabanem a terapią skojarzoną obejmującą rywaroksaban oraz lek przeciwplatekowy u pacjentów z migotaniem przedsionków ang.(Atrial fibrillation, AF) i stabilną CAD. Badanie obejmowało pacjentów poddanych PCI lub CABG co najmniej rok wcześniej, a także chorych z angiograficznie potwierdzoną CAD niewymagającą rewaskularyzacji w okresie od 23 lutego 2015 r. do 31 lipca 2018 r., natomiast analiza danych została przeprowadzona w okresie od 1 września 2020 r. do 26 marca 2021 r. Wyniki badania AFIRE, obejmującego 2215 uczestników, wykazały, że monoterapia rywaroksabanem wiązała się z istotnie niższym ryzykiem całkowitych zdarzeń zakrzepowych i/lub krwotocznych w porównaniu z terapią skojarzoną u pacjentów z AF i stabilną CAD [43]. W kontekście poprawy rokowania pacjentów z CAD, w ostatnich badaniach zwrócono szczególną uwagę na potencjalnie korzystne działanie kolchicyny – leku o właściwościach przeciwzapalnych [44,45,46]. Zgodnie z hipotezą przeciwzapalną oceniano także skuteczność innych leków o takim mechanizmie działania. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NLPZ) wykazywały związek ze zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego [47], natomiast kortykosteroidy okazały się nieskuteczne lub wręcz wiązały się ze zwiększonym ryzykiem pęknięcia ściany serca. [48,49].

Nanotechnologia w leczeniu CAD i restenozy

Według naukowców w CAD kluczowymi wyzwaniami klinicznymi pozostaje restenoza po angioplastyce oraz wykrywanie i leczenie podatnych na uszkodzenie blaszek miażdżycowych. DES stanowią strategię terapeutyczną mającą na

celu redukcję restenozы poprzez hamowanie proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń (ang. smooth muscle cells, SMC), poprawy ponownej endotelializacji i osłabienia hiperplazji neointimy. Mimo ich skuteczności konieczne są dalsze innowacyjne badania w tym obszarze. W terapii przeciw restenozie coraz większe znaczenie zyskują nanosystemy dostarczania leków, w tym nanocząsteczki polimerowe, liposomy oraz micelle, umożliwiające precyzyjne transportowanie substancji czynnych do docelowych obszarów naczyniowych. Dzięki swoim unikalnym właściwościom fizykochemicznym, nanocząsteczki wydłużają czas krążenia leku, zwiększają jego rozpuszczalność oraz pozwalają na kontrolowane uwalnianie, co może przyczyniać się do zwiększenia efektywności terapii przy jednoczesnym zmniejszeniu dawki i ryzyka działań niepożądanych [53,54]. Nanotechnologia wykazuje duży potencjał w leczeniu CAD, szczególnie w zakresie redukcji restenozы stentów i celowanego działania na blaszki miażdżycowe. Inteligentne systemy nanocząsteczek wbudowanych w stenty umożliwiają miejscowe, długotrwałe uwalnianie substancji czynnych, co stanowi obiecującą strategię terapeutyczną [51]. W celu optymalizacji obecnie stosowanych stentów wykorzystuje się nanomateriałowe powłoki oraz nanonośniki o kontrolowanym uwalnianiu leków, co pozwala na minimalizację ryzyka restenozы. Nanotechnologia może zwiększyć skuteczność farmakoterapii, zwiększyć biodostępność zarówno miejscowego, jak i ogólnoustrojowego dostarczanie leków do blaszek miażdżycowych oraz ograniczyć odpowiedź zapalną i angiogenną po interwencjach wewnątrznaczyniowych. Ponadto nanonośniki mogą również pełnić funkcję nośników środków kontrastowych i diagnostycznych, umożliwiając precyzyjne obrazowanie zmian patologicznych w układzie naczyniowym [52]. Szczególne zainteresowanie wśród badaczy budzą zespoły micelarne na bazie polimerów lub kompleksów polimerowo-lipidowych, które działają jako multimodalne blokery receptorowe lub nośniki leków. Ich właściwości, takie jak hydrofobowość, ładunek powierzchniowy i struktura architektoniczna, mogą być precyzyjnie regulowane w celu zoptymalizowania biodostępności oraz selektywności działania [55]. Nanotechnologia została również wykorzystana do opracowania polimerowych powłok nanoteksturalnych, które kontrolują tempo uwalniania leków ze stentów, co może znacząco zwiększyć ich skuteczność i bezpieczeństwo. Badania *in vitro* nad nanocząsteczkami poli(kwasu mlekowego i glikolowego) (ang. poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA), biokompatybilnym i biodegradowalnym polimerem, wykazały możliwość kontrolowanego uwalniania paklitakselu bez zakłócenia jego aktywności farmakologicznej. Nanotechnologia może znacząco poprawić funkcjonalność stentów powlekanych polimerami, umożliwiając ich obciążenie

bioaktywnymi cząsteczkami, takimi jak inhibitory receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu ang.(platelet derived growth factor, PDGF), paklitaksel czy rapamycyna. Tego rodzaju rozwiązania sprzyjają redukcji stanu zapalnego, hamowaniu nadmiernej angiogenezy oraz wspomaganiu procesów regeneracyjnych śródbłonna naczyniowego, co ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu restenozy [56]. Ekspozycja ogólnoustrojowa oraz interakcje lek-lek stanowią istotne wyzwanie w terapii chorób sercowo-naczyniowych, obejmujących stosowanie statyn, leków przeciwzakrzepowych i trombolitycznych. Dodatkowo, niska biodostępność oraz działania pozakomórkowe ograniczają rozwój nowych strategii terapeutycznych. Według naukowców wprowadzenie nanotechnologii do systemów dostarczania leków pozwala na racjonalne projektowanie nanocząsteczek, które mogą skuteczniej transportować substancje czynne do wyznaczonych miejsc docelowych, minimalizując niepożądane interakcje oraz poprawiając indeks terapeutyczny leków. Postęp w obrazowaniu molekularnym doprowadził do opracowania teranostycznych nanocząsteczek, które łączą funkcję nośników leków oraz środków diagnostycznych. Takie systemy umożliwiają jednoczesne monitorowanie efektywności terapii oraz precyzyjne dostarczanie substancji leczniczych do zmienionych chorobowo obszarów, co otwiera nowe perspektywy w personalizowanej medycynie sercowo-naczyniowej [54].

NOWOCZESNE METODY DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE W LECZENIU INWAZYJNYM

Drukowanie trójwymiarowe, to technologia umożliwiająca produkcję fizycznych trójwymiarowych obiektów z cyfrowego modelu geometrycznego. W przypadku CAD modele trójwymiarowe zapewniają szczegółową ocenę wizualną łożyska tętnicy wieńcowej, co może przyczynić się do oceny obszarów zwężonych, w przygotowaniu do procedur interwencyjnych w przeprowadzaniu symulacji badań inwazyjnych i być może, w testowaniu stentowania specyficznego dla łożyska tętnicy wieńcowej pacjenta [57,58,59]. Dalszy rozwój drukowania trójwymiarowego, według badaczy może przyczynić się do opracowania spersonalizowanych rozwiązań w zakresie zaawansowanych urządzeń medycznych, dostosowanych do indywidualnych potrzeb pacjentów [60]. Pomimo znacznych postępów w inwazyjnym leczeniu CAD, zwłaszcza ewolucji strukturalnej stentu wieńcowego, nowoczesne technologie diagnostyczne i terapeutyczne pozwalają również na precyzyjną ocenę morfologii i funkcji naczyń wieńcowych, umożliwiając bardziej spersonalizowane podejście do leczenia zmian miażdżycowych

i ograniczenia ryzyka powikłań sercowo- naczyniowych. W ostatnich latach opracowano zdalne systemy wspomagające procedury sercowo-naczyniowe w celu redukcji ekspozycji personelu na promieniowanie jonizujące, a także potencjalnej poprawy precyzji i efektywności interwencji wieńcowych [61]. Najczęściej stosowanym systemem jest CorPath 200, który składa się z jednostki przyłóżkowej (obejmującej przegubowe ramię, napęd robotyczny oraz moduły sterujące), zdalnego kokpitu wyposażonego w osłony radiologiczne, centralnej konsoli sterującej oraz monitorów hemodynamicznych. Lekarz ma możliwość sterowania robotem za pomocą konsoli, jednak dostęp tętniczy, angiografia diagnostyczna oraz wprowadzenie cewnika prowadzącego muszą być realizowane manualnie. Bezpieczeństwo i skuteczność systemu CorPath Robot-PCI oceniono w badaniach prospektywnych, nierandomizowanych [62,63]. W badaniu PRECISE, obejmującym 164 pacjentów z istotnym zwężeniem tętnicy wieńcowej ($\geq 50\%$) kwalifikujących się do implantacji pojedynczego stentu w trybie planowym lub pilnym, odnotowano techniczny sukces procedury u 98,8% pacjentów. W okresie 30 dni po zabiegach nie stwierdzono zgonów, udarów, zawałów mięśnia sercowego z załamek Q ani konieczności ponownej rewaskularyzacji. Istotnym aspektem była redukcja ekspozycji operatora na promieniowanie o 95,2% w porównaniu z tradycyjnym podejściem przy stole angiograficznym. Niemniej jednak, w analizowanej kohorcie dominowały proste zmiany miażdżycowe. W badaniu CORA-PCI oceniano skuteczność systemu robotycznego w procedurach PCI u pacjentów z bardziej złożonymi zmianami (78,3% zmian typu B2/C w grupie robotycznej vs. 68,3% w grupie PCI manualnej). Przeprowadzono 334 procedury u 315 pacjentów, w tym u 20% z ACS. Skuteczność techniczną R-PCI oceniono na 91,7%, a wyniki kliniczne w obu grupach były porównywalne, bez istotnych różnic w zakresie wyników leczenia stentem oraz czasu fluoroskopii. Naukowcy oczekują się, że dalszy rozwój technologii R-PCI otworzy nowe perspektywy w zakresie całkowicie zdalnego przeprowadzania zabiegów angioplastyki wieńcowej, wykorzystując połączenie robotyki i telemedycyny [64,65,66,67].

WNIOSKI

Przełomowe odkrycia w medycynie umożliwiają opracowanie spersonalizowanych schematów terapeutycznych, które maksymalizują skuteczność leczenia przy jednoczesnej minimalizacji działań niepożądanych. Interwencje inwazyjne uległy znaczącej ewolucji, czego przykładem są postępy w PCI, w tym rozwój DES. Dodatkowo, zaawansowane techniki obrazowania wewnątrznaczyniowego,

takie jak IVUS zwiększają precyzję diagnostyki i skuteczność interwencji, podczas gdy techniki małoinwazyjne redukują ryzyko powikłań proceduralnych. Holistyczne podejście do CAD, uwzględniające zarówno interwencje medyczne, jak i aspekty behawioralne, odgrywa kluczową rolę w poprawie rokowania i jakości życia pacjentów. Identyfikacja potencjalnych celów diagnostycznych i terapeutycznych jest kluczowa do opracowania nowoczesnych strategii leczenia i zaawansowanych metod diagnostycznych w CAD. Zaawansowane strategie terapeutyczne powinny być dostosowane do indywidualnych cech genetycznych, molekularnych i klinicznych pacjentów, co pozwoli na skuteczniejsze i bardziej ukierunkowane leczenie. W przypadku CAD modele trójwymiarowe zapewniają szczegółową ocenę wizualną łożyska tętnicy wieńcowej, co może przyczynić się do oceny obszarów zwężonych, w przygotowaniu do procedur interwencyjnych w przeprowadzaniu symulacji badań inwazyjnych i w testowaniu stentowania specyficznego dla łożyska tętnicy wieńcowej pacjenta. Dalszy rozwój drukowania trójwymiarowego może przyczynić się do opracowania spersonalizowanych rozwiązań w zakresie zaawansowanych urządzeń medycznych, dostosowanych do indywidualnych potrzeb pacjentów. Pomimo znacznych postępów w inwazyjnym leczeniu CAD, zwłaszcza ewolucji strukturalnej stentu wieńcowego, nowoczesne technologie diagnostyczne i terapeutyczne pozwalają na precyzyjną ocenę morfologii i funkcji naczyń wieńcowych, umożliwiając bardziej spersonalizowane podejście do leczenia zmian miażdżycowych i ograniczenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W ostatnich latach opracowano zdalne systemy wspomagające procedury sercowo-naczyniowe w celu redukcji ekspozycji personelu na promieniowanie jonizujące, a także potencjalnej poprawy precyzji i efektywności interwencji wieńcowych. Dalszy rozwój technologii R-PCI otworzy nowe perspektywy w zakresie całkowicie zdalnego przeprowadzania zabiegów angioplastyki wieńcowej, wykorzystując połączenie robotyki i telemedycyny.

REFERENCJE

1. Shahjehan RD, Bhutta BS. Coronary Artery Disease. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls TreasureIsland(FL):StatPearlsPublishing;2024Janwww.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564304/ [Pub Med.] [Google Scholar]
2. Tsao C.W., Aday A.W., Almarzooq Z.I., Alonso A., Beaton A.Z., Bittencourt M.S., Boehme A.K., Buxton A.E., Carson A.P., Commodore-Mensah Y., et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report

- From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e153–e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052. [PubMed] [Google Scholar]
3. NFZ o zdrowiu. Choroba niedokrwienna serca. Raport z 2020. Raport został zaktualizowany w 2022 roku o dane za lata 2020-2021 Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia Departament Analiz i Innowacji ISBN: 978-83-956980-2-6
4. F. L. J. Visseren et al., “2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), „ *Eur Heart J*, vol. 42, no. 34, pp. 3227–3337, Sep. 2021, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAB484.
5. Yock P.G., Linker D.T., Angelsen B.A. Two-dimensional intravascular ultrasound: Technical development and initial clinical experience. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1989;2:296–304. doi: 10.1016/S0894-7317(89)80090-2. [PubMed] [Google Scholar]
6. Peng C., Wu H., Kim S., Dai X., Jiang X. Recent Advances in Transducers for Intravascular Ultrasound (IVUS) Imaging. *Sensors*. 2021;21:3540. doi: 10.3390/s21103540 [PubMed]
7. Koganti, S.; Kotecha, T.; Rakhit, R.D. Choice of intracoronary imaging: When to use intravascular ultrasound or optical coherence tomography. *Interv. Cardiol. Rev.* 2016, 11, 11. [Google Scholar] [CrossRef]
8. Schoenhagen, P.; Nissen, S. Understanding coronary artery disease: Tomographic imaging with intravascular ultrasound. *Heart* 2002, 88, 91–96. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
9. Jakabcin, J. Spacek, R. Bystron, M. Kvasnak, M. Jager, J. Veselka, J. Kala, P. Cervinka, P. Long-term health outcome and mortality evaluation after invasive coronary treatment using drug eluting stents with or without the IVUS guidance. Randomized control trial. HOME DES IVUS. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2010, 75, 578–583. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

10. Hong S.J., Mintz G.S., Ahn C.M., Kim J.S., Kim B.K., Ko Y.G., Kang T.S., Kang W.C., Kim Y.H., Hur S.H., et al. Effect of Intravascular Ultrasound-Guided Drug-Eluting Stent Implantation: 5-Year Follow-Up of the IVUS-XPL Randomized Trial. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2020;13:62–71. doi: 10.1016/j.jcin.2019.09.033. [PubMed] [Google Scholar]
11. Gao X., Ge Z., Kong X.-Q., Kan J., Han L., Lu S., Tian N.-L., Lin S., Lu Q.-H., Wang Z.-Y., et al. 3-Year Outcomes of the ULTIMATE Trial Comparing Intravascular Ultrasound Versus Angiography-Guided Drug-Eluting Stent Implantation. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Interv.* 2021;14:247–257. doi: 10.1016/j.jcin.2020.10.001 [PubMed] [Google Scholar]
12. Erlinge D., Maehara A., Ben-Yehuda O., Bøtker H.E., Maeng M., Kjølner-Hansen L., Engstrøm T., Matsumura M., Crowley A., Dressler O., et al. mIdentification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): A prospective natural history study. *Lancet.* 2021;397:985–995. doi: 10.1016/S0140-6736(21) 00249-X [PubMed] [Google Scholar].
13. Ono M., Kawashima H., Hara H., Gao C., Wang R., Kogame N., Takahashi K., Chichareon P., Modolo R., Tomaniak M., et al. Advances in IVUS/OCT and Future Clinical Perspective of Novel Hybrid Catheter System in Coronary Imaging. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:119. doi: 10.3389/fcvm.2020.00119. Erratum in *Front. Cardiovasc. Med.* 2020, 7, 594899 [PubMed] [Google Scholar]
14. Ali Z.A., Karimi Galougahi K., Maehara A., Shlofmitz R.A., Ben-Yehuda O., Mintz G.S., Stone G.W. Intracoronary Optical Coherence Tomography 2018: Current Status and Future Directions. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2017;10:2473–2487. doi: 10.1016/j.jcin.2017.09.042 [PubMed] [Google Scholar]
15. Bech G.J., De Bruyne B., Pijls N.H., de Muinck E.D., Hoorntje J.C., Escaned J., Stella P.R., Boersma E., Bartunek J., Koolen J.J., et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: A randomized trial. *Circulation.* 2001;103:2928–2934. doi: 10.1161/01.CIR.103.24.2928 [PubMed] [Google Scholar]

16. Pijls N.H., De Bruyne B., Peels K., Van Der Voort P.H., Bonnier H.J., Bartunek J., Koolen J.J., Koolen J.J. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N. Engl. J. Med.* 1996;334:1703–1708. doi: 10.1056/NEJM199606273342604 [PubMed] [Google Scholar]
17. Fearon W.F., Zimmermann F.M., De Bruyne B., Piroth Z., van Straten A.H.M., Szekely L., Davidavičius G., Kalinauskas G., Mansour S., Kharbanda R., et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI as Compared with Coronary Bypass Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2022;386:128–137. doi: 10.1056/NEJMoa2112299 [PubMed] [Google Scholar]
18. Lee J.H., Hartaigh B.Ó., Han D., Rizvi A., Lin F.Y., Min J.K. Fractional Flow Reserve Measurement by Computed Tomography: An Alternative to the Stress Test. *Interv. Cardiol. Rev.* 2016;11:105–109. doi: 10.15420/icr.2016:1:2 [PubMed] [Google Scholar]
19. Nørgaard B.L., Leipsic J., Gaur S., Seneviratne S., Ko B.S., Ito H., Jensen J.M., Mauri L., De Bruyne B., Bezerra H., et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: The NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps) *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63:1145–1155. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.043 [PubMed] [Google Scholar]
20. Götzberg M., Christiansen E.H., Gudmundsdottir I.J., Sandhall L., Danielewicz M., Jakobsen L., Olsson S.E., Öhagen P., Olsson H., Omerovic E., et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:1813–1823. doi: 10.1056/NEJMoa1616540 [PubMed] [Google Scholar]
21. Johnson N.P., Jeremias A., Zimmermann F.M., Adgedj J., Witt N., Hennigan B., Koo B.-K., Maehara A., Matsunura M., Barbato E., et al. Continuum of vasodilator stress from rest to contrast medium to adenosine hyperemia for fractional flow reserve assessment. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2016;9:757–767. doi: 10.1016/j.jcin.2015.12.273 [PubMed] [Google Scholar]
22. Sen S., Asress K.N., Nijjer S., Petraco R., Malik I.S., Foale R.A., Mikhail G.W., Foin N., Broyd C., Hadjiloizou N., et al. Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow reserve

- and is not improved with adenosine administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study) *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61:1409–1420. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.034 [PubMed] [Google Scholar]
23. Takx R.A., Blomberg B.A., El Aidi H., Habets J., de Jong P.A., Nagel E., Hoffmann U., Leiner T. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2015;8:e002666. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002666 [PubMed] [Google Scholar]
24. Antiochos P., Ge Y., Steel K., Chen Y.Y., Bingham S., Abdullah S., Mikolich J.R., Arai A.E., Bandettini W.P., Patel A.R., et al. Evaluation of Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Risk Reclassification of Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *JAMA Cardiol.* 2020;5:1401–1409. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2834 [PubMed] [Google Scholar]
25. Ferreira V.M., Piechnik S.K., Dall’Armellina E., Karamitsos T.D., Francis J.M., Choudhury R.P., Friedrich M.G., Robson M.D., Neubauer S. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: A comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2012;14:42. doi: 10.1186/1532-429X-14-42 [PubMed] [Google Scholar]
26. Antonopoulos A.S., Sanna F., Sabharwal N., Thomas S., Oikonomou E.K., Herdman L., Margaritis M., Shirodaria C., Kampoli A.M., Akoumianakis I., et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci. Transl. Med.* 2017;9:eal2658. doi: 10.1126/scitranslmed.eal2658 [PubMed] [Google Scholar]
27. Sun J.T., Sheng X.C., Feng Q., Yin Y., Li Z., Ding S., Pu J. Pericoronary Fat Attenuation Index Is Associated with Vulnerable Plaque Components and Local Immune-Inflammatory Activation in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11:e022879. doi: 10.1161/JAHA.121.022879 [PubMed] [Google Scholar]
28. Joly AL, Seitz C, Liu S, Kuznetsov NV, Gertow K, Westerberg LS, Paulsson-Berne G, Hansson GK, Andersson J. Alternative splicing of *foxp3* controls regulatory T cell effector functions and is associated with

- human atherosclerotic plaque stability. *Circ Res.* 2018;122:1385–1394. doi.10.1161/CIRCRESAHA.117.312340 [PubMed] [Google Scholar]
29. George J, Schwartzberg S, Medvedovsky D, Jonas M, Charach G, Afek A, Shamiss A. Regulatory T cells and il-10 levels are reduced in patients with vulnerable coronary plaques. *Atherosclerosis.* 2012;222:519–523. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.016 [PubMed] [Google Scholar]
30. Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. *Circ Res.* 2019;124:315–327. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591 [PubMed] [Google Scholar]
31. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, Thomas S, Oikonomou EK, Herdman L, Margaritis M, Shirodaria C, Kampoli A-M, Akoumianakis I, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med.* 2017;9. doi.org/10.1126/scitranslmed.aal2658 [PubMed] [Google Scholar]
32. Elnabawi YA, Oikonomou EK, Dey AK, Mancio J, Rodante JA, Aksentijevich M, Choi H, Keel A, Erb-Alvarez J, Teague HL, et al. Association of biologic therapy with coronary inflammation in patients with psoriasis as assessed by perivascular fat attenuation index. *JAMA Cardiol.* 2019;4:885–891. doi.10.1001/jamacardio.2019.2589 [PubMed] [Google Scholar]
33. Pinderski Oslund LJ, Hedrick CC, Olvera T, Hagenbaugh A, Territo M, Berliner JA, Fyfe AI. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2847–2853. doi. /10.1161/01.ATV.19.12.2847 [PubMed] [Google Scholar]
34. Battes LC, Cheng JM, Oemrawsingh RM, Boersma E, Garcia-Garcia HM, de Boer SPM, Buljubasic N, Miegheem NAV, Regar E, Geuns R-J, et al. Circulating cytokines in relation to the extent and composition of coronary atherosclerosis: results from the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis.* 2014;236:18–24. doi.10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.010 [PubMed] [Google Scholar]
35. Dai X, Deng J, Yu M, Lu Z, Shen C, Zhang J. Perivascular fat attenuation index and high-risk plaque features evaluated by coronary CT angiography: relationship with serum inflammatory marker level. *Int J*

- Cardiovasc Imaging. 2020;36:723–730. doi. 0.1007/s10554-019-01758-8 [PubMed] [Google Scholar]
36. Lluberas N, Trías N, Brugnini A, Mila R, Vignolo G, Trujillo P, Durán A, Grille S, Lluberas R, Lens D. Lymphocyte subpopulations in myocardial infarction: a comparison between peripheral and intracoronary blood. SpringerPlus. 2015;4:744. doi.10.1186/s40064-015-1532-3 [PubMed] [Google Scholar]
37. Milluzzo R.P., Franchina G.A., Capodanno D., Angiolillo D.J. Selatogrel, a novel P2Y12 inhibitor: A review of the pharmacology and clinical development. Expert Opin. Investig. Drugs. 2020;29:537–546. doi: 10.1080/13543784.2020.1764533. [PubMed] [Google Scholar]
38. Beavers C.J., Effoe S.A., Dobesh P.P. Selatogrel: A Novel Subcutaneous P2Y12 Inhibitor. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2022;79:161–167. doi: 10.1097/FJC.0000000000001079 [PubMed] [Google Scholar]
39. Sinnaeve P., Fahrni G., Schelfaut D., Spirito A., Mueller C., Frenoux J.-M., Hmissi A., Bernaud C., Ufer M., Moccetti T., et al. Subcutaneous Selatogrel Inhibits Platelet Aggregation in Patients With Acute Myocardial Infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 2020;75:2588–2597. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.059 [PubMed] [Google Scholar]
40. Storey R.F., Gurbel P.A., Ten Berg J., Beranud C., Dangas G.D., Frenoux J.-M., Gorog D.A., Hmissi A., Kunadian V., James S.K., et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of single-dose subcutaneous administration of selatogrel, a novel P2Y12 receptor antagonist, in patients with chronic coronary syndromes. Eur. Heart J. 2020;41:3132–3140. doi: 10.1093/eurheartj/ehz807 [PubMed] [Google Scholar]
41. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Bassand J.P., Bhatt D.L., Bode C., Burton P., Cohen M., Cook-Bruns N., Fox K.A., et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N. Engl. J. Med. 2012;366:9–19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277. [PubMed] [Google Scholar]
42. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O., Diaz R., Alings M., Lonn E.M., Anand S.S., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N.

- Engl. J. Med. 2017;377:1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118. [PubMed] [Google Scholar]
43. Naito R., Miyauchi K., Yasuda S., Kaikita K., Akao M., Ako J., Matoba T., Nakamura M., Hagiwara N., Kimura K., et al. Rivaroxaban Monotherapy vs Combination Therapy With Antiplatelets on Total Thrombotic and Bleeding Events in Atrial Fibrillation With Stable Coronary Artery Disease: A Post Hoc Secondary Analysis of the AFIRE Trial. *JAMA Cardiol.* 2022;7:787–794. doi: 10.1001/jamacardio.2022.1561. [PubMed] [Google Scholar]
44. Dasgeb B., Kornreich D., McGuinn K., Okon L., Brownell I., Sackett D.L. Colchicine: An ancient drug with novel applications. *Br. J. Dermatol.* 2018;178:350–356. doi: 10.1111/bjd.15896 [PubMed] [Google Scholar]
45. Chen K., Schenone A.L., Borges N., Militello M., Menon V. Teaching an old dog new tricks: Colchicine in cardiovascular medicine. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2017;17:347–360. doi: 10.1007/s40256-017-0226-3 [PubMed] [Google Scholar]
46. Imazio M., Gaita F. Colchicine for cardiovascular medicine. *Future Cardiol.* 2016;12:9–16. doi: 10.2217/fca.15.59. [PubMed] [Google Scholar]
47. Olsen A.M., Fosbøl E.L., Lindhardsen J., Folke F., Charlot M., Selmer C., Bjerring Olesen J., Lamberts M., Ruwald M.H., Køber L., et al. Long-Term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: A nationwide cohort study. *Circulation.* 2012;126:1955–1963. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112607 [PubMed] [Google Scholar]
48. Vogel R.A., Forrester J.S. Cooling off hot hearts: A specific therapy for vulnerable plaque? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61:411–412. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.026 [PubMed] [Google Scholar]
49. Giugliano G.R., Giugliano R.P., Gibson C.M., Kuntz R.E. Meta-Analysis of corticosteroid treatment in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2003;91:1055–1059. doi: 10.1016/S0002-9149(03)00148-6 [PubMed] [Google Scholar]

50. Harrison RW, Newbi K, Rivaroxaban in Acute Coronary Syndromes J. Am. Heart. Assoc. 2019 Feb 28;8(5):doi:10.1161/JAHA.119.012014/ [PubMed] [Google Scholar]
51. Doshi N., Prabhakar Pandian B., Rea-Ramsey A., Pant K., Sundaram S., Mitragotri S. Flow and adhesion of drug carriers in blood vessels depend on their shape: A study using model synthetic microvascular networks. J. Control. Release. 2010;146:196–200. doi: 10.1016/j.jconrel.2010.04.007 [PubMed] [Google Scholar]
52. Karimi M., Zare H., Bakhshian Nik A., Yazdani N., Hamrang M., Mohamed E., Sahandi Zangabad P., Moosavi Basri S.M., Bakhtiari L., Hamblin M.R. Nanotechnology in diagnosis and treatment of coronary artery disease. Nanomedicine. 2016;11:513–530. doi: 10.2217/nnm.16.3. [PubMed] [Google Scholar]
53. Srinivasan R., Marchant R.E., Gupta A.S. In vitro and in vivo platelet targeting by cyclic RGD-modified liposomes. J. Biomed. Mater. Res. Part A. 2010;93:1004–1015. doi: 10.1002/jbm.a.32549 [PubMed] [Google Scholar]
54. Flores A.M., Ye J., Jarr K.U., Hosseini-Nassab N., Smith B.R., Leeper N.J. Nanoparticle Therapy for Vascular Diseases. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2019;39:635–646. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311569. [PubMed] [Google Scholar]
55. Lewis D.R., Kamisoglu K., York A.W., Moghe P.V. Polymer-based therapeutics: Nanoassemblies and nanoparticles future for management of atherosclerosis. Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol. 2011;3:400–420. doi: 10.1002/wnan.145 [PubMed] [Google Scholar]
56. Joo J.N.H., Nam S.H., Nam S.H., Baek I., Park J.-S. Thermal process for enhancing mechanical strength of PLGA nanoparticle layers on coronary stents. Bull. Korean Chem. Soc. 2009;30:1985–1988. [Google Scholar]
57. Javan R., Herrin D., Tangestanipoor A. Understanding spatially complex segmental and branch anatomy using 3D printing: Liver, lung, prostate, coronary arteries, and circle of Willis. Acad. Radiol. 2016;23:1183–1189. doi: 10.1016/j.acra.2016.04.010. [PubMed] [Google Scholar]

58. Xiong G., Kolli K., Soohoo H.A., Min J.K. In-vitro assessment of coronary hemodynamics in 3D printed patient-specific geometry. *Circulation*. 2015;132:19898.doi: 10.1161/circ.132.suppl_3.19898 [Google Scholar]
59. Schmauss D., Haeberle S., Hagl C., Sodian R. Three-dimensional printing in cardiac surgery and interventional cardiology: A single-centre experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015;47:1044–1052. doi: 10.1093/ejcts/ezu310. [PubMed] [Google Scholar]
60. Kolli K.K., Min J.K., Ha S., Soohoo H., Xiong G. Effect of varying hemodynamic and vascular conditions on fractional flow reserve: An in vitro study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5:e003634. doi: 10.1161/JAHA.116.003634. [PubMed] [Google Scholar]
61. Maor E., Eleid M.F., Gulati R., Lerman A., Sandhu G.S. Current and future use of robotic devices to perform percutaneous coronary interventions: A review. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6:e006239. doi: 10.1161/JAHA.117.006239 [PubMed] [Google Scholar]
62. Weisz G., Metzger D.C., Caputo R.P., Delgado J.A., Marshall J.J., Vetrovec G.W., Reisman M., Waksman R., Granada J.F., Novack V., et al. Safety and feasibility of robotic percutaneous coronary intervention PRECISE (percutaneous robotically-enhanced coronary intervention) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61:1596–1600. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.045. [PubMed] [Google Scholar]
63. Mahmud E., Naghi J., Ang L., Harrison J., Behnamfar O., Pourdjabbar A., Reeves R., Patel M. Demonstration of the safety and feasibility of robotically assisted percutaneous coronary intervention in complex coronary lesions: Results of the CORA-PCI study (Complex Robotically Assisted Percutaneous Coronary Intervention) *JACC Cardiovasc. Interv.* 2017;10:1320–1327. doi: 10.1016/j.jcin.2017.03.050 [PubMed] [Google Scholar]
64. Madder R.D., VanOosterhout S.M., Jacoby M.E., Collins J.S., Borgman A.S., Mulder A.N., Elmore M.A., Campbell J.L., McNamara R.F., Wohns D.H. Percutaneous coronary intervention using a combination of robotics and telecommunications by an operator in a separate physical location from the patient: An early exploration into the feasibility of telestenting (the REMOTE-PCI study) *EuroIntervention*. 2017;12:1569–1576. doi:10.4244/EIJ-D-16-00363 [PubMed] [Google Scholar]

65. Madder R.D., VanOosterhout S., Mulder A., Bush J., Martin S., Rash A., Tan J.M., Parker J., Li Y., Kottenstette N., et al. Feasibility of robotic telestenting over long geographic distances a pre-clinical ex vivo and in vivo study. *EuroIntervention*. 2019;15:e510–e512. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00106. [PubMed] [Google Scholar]
66. Mori S., Yasuda S., Kataoka Y., Morii I., Kawamura A., Miyazaki S. Significant association of coronary artery calcification in stent delivery route with restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circ. J.* 2009;73:1856–1863. doi: 10.1253/circj.CJ-09-0080 [PubMed] [Google Scholar]
67. Wiemer M., Butz T., Schmidt W., Schmitz K.P., Horstkotte D., Langer C. Scanning electron microscopic analysis of different drug eluting stents after failed implantation: From nearly undamaged to major damaged polymers. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2010;75:905–911. doi: 10.1002/ccd.22347 [PubMed] [Google Scholar]
68. Joo J.N.H., Nam S.H., Nam S.H., Baek I., Park J.-S. Thermal process for enhancing mechanical strength of PLGA nanoparticle layers on coronary stents. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2009;30:1985–1988 [Google Scholar]

ZASTOSOWANIE DRUKU 3D W ZABIEGACH SERCOWO-NACZYNIOWYCH – PRZEGLĄD LITERATURY

**Kamil Józwik, Bartłomiej Jurek, Paweł Łajczak,
Julita Janiec, Krzysztof Żerdziński, Michał Gałuszewski**

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

Abstrakt: Druk 3D staje się coraz bardziej powszechnym narzędziem w medycynie, szczególnie w dziedzinie kardiologii i kardiochirurgii. Dzięki możliwości tworzenia indywidualnych, anatomicznych modeli pacjenta, technologia ta wspiera planowanie i przeprowadzanie skomplikowanych procedur sercowo-naczyniowych. Celem niniejszej pracy było przedstawienie zastosowań 3DP w zabiegach sercowo-naczyniowych, analiza jego wpływu na bezpieczeństwo, skuteczność i jakość leczenia oraz identyfikacja głównych barier w szerszym wdrożeniu tej technologii klinicznej. Na podstawie przeglądu literatury z baz PubMed i Embase dokonano analizy publikacji dotyczących zastosowania modeli 3D w procedurach sercowo-naczyniowych. Uwzględniono aspekty techniczne, edukacyjne i kliniczne, a także dane dotyczące kosztów i czasu przygotowania modeli. Modele 3D znalazły zastosowanie w leczeniu wrodzonych wad serca, chorób zastawek oraz przy przeszkońnym zamknięciu uszka lewego przedsionka. Wykazano, że pozwalają one na dokładniejsze planowanie zabiegów, lepsze dopasowanie implantów oraz redukcję powikłań i czasu procedur. Równie istotne okazały się w edukacji studentów i rezydentów oraz w komunikacji z pacjentem. Jednak wdrożenie 3DP wiąże się z barierami organizacyjnymi i ekonomicznymi – modele wymagają czasu, kosztów i wyspecjalizowanego zespołu. Brakuje też standaryzacji technologicznej i klinicznej. 3DP stanowi cenne narzędzie wspierające nowoczesną medycynę sercowo-naczyniową. Jego pełne wykorzystanie wymaga jednak dalszych badań nad efektywnością kliniczną i kosztową oraz opracowania ujednoliconych wytycznych, które umożliwią bezpieczne i szerokie zastosowanie tej technologii w praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: druk 3D, indywidualny model anatomiczny pacjenta, zabiegi sercowo-naczyniowe, planowanie przedoperacyjne, kardiochirurgia

Abstract: Three-dimensional (3D) printing is increasingly being used in medicine, particularly in cardiology and cardiac surgery. By enabling the creation of patient-specific anatomical models, this technology supports the planning and execution of complex cardiovascular procedures. The

aim of this study was to present the current applications of 3DP in cardiovascular interventions, analyze its impact on procedural safety, effectiveness, and quality of care, and identify the key limitations hindering its broader clinical implementation. A literature review was conducted using the PubMed and Embase databases, focusing on publications related to the use of 3D models in cardiology and cardiac surgery. The analysis included clinical, technical, and educational aspects, as well as data on the time and cost required to create printed models. 3D printed models have been applied in the treatment of congenital heart defects, valvular diseases, and in preprocedural planning for left atrial appendage occlusion. Studies showed that they enhance procedural planning, allow more accurate implant selection, and may reduce complications and procedure times. The models also proved valuable in medical education and in improving communication with patients. However, their routine implementation is limited by organizational and economic barriers—model preparation is time-consuming, costly, and requires a multidisciplinary team. There is also a lack of standardization regarding imaging protocols, printing materials, and validation procedures. 3DP is a promising and valuable tool in cardiovascular medicine. Its clinical potential is evident across diagnostic, therapeutic, and educational domains. Nevertheless, wider adoption requires further randomized and long-term studies to evaluate clinical and economic effectiveness. Moreover, the development of unified technical and clinical guidelines is essential for the safe, efficient, and cost-effective integration of 3DP into everyday cardiovascular practice.

Keywords: 3D printing, patient-specific phantom, cardiovascular procedure, preoperative planning, cardiac surgery

WSTĘP

Technologie przyrostowe (ang. *additive manufacturing*, AM) to określenie obejmujące różne techniki, polegające na tworzeniu przestrzennych modeli na podstawie cyfrowego projektu, potocznie proces ten jest często określany jako druk trójwymiarowy (ang. *three-dimensional printing*, 3DP). Wyróżnia się tu podział na następujące kategorie: spajanie proszku ciekłym spoiwem (ang. *binder jetting*, BJT), proszek jest tutaj łączony za pomocą płynnego środka wiążącego; ukierunkowane stapianie dostarczonego materiału (ang. *directed energy deposition*, DED), czyli łączenie podawanego materiału przy użyciu energii termicznej; wytłaczanie materiału (ang. *material extrusion*, MEX), podawanie warstwy po warstwie materiału przez dysze; nadruk płynnego materiału (ang. *material jetting*, MJT); selektywne spajanie proszkowego łóża (ang. *powder bed fusion*, PBF), gdzie sproszkowany materiał jest precyzyjnie łączony za pomocą energii termicznej; laminacja arkuszy (ang. *sheet lamination*, SHL), czyli łączenie ze sobą kolejno arkuszy materiału; fotopolimeryzacja w kadzi (ang. *vat photopolymerization*, VPP), gdzie model powstaje poprzez utwardzenie wiązką światła fotopolimera w kadzi.[1, 2]

W ostatnim czasie 3DP stał się bardziej popularny i przeżywa gwałtowny rozwój, co wynika ze spadku cen drukarek oraz poprawy ich precyzji i szybkości druku.[3] Technologia ta znajduje szerokie zastosowanie w przemyśle, w tym

w motoryzacji, lotnictwie, architekturze oraz w produkcji narzędzi i prototypów. Umożliwia szybkie tworzenie złożonych geometrii, redukcję odpadów materiałowych oraz skrócenie czasu projektowania i wytwarzania komponentów.[4, 5] Równocześnie 3DP coraz częściej wykorzystywany jest w medycynie, do tworzenia modeli anatomicznych, indywidualnie dopasowanych implantów, protez, a nawet tkanek biologicznych przy zastosowaniu technik biodruku.[6, 7] Rozwój materiałów i technologii wykorzystywanych do druku sprawia, że technika ta staje się coraz bardziej uniwersalnym narzędziem, pozwalającym na personalizację produktów oraz poprawę efektywności produkcji w wielu sektorach gospodarki.[8]

Wśród licznych zastosowań technologii 3DP szczególnie dynamicznie rozwija się ich wykorzystanie w medycynie. Niezwykle przydatne może okazać się to w obszarze zabiegów sercowo-naczyniowych, które ze względu na swoją specyfikę stanowią duże wyzwanie dla zabiegowców. Modele trójwymiarowe (ang. *three-dimensional*, 3D) są tu wykorzystywane głównie w zakresie planowania przedoperacyjnego, symulacji zabiegów, orientacji przestrzennej śródzabiegowo, a okazują się również przydatne do poprawy komunikacji oraz nauki medycyny. Dzięki możliwości tworzenia precyzyjnych, wydrukowanych 3D indywidualnie dopasowanych modeli anatomicznych (ang. *three-dimensional printed patient-specific phantoms*, 3DPSP) serca oraz naczyń krwionośnych na podstawie danych obrazowych, lekarze zyskują szansę na lepsze przygotowanie do procedur takich jak wszczepienie zastawki, stentowanie czy korekcja wad wrodzonych serca.[9–11]

3DP znajduje również zastosowanie w edukacji studentów, umożliwiając wizualizację skomplikowanych struktur anatomicznych. Modele 3D mogą służyć jako narzędzia pomocnicze w nauce, pozwalając na lepsze zrozumienie budowy ciała ludzkiego.[12] Ponadto, wykorzystywanie modeli 3D w komunikacji z pacjentem ułatwia odpowiednie przekazanie pacjentowi wiedzy o jego chorobie, co może poprawić zrozumienie i współpracę pacjentów podczas leczenia.[13]

Celem niniejszego przeglądu literatury – *narrative review* jest przedstawienie i analiza zastosowań technologii 3DP w zabiegach sercowo-naczyniowych. W pracy zostaną omówione aktualne możliwości wykorzystania modeli trójwymiarowych w planowaniu oraz przeprowadzaniu procedur kardiologicznych i kardiochirurgicznych, ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na jakość leczenia, bezpieczeństwo pacjentów oraz efektywność procedur medycznych. Dodatkowo, praca ma na celu ukazanie potencjalnych kierunków dalszego rozwoju

tej technologii w kontekście medycyny sercowo-naczyniowej oraz identyfikację ograniczeń, które mogą wpływać na jej szersze wdrożenie w praktyce klinicznej.

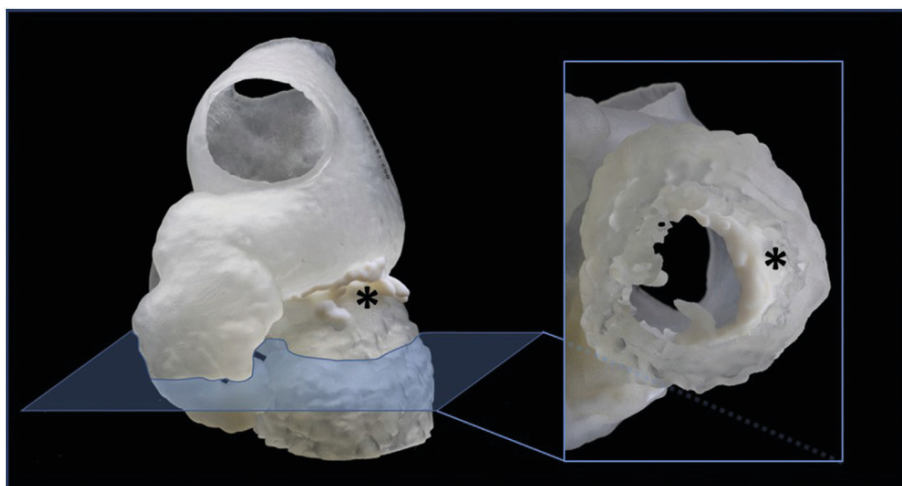
PROCES TWORZENIA MODELI 3DPSP

Proces tworzenia wydruku zaczyna się od zebrania odpowiednich danych pacjenta w wysokiej jakości, na podstawie dostępnych technik obrazowych. Najczęściej jest to tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*, CT) lub przezprzełykowa echokardiografia (ang. *transesophageal echocardiography*, TEE), natomiast wśród modeli tworzonych na potrzeby leczenia wrodzonych wad serca najczęściej wykorzystywany jest rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI). Część badań opisuje również połączenia danych z dwóch lub trzech technik. [10, 11, 14] Uzyskane dane obrazowe zapisywane są zgodnie z normą obrazowania cyfrowego i wymiany obrazów w medycynie (ang. *Digital Imaging and Communications in Medicine*, DICOM), a następnie poddawane są segmentacji - kluczowemu etapowi polegającemu na oddzieleniu interesujących struktur anatomicznych od otaczających tkanek, przy pomocy specjalistycznych programów, takich jak 3D Slicer, Mimics, Simpleware. Proces ten obejmuje różne etapy, takie jak progowanie, polegająca na wyodrębnieniu obszarów o określonej wartości intensywności w danych obrazowych, dzięki czemu вокसेle których wartość mieści się w zadanym zakresie, są uznawane za część struktury docelowej, a pozostałe są odrzucane. Wykrywanie granic, polegające na identyfikowaniu krawędzi struktur w danych obrazowych na podstawie zmian intensywności вокселów. Identyfikacja regionów, która wyodrębnia całe obszary o podobnych właściwościach. Następnie segmentacja obejmuje również procesy wygładzania otrzymanych struktur.[15]

Po zakończeniu segmentacji, dane są konwertowane do formatu który umożliwi ich przetwarzanie przez drukarki 3D, najczęściej STL (ang. *standard tessellation language*), bądź OBJ (ang. *Wavefront object format*) po tym procesie modele często wymagają dalszej edycji i eliminacji artefaktów, uzupełniania braków oraz ewentualnego projektowania modeli zgodnie z celem klinicznym.[15]

Następnie dochodzi do właściwego etapu 3DP. W zależności od potrzeb stosuje się różne technologie druku: PolyJet – technika MJT, umożliwia bardzo precyzyjny 3DP z użyciem elastycznych, fotopolimerowych materiałów, które mogą odwzorowywać różne kolory i właściwości mechaniczne. Dzięki wysokiej rozdzielczości modele mają dużą dokładność geometryczną i realistyczne właściwości fizyczne, co czyni je przydatnymi np. do symulacji działania zastawek serca,

jednak cechuje się wysokimi kosztami i długim czasem wydruku; VPP - zapewnia bardzo wysoką rozdzielczość, lecz ograniczeniem jest możliwość użycia tylko jednego, dość sztywnego materiału, co zmniejsza jej przydatność do odwzorowywania miękkich tkanek; PBF - pozwala na tworzenie struktur z sztywnych termoplastów poprzez ich topienie w łożku proszkowym przy użyciu lasera lub światła podczerwonego. Choć zapewnia dobrą rozdzielczość dla większości zastosowań, ogranicza ją brak możliwości druku z elastycznych materiałów, konieczność powiększania modeli z powodu skurczu materiału oraz wymagany postprocessing. W przypadku gdy wymagane są właściwości tkanek miękkich (np. elastyczność), można zastosować pośredni druk, tworząc najpierw formę negatywową, za pomocą 3DP, a następnie odlewając model z silikonu. Ostatnim etapem jest walidacja modelu, polegająca na porównaniu wydrukowanych struktur z danymi obrazowymi. [14, 15]



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono elastyczny, wielomateriałowy, trójwymiarowy, 3DPSP lewego przedsionka i opuszki aorty, uwzględniający zwapnienie pierścienia zastawki mitralnej (oznaczone gwiazdką), wykonany metodą druku PolyJet, z wykorzystaniem CT[14]

WYNIKI

Poniżej przedstawiono analizę dostępnych danych dotyczących zastosowania technologii 3DP w różnych obszarach medycyny sercowo-naczyniowej. Omówione zostaną wyniki badań dotyczących jej wykorzystania w leczeniu wrodzonych wad serca, patologii zastawek serca oraz w planowaniu i realizacji zabiegów zamknięcia uszka lewego przedsionka. Uwzględniono zarówno aspekty

kliniczne, jak i edukacyjne oraz techniczne związane z tworzeniem i zastosowaniem modeli anatomicznych.

Zastosowanie 3DP w leczeniu wrodzonych chorób serca

3DP znajduje coraz szersze zastosowanie w planowaniu leczenia oraz edukacji medycznej dotyczącej wrodzonych wad serca, szczególnie u pacjentów pediatrycznych. Wady te cechuje znaczne zróżnicowanie anatomiczne, co czyni precyzyjne zaplanowanie interwencji chirurgicznej wyjątkowo trudnym. W takich przypadkach modele 3D, wykonane na podstawie indywidualnych danych obrazowych, dostarczają unikalnych korzyści zarówno dla zespołu zabiegowego, jak i dla pacjentów.

W systematycznym przeglądzie przeprowadzonym w 2021r. przez Francois et al. obejmującym 139 publikacji i 508 pacjentów pediatrycznych, zastosowania 3DP sklasyfikowano według następującego podziału: nauczanie, planowanie, procedury, materiały. Zdecydowana większość przypadków 42,9% dotyczyła zastosowań śródoperacyjnych (np. prowadnice chirurgiczne, implanty, modele konturowe), podczas gdy 33,9% dotyczyło planowania interwencji, a 9,3% nauczania klinicznego i edukacji rodzin pacjentów.[16]

Znaczący wpływ 3DP na planowanie operacji potwierdzono także w metaanalizie Yahiro et al. z 2024 roku, obejmującej 21 badań i 444 pacjentów. Modele 3D doprowadziły do zmiany decyzji chirurgicznej w 51,8% analizowanych przypadków (95% CI: 26,6 - 77,0%; $p < 0,001$). Choć redukcja czasu operacji nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, zaobserwowano tendencję do jego skrócenia średnio o 22,25 minuty (95% CI: -49,951 - 5,797; $p = 0,8170$). Jednocześnie zanotowano redukcję czasu wentylacji mechanicznej i pobytu na oddziale intensywnej terapii, co sugeruje potencjalne kliniczne korzyści, jednak ponownie nie osiągnięto istotności statystycznej.[17]

W badaniach Lau i Sun z 2018r. i 2019r. wykazano wysoką dokładność wymiarową modeli drukowanych 3D w CHD. Średnie odchylenie wymiarowe między modelami a obrazami źródłowymi (MRI/CT) wynosiło $<0,5$ mm, co pozwala na bezpieczne wykorzystanie ich w planowaniu zabiegów wymagających dużej precyzji przestrzennej.[10, 18]

3DP ma również istotne znaczenie edukacyjne. Jak wykazał przegląd Asif et al. modele te poprawiają wyniki nauczania studentów medycyny i rezydentów, ułatwiając zrozumienie złożonej anatomii serca i lokalizacji wad. Korzyści te mają szczególne znaczenie w nauce planowania zabiegów i komunikacji klinicznej,

zwłaszcza w kontekście rzadkich i nietypowych prezentacji wad wrodzonych.[19]

Warto również zwrócić uwagę na wyniki przeprowadzonego w 2019 roku przez Batteux et al. które wskazują, że modele 3D są szczególnie przydatne w przypadku skomplikowanych wad wewnątrzsercowych, gdzie pozwalają precyzyjnie zaplanować kierunek tunelizacji i unikać błędów anatomicznych.[20]

Zastosowanie druku 3D w zabiegach zamknięcia uszka lewego przedsionka

Zamknięcie uszka lewego przedsionka to przezskórny zabieg, mająca na celu ograniczenie ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków i przeciwwskazaniami do przewlekłego leczenia przeciwpływowego. Jednym z głównych wyzwań tej procedury jest dobór właściwego rozmiaru i typu okludera, co jest kluczowe dla zapewnienia szczelności implantu oraz uniknięcia powikłań, takich jak przeciek okołourządzeniowy, czy też przesunięcie okludera.

Analizowane badania wskazują, że zastosowanie drukowanych w technologii 3D modeli anatomicznych uszka lewego przedsionka, wykonanych na podstawie danych z CT lub TEE, pozwala na bardziej precyzyjne planowanie zabiegu oraz dobór odpowiedniego urządzenia okluzyjnego.[21]

W metaanalizie DeCampos et al. przeprowadzonej w 2022 roku, która brała pod uwagę 8 badań i łączną liczbę uczestników liczącą 283 osoby, wykazała że użycie modeli 3D istotnie zmniejsza częstość rozbieżności w doborze rozmiaru urządzenia w stosunku do podejścia opartego wyłącznie na obrazowaniu (RR = 0,13; 95% CI: 0,06 - 0,29; $p < 0,001$) oraz redukuje częstość przecieków okołourządzeniowych (RR = 0,24; 95% CI: 0,09 - 0,64; $p = 0,004$).[22]

Zbliżone wyniki uzyskano w metaanalizie Santos et al., obejmującej trzy kohortowe badania z udziałem 204 pacjentów. W grupie z planowaniem zabiegu z wykorzystaniem 3DPSP odnotowano istotnie rzadsze występowanie przecieków (log OR = -2,47; 95% CI: -3,70 - -1,24; $p < 0,001$) oraz niedopasowania urządzenia (log OR = -1,61; 95% CI: -2,50 - -0,73; $p < 0,001$). Dodatkowo, czas trwania zabiegu był istotnie krótszy (średnia różnica -24,86 minut; 95% CI: -31,75 - -27,11; $p < 0,001$).[21]

Kolejne badanie, przeprowadzone przez Croix et al., w którym wzięto pod uwagę 166 uczestników, porównujące planowanie oparte o modele 3D z klasycznym podejściem TEE, potwierdziło zmniejszenie ryzyka przecieków (RR = 0,23; 95% CI 0,07-0,73; $p = 0,01$) oraz redukcję czasu fluoroskopii (MD -6,98 minut; 95% CI: -12,68 - -1,28; $p = 0,02$).[23]

W badaniach obserwacyjnych i metaanalizach wskazuje się także na zmniejszenie liczby używanych urządzeń na procedurę, ograniczenie liczby prób implantacji, a w niektórych przypadkach również redukcję powikłań takich jak tamponada osierdzia czy przemieszczenie urządzenia.[24] Dodatkowo, modele 3D okazały się szczególnie przydatne w przypadkach trudnej anatomii uszka (np. obecność licznych płatów), gdzie tradycyjne obrazowanie może nie uwidaczniać istotnych szczegółów.[22]

Zastosowanie 3DP w leczeniu chorób zastawek serca

Technologia 3DP znalazła również zastosowanie w leczeniu chorób zastawek serca, w szczególności w planowaniu i symulacji zabiegów takich jak przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej, chirurgiczna wymiana zastawek czy naprawy w przypadku wad wrodzonych. Modele anatomiczne drukowane na podstawie danych obrazowych pacjenta pozwalają na realistyczne odwzorowanie anatomii i stanowią istotne wsparcie dla zespołów zabiegowych w podejmowaniu decyzji klinicznych.

Najczęściej opisywanym zastosowaniem modeli 3D w leczeniu chorób zastawek serca jest planowanie przedoperacyjne. Modele wydrukowane w technologii VPP, PolyJet lub MEX umożliwiają odwzorowanie złożonej anatomii zastawek aortalnych, mitralnych, trójdzielnych i płucnych z wysoką dokładnością geometryczną.[25] Dzięki tym modelom chirurdzy i kardiolodzy interwencyjni mogą ocenić optymalny rozmiar i typ zastawki, zaplanować głębokość jej implantacji, przewidzieć ryzyko powikłań, takich jak niedomykalność okołozastawkowa, uszkodzenie układu bódźcprzewodzącego, niedrożność tętnic wieńcowych czy pęknięcie pierścienia aortalnego.[26]

Symulacje przeprowadzane na modelach fizycznych w warunkach hemodynamicznych (np. z użyciem układów przepływowych) pozwalały z dużą dokładnością przewidzieć występowanie i lokalizację przecieków okołozastawkowych, w niektórych badaniach osiągnęto czułość i swoistość rzędu 80–90%.[26]

Przedkliniczne testy różnych rozmiarów i typów zastawek na modelach pacjenta umożliwiały optymalizację doboru protezy, ograniczając potrzebę zastosowania poproceduralnej dilatacji balonowej, która zwiększa ryzyko powikłań.

Modele 3D są również cenione jako narzędzia edukacyjne. Umożliwiają realistyczne odwzorowanie anatomii serca i patologii zastawek, wspierając szkolenie lekarzy w zakresie technik przezcewnikowych oraz chirurgicznych. Ułatwiają również komunikację z pacjentem oraz zespołem medycznym.[27]

W przeglądzie systematycznym Boll et al. uwzględniono 34 pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 94 lat. Modele stosowano w zabiegach na zastawkach aortalnych (n=5), mitralnych (n=3), trójdzielnych (n=1), płucnych (n=1), a także w przypadkach napraw łączonych (np. mitralno-trójdzielnej lub aortalno-mitralnej). Model 3DPSP umożliwia chirurgowi zaplanowanie procedury operacyjnej oraz dobór odpowiedniego materiału, rozmiaru, kształtu i grubości elementów do zastosowania. Takie przygotowanie prowadzi do skrócenia czasu operacji, zmniejszenia ekspozycji chirurgicznej, a co za tym idzie, obniżenia ryzyka infekcji.[25]

DYSKUSJA

W ostatnich latach technologia 3DP ugruntowała swoją pozycję jako narzędzie wspomagające diagnostykę, planowanie i edukację w medycynie sercowo-naczyniowej. Wyniki analizowanych badań wskazują, że zastosowanie modeli anatomicznych opartych na rzeczywistych danych pacjenta pozwala nie tylko lepiej zobrazować złożone struktury, ale też znacząco poprawić precyzję zabiegów oraz komfort zespołu operacyjnego i pacjentów. Jednocześnie technologia ta nie jest wolna od ograniczeń, które należy brać pod uwagę przy ocenie jej przydatności w rutynowej praktyce klinicznej.

Istotnym i dobrze udokumentowanym obszarem zastosowania modeli 3D jest również edukacja medyczna. Modele anatomiczne drukowane na podstawie danych pacjentów ułatwiają zrozumienie złożonej anatomii serca, co ma szczególne znaczenie w nauczaniu studentów, rezydentów i zespołów zabiegowych. W przeglądzie systematycznym Ye et al. wykazano, że studenci korzystający z modeli 3D uzyskiwali lepsze wyniki w testach wiedzy anatomicznej, szybciej odpowiadali na pytania, a także wykazywali wyższy poziom satysfakcji z nauki w porównaniu do grup uczących się tradycyjnie – z wykorzystaniem 2D lub preparatów kadawerowych. Dodatkowo, fizyczne modele służą jako pomoc dydaktyczna w komunikacji z rodzinami pacjentów – zwłaszcza dzieci – pomagając lepiej wyjaśnić istotę choroby i proponowanego leczenia, co może poprawiać współpracę i zaufanie w relacji lekarz–pacjent.[16, 19, 28, 29]

Pomimo obiecujących wyników klinicznych, proces tworzenia modeli 3D wciąż wiąże się z dużym nakładem czasu i kosztów. Przygotowanie modelu serca może zająć od kilku do nawet kilkudziesięciu godzin, w zależności od technologii i złożoności anatomii.[30] Czas druku samego modelu, np. uszka lewego przedsionka, waha się od 4 do 12 godzin, a druk całego modelu anatomicznego może

trwać 1–3 dni, a koszty wykonania pojedynczego modelu (materiały, oprogramowanie, roboczogodziny) może wynosić od kilkudziesięciu do kilkuset dolarów. [31]three-dimensional (3D Stanowi to istotne ogranicza ich powszechnego zastosowanie w mniej zasobnych placówkach.

Stworzenie modelu wymaga współpracy wielospecjalistycznego zespołu, obejmującego lekarzy, techników obrazowania oraz inżynierów biomedycznych. Segmentacja danych obrazowych (CT, MRI, TEE) nadal najczęściej wykonywana jest ręcznie, co wymaga doświadczenia i czasu. Brakuje również standaryzowanych procedur pracy, co utrudnia wdrażanie tego typu rozwiązań na szeroką skalę i zwiększa ryzyko błędów lub niepowtarzalnych rezultatów między różnymi ośrodkami.

Dokładność odwzorowania struktur anatomicznych ma kluczowe znaczenie, zwłaszcza w planowaniu interwencji strukturalnych. Jak wykazano w metaanalizie Lau i Sun, odchylenie wymiarowe modeli 3D od danych obrazowych nie przekraczało zwykle 0,5 mm, co czyni je odpowiednimi do zastosowań klinicznych o wysokiej precyzji. Jednocześnie, dokładność ta może być zaburzona przez błędy segmentacji, zniekształcenia materiałowe oraz artefakty obrazowania, co podkreśla konieczność walidacji jakości każdego modelu przed jego zastosowaniem.[18]

Pomimo rosnącej liczby publikacji, brak jest jednolitych wytycznych dotyczących doboru drukarek, materiałów, oprogramowania oraz walidacji modeli. Zmienne protokoły obrazowania, różnice w segmentacji oraz rozrzut technologii, utrudniają porównywalność wyników badań i wdrożenie procedur na poziomie systemowym. Potrzeba międzynarodowych rekomendacji i certyfikacji jest jednym z głównych postulatów zgłaszanych przez autorów przeglądów systematycznych.

Rozwój sztucznej inteligencji i automatyzacji segmentacji danych obrazowych może stanowić przełom w skróceniu czasu przygotowania modeli i redukcji kosztów. Pierwsze prace pokazują skuteczność algorytmów deep learning w automatycznej klasyfikacji i segmentacji struktur sercowo-naczyniowych.[30] Równocześnie technologie wirtualnej i rozszerzonej rzeczywistości stają się coraz częściej rozważanymi alternatywami lub uzupełnieniem dla fizycznych modeli, umożliwiając interaktywną eksplorację struktur bez konieczności druku. Bardzo ciekawe wydają się być również połączenie technologii rozszerzonej rzeczywistości z 3DPSP.

Pomimo dynamicznego rozwoju technologii 3DP w medycynie sercowo-naczyniowej oraz rosnącej liczby publikacji w tym zakresie, wiele kluczowych

kwestii pozostaje nadal niewystarczająco zbadanych. Większość dostępnych badań ma charakter obserwacyjny lub opiera się na niewielkich grupach pacjentów, co ogranicza możliwość wyciągania jednoznacznych wniosków. Istnieje pilna potrzeba przeprowadzenia randomizowanych badań kontrolowanych na większą skalę, które pozwolą ocenić wpływ zastosowania modeli 3D na twarde punkty końcowe, takie jak śmiertelność, częstość powikłań, długość hospitalizacji czy całkowite koszty leczenia. Równie istotne są analizy koszt–efektywności oraz długoterminowe badania obserwacyjne, oceniające trwałość efektów klinicznych. Wymagana jest również dalsza eksploracja w zakresie optymalnych kryteriów kwalifikacji pacjentów do zastosowania modeli 3D, czy powinny być one wykorzystywane rutynowo, czy jedynie w przypadkach szczególnie złożonych. Odpowiedzi na te pytania mogą stanowić podstawę do opracowania ujednoliconych wytycznych i standardów postępowania, które są niezbędne dla bezpiecznej, skutecznej i szerokiej implementacji tej technologii w praktyce klinicznej.

WNIOSKI

Technologia 3DP znajduje coraz szersze zastosowanie w medycynie sercowo-naczyniowej, wspierając planowanie zabiegów, edukację medyczną oraz komunikację z pacjentem. Modele anatomiczne oparte na indywidualnych danych obrazowych poprawiają precyzję interwencji i mogą przyczynić się do redukcji powikłań oraz skrócenia czasu procedur.

Jednocześnie pełne wdrożenie tej technologii ograniczają wysokie koszty, czasochłonność przygotowania modeli, brak standaryzacji oraz konieczność zaangażowania wyspecjalizowanego personelu. Zastosowanie sztucznej inteligencji i technologii wirtualnej rzeczywistości może złagodzić część tych barier.

Dalsze badania, szczególnie randomizowane i wielośrodkowe, są niezbędne do oceny efektywności klinicznej i ekonomicznej 3DP oraz do opracowania spójnych wytycznych umożliwiających jego bezpieczne i efektywne wykorzystanie w praktyce klinicznej.

3DP ma potencjał stać się standardem w planowaniu wybranych zabiegów sercowo-naczyniowych – jednak jego wdrożenie musi opierać się na dowodach naukowych i racjonalizacji kosztów.

REFERENCJE

1. Gao W, Zhang Y, Ramanujan D, et al. The status, challenges, and future of additive manufacturing in engineering. *Computer-Aided Design*. 2015;69:65-89. doi:10.1016/j.cad.2015.04.001
2. Shahrubudin N, Lee TC, Ramlan R. An Overview on 3D Printing Technology: Technological, Materials, and Applications. *Procedia Manufacturing*. 2019;35:1286-1296. doi:10.1016/j.promfg.2019.06.089
3. Yan Q, Dong H, Su J, et al. A Review of 3D Printing Technology for Medical Applications. *Engineering*. 2018;4(5):729-742. doi:10.1016/j.eng.2018.07.021
4. Cichoń K. Zastosowanie drukarek 3D w przemyśle. *ELECTROTECHNICAL REVIEW*. 2017;1(3):158-160. doi:10.15199/48.2017.03.36
5. Attaran M. The rise of 3-D printing: The advantages of additive manufacturing over traditional manufacturing. *Business Horizons*. 2017;60(5):677-688. doi:10.1016/j.bushor.2017.05.011
6. Javaid M, Haleem A, Singh RP, Suman R. 3D printing applications for healthcare research and development. *Global Health Journal*. 2022;6(4):217-226. doi:10.1016/j.glohj.2022.11.001
7. Ventola CL. Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *P T*. 2014;39(10):704-711.
8. Dancel R. Case Study on Additive Manufacturing (3D Printing Technology).; 2019. doi:10.13140/RG.2.2.32535.21924
9. Bernhard B, Illi J, Gloeckler M, et al. Imaging-Based, Patient-Specific Three-Dimensional Printing to Plan, Train, and Guide Cardiovascular Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ*. 2022;31(9):1203-1218. doi:10.1016/j.hlc.2022.04.052
10. Lau I, Sun Z. Three-dimensional printing in congenital heart disease: A systematic review. *J Med Radiat Sci*. 2018;65(3):226-236. doi:10.1002/jmrs.268

11. Wang C, Zhang L, Qin T, et al. 3D printing in adult cardiovascular surgery and interventions: a systematic review. *J Thorac Dis.* 2020;12(6):3227-3237. doi:10.21037/jtd-20-455
12. Smith CF, Tollemache N, Covill D, Johnston M. Take away body parts! An investigation into the use of 3D-printed anatomical models in undergraduate anatomy education. *Anatomical Sciences Education.* 2018;11(1):44-53. doi:10.1002/ase.1718
13. Sun Z, Wong YH, Yeong CH. Patient-Specific 3D-Printed Low-Cost Models in Medical Education and Clinical Practice. *Micromachines.* 2023;14(2):464. doi:10.3390/mi14020464
14. Illi J, Bernhard B, Nguyen C, et al. Translating Imaging Into 3D Printed Cardiovascular Phantoms: A Systematic Review of Applications, Technologies, and Validation. *JACC Basic Transl Sci.* 2022;7(10):1050-1062. doi:10.1016/j.jacbts.2022.01.002
15. Bartel T, Rivard A, Jimenez A, Mestres CA, Müller S. Medical three-dimensional printing opens up new opportunities in cardiology and cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2018;39(15):1246-1254. doi:10.1093/eurheartj/ehx016
16. Francoisse CA, Sescleifer AM, King WT, Lin AY. Three-dimensional printing in medicine: a systematic review of pediatric applications. *Pediatr Res.* 2021;89(3):415-425. doi:10.1038/s41390-020-0991-6
17. Yahiro DS, Cruz M de P, Ribeiro BFC, et al. Impact of 3D Printing on Cardiac Surgery in Congenital Heart Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2024;121(12):e20240430. doi:10.36660/abc.20240430
18. Lau IWW, Sun Z. Dimensional Accuracy and Clinical Value of 3D Printed Models in Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019;8(9):1483. doi:10.3390/jcm8091483
19. Asif A, Lee E, Caputo M, Biglino G, Shearn AIU. Role of 3D printing technology in paediatric teaching and training: a systematic review. *BMJ Paediatr Open.* 2021;5(1):e001050. doi:10.1136/bmjpo-2021-001050
20. Batteux C, Haidar MA, Bonnet D. 3D-Printed Models for Surgical Planning in Complex Congenital Heart Diseases: A Systematic Review. *Front Pediatr.* 2019;7:23. doi:10.3389/fped.2019.00023

21. Santos JD, Beloy FJ, Sulague RM, et al. Three-Dimensional-Printed Models Reduce Adverse Events of Left Atrial Appendage Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* Published online March 26, 2025. doi:10.1002/ccd.31503
22. DeCampos D, Teixeira R, Saleiro C, et al. 3D printing for left atrial appendage closure: A meta-analysis and systematic review. *Int J Cardiol.* 2022;356:38-43. doi:10.1016/j.ijcard.2022.03.042
23. Croix GS, Zaidi SI, Loescher VS, Mihos CG. Computed Tomography-Derived Three-Dimensional Printed Models versus Two-Dimensional Transesophageal Echocardiography for Left Atrial Appendage Occlusion Device Planning: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atr Fibrillation.* 2020;13(4):2433. doi:10.4022/jafb.2433
24. Tarabanis C, Klapholz J, Zahid S, Jankelson L. A systematic review of the use of 3D printing in left atrial appendage occlusion procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2022;33(11):2367-2374. doi:10.1111/jce.15658
25. Boll LFC, Rodrigues GO, Rodrigues CG, Bertollo FL, Irigoyen MC, Goldmeier S. Using a 3D printer in cardiac valve surgery: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2019;65(6):818-824. doi:10.1590/1806-9282.65.6.818
26. Xenofontos P, Zamani R, Akrami M. The application of 3D printing in preoperative planning for transcatheter aortic valve replacement: a systematic review. *Biomed Eng Online.* 2022;21(1):59. doi:10.1186/s12938-022-01029-z
27. Tuncay V, van Ooijen PMA. 3D printing for heart valve disease: a systematic review. *Eur Radiol Exp.* 2019;3(1):9. doi:10.1186/s41747-018-0083-0
28. Ye Z, Dun A, Jiang H, et al. The role of 3D printed models in the teaching of human anatomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Educ.* 2020;20(1):335. doi:10.1186/s12909-020-02242-x
29. Schulze M, Juergensen L, Rischen R, et al. Quality assurance of 3D-printed patient specific anatomical models: a systematic review. *3D Print Med.* 2024;10(1):9. doi:10.1186/s41205-024-00210-5

30. Zhang X, Yang D, Li L, et al. Application of three-dimensional technology in video-assisted thoracoscopic surgery sublobectomy. *Front Oncol.* 2024;14:1280075. doi:10.3389/fonc.2024.1280075
31. Wang H, Liang J, Zhang G, et al. Application of Three-Dimensional Printing Technology in the Perioperative Management of Cardiac Tumours: A Review and Analysis. *Rev Cardiovasc Med.* 2024;25(3):101. doi:10.31083/j.rcm2503101

IDIOPATYCZNE WŁÓKNIENIE PŁUC- PATOGENEZA CHOROBY A DOSTĘPNE I POTENCJALNE OPCJE TERAPEUTYCZNE W JEJ LECZENIU

Aleksandra Kotapka, Zuzanna Kolanko, Julia Jeziorna

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

Abstrakt: Idiopatyczne włóknienie płuc to przewlekła, postępująca choroba płuc o nieznannej etiologii, która w wyniku zniszczenia zdrowej tkanki płuc prowadzi ostatecznie do niewydolności oddechowej i śmierci. W ciągu niecałej dekady wiedza na temat patogenety i leczenia tej choroby uległa transformacji, stanowiąc punkt wyjścia do identyfikacji nowych celów terapeutycznych. Na całym świecie zatwierdzono bowiem dwie terapie modyfikujące przebieg choroby- pirfenidonem i nintedanibem. W związku z tym istnieje duża potrzeba opracowania nowych strategii leczenia, które zapewnią lepszą kontrolę choroby i uniknięcie jej okaleczających skutków. Przełomem może okazać się terapia nerandomilastem, który zyskał nadany przez FDA w 2022 r. status przełomowej terapii w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Poza tym w fazie badań znajduje się szereg innych związków, między innymi inhibitory autotaksyny i antagoniści receptora kwasu lizofosfatydowego, w tym admilparant, inhibitory integrzyn α_v , inhibitory galektyny- 3, wdychany treprostinil czy CMR316. Potencjalną możliwość walki z tą chorobą wymagającą weryfikacji w dalszych badaniach stwarza terapia komórkami macierzystymi. Uwagę zwraca też lek opracowany przy użyciu sztucznej inteligencji- rentosertib. Celem pracy jest podsumowanie istniejących możliwości leczenia tej jednostki chorobowej ze szczególnym uwzględnieniem nowych, potencjalnych opcji terapeutycznych.

Słowa kluczowe: admilparant, idiopatyczne włóknienie płuc, nerandomilast, patogeneta choroby, rentosertib

Abstract: Idiopathic pulmonary fibrosis is a chronic, progressive lung disease of unknown etiology that ultimately leads to respiratory failure and death as a result of the destruction of healthy lung tissue. In less than a decade, knowledge of the pathogenesis and treatment of this disease has been transformed, providing a starting point for identifying new therapeutic targets. Indeed, two disease-modifying therapies- pirfenidone and nintedanib- have been approved worldwide. Consequently, there is a great need to develop new treatment strategies that will provide better control of the disease and avoid its crippling effects. A breakthrough may prove to be the therapy

nerandomilast, which has been granted breakthrough therapy status by the FDA in 2022 for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. In addition to this, a number of other compounds are under investigation, including autotaxin inhibitors and lysophosphatidic acid receptor antagonists, including admilaparanth, α v integrin inhibitors, galectin-3 inhibitors, inhaled treprostinil or CMR316. Stem cell therapy offers a potential avenue for combating this disease that requires verification in further studies. A drug developed using artificial intelligence, rentosertib, is also drawing attention. The purpose of this paper is to summarize existing treatment options for this disease entity with a focus on new potential therapeutic options.

Keywords: admilaparanth, idiopathic pulmonary fibrosis, nerandomilast, disease pathogenesis, rentosertib

WPROWADZENIE

Idiopatyczne włóknienie płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis* IPF) to najczęstsza idiopatyczna śródmiąższowa choroba płuc (ang. *idiopathic interstitial lung disease* ILD), schorzenie postępujące i wyniszczające. Dotyka około 3 milionów ludzi na całym świecie [1, 2]. Częstość występowania IPF zwykle wzrasta wraz z wiekiem, przy czym większość pacjentów ma 50 lat lub więcej, a do 85% - ponad 70 lat. Rodzinny typ IPF ma tendencję do występowania w młodszej grupie wiekowej, chociaż z mniejszą częstością, stanowiąc jedynie 3,7% przypadków [3]. Choć jest uważana za rzadką jednostkę chorobową, rokowanie jest złe, a ostatnie wskaźniki rozpowszechnienia i zapadalności wydają się rosnać na całym świecie, m. in. z powodu większej świadomości czy starzenia się populacji. Towarzyszy temu także większe obciążenie społeczno- ekonomiczne związane z kosztami hospitalizacji i opieki nad chorymi [1, 2]. Diagnostyka i leczenie tych pacjentów jest wysoce złożone i dlatego często koncentruje się w wyspecjalizowanych interdyscyplinarnych klinikach. Obecnie mediana przeżycia chorych wynosi średnio 3- 4 lata, stąd w celu jej poprawy konieczne jest wdrażanie skutecznego leczenia we wczesnych stadiach choroby [1, 2, 4].

IPF to szczególny rodzaj przewlekłego śródmiąższowego zapalenia płuc, które histologicznie i/lub radiologicznie przypomina obraz zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (ang. *usual interstitial pneumonia* UIP) [5, 6], a objawia się czasowo i geograficznie heterogenicznym wzorem włóknienia miąższu płuc [7]. Charakterystyka kliniczna związana z IPF obejmuje postępującą duszność i suchy, nieproduktywny kaszel, których nasilenie zwiększa się wraz z upływem czasu. Testy czynnościowe płuc zwykle ujawniają restrykcyjne upośledzenie ich czynności, zmniejszoną funkcjonalną pojemność życiową oraz pojemność dyfuzyjną

płuc dla tlenu węgla (ang. *diffusing capacity for carbon monoxide* DLCO), prowadzące do destrukcji mięszu płucnego, a w konsekwencji nawet niewydolności oddechowej i śmierci [3, 5, 6]. Obecne jest tachypnoe oraz charakterystyczne trzeszczenia, określane jako „odpinanie rzełu”, głównie wdechowe, symetryczne, słyszalne głównie u podstawy płuc. Pacjentów cechuje także wychudzenie, osłabienie, mogą pojawić się palce pałeczkowate i krwioplucie [5, 6, 8]. Chorzy z IPF mają znacznie wyższe ryzyko żylnej choroby zakrzepowo- zatorowej oraz 5- krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka płuc [3].

Etiologia IPF nie jest znana, ale zidentyfikowano różne czynniki ryzyka, takie jak starszy wiek, płeć męska, pewne mutacje genetyczne oraz palenie papierosów i narażenie na czynniki zawodowe czy środowiskowe [2, 9]. Szacuje się, że 60- 80% osób z IPF ma historię palenia, a ostatnie badania wykazały zależność między ilością wypalanych papierosów a częstością występowania choroby [9]. W kilku pracach zbadano możliwą rolę przewlekłej infekcji wirusowej w etiologii IPF (wirus Epsteina-Barr, wirus zapalenia wątroby typu C, adenowirus, wirus opryszczki), choć aktualnie nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków na ten temat [2]. Zwraca się także uwagę na rolę autoimmunizacji, bowiem charakterystyczną cechą pacjentów z IPF jest występowanie dużych agregatów limfocytów składających się z komórek T CD3 + i komórek B CD20 + w tkance płucnej, które znajdują się w pobliżu miejsc aktywnego włóknienia. Ponadto chorzy mogą mieć autoprzeciwciała przeciwko szeregowi antygenów gospodarza, co sugeruje załamanie tolerancji immunologicznej [10]. Refluks żołądkowo- przełykowy (ang. *gastroesophageal reflux* GER) prawdopodobnie odgrywa rolę w patogenezie IPF i jego naturalnym przebiegu, ponieważ predyspozycja do aspiracji lub mikroaspiracji treści żołądkowo- przełykowej może stanowić czynnik wyzwalający uszkodzenie komórek nabłonka pęcherzyków płucnych (ang. *alveolar epithelial cell* AEC), co charakteryzuje IPF [2]. Częstość GER jest też wyższa w omawianej grupie chorych, a według niektórych opracowań klinicznie bezobjawowy GER występuje u większości pacjentów z tym schorzeniem [11].

Kluczowe aspekty związane z IPF to wczesna diagnoza, która z kolei przekłada się na szybkie podjęcie leczenia, a co za tym idzie- możliwie największą do osiągnięcia poprawę funkcji płuc. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR) odgrywa ważną rolę w diagnozie, niekiedy jest ona dodatkowo rozszerzana o biopsję płuc. W praktyce jednak choroba jest rozpoznawana późno ze względu na nakładanie się objawów z objawami innych chorób układu oddechowego, a pacjenci zazwyczaj zgłaszają się z symptomami przewlekłej duszności i kaszlu trwającymi od wielu miesięcy bądź lat [12]. Dodatkowo dostępność

opcji terapeutycznych w przypadku omawianej jednostki chorobowej jest ograniczona. Leczeniem z wyboru IPF jest obecnie terapia przeciwłóknieniowa nintedanibem lub pirfenidonem, zalecane pacjentom objawowym natychmiast po postawieniu diagnozy [13], zatwierdzone do leczenia przez agencje regulacyjne i dostępne do stosowania klinicznego na całym świecie. Wykazano, że leki te zmniejszają tempo spadku natężonej pojemności życiowej (ang. *forced vital capacity* FVC) i ryzyko ostrego zaostrzenia u pacjentów IPF [14]. Niemniej jednak postęp choroby nadal obserwuje się u wielu chorych pomimo wykazanych efektów tychże preparatów [13], a oprócz tego często są one związane ze znacznymi działaniami niepożądanymi, w tym nudnościami, zmęczeniem, powikłaniami hematologicznymi, utratą wagi, zaburzeniami żołądkowo- jelitowymi, zwłaszcza biegunką, anemią, nadwrażliwością na światło, wysypką czy uszkodzeniem wątroby, a także obciążeniem finansowym. Dlatego też identyfikacja nowych celów terapeutycznych lub opracowanie skuteczniejszych i bardziej tolerowanych opcji leczenia jest pilną koniecznością w celu poprawy wyników leczenia tej choroby o wysokiej śmiertelności [15].

PATOGENEZA CHOROBY

A POTENCJALNE CELE TERAPEUTYCZNE

Ogólnie rzecz biorąc, włóknienie jest definiowane jako nadmierne, patologiczne odkładanie się macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *extracellular matrix* ECM) podczas gojenia się ran. Fibrogeneza to wysoce zorganizowany proces, który integruje wiele typów komórek i mechanizmów sygnalizacyjnych w różnych układach narządów. Liczne wyzwalacze, takie jak oparzenia, infekcje, autoimmunizacja, rany operacyjne i nieoperacyjne, materiały obce czy guzy, wszystkie zbiegają się na podobnych szlakach włóknienia. Zainicjowanie procesu gojenia się rany przez jeden z tych czynników wywołuje reakcję zapalną, która ostatecznie rekrutuje fibroblasty i aktywuje podzbiór komórek- miofibroblastów, do odkładania ECM w postaci kolagenu i innych białek. Podczas gdy gojenie się ran zwykle ustępuje wraz z apoptozą wspomnianych komórek, w stanach zwłóknienia stale utrzymuje się aktywność profibrotycznych aktywatorów i miofibroblastów [16].

Dziesięciolecia badań ujawniły złożoną patofizjologię leżącą u podstaw IPF ze zmianami w wielu aspektach fizjologii molekularnej i komórkowej, w tym genetyki, epigenetyki, mikroRNA (ang. *microRNA* miRNA), apoptozy, metabolizmu i autofagii. Patogeneza choroby obejmuje więc złożoną interakcję typów

komórek i szlaków sygnałowych. Nawracające uszkodzenie komórek nabłonka pęcherzyków płucnych (ang. *alveolar epithelial cell* AEC) może wystąpić w kontekście czynników predysponujących (np. genetycznych, środowiskowych, epigenetycznych, immunologicznych i gerontologicznych), prowadząc do dysfunkcji metabolicznej, starzenia się, nieprawidłowej aktywacji komórek nabłonka i „rozregulowania” procesów ich naprawy. Takie komórki nabłonkowe wchodzą w interakcje z komórkami mezenchymalnymi, immunologicznymi i śródbłonkowymi za pośrednictwem wielu mechanizmów sygnalizacyjnych w celu aktywacji fibroblastów i miofibroblastów [16]. W związku z tym uważa się, że procesy biologiczne leżące u podstaw IPF odzwierciedlają aberracyjną odpowiedź naprawczą na powtarzające się uszkodzenia nabłonka pęcherzykowego u genetycznie podatnej starzejącej się osoby, chociaż pozostaje wiele pytań dotyczących tego, jak taką podatność zdefiniować [17].

IPF wymaga podejścia systemowego do zrozumienia swojej patologii. Ostatnio postęp w technologii sekwencjonowania RNA pojedynczych komórek (ang. *single-cell RNA sequencing* scRNA-seq) dostarczył potężne nowe narzędzie dla biologii systemowej. Niezależna natura scRNA-seq umożliwia badanie pełnego zakresu specyficznych dla typu komórek nieprawidłowości transkrypcyjnych i przewidywanych interakcji komórka-komórka [16]. Opracowanie skutecznej terapii dla pacjentów z IPF wciąż stanowi bowiem niezaspokojoną potrzebę, a tylko dokładne zrozumienie mechanizmów leżących u podłoża patogenezy choroby umożliwia identyfikację potencjalnych celów terapeutycznych i realizację tego wyzwania [18]. W związku z tym najważniejsze elementy patofizjologii IPF zostaną omówione poniżej.

Komórki nabłonka pęcherzyków płucnych a narażenie środowiskowe

Obecnie powszechnie uważa się, że główną przyczyną IPF jest wspomniane powtarzające się uszkodzenie AEC i dysfunkcja ich naprawy [19]. W zdrowych płucach komórki nabłonka pęcherzyków płucnych typu 1 (ang. *alveolar epithelial cell type 1* AEC1) są głównymi mediatorami wymiany gazowej i stanowią większość powierzchni nabłonka. Komórki nabłonka pęcherzyków płucnych typu 2 (ang. *alveolar epithelial cell type 2* AEC2) wytwarzają surfaktant i służą jako główne prekursorzy dla uszkodzonych AEC1. Uszkodzenie pęcherzyka płucnego wymaga zatem zdrowej, funkcjonującej populacji regeneracyjnych AEC2 [16]. W warunkach fizjologicznych po uszkodzeniu nabłonka pęcherzykowego dochodzi do rekrutacji komórek zapalnych, włóknienia i odkładania się ECM w celu naprawy

uszkodzonych komórek. Ten etap jest tymczasowy, a następnie homeostaza płuc zostaje przywrócona poprzez aktywację szlaków apoptozy i fagocytozę makrofagów [19]. Powtarzające się narażenie nabłonka pęcherzykowego na mikrourazy, takie jak infekcje, dym papierosowy, wdychane toksyny środowiskowe czy GER, prowadzi do uszkodzenia AEC1. Również czynniki mikrobiologiczne (wirusowe, grzybicze i bakteryjne) odgrywają potencjalną rolę w patogenezie IPF. Zaobserwowano nierównowagę w składzie społeczności bakteryjnej u pacjentów z ILD w porównaniu ze zdrowymi płucami. Badania sugerują, że analiza składu mikrobiomu płuc u chorych może dostarczyć wyjaśnienia patogenyzy choroby i być przydatna jako biomarker prognostyczny. AEC2 powinny regenerować uszkodzone przez te wyzwalacze komórki AEC1, ale zdolność ta jest u nich poważnie upośledzona, co stanowi kluczowy moment patogenyzy IPF [20]. W płucach chorych występują bowiem wyższe poziomy apoptozy, starzenia, nieprawidłowego różnicowania i upośledzonej zdolności odnawiania komórek AEC2. Połączenie wspomnianych czynników zewnętrznych, jak i wewnętrznych, w tym starzenia, stresu retikulum endoplazmatycznego (ang. *endoplasmic reticulum ER*), nadmiernej produkcji reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species ROS*), dysfunkcji mitochondriów i skracania telomerów, ostatecznie prowadzi do niezdolności komórek AEC2 do przyczyniania się do skutecznej naprawy uszkodzonego nabłonka [16, 19]. Dane z sekwencjonowania RNA pojedynczych komórek (ang. *single-cell RNA sequencing*) porównujące IPF i tkankę płucną kontrolną dostarczyły dowodów na obecność aberracyjnych komórek nabłonkowych, które lokalizują się na przedniej krawędzi ognisk fibroblastycznych i wykazują markery zarówno AEC, jak i komórek podstawnych. Ten profibrotyczny typ komórek wyraża markery określonych genów i programów komórkowych, o których wiadomo, że są „rozregulowane” w IPF, w tym metaloproteinazę macierzy zewnątrzkomórkowej 7 (ang. *matrix metalloproteinase MMP 7*), integrynę $\alpha V\beta 6$, starzenie się komórek i przejście nabłonkowo-mezenchymalne (ang. *epithelial-mesenchymal transition EMT*) oraz wykazuje nieprawidłową ekspresję genów rozwojowych. Co ważne, ten typ komórek nie występuje w zdrowych płucach i rzadko występuje w innych przewlekłych chorobach płuc, takich jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), ale pojawia się w prawie każdym płucu z IPF [16].

Czynniki genetyczne i epigenetyczne

Podatność na IPF jest prawdopodobnie związana z kilkoma cechami genetycznymi charakteryzującymi się kombinacją wariantów genów i zmian

transkrypcyjnych, które skutkują utratą integralności nabłonka. Rodzinna postać IPF jest identyfikowana, gdy schorzeniem dotkniętych jest dwóch lub więcej członków tej samej rodziny biologicznej. Jest ona dziedziczona w sposób autosomalny dominujący ze zmienną penetracją i stanowi od 2% do 20% wszystkich przypadków IPF. Rzadkie warianty genetyczne zostały zgłoszone w różnych badaniach przeprowadzonych wśród dużej grupy tych chorych. Te warianty, zaangażowane w utrzymanie długości telomerów (telomeraza odwrotna transkryptaza- TERT, składnik RNA telomerazy- TERC, poli(A)-specyficzna rybonukleaza- PARN i regulator helikazy wydłużania telomerów- RTEL) i dysfunkcję surfaktantu (surfaktantowe białko C i A2- SFTPC, SFTPA2), zostały rozpoznane nawet wśród osób z chorobą sporadyczną. Dzięki badaniom asocjacyjnym całego genomu (ang. *genome-wide association studies* GWAS) ustalono, że najsilniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju IPF jest allel MUC5B rs35705950 [20], który występuje u 38% pacjentów z IPF i wiąże się z 21-krotnie większym ryzykiem zachorowania u osób homozygotycznych. Patologiczny mechanizm tej mutacji może być związany z nadmierną produkcją mucyny i upośledzonym oczyszczaniem śluzowo- rzęskowym [16]. Druga najczęstsza mutacja genetyczna pojawia się w genie desmoplakiny, niezbędnym do adhezji komórka- komórka i utrzymania prawidłowej struktury i integralności pęcherzyków płucnych [21].

Dużą rolę w patogenezie choroby odgrywają także czynniki epigenetyczne. Powtarzająca się ekspozycja na czynniki środowiskowe może stanowić niezbędny wyzwalacz modyfikacji epigenetycznych obserwowanych w IPF. Obejmują one regulację w górę deacetylaz histonowych i represję chemokin przeciw włóknieniowych poprzez metylację histonów. Co ważne, narażenie na dym papierosowy prowadzi do zmian w metylacji DNA w całym genomie. Modyfikacje epigenetyczne za pośrednictwem miRNA i długich niekodujących RNA mogą również przyczyniać się do włóknienia [16, 20].

Starzenie się, starzenie się komórek i dysfunkcja mitochondriów

Starzenie się jest najważniejszym czynnikiem ryzyka IPF. Praktycznie wszystkie proponowane cechy charakterystyczne starzenia się są nieprawidłowe lub występują przedwcześnie w IPF, spośród których największe znaczenie wydają się mieć zjawisko skracania telomerów, uszkodzenie DNA, niestabilność genomu, zmiany epigenetyczne, starzenie się komórek, zaburzenia autofagii, nieprawidłowa proteostaza oraz dysfunkcja mitochondriów [22].

Skracanie się telomerów prowadzące do nieprawidłowej naprawy DNA i niestabilności genomowej jest kluczowym procesem biopatologicznym starzenia się komórek. Przedwczesne i uporczywe gromadzenie się komórek starzejących się jest obserwowane w płucach z IPF, a proces ten dotyczy nie tylko komórek nabłonkowych, ale i fibroblastów. Taki stan powoduje co najmniej dwie szkodliwe konsekwencje. Starzenie się, ze względu na trwałe zatrzymanie cyklu komórkowego, może powodować dysfunkcję odnowy komórek macierzystych/progenitorowych z utratą zdolności do samonaprawy i regeneracji [22]. Ponadto starzejące się komórki nabywają fenotyp wydzielniczy związany ze starzeniem się (ang. *senescence-associated secretory phenotype* SASP) obejmujący wydzielanie białek, które mogą wpływać na zachowanie sąsiednich komórek poprzez mechanizmy autokrynne/parakrynne. Należą do nich cytokiny prozapalne, takie jak IL-1 β , IL-6, IL-8 i czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor* TNF- α), a także niektóre metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (ang. *matrix metalloproteinase* MMP) oraz transformujący czynnik wzrostu β (ang. *transforming growth factor β* TGF- β), przyczyniające się do włóknienia [22, 23]. Ich wydzielanie nie tylko napędza reakcje, które wzmacniają starzenie się w sposób autonomiczny dla komórek, ale także wpływa na sąsiednie jednostki, zakłóca nisze komórek macierzystych, zmienia ECM i wywołuje wtórne starzenie się [23, 24]. Ciągłe uszkodzenie DNA aktywuje kaskadę odpowiedzi prowadzących do starzenia się, w tym aktywację mechanizmu mutacji ataksji-telangiectazji/ niezbędnego modulatora czynnika jądrowego κ B [ang. *ataxia-telangiectasia mutated/nuclear factor κ B (NF- κ B) essential modifier* ATM/NEMO], p53, inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (ang. *plasma activator inhibitor 1* PAI-1) i sygnalizacji kinazy fosfoinozytydu 3 (ang. *phosphoinositide 3-kinase* PI3K)/kinazy białkowej AKT [inaczej zwana kinazą białkową B (ang. *protein kinase B* PKB)] [16]. Oprócz aktywacji szlaków uszkodzeń DNA skracanie się telomerów może przyczyniać się do włóknienia zmniejszenie biogenezy mitochondrialnej. W szczególności AEC wykazują akumulację dysmorficznych i dysfunkcyjnych mitochondriów związanych ze zmniejszoną ekspresją regulatora homeostazy mitochondrialnej- kinazy 1 aktywowanej przez homolog fosfatasy i tensyny [ang. *phosphatase and tensin homolog (PTEN) induced kinase 1* PINK1] i ze zwiększeniem ekspresji markerów stresu ER [24].

Podobnie w komórkach nabłonkowych pacjentów z IPF opisana została niestabilność genomu, objawiająca się niestabilnością mikrosatelitarną lub utratą heterozygotyczności i często wpływająca na kluczowe geny cyklu komórkowego [24]. Poprzez zastosowanie scRNA-seq wykazano, że komórki AEC2

wykazujące wyższe markery starzenia (takie jak CDKN1A/p21, CDKN2A/p16, TP53, MDM2 i CCND1) były wyższe w próbkach płuc z IPF w porównaniu z kontrolami, a także wykazały wyższą aktywację szlaków związanych ze starzeniem, takich jak fosforylacja oksydacyjna, dysfunkcja mitochondriów i szlak sygnałowy sirtuiny 3 [25].

Sirtuina 3 (SIRT3) zyskała zainteresowanie ze względu na jej potencjalną rolę w uszkodzeniu mitochondriów w starzejących się tkankach. Białko to zostało powiązane ze zwiększoną podatnością płuc na urazy i czyni je podatnymi na włóknienie poprzez promowanie transformacji fibroblastów w miofibroblasty przez tłumienie sygnalizacji TGF- β . Co ciekawe, rodzina SIRT nie tylko została powiązana w ten sposób z IPF, ale także z inną ważną ścieżką, która wydaje się modulować niestabilność mitochondriów, co dodatkowo zwiększa podatność na rozwój zmian histopatologicznych, mając również związek z modyfikacjami epigenetycznymi. Inną drogą, poprzez którą SIRT3 wydaje się wywierać swoje funkcje w prawidłowej architekturze i funkcji komórkowej, jest modulacja acetylacji 8-oksoguanino-DNA glikozylazy-1 (ang. *8-oxoguanine DNA glycosylase-1* OGG1). OGG1 to enzym wysoce aktywny w sytuacjach uszkodzenia mitochondrialnego DNA (mtDNA) wywołanego przez ROS. Ta kluczowa rola interakcji SIRT3-OGG1 została wykazana w kontekście wczesnego fenotypu starzenia. Wszystkie te ustalenia dotyczące funkcji SIRT3 wskazują na jej znaczenie jako czynnika podatności na rozwój IPF [25]. Niskie poziomy sirtuiny 1 (SIRT1)-przeciwwłóknieniowej deacetylazy, która hamuje p53 i promuje autofagię, obserwowano w biopsjach płuc w IPF. Niedobór tychże białek prawdopodobnie przyczynia się więc do dysregulacji oksydacyjnej i mitochondrialnej zaangażowanej w fibrogenezę. Sirtuiny są ważnym celem badań nad starzeniem się, a resweratrol- cząsteczka przeciwstarzeniowa, która indukuje ekspresję SIRT1, w badaniach wykazał możliwość ochrony przed włóknieniem wywołanym bleomycyną u myszy [16].

Homeostaza procesów zachodzących w mitochondriach oraz precyzyjna ich funkcja są krytyczne dla zapewnienia kondycji komórki i przetrwania komórki. W tej organelli wiele szlaków sygnałowych zbiega się i oddziałuje na siebie, aby regulować powiązane procesy energetyki mitochondrialnej, biogenezy, produkcji ROS, naprawy mtDNA, mitofagii i komunikacji na drodze mitochondria-jądro. W miarę starzenia się komórki w jej mitochondriach gromadzą się nieprawidłowości, w tym zmiany morfologiczne (zaokrąglony wygląd, utrata grzebieni i błon wewnętrznych), redukcja biogenezy, mniejsza liczba kopii mtDNA z jednoczesnym wzrostem liczby mutacji, co prowadzi do niewydolności funkcjonalnej

łańcucha oddechowego i zmniejszonej produkcji ATP. W IPF wiele mechanizmów regulacyjnych, które kontrolują funkcję mitochondriów, jest zaburzonych w komórkach nabłonka płuc, fibroblastach i makrofagach, co przyczynia się do braku odpowiedniej adaptacji w obliczu stresu komórkowego, tworząc środowisko podatne na urazy, skutkujące rozwojem włóknienia płuc [26]. Dysfunkcyjne mitochondria są mniej wydajne w utlenianiu NADH do NAD⁺, co skutkuje zmniejszonym stosunkiem NAD⁺/NADH, aktywacją kinazy aktywowana 5'AMP (ang. *5'AMP-activated protein kinase* AMPK) i p53, co przyczynia się do wystąpienia fenotypu SASP [27]. Starzejące się fibroblasty wykazują zwiększony poziom enzymu NADPH oksydaza- 4 (ang. *NADPH oxidase- 4* NOX4), który w makrofagach nie tylko bierze udział w generowaniu ROS, ale także indukuje w nich biogenezę mitochondrialną, co ma związek ze zmniejszeniem regulacji zarówno jądrowego czynnika transkrypcyjnego pochodzenia erytroidalnego typu 2 (ang. *nuclear factor erythroid 2- related factor 2* Nrf2), jak i mitochondrialnego czynnika transkrypcyjnego A (ang. *mitochondrial transcription factor A* TFAM). Wreszcie NOX4 odgrywa interesującą rolę w transformacji fibroblastów w miofibroblasty, prawdopodobnie pod wpływem ROS, u osób chorych na IPF [25, 27]. W związku z tym leczenie inhibitorem NOX4 mogłoby przywracać równowagę redoks i skutkować zmniejszeniem liczby starzejących się komórek oraz ograniczyć włóknienie. Badania *in vitro* na modelu myszy i *ex vivo* na ludzkich komórkach płuc z IPF wykazały poprawę zwłóknienia po leczeniu kombinacją przeciwutleniaczy (kwercetyny) i środków senolitycznych (dasatinib) [27]. Kilka badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych wykazało osłabienie włóknienia po podaniu samych senolityków [25].

Proteostaza, proces odpowiedzialny za zachowanie funkcjonalnego proteomu, jest również zaburzona w płucach z IPF, a zmieniona sieć proteostatyczna może dotyczyć nieprawidłowego fałdowanie białek, zwiększonego stresu ER czy wadliwej autofagii. Na przykład, nieproporcjonalna odpowiedź na stres ER jest obserwowana w nabłonku pęcherzykowym, co wydaje się leżeć u podstaw wykonania wewnętrznej ścieżki apoptozy [22]. W warunkach stresu ER dochodzi do zjawiska określanego jako odpowiedź komórek na nieprawidłowo sfałdowane białka (ang. *unfolded protein response* UPR). Fizjologicznie UPR pomaga w syntezie białek, fałdowaniu i degradacji białek. Natomiast jeśli UPR nie jest w stanie złagodzić stresu ER, uruchamiane są ścieżki apoptozy [16]. Markery stresu ER występują również u bezobjawowych krewnych pacjentów z IPF i z histologicznie prawidłowych regionów w płucach chorych, co sugeruje ważną rolę stresu ER w rozwoju IPF [16, 22].

Fibroblasty, miofibroblasty i przejście nabłonkowo- mezenchymalne

Fizjologicznie, po wystąpieniu uszkodzenia komórek nabłonka płuca, podobnie jak w przypadku innych narządów, zachodzi proces ich naprawy. Prawidłowe gojenie się rany obejmuje rekrutację fibroblastów, odkładanie ECM i różnicowanie miofibroblastów, które wydzielają kolagen i generują siłę skurczową w celu zamknięcia rany. Choroby włóknieniowe charakteryzują się zazwyczaj nadregulacją sygnalizacji TGF- β , która promuje rekrutację włókniejących komórek mezenchymalnych i mediatorów zapalnych, stymulując odkładanie ECM [16]. Chociaż fibroblasty są głównymi celami TGF- β , niektóre działania fibrogeniczne mogą odzwierciedlać aktywację innych typów komórek, w tym makrofagów, komórek nabłonkowych i komórek naczyniowych. Włóknienie napędzane przez TGF- β jest pośredniczone przez szlaki Smad zależne bądź niezależne oraz modulowane przez koreceptory i oddziałujące sieci [28]. Dane z scRNA-seq podkreślają, że szlak TGF- β jest jednym z najbardziej nadregulowanych szlaków w populacji aberracyjnych komórek nabłonkowych. Osłabienie sygnalizacji TGF- β może stanowić jeden z mechanizmów działania leku przeciwwłóknieniowego pirfenidonu [16].

Podobnie jak w przypadku komórek nabłonkowych, dysregulacja autofagii, metabolizmu i starzenia się komórek występuje również w fibroblastach IPF. Wykazano, że zaburzenie procesu autofagii poprzez nieograniczoną sygnalizację PI3K/AKT promuje odpowiedzi profibrotyczne, w tym regulację genu ECM poprzez akumulację p62 i dalszą aktywację NF- κ B [16].

W badaniu na płucach ludzkich z IPF i mysich (eksponowanych na działanie bleomycyny), mającym na celu ocenę potencjału terapeutyczny 18 -aminokwasowego peptydu mimetycznego aktywującego CD148 (SDC2- pep) pochodzącego z syndekanu- 2, wykazano zmniejszoną ekspresję cząsteczki CD48 fibroblastów płucnych. W ludzkich fibroblastach płuc z IPF wyciszenie CD148 zwiększyło produkcję ECM i odporność na apoptozę, podczas gdy nadmierna ekspresja CD148 odwróciła profibrotyczny fenotyp. Ponadto fibroblasty z niedoborem tej cząsteczki wykazywały hiperaktywowaną sygnalizację PI3K/AKT/mTOR [kinaza mTOR- tzw. ssaczy cel rapamycyny (ang. *mammalian target of rapamycin kinase* kinaza mTOR)], zmniejszoną autofagię i zwiększoną akumulację p62, co indukowało aktywację NF- κ B i profibrotyczną ekspresję genu. SDC2- pep zmniejszał zwłóknienie płuc *in vivo* i hamował aktywację fibroblastów pochodzących z IPF. W precyzyjnie wyciętych wycinkach płuc od pacjentów chorych i pacjentów kontrolnych, preparat osłabiał ekspresję genów profibrotycznych w IPF i zdrowych

płucach stymulowanych bodźcami profibrotycznymi. Aktywacja CD148 fibroblastów płucnych zmniejsza więc akumulację p62, która wywiera działanie przeciwwłóknieniowe poprzez hamowanie ekspresji genu profibrotycznego zależnej od NF- κ B. Celowanie w fosfatazę CD148 za pomocą aktywujących ligandów, takich jak SDC2- pep, może stanowić potencjalną strategię terapeutyczną w leczeniu IPF [29].

IPF charakteryzuje się nieprawidłowym odkładaniem ECM przez aktywowane miofibroblasty. Przejście nabłonkowo- mezenchymalne (ang. *epithelial- mesenchymal transition* EMT) to proces, w którym spolaryzowane komórki nabłonkowe przechodzą zmiany molekularne, co pozwala im uzyskać fenotyp mezenchymalny, z późniejszą zwiększoną zdolnością do wytwarzania składników ECM i nasiloną migracją i/lub inwazją [30]. Proces ten zachodzi jako część rozwoju i naprawy rany, ale jest zaburzony w chorobach, w tym IPF i nowotworach [16]. W komórkach AEC hamowanie autofagii promuje EMT, mogąc przyczyniać się do włóknienia poprzez aberracyjną komunikację nabłonka z fibroblastami. EMT zostało zaproponowane jako źródło miofibroblastów w IPF. Zwiększona ich liczba przyczynia się natomiast do włóknienia i postępu choroby, a ich różnicowanie i oporność na apoptozę są pośredniczone przez wiele czynników, w tym TGF- β , integrynę α V β 6, płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. *platelet- derived growth factor* PDGF), czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* VEGF), czynnik wzrostu tkanki łącznej (ang. *connective tissue growth factor* CTGF), zmniejszoną ekspresję białka morfogenetycznego kości 2 (ang. *bone morphogenetic protein 2* BMP- 2), niedostateczną aktywację AMPK i nierównowagę utleniaczy i przeciwutleniaczy. Wiele z tych szlaków sygnałowych specyficznie promuje ekspresję genów mezenchymalnych i „regulację w dół” genów nabłonkowych, a tym samym aktywację fibroblastów [16, 30].

Szlaki molekularne w idiopatycznym włóknieniu płuc

Szlaki molekularne zaangażowane w IPF obejmują szlak TGF- β /Smad, WNT/ β - katenina, PI3K/Akt/mTOR, Notch, Hippo/Yes, a także sygnalizację PDGF. Regulują one różne aspekty proliferacji, różnicowania i apoptozy komórek oraz przyczyniają się do postępu włóknienia [31].

Szlak TGF- β /Smad

TGF- β to wielofunkcyjna cytokina regulująca procesy komórkowe, w tym proliferację, różnicowanie i apoptozę. Odgrywa ona centralną rolę w IPF, głównie poprzez przekształcanie fibroblastów w miofibroblasty, kluczowe dla produkcji ECM. Szlak sygnałowy TGF- β obejmuje fosforylację białek Smad, które migrują do jądra, aby regulować geny powiązane z chorobą. TGF- β wpływa również na produkcję CTGF, nasilając włóknienie poprzez zwiększoną syntezę ECM. Hamuje również degradację ECM poprzez regulację metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *matrix metalloproteinase* MMP) i tkankowych inhibitorów metaloproteinaz (ang. *tissue inhibitor of metalloproteinase* TIMP), jednocześnie przyczyniając się do jej akumulacji. Modele eksperymentalne podkreślają znaczenie TGF- β w postępie włóknienia, co potwierdzają również badania na myszach. Z kolei hamowanie sygnalizacji omawianej cytokiny łągodzi proces włóknienia, co sugeruje potencjał terapeutyczny [31].

Leczenie przeciwwłóknieniowe ukierunkowane na szlaki sygnałowe TGF- β , w tym przeciwciała neutralizujące i inhibitory małych cząsteczek, wykazało skuteczność w badaniach przedklinicznych. Ponadto niekanoniczne szlaki sygnałowe TGF- β obejmujące kinazy białkowe aktywowane mitogenami (ang. *mitogen-activated protein kinase* MAPK) i szlak kinazy fosfatydylinozytolu 3 (PI3K)/AKT, wraz z interakcjami z innymi mediatorami profibrotycznymi, takimi jak interleukina (ang. *interleukin* IL) 6 i angiotensyna II, nasilają reakcje włóknieniowe, podkreślając złożoność roli TGF- β w IPF. Dowody kliniczne potwierdzają kluczową rolę TGF- β w patogenezie choroby, ponieważ podwyższone poziomy wykryto w płynie z płukania oskrzelowo- pęcherzykowego (ang. *bronchoalveolar lavage fluid* BALF) i tkance płucnej pacjentów z IPF. Odkryto również powiązania genetyczne, przy czym polimorfizmy w genie TGF- β 1 są związane ze zwiększoną podatnością na zachorowanie [31]. Długie niekodujące RNA, takie jak RNA H19X, dynamina o trzech przeciwnych niciach (DNM3OS) i miRNA, mają kluczowe znaczenie dla zwłóknienia płuc za pośrednictwem TGF- β . DNM3OS jest specyficznym dla fibroblastów krytycznym czynnikiem efektorowym indukowanego przez TGF- β zwłóknienia płuc, a zakłócanie jego działania może stanowić nowy skuteczny cel terapeutyczny. Ponadto, TGF- β oddziałuje z periostyną w celu promowania zwłóknienia płuc poprzez szlak α V β 3/ β 5- Smad3, który może być osłabiony przez niskocząsteczkowy inhibitor integryny CP4715. Trwające badania kliniczne koncentrują się na skuteczności różnych inhibitorów TGF- β w zmniejszaniu włóknienia i poprawie funkcji płuc, oferując potencjalnie nowe

ścieżki terapeutyczne, mające szansę zmienić przebieg tego wyniszczającego schorzenia [31, 32].

Szlak WNT/ β - katenina

Szlaki sygnałowe WNT klasyfikuje się na kanoniczne (zależne od β - kateniny) i niekanoniczne (niezależne od β - kateniny). W kontekście IPF zaangażowane są oba szlaki, chociaż kanoniczny szlak WNT/ β - katenina został zbadany bardziej szczegółowo. Aktywacja kanonicznego szlaku WNT zazwyczaj obejmuje wiązanie ligandów WNT do receptorów Frizzled i koreceptorów, takich jak LRP5/6, co prowadzi do stabilizacji i translokacji jądrowej β - kateniny. To z kolei powoduje transkrypcję genów docelowych WNT, które promują reakcje włóknienia [31]. Rola sygnalizacji WNT w IPF pozostaje zawiła, chociaż badania wykazały obecność jądrowej β - kateniny w zmianach oskrzelikowych, strukturach pęcherzykowych i ogniskach włóknienia, w szczególności p- β - kateniny Y489. Późniejsze badania dodatkowo wyjaśniły patogenną rolę tego szlaku w procesie chorobowym, wiążąc go ze złym rokowaniem. Sygnalizacja WNT/ β - katenina jest aktywowana u ludzi z IPF i mysich modelach choroby zarówno w mezenchymie, jak i nabłonku. Ponadto podawanie różnych inhibitorów sygnału WNT osłabia fenotyp włóknienia zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* [33]. Pirfenidon, lek przeciwwłóknieniowy, łagodzi IPF poprzez regulację szlaków WNT/ β - katenina i TGF- β /Smad [31].

Niekanoniczne szlaki sygnałowe WNT, takie jak WNT5A i WNT11, promują różnicowanie miofibroblastów i nasilają reakcje włóknienia. Badania wykazują istotnie wyższe poziomy ekspresji WNT11 w komórkach zarówno od pacjentów z IPF, jak i w fibroblastach płuc myszy leczonych TGF- β . Ponadto WNT11 indukował różnicowanie miofibroblastów objawiające się zwiększoną ekspresją aktyna mięśni gładkich typu α (ang. *α - smooth muscle actin SMA- α*) (ACTA2), podobnie jak w przypadku kanonicznej sygnalizacji WNT3A/ β - katenina. Sugeruje to, że różne gałęzie sieci sygnałowej WNT mogą przyczyniać się w szczególny sposób do patologii IPF [34]. Wykazano również, że WNT7A pochodzący z komórek podstawnych zwiększa aktywację i rekrutację fibroblastów, jednocześnie hamując odnowę AEC2, co wskazuje na profibrotyczną rolę WNT7A jako ważnego elementu niszy włóknienia. Sugeruje to, że leczenie ukierunkowane na określone ligandy WNT może być nową strategią terapeutyczną w IPF [35].

Sygnalizacja PDGF

Udowodniono, że PDGF jest silnym mitogenem i chemokiną wzrostu, ściśle związaną z występowaniem i rozwojem wielu chorób. W warunkach fizjologicznych PDGF ulega ekspresji w różnych populacjach komórek, takich jak fibroblasty, komórki mięśni gładkich i komórki glejowe. Wywiera swoją fizjologiczną rolę poprzez przekazywanie sygnału komórkowego za pośrednictwem receptorów PDGF (ang. *platelet-derived growth factor receptor* PDGFR), należących do kinaz tyrozynowych. Mutacja genu PDGFR, jego przegrupowanie i nadmierna aktywacja mogą prowadzić do szeregu chorób, w tym złośliwości. Po związaniu się z odpowiednim PDGFR, podtypy PDGF inicjują różną dimeryzację i fosforylację receptora oraz zapewniają wiele miejsc wiązania dla dalszych cząsteczek sygnałowych, które ostatecznie aktywują różne szlaki sygnałowe, takie jak PI3K/AKT, Ras/ MAPK, fosfolipaza C- γ (ang. *phospholipase C γ* PLC- γ), które regulują proliferację, migrację i przeżycie komórek [36]. Kilka badań wykazało zwiększoną ekspresję PDGF i PDGFR w tkankach płuc złośliwych [31]. Ponadto sygnalizacja PDGF jest nadregulowana w modelach myszy z IPF, co sugeruje jej krytyczną rolę w patologii choroby [37].

Do tej grupy preparatów należy stosowany obecnie nintedanib [37], co wskazuje, że celowanie w szlak PDGF/PDGFR i próba znalezienia nowego, skuteczniejszego leku o takim mechanizmie działania mogłoby przynieść realne korzyści terapeutyczne [36].

Szlak Notch1

Kanoniczny szlak Notch jest ewolucyjnie wysoce konserwatywnym szlakiem sygnałowym odgrywającym kluczową rolę w rozwoju embrionalnym, różnicowaniu komórek, proliferacji komórek i apoptozie. U ssaków pośredniczy on w komunikacji komórka- komórka, a tym samym regulacji transkrypcji genów docelowych, poprzez fizyczną interakcję jednego z receptorów Notch (Notch1, Notch2, Notch3 i Notch4) i jednego z ligandów Notch (DLL1, DLL3, DLL4, Jagged 1 i Jagged 2) [38]. Notch1 jest nadmiernie aktywowany w IPF, wspomagając przejście perycytów w miofibroblasty, które są kluczowe dla depozycji ECM i przebudowy tkanek poprzez szlak sygnałowy PDGFR/ROCK1, zwiększając proliferację i różnicowanie fibroblastów oraz nasilając włóknienie [31, 39]. Hamowanie szlaku Notch1 może okazać się więc obiecującą strategią leczenia IPF [39].

Dodatkowo TGF- β zwiększa ekspresję receptorów i ligandów Notch, nasilając w ten sposób aktywność sygnalizacyjną Notch. Niedobór Notch3 łagodzi natomiast włóknienie i utrudnia spadek funkcji płuc. Wskazuje to na odrębną rolę różnych receptorów Notch w patogenezie IPF i podkreśla znaczenie specyficznego ukierunkowania tego szlaku sygnałowego w celu osiągnięcia skutecznych wyników terapeutycznych [31, 39].

Szlaki PI3K/KT i mTOR

Szlak PI3K/Akt, po aktywacji przez różne bodźce, inicjuje kaskadę zdarzeń sygnałowych, które promują przeżycie komórek, proliferację i metabolizm. AKT, centralny węzeł w tej sygnalizacji, fosforyluje i aktywuje liczne cele niższego rzędu, w tym mTOR. Szlak mTOR, w szczególności kompleks mTOR1 (mTORC1), jest kluczowym regulatorem wzrostu i metabolizmu komórkowego, wpływającym na syntezę białek, autofagię i metabolizm lipidów. Szlak PI3K/AKT/mTOR jest znacząco nadregulowany w IPF. Przykładowo za jego pośrednictwem LPS promuje glikolizę tlenową w fibroblastach płuc, co prowadzi do zwiększonej ich proliferacji oraz produkcji kolagenu, wspierając ich energetyczne i biosyntetyczne zapotrzebowanie w włókniejących tkankach [31, 40].

Inhibitory ukierunkowane na sygnalizację PI3K/AKT/mTOR okazały się obiecujące w przedklinicznych modelach IPF. Na przykład sól niklosamidu i etanoloaminy łagodzi IPF poprzez modulację szlaku PI3K/mTORC1, a co za tym idzie zmniejszenie proliferacji fibroblastów i odkładania się ECM [41]. Inne potencjalne środki testowane w badaniach przedklinicznych to m.in. LY294002, PX-866, pochodne 4- metylochinasoliny, astragalozyd IV (ASV), hiperyna (Hyp), kwercetyna czy ligustrazyna. Fazę kliniczną osiągnęły natomiast omipalisib (GSK2126458; inhibitor PI3K/mTOR), HEC68498 (inhibitor PI3K) czy rapamycyna (inhibitor mTOR), które również przyczyniają się do osłabienia aktywacji fibroblastów i zmniejszenia syntezy kolagenu, co podkreśla potencjał takiego ukierunkowania ścieżki terapeutycznej [40, 42]

Szlak białkowy związany z Hippo/YAP

Szlak sygnałowy rozwoju Hippo/Yes-associated protein (YAP) został uznany za regulator prawidłowego rozwoju i naprawy pęcherzyków płucnych [18]. Obejmuje on kaskadę białek sygnałowych, które wpływają na proliferację, apoptozę i różnicowanie komórek. Gdy szlak Hippo jest rozregulowany, prowadzi

do aktywacji YAP i koaktywatora transkrypcyjnego z motywem wiążącym PDZ (TAZ), który przemieszcza się do jądra i napędza ekspresję genów profibrotycznych [31]. Wykazano, że YAP i TAZ są niezbędnymi regulatorami patologicznej aktywacji fibroblastów w IPF. Są one silnie aktywowane w fibroblastach podczas rozwoju włókienia płuc lub włókienia innych narządów, promując w ten sposób różnicowanie fibroblastów w miofibroblasty, wydzielanie ECM i niszczenie prawidłowej struktury płuc, co nasila pozytywny efekt sprzężenia zwrotnego w patogenezie włókienia [43]. Efektory tego szlaku są również uruchamiane w komórkach mezenchymalnych i AEC [44]. Wzrasta więc zainteresowanie tą ścieżką jako celem terapii przeciwwłóknieniowych, zwłaszcza jeśli chodzi o selektywne blokowanie szlaku sygnałowego Hippo/YAP w fibroblastach [18, 43].

Istotne jest również wzajemne oddziaływanie między YAP/TAZ a innymi szlakami sygnałowymi, takimi jak TGF- β . Ta interakcja tworzy pętlę sprzężenia zwrotnego, która wzmacnia odpowiedź zwłóknieniową. Na przykład YAP/TAZ może zwiększać transkrypcję genów docelowych TGF- β , dodatkowo promując aktywację fibroblastów i produkcję ECM [31].

Obecne podejścia terapeutyczne ukierunkowane na szlak sygnałowy YAP/TAZ są nadal na etapie oceny przedklinicznej [45]. Wykazano, że hamowanie YAP1 przez werteporfinę obniżyło wytwarzanie mitochondrialnych ROS, indukowane przez TGF- β lub bleomycynę w ludzkich fibroblastach płucnych [46]. Pierwszą cząsteczką ukierunkowaną na sygnalizację YAP/TAZ, która przeszła przedkliniczną ocenę pod kątem leczenia IPF, jest trygonelina- naturalny alkaloid roślinny o różnicowanym działaniu farmakologicznym. W badaniu na szczurach skojarzona terapia trygoneliną i pirfenidonem znacząco osłabiła szlak kinazy sfingozynowej 1 (ang. *sphingosine kinase 1* SPHK1)/ sfingozyno- 1- fosforan (ang. *sphingosine- 1- phosphate* S1P) (który również stanowi ważny czynnik przyczyniający się do rozwoju IPF) oraz ekspresję białka YAP- 1, jego translokację jądrową oraz transkrypcję TAZ. Ponadto trygonelina i pirferidon zmniejszyły ekspresję profibrotycznych genów sygnalizacyjnych YAP/TAZ. Inne przedkliniczne podejście terapeutyczne do hamowania tego szlaku w fibroblastach płucnych obejmuje ukierunkowanie na receptor dopaminy D1 (ang. *dopamine receptor D1* DRD1). Spośród testowanych agonistów najskuteczniejsza okazała się dihydrekzydina (DHX), prowadząc do podwyższonych poziomów cAMP, fosforylacji YAP i retencji lub degradacji YAP/TAZ w cytoplazmie [45]. Stwierdzono również, że wiele inhibitorów reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (HMG- CoA; statyny) hamuje lokalizację jądrową YAP poprzez indukcję fosforylacji YAP, jego retencji cytoplazmatycznej i degradacji. Poza tym szlak

mewalonianu reguluje aktywację YAP, a leczenie simwastatyną zmniejsza markery włóknienia w aktywowanych ludzkich fibroblastach płucnych i w mysim modelu włóknienia płuc z zastosowaniem bleomycyny. Wskazuje to na potencjalną skuteczność statyn w leczeniu chorób zwłóknieniowych, w tym IPF i potrzebę przeprowadzenia dalszych badań mających na celu sprawdzenie ich potencjału klinicznego [47]. Rozważając rolę melatoniny w patogenezie IPF zaobserwowano, że neurohormon ten w eksperymentalnym badaniu wyraźnie osłabił włóknienie płuc indukowane bleomycyną u myszy i zahamował fibrogenezę wywołaną przez TGF- β w fibroblastach płuc. Dalsze prace wykazały, że melatonina łagodziła translokację YAP z cytoplazmy do jądra *in vivo* i *in vitro* poprzez interakcję z jego receptorem [48]. Ponadto ikaryna, naturalny flawonoid, również za pośrednictwem szlaku Hippo/YAS, wykazywał ograniczenie aktywacji fibroblastów i odkładanie się ECM, a tym samym zmniejszenie nasilenia włóknienia płuc indukowanego przez bleomycynę [31]. Zidentyfikowano też nowy mechanizm hamowania YAP/TAZ poprzez aktywację receptora prostacykliny, który tłumi profibrotyczną aktywność (mio)fibroblastów. Zbadano działanie przeciwfibrotyczne selektywnego agonisty receptora prostacykliny ACT- 333679 (selexipag) w pierwotnych ludzkich fibroblastach płucnych. Stwierdzono, że ACT- 333679 hamuje indukowaną przez TGF- β transformację fibroblastów w miofibroblasty, a także ich proliferację, syntezę ECM i wydzielanie IL- 6 i inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (ang. *plasminogen activator inhibitor-1* PAI- 1). Ponadto preparat był zdolny do odwrócenia ustalonego fenotypu miofibroblastów. Co najważniejsze, podnosił także poziom cAMP, powodując wykluczenie YAP/TAZ z jądra komórkowego i późniejszą supresję zależnej od YAP/TAZ transkrypcji genów profibrotycznych. Odkrycie to otwiera drogę do opracowania agonistów receptora prostacykliny jako potencjalnego sposobu leczenia IPF [45, 49].

Łączenie inhibitorów YAP/TAZ z innymi terapiami przeciwwłóknieniowymi, takimi jak pirfenidon i nintedanib, może również zwiększyć skuteczność terapeutyczną i przezwyciężyć mechanizmy oporności na leczenie. Co godne uwagi, ostatnie badania wykazały, że nintedanib wywiera działanie przeciwwłóknieniowe poprzez upośledzenie translokacji jądrowej YAP/TAZ zależnej od kinazy 1 wiążącej TANK (ang. *TANK-binding kinase 1* TBK1), tym samym ukierunkowując szlak YAP/TAZ. Połączenie nintedanibu z inhibitorem YAP/TAZ, który reguluje inną część tej kaskady, może być obiecującym podejściem do leczenia IPF [45]

Kolejnym aspektem wymagającym dalszego zrozumienia jest interakcja YAP/TAZ z innymi szlakami sygnałowymi, takimi jak TGF- β , WNT i Notch.

Badania powinny zbadać dokładne mechanizmy tych interakcji i sposób, w jaki hamowanie YAP/TAZ na nie wpływa. Mogłoby to odkryć nowe strategie terapeutyczne lub ujawnić wyzwania związane z jednoczesnym działaniem na kilka kaskad sygnalizacji [45].

Stan zapalny

Rola stanu zapalnego w rozwoju IPF pozostaje kontrowersyjna. We wczesnym stadium uszkodzenia pęcherzyków płucnych neutrofile są rekrutowane do uszkodzonych miejsc, wyzwalając odpowiedź immunologiczną poprzez uwalnianie prozapalnych cytokin i produkcję elastazy neutrofilowej (ang. *neutrophil elastase* NE) w celu zaostrzenia włóknienia. Podwyższone poziomy IL- 8 i czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony- stimulating factor* G- CSF) wykryto w BALF i płwocinie pacjentów z IPF, co sugeruje naciekanie i aktywację neutrofilów. IL- 8 promuje rozwój włóknienia poprzez aktywację TGF- β za pośrednictwem elastazy. IL- 24 i IL- 4 mogą synergicznie indukować fenotyp M2 makrofagów (makrofagi aktywowane alternatywnie- przeciwzapalne), promując w ten sposób rozwój włóknienia płuc. IL- 17 wydzielana przez komórki Th17 prawdopodobnie promuje włóknienie w sposób bezpośredni. W ostrym zaostrzeniu IPF poziomy IL- 17 i IL- 23 są zwiększone, a leczenie przeciwciałem anti- IL- 23 może znacznie osłabić stan zapalny dróg oddechowych i włóknienie oraz obniżyć poziom IL- 17. Sugeruje to ważną rolę IL- 23 w rozwoju zaostrzeń IPF. Dodatkowo monocyty i makrofagi napędzają włóknienie poprzez nadmierne reakcje naprawcze na uszkodzenie komórek pęcherzykowych [19].

Liczne badania potwierdziły bezpośrednią korelację między aktywacją domeny piryny 3 (ang. *pyrin domain* 3 PYD 3), będącą częścią receptora z rodziny NOD- podobnych zawierający domenę piryny typu 3 (ang. *NOD- like receptor family, pyrin domain containing 3* NLRP3) (tworzącego tzw. „czujnik inflamasomu”) a rozwojem włóknienia płuc. Nieprawidłowo regulowana aktywacja NLRP3 w mikrośrodowisku płucnym nasila stan zapalny i może wywoływać reakcje fibrogeniczne. Niemniej jednak dokładne mechanizmy, za pośrednictwem których inflamasom NLRP3 (po aktywacji) wywołuje odpowiedzi profibrogeniczne, pozostają niewystarczająco zdefiniowane. Współczesne odkrycia sugerują, że profibrotyczne konsekwencje wynikające z tego typu sygnalizacji zależą przede wszystkim od działania IL- 1 β , która działając za pośrednictwem receptora IL- 1 wzmacnia aktywność TGF- β , co z kolei wywiera wpływ na różne czynniki

transkrypcyjne, łącznie sprzyjające aktywacji miofibroblastów i późniejszemu zwłóknieniu płuc [50].

Interwencje farmakologiczne ukierunkowane na układ odpornościowy w IPF skupiają się na modulacji cytokin, punktów kontrolnych układu odpornościowego i makrofagów oraz wykorzystują terapie komórkowe i podejścia medycyny precyzyjnej. W związku z tym podjęto eksperymentalne badania nad preparatami ukierunkowanymi w różne IL zaangażowane w patofizjologię IPF, jak IL- 6 (tocilizumab) , IL- 1 β (kanakinumab) i IL- 13 (QAX-576, lebrikizumab i tralokinumab), IL- 4/IL- 13 (romilkimab), a także w inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego, w tym PD- 1/PD- L1 (niwolumab i pembrolizumab) oraz inhibitory CTLA- 4 (ipilimumab), które wykazały obiecujące efekty terapeutyczne. Mniej zadowalające okazały się dane z wstępnych badań klinicznych, przeprowadzonych w przypadku kilku z wyżej wymienionych przeciwciał monoklonalnych. Wysznu to natomiast wnioski, że interwencja w jeden typ interleukin o podobnych funkcjach w IPF może nie wystarczyć, aby zatrzymać rozwój włóknienia, jako że patogen eza choroby obejmuje złożoną sieć mechanizmów regulacyjnych. Terapie ukierunkowane na IL wpływające na wiele komórek/o różnych funkcjach w tym samym czasie mogą być jednym z przyszłych kierunków badań, podobnie jak łączenie takich leków z innymi preparatami przeciwwłóknieniowymi. Na przykład terapie indukujące produkcję IL- 22 w celu promowania regeneracji nabłonka płuc i wykorzystujące IL- 12 do hamowania produkcji kolagenu przez fibroblasty mogłyby pomóc w zahamowaniu włóknienia płuc [31, 51].

Nowe doniesienia podkreślają natomiast prognostyczną i mechanistyczną rolę monocyto w i pochodzących z nich makrofagów pęcherzykowych, na nowo wzbudzając zainteresowanie dysregulacją immunologiczną w IPF [31, 52]. Modulacja makrofagów obejmuje celowanie w polaryzację typu M2 (makrofagi aktywowane alternatywnie- przeciwzapalne) i rekrutację monocyto w. We wczesnym stadium włóknienia płuc spolaryzowany fenotyp M1 makrofagów (makrofagi aktywowane klasycznie- prozapalne) może być dominujący ze względu na jego bezpośrednią rolę w modulacji nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej na powtarzające się gojenie ran poprzez regulację cytokin prozapalnych. Nowe dowody wykazały, że polaryzacja makrofagów do fenotypu M2 może być indukowana przez wiele cytokin, chemokin, inflamasomów, a nawet proces autofagii w mikrośrodowisku włóknienia płuc, co ostatecznie promuje ekspresję kilku mediatorów uszkodzenia nabłonka i transformację fibroblastów w miofibroblasty, takich jak TGF- β . Proliferacja fibroblastów może dalej promować

polaryzację makrofagów poprzez przeprogramowanie metaboliczne lub stres ER. Dodatkowo interakcje komórkowe AEC z lokalnymi makrofagami pierwotnymi promują różnicowanie monocytów do makrofagów M0 (makrofagi niespolaryzowane, niezróżnicowane funkcjonalnie) i polaryzację do fenotypu M2 po bodźcach wywołanych urazem, które są pośrednio zaangażowane w podtrzymywanie procesu włóknienia. Zatem w mikrośrodkowisku IPF profibrotyczna polaryzacja makrofagów i jej pierwotna lub późniejsza dysfunkcyjna komunikacja z AEC i fibroblastami przyczyniają się do zaburzenia równowagi homeostazy immunologicznej w całym procesie włóknienia płuc, co wskazuje na nowy cel dla terapii przeciwwłóknieniowej [53]. Środki takie jak deksametazon modulują aktywność makrofagów M2, podczas gdy cenicriviroc- inhibitor receptora chemokinowego typu C- C 2/5 (ang. *C-C chemokine receptor type 2/5 CCR2/CCR5*), ogranicza infiltrację makrofagów i zmniejsza odpowiedź zwłóknieniową [31, 52]. Obszerne dowody wykazały potencjalną rolę komórek T w postępie włóknienia. Wykazano, że terapie molekularne ukierunkowane na określone komórki T lub ich produkty w celu przywrócenia równowagi między każdą subpopulacją komórek T mogą zapewnić nowe metody leczenia IPF. Wymagałoby to rozwinięcia zastosowań medycyny precyzyjnej wykorzystującej genomikę, biomarkery i profile cząsteczek odpornościowych, co jest nagłą potrzebą w zakresie diagnozowania i leczenia pacjentów z IPF [54].

Zaawansowane techniki diagnostyczne, takie jak scRNA- seq, mogą identyfikować specyficzne profile cytokin lub populacje komórek odpornościowych w celu ukierunkowanych interwencji. Terapie genetyczne i epigenetyczne, w tym technologie edycji genów i leki epigenetyczne, mają na celu przeprogramowanie komórek odpornościowych w celu zmniejszenia zwłóknienia poprzez ukierunkowanie na czynniki leżące u podstaw dysregulacji immunologicznej. Potencjalnie umożliwiłoby to zmniejszenie stanu zapalnego, modulację odpowiedzi immunologicznych i spowolnienie lub odwrócenie procesu zwłóknienia u pacjentów z IPF, dając tym samym nadzieję na poprawę wyników ich leczenia. Takie podejście podkreśla potencjał terapii ukierunkowanych na układ odpornościowy w tym schorzeniu, zajmując się złożoną współzależnością mechanizmów odpornościowych napędzających chorobę i torując drogę nowym i skutecznym opcjom terapeutycznym [31].

AKTUALNE OPCJE TERAPEUTYCZNE

Jak wspomniano wyżej, zgodnie z zaleceniami międzynarodowych wytycznych, leczeniem z wyboru IPF jest obecnie terapia przeciwwłóknieniowa nintedanibem lub pirfenidonem [12, 13]. Randomizowane badania kliniczne wykazały, że spowalniają one spadek funkcji płuc, co odzwierciedla wartość natężonej pojemności życiowej (ang. *forced vital capacity* FVC) [12].

Pirfenidon to zmodyfikowana mała cząsteczka pirydyny o właściwościach przeciwwłóknieniowych, przeciwzapalnych i antyoksydacyjnych. Zmniejsza produkcję kolagenu, spowalnia proces włóknienia poprzez hamowanie cytokiny TGF- β i obniża tempo spadku FVC. Jego skuteczność została wykazana w dwóch badaniach fazy 3 CAPACITY i ASCEND [55]. Mechanizm działania tego leku nie został jednak dokładnie poznany. Badania wykazują, że na poziomie molekularnym pirfenidon hamuje aktywację szlaku WNT/ β - katenina, który w tkankach płuc zwłóknionych jest nadmiernie wyrażony, a tym samym zmniejsza ekspresję markerów włóknienia, takich jak kolagen i α -SMA, łagodząc w ten sposób odkładanie się ECM i postęp choroby [31, 56]. Poza tym reguluje szlak sygnałowy TGF- β /Smad, co może dodatkowo poprawić mechanizm jego działania przeciwwłóknieniowego [56]. Pirfenidon jest na ogół dobrze tolerowany, a działania niepożądane obejmują wysypkę skórą, utratę masy ciała, nudności i zmęczenie, które zwykle jednak ustępują po kilku miesiącach leczenia [55]. Często jednak utrzymującym się skutkiem ubocznym jest nadwrażliwość na światło [57], odnotowano przypadki nieprawidłowej czynności wątroby, w szczególności podwyższenia stężenia alaninowej aminotransferazy (ALT)/asparaginowej aminotransferazy (AST) w surowicy oraz stężenia bilirubiny, dlatego u pacjentów leczonych pirfenidonem konieczne jest regularne monitorowanie czynności wątroby.

Nintedanib to wewnątrzkomórkowy inhibitor kinazy tyrozynowej, który wiąże się z miejscami wiązania adenozynotrifosforanu (ATP), hamując w ten sposób szlaki sygnałowe powiązane z receptorem czynnika wzrostu śródbłonnka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor receptor* VEGFR), PDGF- α i β i czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor* FGF). Te efekty na receptorowe kinazy tyrozynowe prowadzą do zmniejszenia aktywności fibroblastów. Badania fazy 3 INPULSIS I i II wykazały istotne zmniejszenie tempa spadku FVC u pacjentów z IPF, chociaż wskaźnik zgonów pozostał taki sam. Działania niepożądane obejmują głównie dolegliwości żołądkowo-jelitowe, w rzadkich przypadkach może wystąpić hepatotoksyczność, w związku z czym

lek nie jest zalecany u osób z ciężką chorobą wątroby. Potencjalne efekty uboczne to także choroba zakrzepowo- zatorowa [55]. Rzadko opisywanym zjawiskiem jest białkomocz rozwijający się w wyniku kłębuszkowej mikroangiopatii wywołanej nintedanibem [58]. Skuteczne leczenie pacjentów otrzymujących nintedanib może być trudne ze względu na problemy z tolerancją preparatu przy obecnie stosowanej dawce 150 mg dwa razy na dobę, ale także obecne choroby współistniejące i konieczność jednoczesnego stosowania innych leków oraz ich wzajemne interakcje. W odniesieniu do modyfikacji dawkowania nintedanibu, w przypadku różnych scenariuszy klinicznych, rozważano tymczasowe przerwanie, a następnie ponowne wprowadzenie, zmniejszenie dawki, przejście na alternatywną terapię przeciwwłóknieniową lub przerwanie leczenia [59]. W praktyce klinicznej, ze względu na niepożądane działania żołądkowo- jelitowe i inne efekty uboczne, dawkowanie tego leku jest często zmniejszane do 100 mg dwa razy dziennie. Towarzystwo naukowe American College of Chest Physicians podjęło próbę oceny skuteczności takiego postępowania, wykazując, że pacjenci przyjmujący zmniejszoną dawkę 100 mg dwa razy dziennie nintedanibu mieli podobne wskaźniki hospitalizacji i śmiertelności, odpowiednio w okresach 24 i 18 miesięcy, w porównaniu do chorych otrzymujących 150 mg dwa razy dziennie. Może to potwierdzać słuszność stosowania takiego schematu redukcji dawkowania, co wymaga jednak dalszych, szerzej zakrojonych badań, które wezmą pod uwagę również inne parametry, jak wspomniane działania niepożądane uciążliwe dla pacjentów [60, 61].

Monoterapia pirfenidonem i nintedanibem udowodniła swoją skuteczność w zmniejszaniu szybkości postępu IPF w porównaniu z placebo, ale często nie zapobiega postępowi choroby, ponieważ u pacjentów nadal obserwuje się spadek czynności płuc pomimo utrzymywania leku przeciwwłóknieniowego [62]. Ich stosowanie może wiązać się z dużym obciążeniem dla pacjentów bez zmiany ogólnego postępu choroby i wysokiej śmiertelności w ciągu 3 do 5 lat po diagnozie. Niektórzy chorzy nie reagują na te leki, a w świetle ich kosztów i profilu działań niepożądanych, potrzebne są dalsze prace nad innymi, bardziej skutecznymi strategiami leczenia [55]. Różne szacowane mechanizmy działania pirfenidonu i nintedanibu stanowią racjonalną podstawę do stosowania terapii skojarzonej tymi dwoma lekami w celu zahamowania spadku czynności płuc w IPF, choć dużo badaczy kwestionuje skuteczność kliniczną takiej podwójnej terapii. W takim przypadku obserwowane jest zwiększony odsetek działań niepożądanych i stosunkowo częste przerywanie leczenia z tego powodu [62]. W badaniu oceniającym skuteczność, tolerancję i farmakokinetykę nintedanibu podawanego

łącznie z pirfenidonem (NCT02579603; INJOURNEY) [63] profil bezpieczeństwa takiej terapii był zgodny z profilami zdarzeń niepożądanych każdego leku [64]. Dodatkowo autorzy zasugerowali, że choroba była bardziej stabilna w grupie otrzymującej terapię skojarzoną niż w grupie otrzymującej monoterapię nintedanibem, z mniejszym spadkiem FVC (odpowiednio -13,3 w porównaniu z -40,9) [12, 64]. W innym badaniu również wykazano, że połączone stosowanie pirfenidonu i nintedanibu przez 24 tygodnie było tolerowane przez większość pacjentów z IPF i wiązało się z podobnym wzorcem działań niepożądanych oczekiwany dla każdego z tych sposobów leczenia osobno (NCT02598193) [63, 65]. Wyniki te należy interpretować ostrożnie, biorąc pod uwagę eksploracyjny charakter tej analizy. Dane te potwierdzają natomiast dalsze badania nad schematami skojarzonymi w leczeniu IPF [64].

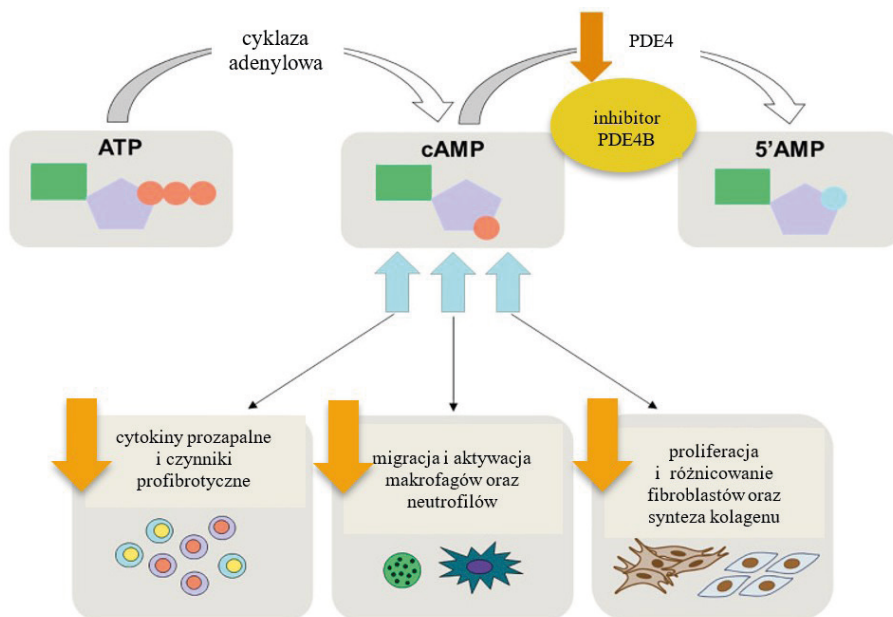
Leczenie objawowe, w szczególności w zakresie duszności, kaszlu i zmęczenia, jest ważne dla zachowania jakości życia u pacjentów z IPF, ale jest niezwykle trudne, biorąc pod uwagę brak rzetelnych dowodów dotyczących skuteczności takich terapii. Ważne jest zaprzestanie palenia tytoniu i wdrożenie odpowiednich szczepień, w tym przeciwko grypie i pneumokokom. Rekomendowanym postępowaniem jest stosowanie dodatkowego tlenoterapii u chorych ze znaczną hipoksemią spoczynkową. Częścią leczenia może być również rehabilitację płucną, zważywszy na jej potencjał w zakresie poprawy wydolności wysiłkowej, duszności i jakości życia [66].

Przeszczep płuc może być opcją leczenia wydłużającą życie pacjentów z IPF, problemem pozostaje natomiast kwalifikacja do listy oczekujących na taki zabieg ze względu na dużą zmienność przebiegu klinicznego choroby, oczekiwaną długość życia czy nagłe pogorszenie stanu zdrowia w związku z zaostrzeniem, a także szereg schorzeń współistniejących, które mogą występować w przebiegu IPF i stanowić przeciwwskazanie do transplantacji. W związku z tym zaleca się wczesne kierowania potencjalnych kandydatów do przeszczepu do ośrodka transplantologicznego i prowadzenie ich ścisłej obserwacji [67].

NOWE POTENCJALNE OPCJE TERAPEUTYCZNE OCENIANE W BADANIACH KLINICZNYCH

Nerandomilast- inhibitor fosfodiesterazy 4B jako przełomowa terapia dla idiopatycznego włóknienia płuc według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków

Nerandomilast (BI 1015550) to doustny inhibitor fosfodiesterazy 4B (ang. *phosphodiesterase 4B* PDE4B) działaniu przeciwwłóknieniowym i przeciwzapalnym [68]. Fosfodiesterazy (PDE) to enzymy, które pośredniczą w hydrolizie cyklicznego monofosforanu adenozy (cAMP) i cyklicznego monofosforanu guanozy (cGMP). Preferencyjne hamowanie PDE4B ma potencjał spowolnienia postępu włóknienia płuc poprzez hamowanie szlaków zapalnych i włóknących, przy niższym ryzyku działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego niż w przypadku inhibitorów pan- PDE4 [69]. Uproszczony mechanizm działania nerandomilastu przedstawiono na rycinie poniżej (Rycina1.).



Rycina 1. Uproszczony mechanizm działania nerandomilastu [68], [opracowanie własne]

W lutym 2022 r. nerandomilast otrzymał od Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków

(ang. *U.S. Food and Drug Administration FDA*) oznaczenie terapii przełomowej dla IPF [70], ustanowione celem przyspieszenia procesu opracowywania i oceny leków stosowanych w leczeniu poważnych lub zagrażających życiu chorób, w przypadku których wstępne dowody kliniczne wskazują, że dana terapia może przynieść znaczną poprawę w porównaniu z istniejącymi terapiami w odniesieniu do jednego lub większej liczby klinicznie istotnych punktów końcowych [71].

W badaniu fazy 1 (NCT03230487) i 1c (NCT03422068), mających na celu ocenę bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki nerandomilastu, lek wykazał akceptowalny profil bezpieczeństwa u osób zdrowych oraz u pacjentów z IPF. Wśród zdrowych uczestników najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczyły zaburzeń układu nerwowego, zwykle związanych z bólami głowy. W grupie pacjentów z IPF były to natomiast efekty uboczne ze strony przewodu pokarmowego [63, 72]. Skuteczność i bezpieczeństwo nerandomilastu podawanego w dawce 18 mg dwa razy dziennie badano w 12-tygodniowym badaniu fazy 2 (NCT04419506) u pacjentów z IPF. Wśród pacjentów nie przyjmujących wcześniej leków przeciw włóknieniowych mediana zmiany w FVC wyniosła 5,7 ml w grupie nerandomilastu i -81,7 ml w grupie placebo. W przypadku chorych, którzy uprzednio byli poddani leczeniu przeciw włóknieniowemu, mediana zmiany FVC wynosiła 2,7 ml w grupie nerandomilastu i -59,2 ml w grupie placebo. Wyniki te wykazały więc, że badany lek samodzielnie lub z zastosowaniem środka przeciwfibrotycznego (nintedanib lub pirfenidon) stabilizował czynność płuc [63, 73]. Analiza *post hoc* tego badania sugerowała, że występował efekt addytywny nerandomilastu z nintedanibem, ponieważ skorygowana średnia zmiana FVC w 12. tygodniu u pacjentów, którzy otrzymywali nerandomilast wyniosła 6,1 ml u pacjentów nieotrzymujących podstawowego leczenia przeciwfibrotycznego, w porównaniu do 23,4 ml u pacjentów przyjmujących nintedanib [68].

Przełomem okazało się trwające badanie fazy 3 FIBRONEER-IPF (NCT05321069), największe przeprowadzone do tej pory w tej jednostce chorobowej, do którego chorych rekrutowano w ponad 330 ośrodkach i w ponad 30 krajach [63, 74]. Ma ono na celu ocenę skuteczności nerandomilastu podawanego w dawkach 9 i 18 mg dwa razy na dobę, przez co najmniej 52 tygodnie, u 1177 pacjentów z IPF stratyfikowanych według stosowania podstawowych leków przeciw włóknieniowych (nintedanib/pirfenidon vs żaden z nich). Pierwszorzędowym punktem końcowym jest bezwzględna zmiana FVC w 52. tygodniu. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym jest czas do pierwszego ostrego zaostrzenia

IPF, hospitalizacji z przyczyn oddechowych lub zgonu w okresie trwania badania [63, 68, 75]. We wrześniu 2024 r. ogłoszono, że badany związek nerandomilast osiągnął swój główny punkt końcowy, czyli bezwzględną zmianę w stosunku do wartości początkowej wymuszonej pojemności życiowej [ml] w 52. tygodniu w porównaniu z placebo. Pełne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku mają zostać przedstawione w pierwszej połowie 2025 r. W związku tak obiecującymi wynikami, firma produkująca lek zapowiedziała złożenie do FDA i innych organów ochrony zdrowia na całym świecie wniosek o rejestrację nowego leku na nerandomilast w leczeniu IPF [74].

Trwa również rekrutacja do badania uzupełniającego FIBRONEER™- ON w celu przetestowania długotrwałego leczenia nerandomilastem u pacjentów z IPF, którzy wzięli udział we wspomnianym wyżej badaniu 3 fazy (NCT06238622). Kolejna zaplanowana praca (NCT06241560) ma dotyczyć wpływu pirfenidonu na poziom nerandomilastu we krwi u chorych z IPF, by zrozumieć wzajemną interakcję tychże leków [63].

Nerandomilast był również testowany wśród chorych z postępującym włóknieniem płuc (ang. *progressive pulmonary fibrosis* PPF), również należącym do grupy ILD. W lutym 2025 roku ogłoszono główne dane z badania FIBRONEER™-ILD (NCT05321082), które pokazują, że nerandomilast osiągnął swój główny punkt końcowy, czyli bezwzględną zmianę FVC w stosunku do wartości początkowej w 52. tygodniu w porównaniu z placebo. Publikacja dalszych danych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa została zaplanowana na drugi kwartał 2025 r. Podobnie jak w przypadku IPF, ma zostać złożony wniosek o rejestrację nerandomilastu w leczeniu PPF [76].

Pamrevlumab- przeciwciało monoklonalne przeciwko czynnikowi wzrostu tkanki łącznej

Pamrevlumab (FG- 3019) to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciwko czynnikowi wzrostu tkanki łącznej (ang. *connective tissue growth factor* CTGF), potencjalnemu celowi terapii przeciwłóknieniowej. CTGF to glikoproteina, wytwarzana przez kilka typów komórek, w tym fibroblasty, miofibroblasty i komórki śródbłónka, która oddziałuje z różnymi modulatorami regulacyjnymi, takimi jak TGF- β , VEGF i receptorami, takimi jak integryny, odgrywając kluczową rolę w modulowaniu aktywności biologicznej związanej z nieprawidłową naprawą tkanek [77]. CTGF odgrywa więc kluczową

rolę w procesie włóknienia poprzez regulację szlaku TGF- β , a jego podwyższone poziomy stwierdzono w próbkach osocza pacjentów z IPF [78].

Otwarte badanie fazy 2a (NCT01262001) oceniało bezpieczeństwo i tolerancję dwóch różnych dawek leku (15 mg/kg lub 30 mg/kg) u pacjentów z IPF, podawanych co 3 tygodnie przez 45 tygodni. Wyniki wykazały, że FG-3019 był bezpieczny i dobrze tolerowany. Ponadto w podgrupie leczonych uczestników zaobserwowano stabilność FVC i redukcję włóknienia w skanach TKWR [63, 77, 79]. W badaniu fazy 2 PRAISE (NCT01890265) sprawdzono bezpieczeństwo i skuteczność pamrevlumabu u uczestników z IPF. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana w stosunku do wartości początkowej przewidywanej FVC w 48. tygodniu. Postęp choroby (zdefiniowany jako spadek w stosunku do wartości początkowej przewidywanej FVC o $\geq 10\%$ lub zgon) w 48. tygodniu był drugorzędowym wynikiem skuteczności. Badany lek zmniejszył spadek procentowy przewidywanej FVC o 60,3% w 48. tygodniu (średnia zmiana od wartości początkowej -2,9% w przypadku pamrevlumabu w porównaniu do -7,2% w przypadku placebo). Odsetek pacjentów z progresją choroby był niższy w grupie pamrevlumabu niż w grupie placebo w 48. tygodniu (10,0% w porównaniu do 31,4%). Pamrevlumab był dobrze tolerowany, a jego profil bezpieczeństwa był podobny do profilu placebo [63, 80].

Niedawno przeprowadzono dwa równoległe badania fazy 3 ZEPHYRUS I (NCT03955146) i ZEPHYRUS II (NCT04419558) z udziałem większej kohorty pacjentów z IPF, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo pamrevlumabu [77]. Pierwszorzędowym wynikiem końcowym była bezwzględna zmiana FVC od wartości początkowej do 48. tygodnia. Natomiast drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas do progresji choroby (spadek FVC $\geq 10\%$ lub zgon), czas do hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego, zgon i ostre zaostrzenie, a także zmiany w ilościowej punktacji włóknienia płuc (ang. *quantitative lung fibrosis* QLF) [63, 81, 82]. W czerwcu 2023 r. ogłoszono główne wyniki badania ZEPHYRUS I. Pamrevlumab był ogólnie bezpieczny i dobrze tolerowany, niestety nie osiągnął jednak zakładanego punktu końcowego. Średni spadek FVC od wartości początkowej do 48. tygodnia wyniósł -260 ml w grupie pamrevlumabu w porównaniu do -330 ml w grupie placebo. Nie było istotnych różnic między grupami w żadnym z wyników drugorzędnych ani w wynikach zgłaszanych przez pacjentów [77, 81]. W związku z tym badanie ZEPHYRUS II zostało przerwane [63, 77].

Rekombinowana ludzka pentraksyna- 2

Rekombinowana ludzka pentraksyna- 2 (ang. *recombinant human pentraxin- 2* rhPTX- 2; wcześniej znana jako PRM-151) jest rekombinowaną formą naturalnie występującego białka o nazwie pentraksyna- 2, znanego również jako oczyszczony surowiczy amyloid P (ang. *serum amyloid P* SAP). PTX- 2 badano pod kątem jego potencjalnej roli przeciw włóknieniowej w IPF, ponieważ przyczynia się do modulacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, hamując różnicowanie monocytów w prozapalne makrofagi, produkcję TGF- β i transformację monocytów w profibrotyczne fibrocyty. U pacjentów z IPF stwierdzono obniżone stężenie PTX- 2 w osoczu, skorelowane z ciężkością choroby, co potwierdza jego potencjalną rolę w regulacji włóknienia [77].

W badaniu fazy 2 (NCT02550873) oceniono skuteczność i bezpieczeństw leku PRM-151 podawanego przez 24 tygodnie pacjentom z IPF, wykazując, że lek był dobrze tolerowany i przyczynił się do istotnego zmniejszenia przewidywanej wartości FVC. Średnia jej zmiana u pacjentów leczonych rhPTX- 2 wyniosła -2,5 w porównaniu do -4,8 w grupie placebo. Jeśli chodzi o drugorzędowe punkty końcowe, preparat ustabilizował wynik testu 6- minutowego marszu (ang. *6- minute walking distance* 6MWD) w porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic w objętości płuc [objętości całkowitej, objętości nieprawidłowości śródmiąższowych płuc (ang. *interstitial lung abnormalities* ILA) i objętości cech miąższowych reprezentatywnych dla prawidłowego płuca (nie- ILA)] w TKWR ani w pomiarze zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (ang. *diffusion lung capacity for carbon monoxide* DLCO) między obiema grupami po 28 tygodniach leczenia [63, 83]. Oceny długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności leku dokonano w trwającym 76 tygodni otwartym badaniu (NCT02550873) wśród 111 pacjentów, którzy ukończyli randomizowany okres wspomnianego wyżej badania fazy 2 bez szybkiej progresji choroby lub przerwania leczenia z powodu toksyczności. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były idiopatyczne zapalenie płuc (29,7%), duszność (28,8%), kaszel (27,0%) i zakażenie górnych dróg oddechowych (23,4%). Wykazano jednak, że takie długoterminowe leczenie (łącznie przez 128 tygodni) rhPTX- 2 było ogólnie dobrze tolerowane przez 128 tygodni u pacjentów z IPF, a profil działań niepożądanych był podobny do okresu randomizowanego [84].

Biorąc pod uwagę pozytywne wyniki wcześniejszych prac, rhPTX- 2 testowano również w badaniu fazy 3 STARSCAPE (NCT04552899), zaprojektowanym w celu oceny jego profilu pod względem skuteczności i bezpieczeństwa,

jakości życia, farmakokinetyki i oceny biomarkerów. Analizy wykazały jednak, że prawdopodobnie nie spełni ono wstępnie zdefiniowanego głównego celu badania, w związku z czym zostało przerwane [63, 77].

Inhibitory autotaksyny i antagoniści receptora kwasu lizofosfatydowego

Autotaksyna (ang. *autotaxin* ATX) jest enzymem, który hydrolizuje lizofosfatydylocholinę do cząsteczki sygnałowej kwasu lizofosfatydowego (ang. *lysophosphatidic acid* LPA). ATX ulega ekspresji przez komórki nabłonka oskrzeli i makrofagi pęcherzykowe, będąc „regulowana w górę” w IPF. W przypadku włóknienia płuc, poziomy ATX wzrastają w BALF i stymulują produkcję LPA, co następnie ma profibrotyczny wpływ na komórki nabłonka, śródbłónka oraz fibroblasty, przyczyniając się w ten sposób do rozwoju choroby [55, 85]. Sygnalizacja lizofosfolipidowa wyłania się jako lekozależny regulator odpowiedzi patofizjologicznych, a zwłaszcza zwłóknienia, czego przykładem są trwające badania kliniczne u pacjentów z IPF [85].

Inhibitor ATX ziritaxestat (GLPG- 1690) wykazał korzystny profil bezpieczeństwa i odpowiednie właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne u zdrowych ochotników w badaniach klinicznych fazy 1 (NCT02179502, NCT03143712), potwierdzając zasadność dalszego rozwoju klinicznego leku w leczeniu IPF. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia nie wzrosła wraz ze zwiększaniem dawki GLPG1690, a pojawiające się efekty uboczne miały co najwyżej umiarkowane nasilenie i żaden z nich nie spowodował przerwania stosowania leku badanego [86, 87]. Lek został włączony do badania fazy 2 (FLORA; NCT02738801) w celu oceny jego skuteczności i bezpieczeństwa przyjmowanego przez 12 tygodni przez chorych z IPF. U czterech (67%) pacjentów z grupy placebo i 11 (65%) z grupy GLPG- 1690 wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, z których większość miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Najczęstszymi zdarzeniami w grupie GLPG- 1690 były infekcje i zarażenia (dziesięć zdarzeń) oraz zaburzenia układu oddechowego (osiem zdarzeń) bez widocznych różnic w porównaniu z grupą placebo. Średnia zmiana wartości początkowej FVC w tygodniu 12, oceniana jako wynik drugorzędny, wyniosła -70 ml w grupie placebo i +25 ml w grupie GLPG- 1690 [86, 88]. Te obiecujące wyniki doprowadziły do rozpoczęcia badań fazy 3- ISABELA 1 (NCT03711162) i ISABELA 2 (NCT03733444) [86], w których wzięło udział łącznie 1306 pacjentów z IPF. Pierwszorzędnym punktem końcowym było tempo spadku FVC do 52 tygodnia. Kluczowymi wynikami

drugorzędowymi były postęp choroby, czas do pierwszej hospitalizacji związanej z układem oddechowym oraz zmiana w stosunku do wartości wyjściowych całkowitego wyniku w kwestionariuszu oddechowym St. George's (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire* SGRQ). Badania zostały jednak zakończone przedwcześnie na podstawie analiz, które stwierdziły, że profil korzyści do ryzyka ziritaxestatu nie uzasadnia już ich kontynuacji. Ziritaxestat nie poprawił rocznej szybkości spadku FVC w porównaniu z placebo w żadnym z badań. W badaniu ISABELA 1 średni spadek FVC wyniósł -124,6 przy dawce 600 mg leku i -173,9 ml przy dawce 200 mg w porównaniu do -147,3 ml w grupie placebo. W przypadku ISABELA 2 było to odpowiednio -173,8 ml i -174,9 ml (lek; dawka 600 mg i 200 mg) w porównaniu z -176,6 ml (placebo). Nie było korzyści z ziritaxestatu w porównaniu do placebo w odniesieniu do kluczowych wyników drugorzędnych. W badaniu ISABELA 1 śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny wynosiła 8,0% przy dawce 600 mg zyrytaksestatu, 4,6% przy dawce 200 mg zyrytaksestatu i 6,3% przy placebo. W badaniu ISABELA 2 śmiertelność ta wynosiła 9,3% przy dawce 600 mg zyrytaksestatu, 8,5% przy dawce 200 mg zyrytaksestatu i 4,7% przy placebo [89]. Niektóre z powodów, które mogą wyjaśniać brak skuteczności ziritaxestatu w badaniach ISABELA w porównaniu z poprzednim badaniem fazy 2a, są prawdopodobnie związane z ograniczeniami badań wczesnej fazy, takimi jak mniejsza liczba pacjentów, krótki czas trwania i różnice w stosowanym leczeniu standardowym [86]. Dane z trwających badań innych inhibitorów ATX i antagonistów LPA pomogą ujawnić kluczowe czynniki determinujące niepowodzenie badań ISABELA [77].

BBT- 877 to selektywny, silny inhibitor ATX typu IV, zatwierdzony przez FDA jako lek sierocy w 2019 r. BBT- 877 został włączony do fazy 1 badań klinicznych w leczeniu IPF (NCT03830125), po wykazaniu działania przeciwwłóknieniowego w badaniach przedklinicznych przeprowadzonych na mysim modelu włóknienia płuc wywołanego bleomycyną. Dane kliniczne fazy 1 wykazały, że BBT- 877 jest bezpiecznym i tolerowanym lekiem o bardzo dobrych profilach farmakokinetyczno- farmakodynamicznych [90]. Na początku kwietnia 2025 roku zakończyło się wieloośrodkowe badanie fazy 2 (NCT05483907), trwające 24 tygodnie, mające na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji BBT- 877 w dawce 200 mg dwa razy dziennie wśród pacjentów z IPF, stosujących jednoczesne leczenie zatwierdzonymi lekami przeciwwłóknieniowymi bądź nie [63].

Cudetaxestat (BLD- 0409) to potencjalny pierwszy w swojej klasie, niekompetycyjny (allosteryczny) inhibitor ATX typu III o silnej przedklinicznej

aktywności przeciwwłóknieniowej i dobrych właściwościach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych w badaniach klinicznych fazy 1, wykazujący korzystny profil bezpieczeństwa (NCT04146805, NCT04814472, NCT04814498). Dane te stanowiły podstawę rozpoczęcia badania fazy 2 (NCT05373914), mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa BLD- 0409 w trzech doustnych zakresach dawek, w monoterapii lub w skojarzeniu z pirfenidonem lub nintedanibem u pacjentów z IPF. Zaplanowanym pierwszorzędownym punktem końcowym jest zmiana FVC od wartości początkowej do 26. tygodnia. Na obecny moment badanie nie rozpoczęło rekrutacji uczestników [63, 86].

FTP- 198 to nowy i selektywny inhibitor ATX wskazany w leczeniu IPF i innych chorób zwłóknieniowych. Niedawno przeprowadzono badanie fazy 1 (NCT04687813) z pojedynczą rosnącą dawką leku w celu zbadania jego farmakokinetyki, farmakodynamiki, bezpieczeństwa i tolerancji u zdrowych osób (NCT04687813), którego pozytywne wyniki przemawiają za dalszym rozwojem klinicznym FTP-198 u chorych na IPF [63, 91].

Jako potencjalną metodę terapeutyczną IPF rozważa się również antagonistów receptora kwasu lizofosfatydowego- 1 (ang. *lysophosphatidic acid receptor 1* LPA₁R). Admilaparant (BMS- 986278) to antagonist LPA₁R drugiej generacji, różniący się strukturalnie od poprzedniego preparatu z tej grupy (BMS- 986020). Jest on wolny od aktywności hamującej transporter efflux obserwowanej dla BMS- 986020 i nie powodował zaburzeń czynności wątroby w badaniach fazy 1 [92]. Niedawno przeprowadzono badanie fazy 2 (NCT04308681) mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa BMS- 986278 u pacjentów z IPF (NCT04308681). W przeciwieństwie do poprzednich badań fazy 2, w tym badaniu uwzględniono również oddzielną kohortę pacjentów z PPF, z możliwością otrzymywania zatwierdzonych leków przeciwwłóknieniowych w obu kohortach przez cały okres trwania badania. Pierwszorzędownym punktem końcowym była szybkość zmiany przewidywanej FVC od wartości początkowej do 26. tygodnia w kohorcie IPF [93]. Wskaźniki tej zmiany w ciągu 26 tygodni dla IPF wynosiły -2,7% (placebo), -2,8% (30 mg) i -1,2% (60 mg). W przypadku grupy z dawką leku 60 mg podawaną dwa razy dziennie przez 26 tygodni wykazano zmniejszenie tempa spadku FVC o 62% w porównaniu z placebo (po uwzględnieniu zastosowanej u niektórych pacjentów redukcji dawki wartość ta wyniosła 54%) [86, 93]. Efekt leczenia obserwowano z lub bez podstawowych leków przeciwwłóknieniowych w obu kohortach. Biegunka występowała z podobną częstością w grupach admilparantu i placebo. Przejściowe obniżenie ciśnienia krwi w 1. dniu po podaniu dawki obserwowano we wszystkich grupach, choć było ono

większe w przypadku admilparantu [93]. Również w poprzednim badaniu fazy 1 (NCT03429933) z pojedynczą i wielokrotną dawką rosnącą admilparantu wystąpiła odwracalna i zasadniczo bezobjawowa redukcja ciśnienia krwi, w związku z tym u pacjentów, którzy spełnili określone kryteria obniżenia ciśnienia krwi ustalone na podstawie wcześniejszego badania, zastosowano odpowiednią redukcję dawki leku [86, 93]. Badanie to wykazało, że admilparant w dawce 60 mg spowolnił pogarszanie się funkcji płuc, był bezpieczny i dobrze tolerowany, co uzasadnia dalszą ocenę leku w badaniach fazy 3 [93].

Inhibitory integryn α v

TGF- β jest wydzielany w formie nieaktywnej, wymagającej zewnątrzkomórkowej aktywacji enzymatycznej lub indukowanej mechanicznie w celu zaangażowania odpowiednich receptorów na powierzchni komórki. Integryny α v (α v β 1, α v β 3, α v β 5, α v β 6 i α v β 8) - pięć heterodimerycznych białek transmembranowych zdolnych do przenoszenia siły mechanicznej między komórkami a ECM - zostały zaproponowane jako kluczowe mediatory aktywacji TGF- β w zwłóknieniu. W płucach chorych na IPF obserwuje się zwiększoną ekspresję tychże integryn, które mogą indukować aktywację dwóch z trzech izoform TGF- β , co odgrywa kluczową rolę w promowaniu aktywacji tego czynnika wzrostu i postępie zwłóknienia. Celowanie w integryny α v stanowi zatem atrakcyjną strategię ograniczania hamowania sygnalizacji tego czynnika wzrostu [94, 95].

Beksotegrast (PLN- 74809) to doustny, wysoce selektywny inhibitor integryn α v β 6 i α v β 1, który wykazał silne działanie przeciwzwłóknieniowe w zwierzęcych modelach zwłóknienia płuc oraz w wycinkach żywej tkanki z usuniętych płuc chorych na IPF, a także zmniejszoną aktywację TGF- β w płucach zdrowych ochotników. Badania kliniczne 1 fazy wykazały dobrą tolerancję leku [95]. W badaniu fazy 2a NCT04072315 oceniono zajęcie receptora α v β 6 w płucach na podstawie zmian w stosunku do wartości wyjściowych w wychwycie znacznika α v β 6 w pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) po podaniu pojedynczej dawki beksotegrastu uczestnikom z IPF, ustalając zasadność podawania leku w jednej dawce dobowej w wysokości od 160 do 320 mg w celu dalszej weryfikacji jego skuteczności [63, 96]. W kolejnym badaniu fazy 2a (NCT05621252) oceniono odkładane się kolagenu typu 1 w płucach po leczeniu beksotegrastem (dawka 160 mg raz dziennie) przez 12 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana w wystandaryzowanej wartości wychwyty (ang. *standardized uptake value* SUV) w całych płucach w badaniu 68Ga- CBP8 PET (SUV mierzy ilość

znacznika zgromadzonego w tkance- im wyższy SUV, tym większa aktywność metaboliczna lub obecność docelowej cząsteczki czy w tym przypadku- największe nasilenie procesów chorobowych) (68Ga-CBP8 to sonda PET, która celuje w kolagen typu I i wykazuje jego akumulację, co można zaobserwować u pacjentów z IPF). Sprawdzono również zmiany w parametrach dynamicznego obrazowania metodą rezonansu magnetycznego z wzmocnieniem kontrastowym (ang. *dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging* DCE- MRI), FVC, a także w nasileniu kaszlu oraz biomarkerach syntezy kolagenu i postępu choroby. W 12. tygodniu średnia zmiana względem wartości wyjściowej w górnym kwartylu SUV znacznika 68Ga- CBP8 wyniosła -1,2% w grupie otrzymującej beksotegrast w porównaniu do 6,6% w grupie placebo. Największe średnie zmiany zaobserwowano w podopłucnowych obszarach płuc w obu grupach (beksotegrast -3,7% vs placebo 10,3%). DCE- MRI wykazało liczbowo zwiększone wzmocnienie szczytowe i szybszy wskaźnik wypłukiwania kontrastu u uczestników leczonych beksotegratem, co sugeruje poprawę mikrokrążenia płucnego i zmniejszenie pozanaczyniowej objętości pozakomórkowej. Preparat spowodował również liczbową poprawę FVC, nasilenia kaszlu i poziomów biomarkerów. Wyniki te sugerują więc korzystne przeciw włóknieniowe działanie leku [63, 97]. Oceny skuteczności i bezpieczeństwa beksotegrastu dokonano też w wieloośrodkowym badaniu fazy 2a INTEGRISIPF (NCT04396756), trwającym 12 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość występowania zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia. Poza tym sprawdzano farmakokinetykę preparatu w zależności od stosowanych dawek (40, 80, 160, 320 mg). Eksploracyjne punkty końcowe mierzyły zmiany w stosunku do wartości początkowej FVC, QLF (%) i poziomu biomarkerów związanych z włóknieniem. Lek był dobrze tolerowany. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była biegunka, przy czym w tej grupie pacjentów większość otrzymywała również nintedanib. Uczestnicy leczenia beksotegratem doświadczyli zmniejszenia spadku FVC w ciągu 12 tygodni w porównaniu z tymi, którzy otrzymywali placebo, z terapią podstawową lub bez niej. Zaobserwowano zależne od dawki działanie przeciw włóknieniowe w przypadku obrazowania QLF, a także zmniejszenie poziomu biomarkerów związanych z włóknieniem [63, 95, 98]. Wyniki te dają obiecującą perspektywę co do skuteczności beksotegrastu i możliwości szerszego zastosowania go wśród pacjentów z IPF. Potrzeba więc dalszych, szerzej zakrojonych badań, z większą liczbą uczestników, by móc potwierdzić wyżej wymienione wnioski. Na obecny moment zaplanowane zostało badanie (BEACON- IPF; NCT06097260), mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa 2 dawek leku (160 i 320 mg)

przyjmowanych przez 52 tygodnie przez uczestników z IPF przyjmujących i nie stosujących leczenia podstawowego (tj. nintedanibu lub pirfenidonu) [63].

GSK3008348 to silna i selektywna mała cząsteczka, która jest rozwijana jako pierwszy wdychany inhibitor integryny $\alpha\beta6$ w leczeniu IPF. W badaniu fazy 1 (NCT02612051), oceniającym bezpieczeństwo, tolerancję i profil farmakokinetyczny rosnącej dawki nebulizowanego GSK3008348 wśród ludzi zdrowych i chorych z IPF, lek był dobrze tolerowany i nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych [63, 99]. W badaniu fazy 1b oceniono skuteczność GSK3008348 u uczestników z IPF, nieprzyjmujących pirfenidonu czy nintedanibu, przy użyciu PET z radioaktywnie znakowanym ligandem specyficznym dla $\alpha\beta6$ - [18F]- FBA- A20FMDV2. Głównym punktem końcowym było całkowita objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution in tissue* VT) płucach po około 30 minutach od podania dawki leku w porównaniu do tej wartości przed podaniem preparatu. Kryterium sukcesu badania było następujące: „prawdopodobieństwo a posteriori (że rzeczywisty procentowy spadek VT jest większy niż 0%) $\geq 80\%$ ”. Średnia redukcja sygnału PET (VT) obserwowana 30 minut po inhalacji 1 mg GSK3008348 wyniosła 20% (95% CrI: -9% do 42%). Prawdopodobieństwo a posteriori, że prawdziwa redukcja VT wyniosła $> 0\%$, oceniono na 93%, spełniając założenie badania [100].

Inhibitory galektyny- 3

Galektyna (ang. *galectin*- 3 Gal- 3) odgrywa profibrotyczną rolę w płucach, oddziałując z integrynami i receptorami czynników wzrostu, w tym TGF- β , VEGF i PDGFR. Podwyższony poziom Gal- 3 odnotowano w osoczu i BALF pacjentów z IPF. Dotychczas hamowanie aktywności tego białka wydawało się łagodzić rekrutację i ekspansję wydzielających go makrofagów, które z kolei napędzają lokalną aktywację miofibroblastów [77].

Inhibitor Gal- 3 GB0139 wykazał już dobrą tolerancję i potencjał przeciwfibrotyczny w badaniu fazy 1/2a (NCT02257177), hamując ekspresję Gal- 3 na makrofagach w BALF i obniżając poziom biomarkerów związanych z postępem IPF [63, 77]. W latach 2019- 2023 przeprowadzono wieloośrodkowe badanie fazy 2 GALACTIC- 1 (NCT03832946), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wdychanego GB0139 jako alternatywnej terapii IPF. Pierwszorzędowym punktem końcowym był wskaźnik spadku FVC w ciągu 52 tygodni. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe objęły odsetek uczestników z bezwzględnym spadkiem % przewidywanej FVC o $\leq 10\%$ w stosunku do wartości

wyjściowej, zmiana całkowitej punktacji w kwestionariuszu SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej, czas do pierwszej hospitalizacji związanej z układem oddechowym oraz czas do zgonu (ze wszystkich przyczyn). Po zakończeniu badania ogłoszono jednak, że nie osiągnęło ono swojego głównego punktu końcowego. Poziomy Gal- 3 wzrosły od dnia 0 do 52. tygodnia zarówno w grupie placebo, jak i w grupie przyjmującej GB0139 w dawce 3 mg. Średnia zmiana FVC od punktu początkowego do 52. tygodnia wyniosła -316,6 ml w grupie GB0139 w porównaniu do -127,4 ml w grupie placebo [63, 101]. W związku z tym lek nie przeszedł do dalszej fazy badań klinicznych.

Treprostinil

Treprostinil jest stabilnym analogiem prostacykliny, a wziewna postać tego leku jest stosowana do leczenia nadciśnienia płucnego. Niektóre badania przedkliniczne sugerują, że treprostinil może mieć działanie przeciwwłóknieniowe poprzez zmniejszenie rekrutacji fibrocytów i hamowanie profibrotycznej aktywności fibroblastów oraz syntezy i odkładania się kolagenu [77, 102].

Bezpieczeństwo i skuteczność wdychanego treprostinilu oceniano w badaniu fazy 3 INCREASE (NCT02630316) u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (ang. *pulmonary hypertension* PH) przedwłośniczkowym związanym z ILD, w tym z połączeniem włóknienia i rozedmy płuc (ang. *combined pulmonary fibrosis and emphysema* CPFE). Wykazano w nim, że lek poprawiał wydolność wysiłkową w porównaniu z placebo, ocenianą za pomocą testu 6MWD [63, 103]. Dodatkowo w analizie *post hoc* ustalono, że zastosowana terapia wiązała się z poprawą FVC w porównaniu z placebo po 16 tygodniach. Różnica ta była najbardziej widoczna u pacjentów z IPF. Wdychany treprostinil wydaje się być więc obiecującą terapią dla tej grupy pacjentów [104].

W związku z tym rozpoczęto program TETON, składający się z dwóch 52-tygodniowych, badań fazy 3, obejmujących po 396 osób (NCT04708782; TETON, NCT05255991; TETON- 2). Pierwszorzędowym punktem końcowym jest zmiana bezwzględnej FVC w 52. tygodniu. Drugorzędowe punkty końcowe oceniają czas do pogorszenia klinicznego (pierwsze zdarzenie zgonu, hospitalizacja z powodu chorób układu oddechowego lub $\geq 10\%$ spadek w % przewidywanej FVC), czas do pierwszego ostrego zaostrzenia IPF, całkowite przeżycie, zmianę w % przewidywanej FVC i zmianę w kwestionariuszu King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K- BILD) w 52. tygodniu. Parametry bezpieczeństwa obejmują zdarzenia niepożądane, hospitalizacje, parametry

utlenowania oraz parametry laboratoryjne. Pacjenci, którzy ukończą 52. tydzień badania, będą mogli wziąć udział w dalszym badaniu otwartym [63, 105].

TERAPIA KOMÓRKAMI MACIERZYSTYMI ORAZ POTENCJALNY LEK CMR316

Terapia komórkami macierzystymi wyróżniła się jako potencjalna alternatywna metoda leczenia IPF, w której komórki macierzyste modulują odpowiedź zapalną, różnicują się w komórki nabłonka płuc, wydzielają czynniki wzrostu i składniki ECM oraz wzmacniają unaczynienie i regenerację tkanek. Różne źródła tych komórek zostały zbadane w modelach zwierzęcych i badaniach na ludziach, podobnie jak różne drogi ich podawania, takie jak wstrzyknięcie dożylnie, wlewy dotchawicze czy inhalacje, testowano pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności. Jednak nadal istnieje kilka wyzwań i ograniczeń do pokonania, takich jak wysokie koszty, kwestie etyczne, zgodność immunologiczna, przeżywalność komórek i ich powrót do macierzystego miejsca oraz długoterminowe wyniki. Potrzebne są dalsze badania w celu optymalizacji protokołów i parametrów terapii komórkami macierzystymi w przypadku IPF oraz oceny korzyści klinicznych i ryzyka dla pacjentów [106].

AETHER to badanie kliniczne fazy 1, którego celem była ocena bezpieczeństwa jednorazowego dożylnego podania allogenicznych ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych pochodzących ze szpiku kostnego (ang. *human bone marrow-derived mesenchymal stem cells* hMSC- BM) pacjentom z IPF. W badaniu wzięło udział dziewięciu pacjentów, którzy otrzymali różne dawki tychże komórek (20×10^6 , 100×10^6 lub 200×10^6 komórek na infuzję). Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość występowania (w 4. tygodniu po infuzji) poważnych zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia. Drugorzędnymi punktami końcowymi skuteczności były eksploracja i pomiar postępu choroby. Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Dwa zgony niezwiązane z leczeniem wystąpiły z powodu postępu IPF (pogorszenie choroby i/lub ostre zaostrzenie). Do 60. tygodnia po infuzji nastąpił średni spadek o 3,0% przewidywanej FVC i średni spadek o 5,4% w przewidywanej DLCO. Jednorazowe dożylnie podanie allogenicznych hMSC- BM było zatem bezpieczne, jednak odnotowano niewielki spadek funkcji płuc w długim okresie po infuzji. Wymagane są dalsze badania, aby ocenić skuteczność i optymalny schemat leczenia z ich użyciem w IPF [63, 107].

Obecnie trwa badanie Badanie HALT- IPF (Human Autologous Lung Stem Cell Transplant for Idiopathic Pulmonary Fibrosis) (NCT04262167)- pierwsze na świecie, otwarte, randomizowane badanie kliniczne fazy 1, mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych płuc u pacjentów z IPF. Wstępna analiza badania HALT- IPF sugeruje, że przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych płuc jest dobrze tolerowane wśród chorych [108]. Pełne jego wyniki są oczekiwane w pierwszym kwartale 2025 roku, co pozwoli na dokładniejszą ocenę potencjału przeszczepienia komórek macierzystych płuc jako terapii dla pacjentów z IPF [109].

Potencjalną opcją terapeutyczną, która skupia się na komórkach macierzystych w sposób bardziej pośredni, jest preparat CMR316. Lek ten został stworzony na podstawie związku prototypowego- NZ- 97, chemicznie podobnego do CMR316, który jest inhibitorem dipeptydylopeptydaza 4 (ang. *dipeptidyl peptidase- 4 DPP4*). W wielu mysich modelach uszkodzenia płuc inhibitory te promują ekspansję populacji komórek macierzystych dolnych dróg oddechowych, wykazując skuteczność modyfikującą chorobę w wielu mysich modelach uszkodzenia płuc. Nie mogą być one jednak bezpośrednio wykorzystywane do użytku klinicznego, ponieważ w bezpiecznych dawkach nie osiągają wystarczającego stężenia w płucach. Dlatego opracowano NZ- 97, środek, który jest dostarczany do płuc i w nich zatrzymywany, wykazując przy tym doskonałą skuteczność w wydłużonych odstępach dawkowania [110, 11]. CMR316 to pierwszy w swojej klasie lek zaprojektowany w celu precyzyjnej stymulacji komórek macierzystych płuc do regeneracji włókniejącej tkanki płucnej. CMR316 działa przede wszystkim na AEC2- komórki o właściwościach komórek macierzystych w dolnych drogach oddechowych płuc, których liczba jest zmniejszona u pacjentów z IPF. Stymulacja AEC2 powoduje ich różnicowanie w komórki AEC1, które są kluczowe dla wymiany gazowej i utrzymania stabilności i funkcji płuc, dając potencjał naprawy uszkodzeń spowodowanych przez IPF. Ponadto mechanizm regeneracyjny CMR316 może być cennym uzupełnieniem istniejących terapii, oferując nową możliwość leczenia pacjentów z IPF. Obecnie trwa badanie kliniczne fazy 1/1b (NCT06589219), mające na celu ocenę bezpieczeństwa, tolerancji oraz farmakokinetyki podawanego wziewnie leku CMR316 u zdrowych ochotników i pacjentów z IPF [63, 112].

Mezenchymalne komórki zrębu (ang. *mesenchymal stromal cell MSC*) to kolejny typ komórek, który został dokładnie zbadany pod kątem potencjału w leczeniu IPF. MSC mogą różnicować się w wiele typów komórek, w tym komórki AEC i fibroblasty oraz wydzielają różnego rodzaju bioaktywne cząsteczki, które

modulują odpowiedzi immunologiczne, zmniejszają stan zapalny i promują naprawę tkanek [31]. Co godne uwagi, MSC mogą osłabiać starzenie się komórek AEC2 poprzez regulację metabolizmu dinukleotydu nikotynoamidadeninowego (NAD) zależnego od fosforybozylotransferazy nikotynamidowej (ang. *nicotinamide phosphoribosyltransferase* NAMPT), co jest krytyczne dla utrzymania równowagi energetycznej komórek i zmniejszenia stresu oksydacyjnego [31, 113].

Indukowane pluripotentne komórki macierzyste (ang. *induced pluripotent stem cell* iPSC) oferują wszechstronne podejście do leczenia IPF ze względu na ich zdolność do różnicowania się w dowolny typ komórek [31]. Wykazano, że AEC2 pochodzące z iPSC były w stanie skutecznie pozostać i ponownie pokryć nabłonkiem uszkodzone pęcherzyki płucne, tak by przywrócić funkcję płuc i zapobiec procesowi włóknienia. Pojawiły się także doniesienia, że dotchawiczny AEC2 pochodzących z iPSC może zmniejszyć ograniczyć włóknienie płuc poprzez hamowanie ekspresji TGF- β i α -SMA w mysim modelu IPF [114].

Komórki macierzyste dystalnych dróg oddechowych (ang. *distal airway stem cell* DASC) stanowią stosunkowo nowy obszar zainteresowania w badaniach nad IPF. Mogą one migrować do uszkodzonych obszarów płuc, a następnie proliferować i różnicować się zarówno w komórki pęcherzykowe, jak i nabłonkowe dróg oddechowych. Wykazano, że u myszy z włóknieniem płuc wywołanym bleomycyną DASC nie tylko ulegały polaryzacji do AEC1, ale również hamowały fibrogenezę poprzez osłabienie odkładania się kolagenu i ekspresji α -SMA, przyczyniając się do poprawy funkcji płuc [31, 115]. Komórki te są więc obiecującymi kandydatami do terapii regeneracyjnej IPF [31].

Terapie komórkowe oferują wieloaspektowe podejście terapeutyczne, ukierunkowane na różne aspekty procesu chorobowego. Stosowane samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami, dają duże nadzieje na poprawę wyników u pacjentów z IPF. Konieczne są dalsze badania i próby kliniczne, aby zoptymalizować taki sposób leczenia, określić najlepsze źródła komórek i ustanowić standardowe protokoły ich stosowania u pacjentów [31].

RENTOSERTIB

Rentosertib (ISM001-055) to nowatorski lek opracowany przy użyciu sztucznej inteligencji (ang. *artificial intelligence* AI). Jest to pierwszy lek, w którym zarówno cel molekularny, jak i sam związek terapeutyczny zostały zaprojektowane za pomocą generatywnej AI. Takie podejście znacznie przyspieszyło proces odkrywania leków, skracając czas od identyfikacji celu do przedklinicznego

wyboru kandydata do zaledwie 18 miesięcy. Odkrycia te oznaczają znaczący postęp w zakresie efektywności badań farmaceutycznych.

Rentosertib jest silnym i selektywnym małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy kinaza interakcji z Traf2 i Nck (ang. *TRAF2 and NCK- interacting kinase* TNIK), której aktywacja odgrywa kluczową rolę w różnych procesach komórkowych, w tym obejmujących szlaki przekazywania sygnału niezbędne do rozwoju włóknienia [116, 117].

Lek ten przeszedł już fazę 1 badań klinicznych, wykazując korzystny profil bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki, co uzasadniało jego przejście do fazy 2. W 12- tygodniowym badaniu fazy 2a (NCT05938920) u pacjentów z IPF, rentosertib spełnił swój pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa i tolerancji na wszystkich poziomach dawkowania. Pozytywne wyniki odnotowano również dla drugorzędowego punktu końcowego skuteczności, w którym zaobserwowano zależną od dawki poprawę FVC. Pacjenci otrzymujący najwyższą dawkę 60 mg wykazali średnią poprawę o 98,4 ml od wartości początkowej, podczas gdy grupa placebo doświadczyła średniego spadku o -62,3 ml. Odnotowano również zmniejszenie nasilenia kaszlu i ogólnych objawów oddechowych [116, 117]. Obecnie trwa kolejne badanie fazy 2a (NCT05975983), które ma potwierdzić bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę i skuteczność rentosertibu podawanego drogą doustną u pacjentów z IPF [63]. Jeśli kolejne wyniki, w tym z planowanych badań fazy 3 [17], będą równie obiecujące, rentosertib może stać się pierwszym lekiem odkrytym przez sztuczną inteligencję, który trafi do pacjentów, oferując nową opcję terapeutyczną w leczeniu IPF.

PODSUMOWANIE

W ciągu ostatnich dwóch dekad poczyniono duże postępy w definiowaniu mechanizmów biochemicznych, komórkowych i genetycznych leżących u podstaw patogenezy IPF i pokrewnych zaburzeń zwłóknieniowych. Nowe koncepcje obejmują kluczową rolę starzenia się komórek nabłonkowych, fibroblastów i odpornościowych w procesie patogenezy, a także różnego rodzaju zaburzenia w regulacji szlaków mitochondrialnych i proteostatycznych. Zwiększone uszkodzenie DNA za pośrednictwem mtROS, niestabilność telomerów i stres ER są potencjalnymi czynnikami inicjującymi szlaki starzenia. Wiele dowiedziano się o patogenezie IPF dzięki redukcjonistycznym podejściom biologii komórki i modelowaniu *in vivo*. Pomimo tych postępów, holistyczny obraz złożonych interakcji systemowych, poprzez które wiele typów komórek oddziałuje na siebie,

aby promować patogenezę IPF, nadal nie jest jasny. Rozwijająca się rewolucja w bioinformatyce i biologii systemów przyniosła potężne narzędzia, które mogą pobudzić wgląd w szereg zaburzeń genetycznych związanych z postępem choroby w wielu typach komórek. Spośród nich podejścia scRNA-seq zapewniły nowe podejście do badania profilów transkryptomicznych w wielu typach komórek jednocześnie czy identyfikacji interakcji komórka-komórka, dostarczając sygnatur postępu choroby. Dalszy rozwój w tej dziedzinie prawdopodobnie będzie stanowić podstawę nowych podejść terapeutycznych w IPF [16]. Jest również znacznie więcej do nauczenia się o roli dysfunkcji mitochondriów w rozwoju i utrzymywaniu profibrotycznych stanów, które napędzają IPF, w odniesieniu do współdziałania między sygnalizacją mitochondrialną i jądrową w ogólnej dysfunkcji komórkowej, skracaniu telomerów i uszkodzeniu mtDNA oraz zróżnicowanych skutkach dysfunkcji mitochondriów w różnych typach komórek zaangażowanych w rozwój IPF. Opracowanie modeli zwierzęcych zdolnych do izolowania defektów w homeostazie mitochondrialnej w odniesieniu do określonego typu komórek może ujawnić rolę, jaką odgrywa każdy typ komórek i rzucić światło na optymalne cele interwencji. Szczególna uwaga poświęcona wpływowi dysfunkcji mitochondriów na długość telomerów w komórkach progenitorowych płuc, odpowiedzialnych za regenerację nabłonka pęcherzyków płucnych, może przyczynić się do powstania nowych podejść do zapobiegania wyczerpywaniu się komórek macierzystych w IPF [27].

Poza przytoczonymi w niniejszej pracy potencjalnymi lekami ukierunkowanymi na różne elementy patogenezы IPF, jest szereg prac podejmujących dalsze próby opracowania skutecznej strategii opanowania tej wyniszczającej choroby. Terapia genowa stanowi obiecującą drogę leczenia poprzez ukierunkowanie i modyfikację kluczowych szlaków molekularnych zaangażowanych w postęp choroby [31]. Poczyniono znaczne postępy w opracowywaniu terapii genowych, które zastosowane in vivo wykazały osłabienie szerokiego zakresu procesów związanych z włóknieniem, w tym różnicowania miofibroblastów, syntezy ECM, EMT i wielu innych. Zastosowanie małego interferującego RNA (ang. *small interfering RNA* siRNA) wydaje się być w tym przypadku najbardziej obiecującym podejściem [118]. IPF charakteryzuje się znaczącym „przeprogramowaniem metabolicznym”, napędzanym głównie przez TGF- β , które indukuje zmiany w kierunku nasilonej glikolizy i dysfunkcji mitochondriów. Proces ten obejmuje zwiększoną ekspresję enzymu glikolizy, poziomy transporterów glukozy i produkcję mleczanu w fibroblastach, komórkach AEC i makrofagach, w związku z czym ukierunkowanie badań na te zmiany metaboliczne może oferować nowe podejście

terapeutyczne. Poza wspomnianą modulacją metabolizmu lipidów, w jednym z badań wykazano, że hamowanie glikolizy przy użyciu środków takich jak 2- deoksy- D - glukoza (2- DG) i ukierunkowanie na regulatory glikolizy, takie jak czynnik indukowany niedotlenieniem-1 alfa, może zmniejszyć włóknienie [31, 119]. Uwagę zwraca również modulacja metabolizmu makrofagów [31]. Niesłabnącym zainteresowaniem cieszy się TGF- β , odgrywający kluczową rolę w patogenezie omawianej choroby, w związku z tym toczą się nieustanne próby opracowania wymierzonej w niego terapii. TRK- 250 to nowy lek oparty na siRNA, celujący w TGF- β , potencjalnie hamujący rozwój zwłóknienia płuc. W 1 fazie badań klinicznych (NCT03727802) okazał się on bezpieczny i dobrze tolerowany, dodatkowo nie został wykryty w krążeniu systemowym po inhalacji, co wskazuje na niską ekspozycję systemową [63, 120]. Celem interwencji może być także receptor 1 czynnika transformującego wzrost β (ang. *transforming growth factor β receptor 1* TGF- β R1). Nowych podstaw naukowych i perspektyw dla leczenia IPF dostarczają badania nad kwasem salwinolowym B (ang. *salvinorin B acid* SAB), wykazującym działanie przeciwutleniające, przeciwzapalne i przeciwłóknieniowe. W płucach myszy z włóknieniem indukowanym bleomycyną znacząco zapobiegał dalszemu procesowi włóknienia oraz odwracał trend starzenia się i typowe czynniki fenotypu SASP, uwalniane z makrofagów płucnych i komórek AEC2, co dodatkowo zmniejszało aktywację fibroblastów płucnych. Ponadto preparat ten łagodził proces EMT indukowany przez TGF- β [121]. Również celowanie w produkcję kolagenu, cechę charakterystyczną włóknienia, można osiągnąć poprzez hamowanie enzymów, takich jak prolyl 4- hydroksylaza, zmniejszając w ten sposób stabilność i akumulację kolagenu [31, 122]. Niektórzy badacze podkreślają również rolę mikrobiomu płuc sugerując, że strategie terapeutyczne mające na celu przywrócenie równowagi mikrobiologicznej mogłyby potencjalnie złagodzić postęp choroby i poprawić wyniki kliniczne [31]. Do tej pory kliniczne zastosowanie modulacji mikrobiomu płuc u pacjentów z IPF pozostaje jednak trudne [77].

Obecnie dostępne leki- pirfenidon i nintedanib- mogą spowolnić postęp choroby, ale nie zatrzymują jej całkowicie. Dlatego tak ważne są badania nad lekami, które- okazując się obiecujące w badaniach in vivo i in vitro- osiągnęły fazę badań klinicznych. W ostatnim czasie bada się szereg nowych leków o zróżnicowanych mechanizmach działania. Testowane są leki o różnych mechanizmach działania- od przeciwciał neutralizujących konkretne czynniki wzrostu, po cząsteczki blokujące enzymy i szlaki sygnałowe związane z procesem włóknienia. Chociaż niektóre badania nie przyniosły oczekiwanych efektów, wyniesiona

z nich wiedza niewątpliwie przyczynia się do postępu wiedzy z zakresu patogenezy choroby i możliwości jej leczenia w przyszłości. Na obecny moment najbardziej obiecującą opcją terapeutyczną wydaje się nerandomilast, który pozytywnie ukończył 3 fazę badań klinicznych. Możliwa rejestracja tego leku w przyszłości może okazać się przełomem w walce z IPF. Nadzieje na znalezienie skutecznego leku dają badania nad wdychanym treprostinilem czy lekiem regeneracyjnym CMR316. Intersujące mogą okazać się również dalsze prace nad terapią komórkami macierzystymi. Ważnym odkryciem jest też rentosertib- lek opracowany dzięki użyciu metod sztucznej inteligencji, która pozwoliła na usprawnienie procesu wyboru celu terapeutycznego i przejścia przez niezbędne etapy badań, prowadzące do możliwości przetestowania go wśród pacjentów z IPF.

IPF to choroba o wyjątkowo ciężkim przebiegu, znacząco obniżająca jakość życia pacjentów. Postępujące ograniczenie pojemności płuc prowadzi do przewlekłej duszności, osłabienia, narastającej niewydolności oddechowej i nieuchronnie- do śmierci. Schorzenie to wiąże się z dużym obciążeniem nie tylko dla samych chorych, ale także dla ich rodzin, opiekunów i systemu opieki zdrowotnej. Koszty leczenia, hospitalizacji, rehabilitacji oraz utrata zdolności do pracy czynią IPF istotnym wyzwaniem społecznym. Z tego względu istnieje pilna potrzeba opracowania skuteczniejszych, nowoczesnych terapii, które nie tylko spowolnią postęp choroby, ale również poprawią komfort życia pacjentów i ich szanse na dłuższe przeżycie. Stanowi to jednak ogromne wyzwanie. Problem jest przede wszystkim niejasna etiologia choroby oraz jej złożona patogeneza, wciąż stanowiąca przedmiot intensywnych badań. Jej przebieg u poszczególnych pacjentów może znacznie się różnić, brakuje natomiast jednoznacznych markerów biologicznych, które pozwalałyby dokładnie ocenić aktywność choroby i skuteczność leczenia. W związku z tym, że w procesie włóknienia uczestniczy wiele szlaków molekularnych, mediatorów zapalnych i czynników wzrostu, trudno jest opracować terapię celowaną, która skutecznie zahamowałaby wszystkie kluczowe mechanizmy choroby bez wywoływania poważnych działań niepożądanych. Pewna część leków, które w badaniach przedklinicznych (na modelach zwierzęcych czy komórkowych) wykazują obiecujące działanie, okazuje się nieskuteczna lub zbyt toksyczna w badaniach klinicznych z udziałem ludzi. Co więcej, IPF to choroba rzadka i bardzo zmienna klinicznie, co utrudnia rekrutację pacjentów do badań oraz interpretację wyników. Sprawia to, że opracowywanie nowych strategii terapeutycznych w IPF to proces skomplikowany, długotrwały i kosztowny, choć niezwykle potrzebny.

REFERENCJE

1. Koudstaal T, Wijsenbeek MS. Idiopathic pulmonary fibrosis. *La Presse Médicale: Presse Med.* 2023;52(3):104166. doi:10.1016/j.lpm.2023.104166
2. Sauleda J, Núñez B, Sala E, Soriano JB. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Natural History, Phenotypes. *Medical Sciences (Basel): Med Sci (Basel).* 2018;6(4):110. doi:10.3390/medsci6040110
3. Sankari A, Chapman K, Ullah S. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing: StatPearls. 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448162/>. Dostęp: 31.03.2025.
4. Somogyi V, Delameillieure A, Schenk S, et al. Person-centred health outcomes in the routine care for people with progressive pulmonary fibrosis: the COCOS-IPF project's European survey on healthcare professionals' views and practices. *Respiratory Research: Respir Res.* 2025;26(1):81. doi:10.1186/s12931-025-03146-4
5. Suri GS, Kaur G, Jha CK, Tiwari M. Understanding idiopathic pulmonary fibrosis - Clinical features, molecular mechanism and therapies. *Experimental Gerontology: Exp Gerontol.* 2021;153:111473. doi:10.1016/j.exger.2021.111473
6. Medycyna Praktyczna. Interna- mały podręcznik. Idiopatyczne włóknienie płuc. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.12.1.1>. Opublikowano: 15.07.2024. Dostęp: 31.03.2025.
7. Azadeh N, Limper AH, Carmona EM, Ryu JH. The Role of Infection in Interstitial Lung Diseases: A Review. *Chest.* 2017;152(4):842-852. doi:10.1016/j.chest.2017.03.033
8. Płuca Polski. Objawy IPF. <https://plucapolski.pl/idiopatyczne-wloknienie-pluc/objawy-ipf/>. Dostęp: 31.03.2025.
9. Yoon HY, Kim H, Bae Y, Song JW. Smoking status and clinical outcome in idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide study. *Respiratory Research: Respir Res.* 2024;25(1):191. doi:10.1186/s12931-024-02819-w
10. Hoyne GF, Elliott H, Mutsaers SE, Prêle CM. Idiopathic pulmonary fibrosis and a role for autoimmunity. *Immunology & Cell Biology: Immunol Cell Biol.* 2017;95(7):577-583. doi:10.1038/icb.2017.22

11. Ghebre YT, Raghu G. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Novel Concepts of Proton Pump Inhibitors as Antifibrotic Drugs. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(12):1345-1352. doi:10.1164/rccm.201512-2316PP
12. Alsomali H, Palmer E, Aujayeb A, Funston W. Early Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Narrative Review [published correction appears in *Pulm Ther.* 2023 Sep;9(3):459. doi: 10.1007/s41030-023-00235-x.]. *Pulmonary Therapy: Pulm Ther.* 2023;9(2):177-193. doi:10.1007/s41030-023-00216-0
13. Kreuter M, Ladner UM, Costabel U, Jonigk D, Heussel CP. The Diagnosis and Treatment of Pulmonary Fibrosis. *Deutsches Ärzteblatt International: Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(9):152-162. doi:10.3238/arztebl.m2021.0018
14. Amati F, Stainer A, Polelli V, et al. Efficacy of Pirfenidone and Nintedanib in Interstitial Lung Diseases Other than Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences: Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7849. doi:10.3390/ijms24097849
15. Istifli, E.S., Netz, P.A. Interactions of flavonoid and coumarin derivative compounds with transforming growth factor-beta receptor 1 (TGF- β R1): integrating virtual screening, molecular dynamics, maximum common substructure, and ADMET approaches in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Molecular Modeling: J Mol Model.* 2025;31:124. doi:org/10.1007/s00894-025-06338-3
16. Moss BJ, Ryter SW, Rosas IO. Pathogenic Mechanisms Underlying Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annual Review of Pathology: Annu Rev Pathol.* 2022;17:515-546. doi:10.1146/annurev-pathol-042320-030240
17. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nature Reviews Disease Primers: Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17074. doi:10.1038/nrdp.2017.74
18. Gokey JJ, Patel SD, Kropski JA. The Role of Hippo/YAP Signaling in Alveolar Repair and Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Medicine (Lausanne): Front Med (Lausanne).* 2021;8:752316. doi:10.3389/fmed.2021.752316

19. Mei Q, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update on Pathogenesis. *Frontiers in Pharmacology: Front Pharmacol.* 2022;12:797292. doi:10.3389/fphar.2021.797292
20. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respiratory Research: Respir Res.* 2018;19(1):32. doi:10.1186/s12931-018-0730-2
21. Hunt H. Stem Cell Therapy for Pulmonary Fibrosis. Materiały z konferencji Texas A&M Medical Student Grand Rounds. <https://jmsgr.tamhsc.edu/stem-cell-therapy-for-pulmonary-fibrosis/>. Opublikowano: 30.05.2024. Dostęp: 01.04.2025.
22. Pardo A, Selman M. The Interplay of the Genetic Architecture, Aging, and Environmental Factors in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology: Am J Respir Cell Mol Biol.* 2021;64(2):163-172. doi:10.1165/rcmb.2020-0373PS
23. Liu J, Ding Y, Liu Z, Liang X. Senescence in Mesenchymal Stem Cells: Functional Alterations, Molecular Mechanisms, and Rejuvenation Strategies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology: Front Cell Dev Biol.* 2020;8:258. doi:10.3389/fcell.2020.00258
24. Zhao J, Zhang L, Lu A, et al. ATM is a key driver of NF- κ B-dependent DNA-damage-induced senescence, stem cell dysfunction and aging. *Aging (Albany NY).* 2020;12(6):4688-4710. doi:10.18632/aging.102863
25. Cala-Garcia JD, Medina-Rincon GJ, Sierra-Salas PA, Rojano J, Romero F. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: New Perspectives for a Challenging Disease. *Biology (Basel).* 2023;12(9):1237. doi:10.3390/biology12091237
26. Bueno M, Calyeca J, Rojas M, Mora AL. Mitochondria dysfunction and metabolic reprogramming as drivers of idiopathic pulmonary fibrosis. *Redox Biology: Redox Biol.* 2020;33:101509. doi:10.1016/j.redox.2020.101509
27. Zank DC, Bueno M, Mora AL, Rojas M. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Aging, Mitochondrial Dysfunction, and Cellular Bioenergetics. *Frontiers in Medicine (Lausanne): Front Med (Lausanne).* 2018;5:10. Published 2018 Feb 5. doi:10.3389/fmed.2018.00010

28. Frangogiannis N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *Journal of Experimental Medicine: Exp Med.* 2020;217(3):e20190103. doi:10.1084/jem.20190103
29. Tsoyi K, Liang X, De Rossi G, et al. CD148 Deficiency in Fibroblasts Promotes the Development of Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(3):312-325. doi:10.1164/rccm.202008-3100OC
30. Hill C, Jones MG, Davies DE, Wang Y. Epithelial-mesenchymal transition contributes to pulmonary fibrosis via aberrant epithelial/fibroblastic cross-talk. *Journal of Lung Health and Diseases: J Lung Health Dis.* 2019;3(2):31-35.
31. Wang J, Li K, Hao D, et al. Pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic strategies. *MedComm (2020).* 2024;5(10):e744. doi:10.1002/mco2.744
32. Peng D, Fu M, Wang M, Wei Y, Wei X. Targeting TGF- β signal transduction for fibrosis and cancer therapy. *Molecular Cancer: Mol Cancer.* 2022;21(1):104. doi:10.1186/s12943-022-01569-x
33. Aros CJ, Pantoja CJ, Gomperts BN. Wnt signaling in lung development, regeneration, and disease progression. *Communications Biology: Commun Biol.* 2021;4(601). doi: doi.org/10.1038/s42003-021-02118-w
34. Liu T, Gonzalez De Los Santos F, Hirsch M, Wu Z, Phan SH. Noncanonical Wnt Signaling Promotes Myofibroblast Differentiation in Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology: Am J Respir Cell Mol Biol.* 2021;65(5):489-499. doi:10.1165/rcmb.2020-0499OC
35. Huang G, Liang J, Huang K, et al. Basal Cell-derived WNT7A Promotes Fibrogenesis at the Fibrotic Niche in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology: Am J Respir Cell Mol Biol.* 2023;68(3):302-313. doi:10.1165/rcmb.2022-0074OC
36. Ai JY, Liu CF, Zhang W, Rao GW. Current status of drugs targeting PDGF/PDGFR. *Drug Discovery Today: Drug Discov Today.* 2024;29(7):103989. doi:10.1016/j.drudis.2024.103989

37. Noskovičová N, Petřek M, Eickelberg O, Heinzelmann K. Platelet-derived growth factor signaling in the lung. From lung development and disease to clinical studies. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology: Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015;52(3):263-284. doi:10.1165/rcmb.2014-0294TR
38. Vera L, Garcia-Olloqui P, Petri E, et al. Notch3 Deficiency Attenuates Pulmonary Fibrosis and Impedes Lung-Function Decline. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology: Am J Respir Cell Mol Biol.* 2021;64(4):465-476. doi:10.1165/rcmb.2020-0516OC
39. Wang YC, Chen Q, Luo JM, et al. Notch1 promotes the pericyte-myofibroblast transition in idiopathic pulmonary fibrosis through the PDGFR/ROCK1 signal pathway. *Experimental & Molecular Medicine: Exp Mol Med.* 2019;51(3):1-11. doi:10.1038/s12276-019-0228-0
40. Hu X, Xu Q, Wan H, et al. PI3K-Akt-mTOR/PFKFB3 pathway mediated lung fibroblast aerobic glycolysis and collagen synthesis in lipopolysaccharide-induced pulmonary fibrosis. *Laboratory Investigation: Lab Invest.* 2020;100(6):801-811. doi:10.1038/s41374-020-0404-9
41. Pei X, Zheng F, Li Y, et al. Niclosamide Ethanolamine Salt Alleviates Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Modulating the PI3K-mTORC1 Pathway. *Cells.* 2022;11(3):346. doi:10.3390/cells11030346
42. Wang J, Hu K, Cai X, et al. Targeting PI3K/AKT signaling for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Acta Pharmaceutica Sinica B: Acta Pharm Sin B.* 2022;12(1):18-32. doi:10.1016/j.apsb.2021.07.023
43. Sun M, Sun Y, Feng Z, et al. New insights into the Hippo/YAP pathway in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pharmacological Research: Pharmacol Res.* 2021;169:105635. doi:10.1016/j.phrs.2021.105635
44. Mia MM, Singh MK. New Insights into Hippo/YAP Signaling in Fibrotic Diseases. *Cells.* 2022;11(13):2065. Published 2022 Jun 29. doi:10.3390/cells11132065
45. Papavassiliou KA, Sofianidi AA, Spiliopoulos FG, Gogou VA, Gargalionis AN, Papavassiliou AG. YAP/TAZ Signaling in the Pathobiology of Pulmonary Fibrosis. *Cells.* 2024;13(18):1519. doi:10.3390/cells13181519

46. Huang LS, Sudhadevi T, Fu P, et al. Sphingosine Kinase 1/S1P Signaling Contributes to Pulmonary Fibrosis by Activating Hippo/YAP Pathway and Mitochondrial Reactive Oxygen Species in Lung Fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences: Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2064. doi:10.3390/ijms21062064
47. Santos DM, Pantano L, Pronzati G, et al. Screening for YAP Inhibitors Identifies Statins as Modulators of Fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology: Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020;62(4):479-492. doi:10.1165/rcmb.2019-0296OC
48. Zhao X, Sun J, Su W, et al. Melatonin Protects against Lung Fibrosis by Regulating the Hippo/YAP Pathway. *International Journal of Molecular Sciences: Int J Mol Sci.* 2018;19(4):1118. doi:10.3390/ijms19041118
49. Zmajkovicova K, Menyhart K, Bauer Y, et al. The Antifibrotic Activity of Prostacyclin Receptor Agonism Is Mediated through Inhibition of YAP/TAZ. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology: Am J Respir Cell Mol Biol.* 2019;60(5):578-591. doi:10.1165/rcmb.2018-0142OC
50. Gairola S, Sinha A, Kaundal RK. Linking NLRP3 inflammasome and pulmonary fibrosis: mechanistic insights and promising therapeutic avenues. *Inflammopharmacology.* 2024;32(1):287-305. doi:10.1007/s10787-023-01389-5
51. She YX, Yu QY, Tang XX. Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Cell Death Discovery: Cell Death Discov.* 2021;7(1):52. doi:10.1038/s41420-021-00437-9
52. Perrot CY, Karampitsakos T, Herazo-Maya JD. Monocytes and macrophages: emerging mechanisms and novel therapeutic targets in pulmonary fibrosis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology: Am J Physiol Cell Physiol.* 2023;325(4):C1046-C1057. doi:10.1152/ajpcell.00302.2023
53. Zhou BW, Liu HM, Xu F, Jia XH. The role of macrophage polarization and cellular crosstalk in the pulmonary fibrotic microenvironment: a review. *Cell Commun Signal.* 2024;22(1):172. doi:10.1186/s12964-024-01557-2

54. Deng L, Huang T, Zhang L. T cells in idiopathic pulmonary fibrosis: crucial but controversial. *Cell Death Discovery: Cell Death Discov.* 2023;9(620). doi:org/10.1038/s41420-023-01344-x
55. Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. *Clinical Respiratory Journal: Clin Respir J.* 2022;16(2):84-96. doi:10.1111/crj.13466
56. Lv Q, Wang J, Xu C, Huang X, Ruan Z, Dai Y. Pirfenidone alleviates pulmonary fibrosis in vitro and in vivo through regulating Wnt/GSK-3 β / β -catenin and TGF- β 1/Smad2/3 signaling pathways. *Molecular Medicine: Mol Med.* 2020;26(1):49. doi:10.1186/s10020-020-00173-3
57. Hanta I, Cilli A, Sevinc C. The Effectiveness, Safety, and Tolerability of Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Retrospective Study. *Advances in Therapy: Adv Ther.* 2019;36(5):1126-1131. doi:10.1007/s12325-019-00928-3
58. Hasegawa M, Uehara A, Suzuki T, et al. Nintedanib-induced glomerular microangiopathy: a case report. *CEN Case Reports: CEN Case Rep.* 2020;9(4):295-300. doi:10.1007/s13730-020-00474-w
59. Rahaghi F, Belperio JA, Fitzgerald J, et al. Delphi Consensus Recommendations on Management of Dosing, Adverse Events, and Comorbidities in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Nintedanib. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine: Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2021;15:11795484211006050. doi:10.1177/11795484211006050
60. Limper AH, Thao V, Helfinstine DA, Sangaralingham LR, Dempsey TM. The Impact of Nintedanib Dosing on Clinical Outcomes: An Analysis of Real-World Data. *Chest.* 2025;167(3):800-805. doi:10.1016/j.chest.2024.09.030
61. Termedia. CHEST 2023: Nintedanib skuteczny także w zmniejszonej dawce w leczeniu IPF. <https://www.termedia.pl/pulmonologia/CHEST-2023-Nintedanib-skuteczny-takze-w-zmniejszonej-dawce-w-leczeniu-IPF,53357.html>. Opublikowano: 12.10.2023, Dostęp: 05.04.2025.

62. Lee J, Song JU. Safety and tolerability of combination treatment with pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease: J Thorac Dis.* 2023;15(11):5913-5921. doi:10.21037/jtd-23-946
63. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov>. Dostęp: 05.04.2025.
64. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, et al. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(3):356-363. doi:10.1164/rccm.201706-1301OC
65. Flaherty KR, Fell CD, Huggins JT, et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis [korekta: *European Respiratory Journal: Eur Respir J.* 2018 Oct 4;52(4):1850230. doi: 10.1183/13993003.50230-2018.]. *European Respiratory Journal: Eur Respir J.* 2018;52(2):1800230. doi:10.1183/13993003.00230-2018
66. Pleasants R, Tighe RM. Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annals of Pharmacotherapy: Ann Pharmacother.* 2019;53(12):1238-1248. doi:10.1177/1060028019862497
67. Balestro E, Cocconcelli E, Tinè M, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Transplantation: When it is Feasible. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(10):702. doi:10.3390/medicina55100702
68. Keith R, Nambiar AM. Potential of phosphodiesterase 4B inhibition in the treatment of progressive pulmonary fibrosis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease: Ther Adv Respir Dis.* 2025;19:17534666241309795. doi:10.1177/17534666241309795
69. Castelino FV, Adegunsoye A. Potential of phosphodiesterase 4B inhibitors in the treatment of interstitial lung disease associated with autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology: Clin Exp Rheumatol.* 2025;43(1):119-125. doi:10.55563/clinexprheumatol/yg6rck
70. AJMC. Nerandomilast Improves Lung Function in Progressive Pulmonary Fibrosis: FIBRONEER-ILD. <https://www.ajmc.com/view/nerandomilast-improves-lung-function-in-progressive-pulmonary-fibrosis-fibroneer-ild>. Opublikowano: 13.02.2025. Dostęp: 05.04.2025.

71. Boehringer Ingelheim. FDA Grants BI 1015550 Breakthrough Therapy Designation for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <https://www.boehringer-ingelheim.com/us/human-health/lung-diseases/pulmonary-fibrosis/fda-grants-bi-1015550-breakthrough-therapy-designation-idiopathic-pulmonary-fibrosis>. Opublikowano: 24.02.2022. Dostęp: 05.04.2025.
72. Maher TM, Schlecker C, Luedtke D, Bossert S, Zoz DF, Schultz A. Phase I studies of BI 1015550, a preferential phosphodiesterase 4B inhibitor, in healthy males and patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal Open Research: ERJ Open Res.* 2022;8(4):00240-2022. doi:10.1183/23120541.00240-2022
73. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, et al. Trial of a Preferential Phosphodiesterase 4B Inhibitor for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine: N Engl J Med.* 2022;386(23):2178-2187. doi:10.1056/NEJMoa2201737
74. Boehringer Ingelheim. Boehringer's nerandomilast meets primary endpoint in pivotal phase-III FIBRONEER™-IPF study. <https://www.boehringer-ingelheim.com/us/topline-results-boehringers-phase-iii-ipf-study>. Opublikowano: 16.09.2024. Dostęp: 05.04.2025.
75. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, et al. Design of a phase III, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of BI 1015550 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (FIBRONEER-IPF). *BMJ Open Respiratory Research: BMJ Open Respir Res.* 2023;10(1):e001563. doi:10.1136/bmjresp-2022-001563
76. Boehringer Ingelheim. Boehringer's nerandomilast meets primary endpoint in Phase III study FIBRONEER™-ILD, in progressive pulmonary fibrosis. <https://www.boehringer-ingelheim.com/human-health/lung-diseases/pulmonary-fibrosis/nerandomilast-primary-endpoint-phase-3-fibroneer-ild-pulmonary-fibrosis>. Opublikowano: 10.02.2025. Dostęp: 05.04.2025.
77. Sofia C, Comes A, Sgalla G, Richeldi L. An update on emerging drugs for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a look towards 2023 and beyond. *Expert Opinion on Emerging Drugs: Expert Opin Emerg Drugs.* 2023;28(4):283-296. doi:10.1080/14728214.2023.2281416
78. Confalonieri P, Volpe MC, Jacob J, et al. Regeneration or Repair? The Role of Alveolar Epithelial Cells in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Cells.* 2022;11(13):2095. doi:10.3390/cells11132095

79. Raghu G, Scholand MB, de Andrade J, et al. FG-3019 anti-connective tissue growth factor monoclonal antibody: results of an open-label clinical trial in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal: Eur Respir J.* 2016;47(5):1481-1491. doi:10.1183/13993003.01030-2015
80. Richeldi L, Fernández Pérez ER, Costabel U, et al. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine: Lancet Respir Med.* 2020;8(1):25-33. doi:10.1016/S2213-2600(19)30262-0
81. Raghu G, Richeldi L, Fernández Pérez ER, et al. Pamrevlumab for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The ZEPHYRUS-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Network: JAMA.* 2024;332(5):380-389. doi:10.1001/jama.2024.8693
82. Castelli G, Cocconcelli E, Bernardinello N et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: 8 Years On After Nintedanib and Pirfenidone Approval- What Is on the Horizon? *Current Pulmonology Reports: Curr Pulmonol Rep.* 2023;12:113-124. doi:org/10.1007/s13665-023-00315-y
83. Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, et al. Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network: JAMA.* 2018;319(22):2299-2307. doi:10.1001/jama.2018.6129
84. Raghu G, Hamblin MJ, Brown AW, et al. Long-term evaluation of the safety and efficacy of recombinant human pentraxin-2 (rhPTX-2) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): an open-label extension study. *Respiratory Research: Respir Res.* 2022;23(1):129. doi:10.1186/s12931-022-02047-0
85. Ninou I, Magkrioti C, Aidinis V. Autotaxin in Pathophysiology and Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Medicine (Lausanne): Front Med (Lausanne).* 2018;5:180. doi:10.3389/fmed.2018.00180
86. Simonetti J, Ficili M, Sgalla G, Richeldi L. Experimental autotaxin inhibitors for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opinion on Emerging Drugs: Expert Opin Investig Drugs.* 2024;33(2):133-143. doi:10.1080/13543784.2024.2305126

87. van der Aar E, Desrivot J, Dupont S, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Autotaxin Inhibitor GLPG1690 in Healthy Subjects: Phase 1 Randomized Trials. *Journal of Clinical Pharmacology: J Clin Pharmacol.* 2019;59(10):1366-1378. doi:10.1002/jcph.1424
88. Maher TM, van der Aar EM, Van de Steen O, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, to treat idiopathic pulmonary fibrosis (FLORA): a phase 2a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine: Lancet Respir Med.* 2018;6(8):627-635. doi:10.1016/S2213-2600(18)30181-4
89. Maher TM, Ford P, Brown KK, et al. Ziritaxestat, a Novel Autotaxin Inhibitor, and Lung Function in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The ISABELA 1 and 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Network: JAMA.* 2023;329(18):1567-1578. doi:10.1001/jama.2023.5355
90. Lee G, Kang SU, Ryou JH, Lim JJ, Lee DY, Kwon HJ, Ha GH. Lee YH. BBT-877, a Potent Autotaxin Inhibitor in Clinical Development to Treat Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199:A2577. doi:org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A2577
91. Yang L, Shu P, Wu N, Hu M, Luo Z. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of FTP-198, a novel, selective Autotaxin inhibitor, in healthy subjects: A phase I randomized placebo-controlled trial. *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Eur J Pharm Sci.* 2023;189:106552. doi:10.1016/j.ejps.2023.106552
92. Nakamura Y, Shimizu Y. Cellular and Molecular Control of Lipid Metabolism in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Clinical Application of the Lysophosphatidic Acid Pathway. *Cells.* 2023;12(4):548. doi:10.3390/cells12040548
93. Corte TJ, Behr J, Cottin V, et al. Efficacy and Safety of Admilparant, an LPA1 Antagonist, in Pulmonary Fibrosis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Am J Respir Crit Care Med.* 2025;211(2):230-238. doi:10.1164/rccm.202405-0977OC

94. Decaris ML, Schaub JR, Chen C, et al. Dual inhibition of $\alpha\text{v}\beta 6$ and $\alpha\text{v}\beta 1$ reduces fibrogenesis in lung tissue explants from patients with IPF. *Respiratory Research: Respir Res.* 2021;22(1):265. doi:10.1186/s12931-021-01863-0
95. Lefebvre E, Coulie B, Jurek M et.al. INTEGRIS-IPF: a 12-week, Phase 2a study evaluating the safety, tolerability and pharmacokinetics of PLN-74809 in participants with IPF. *European Respiratory Journal: Eur Respir J.* 2020;56(supl 64):782.doi:org/10.1183/13993003.congress-2020.782
96. Mooney JJ, Jacobs S, Lefebvre ÉA, et al. Bexotegast Shows Dose-Dependent Integrin $\alpha\text{v}\beta 6$ Receptor Occupancy in Lungs of Participants with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Phase 2, Open-Label Clinical Trial. *Annals of the American Thoracic Society: Ann Am Thorac Soc.* 2025;22(3):350-358. doi:10.1513/AnnalsATS.202409-969OC
97. Montesi SB, Cosgrove GP, Turner SM, et al. Dual $\alpha\text{v}\beta 6$ and $\alpha\text{v}\beta 1$ Inhibition Over 12 Weeks Reduces Active Type 1 Collagen Deposition in Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Phase 2, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Am J Respir Crit Care Med.* doi:10.1164/rccm.202410-1934OC
98. Lancaster L, Cottin V, Ramaswamy M, et al. Bexotegast in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The INTEGRIS-IPF Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Am J Respir Crit Care Med.* 2024;210(4):424-434. doi:10.1164/rccm.202403-0636OC
99. Maden CH, Fairman D, Chalker M, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of GSK3008348, a novel integrin $\alpha\text{v}\beta 6$ inhibitor, in healthy participants. *European Journal of Clinical Pharmacology: Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(6):701-709. doi:10.1007/s00228-018-2435-3
100. Maher T, Simpson J, Porter J, et al. Late Breaking Abstract - A PET imaging study to confirm target engagement in the lungs of patients with IPF following a single dose of a novel inhaled $\alpha\text{v}\beta 6$ integrin inhibitor. *European Respiratory Journal: Eur Respir J.* 2019;54(supl 63): OA246. doi:org/10.1183/13993003.congress-2019.OA246

101. Galecto. New Release Details. Galecto Announces Topline Results from Phase 2b GALACTIC-1 Trial of GB0139 for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <https://ir.galecto.com/news-releases/news-release-details/galecto-announces-topline-results-phase-2b-galactic-1-trial/>. Dostęp: 05.04.2025.
102. Lambers C, Roth M, Jaksch P, Muraközy G, Tamm M, Klepetko W, Ghanim B, Zhao F. Treprostinil inhibits proliferation and extracellular matrix deposition by fibroblasts through cAMP activation. *Scientific Reports: Sci Rep.* 2028;8:1087. doi:/10.1038/s41598-018-19294-1
103. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine: N Engl J Med.* 2021;384(4):325-334. doi:10.1056/NEJMoa2008470
104. Nathan SD, Waxman A, Rajagopal S, et al. Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension: a post-hoc analysis of the INCREASE study. *Lancet Respiratory Medicine: Lancet Respir Med.* 2021;9(11):1266-1274. doi:10.1016/S2213-2600(21)00165-X
105. Nathan SD, Behr J, Cottin V, et al. Study design and rationale for the TETON phase 3, randomised, controlled clinical trials of inhaled treprostinil in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respiratory Research: BMJ Open Respir Res.* 2022;9(1):e001310. doi:10.1136/bmjresp-2022-001310
106. Ikrama M, Usama M, Israr S, Humayon M. Pulmonary fibrosis: Is stem cell therapy the way forward? *Journal of Taibah University Medical Sciences: J Taibah Univ Med Sci.* 2023;19(1):82-89. doi:10.1016/j.jtumed.2023.09.009
107. Glassberg MK, Minkiewicz J, Toonkel RL, et al. Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cells in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis via Intravenous Delivery (AETHER): A Phase I Safety Clinical Trial. *Chest.* 2017;151(5):971-981. doi:10.1016/j.chest.2016.10.061
108. Cheng K, Lobo LJ, Ghodsi A. Interim Analysis of Human Autologous Lung Stem Cell Transplant for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (HALT-IPF): A First-in-Human, Phase 1, Randomized Controlled, Open-label

- Trial. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Am J Respir CritCare Med. 2024;209:A3748. doi:org/10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1_MeetingAbstracts.A3748
109. Investing.com. GRI Bio otrzymuje australijską zgodę na badanie leczenia IPF. https://pl.investing.com/news/company-news/gri-bio-otrzymuje-australijska-zgode-na-badanie-leczenia-ipf-93CH-705844?utm_. Opublikowano: 26.09.2024. Dostęp: 05.04.2025.
110. Pulmonary Fibrosis News. New prototype that regenerates stem cells may repair IPF scarring. <https://pulmonaryfibrosisnews.com/news/new-prototype-therapy-repair-ipf-lung-scarring-regenerating-stem-cells/>. Opublikowano: 26.04.2025. Dostęp: 05.04.2025.
111. Shao S, Zhang N, Specht GP, et al. Pharmacological expansion of type 2 alveolar epithelial cells promotes regenerative lower airway repair. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America: Proc Natl Acad Sci U S A. 2024;121(16):e2400077121. doi:10.1073/pnas.2400077121
112. Scripps Research. Calibr-Skaggs announces initial dosing of a first-in-class regenerative lung medicine in a phase 1 trial for idiopathic pulmonary fibrosis. <https://www.scripps.edu/news-and-events/press-room/2024/20241030-cmr316-clinical-trial.html>. Opublikowano: 30.10.2024. Dostęp: 05.04.2025.
113. Lai X, Huang S, Lin S, et al. Mesenchymal stromal cells attenuate alveolar type 2 cells senescence through regulating NAMPT-mediated NAD metabolism [korekta: Stem Cell Research & Therapy: Stem Cell Res Ther. 2022 Apr 29;13(1):172. doi: 10.1186/s13287-022-02869-1.]. Stem Cell Research & Therapy: Stem Cell Res Ther. 2022;13(1):12. doi:10.1186/s13287-021-02688-w
114. Cheng W, Fan C, Song Q, et al. Induced pluripotent stem cell-based therapies for organ fibrosis. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology: Front Bioeng Biotechnol. 2023;11:1119606. doi:10.3389/fbioe.2023.1119606
115. Shi Y, Dong M, Zhou Y, et al. Distal airway stem cells ameliorate bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. Stem Cell Research & Therapy: Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):161. doi:10.1186/s13287-019-1257-2

116. Insilico Medicine. TNIK Inhibitor: Treating Fibrotic diseases (Phase IIa completed). https://insilico.com/pipeline_target_targetx. Dostęp: 05.04.2025.
117. Drug Target Review. First AI-designed drug, Rentosertib, officially named by USAN. <https://www.drugtargetreview.com/news/157365/first-ai-designed-drug-rentosertib-named-by-usan/>. Dostęp: 05.04.2025.
118. Ruigrok MJR, Frijlink HW, Melgert BN, Olinga P, Hinrichs WLJ. Gene therapy strategies for idiopathic pulmonary fibrosis: recent advances, current challenges, and future directions. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development: Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021;20:483-496. doi:10.1016/j.omtm.2021.01.003
119. Lu Y, Mu M, RenChen X, et al. 2-Deoxy-D-glucose ameliorates inflammation and fibrosis in a silicosis mouse model by inhibiting hypoxia-inducible factor-1 α in alveolar macrophages. *Ecotoxicology and Environmental Safety: Ecotoxicol Environ Saf*. 2024;269:115767. doi:10.1016/j.ecoenv.2023.115767
120. Doi H, Atsumi J, Baratz D, Miyamoto Y. A Phase I Study of TRK-250, a Novel siRNA-Based Oligonucleotide, in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery: J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2023;36(6):300-308. doi:10.1089/jamp.2023.0014
121. Li Y, Chen R, Wu J, et al. Salvianolic acid B protects against pulmonary fibrosis by attenuating stimulating protein 1-mediated macrophage and alveolar type 2 cell senescence [korekta: *Phytotherapy Research: Phytother Res*. 2024 Nov 27. doi: 10.1002/ptr.8401.]. *Phytotherapy Research: Phytother Res*. 2024;38(2):620-635. doi:10.1002/ptr.8070
122. Revert-Ros F, Ventura I, Prieto-Ruiz JA, Hernández-Andreu JM, Revert F. The Versatility of Collagen in Pharmacology: Targeting Collagen, Targeting with Collagen. *International Journal of Molecular Sciences: Int J Mol Sci*. 2024;25(12):6523. doi:10.3390/ijms25126523

PRZYSZŁOŚĆ LECZENIA NIESWOISTYCH CHORÓB ZAPALNYCH JELIT: ONTAMALIMAB I ETROLIZUMAB NA HORYZONCIE

Kaja Hanys, Kacper Jaros, Kamila Wawrzyniak, Martyna Szymańska

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

Abstrakt: Nieswoiste zapalenia jelit (*ang. Inflammatory Bowel Disease, IBD*), w tym choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, stanowią istotny problem zdrowotny. IBD odznacza się przewlekłym stanem zapalnym, który przyczynia się do utraty jakości życia pacjentów. Choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego charakteryzują się podobnymi objawami klinicznymi. W przypadku obu chorób dochodzi do zaburzeń trawienych i zapalenia w układzie pokarmowym. Przyczyna IBD w dalszym ciągu nie została w pełni wyjaśniona. W ostatnich latach rozwój terapii biologicznych, w tym przeciwciał monoklonalnych, znacząco zmienił podejście do leczenia tych schorzeń. Ontamalimab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym immunoglobulin G2, które jest skierowane przeciwko cząsteczce adhezyjnej komórek adresujących błonę śluzową 1 (*ang. Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule 1, MAdCAM-1*). Odgrywa kluczową rolę w migracji limfocytów T do tkanek jelitowych. Badania wykazały, że po jego zastosowaniu dochodzi do zmniejszenia objawów klinicznych u chorego i zmniejszenia aktywności choroby. Natomiast etrolizumab jest monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciwko integrynie $\beta 7$. Wpływa na zahamowanie adhezji komórek zapalnych do ściany jelita, co może przyczynić się do redukcji stanu zapalnego. Celem niniejszej pracy jest omówienie mechanizmu oraz skuteczności działania przeciwciał monoklonalnych ontamalimab i etrolizumab, które wykazują obiecujące wyniki w terapii IBD.

Słowa kluczowe: Choroba Leśniowskiego-Crohna, Etrolizumab, Nieswoiste choroby zapalne jelit, Ontamalimab, Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Abstract: Inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), represent a significant health issue. IBD is characterized by chronic inflammation, which contributes to a decreased quality of life for patients. Crohn's disease and ulcerative colitis share similar clinical symptoms. Both conditions involve digestive disturbances and inflammation within the gastrointestinal tract. The exact cause of IBD remains not fully understood. In recent years, the

development of biologic therapies, including monoclonal antibodies, has significantly transformed the approach to treating these disorders. Ontamalimab is a human monoclonal immunoglobulin G2 antibody directed against the mucosal addressin cell adhesion molecule 1 (MAdCAM-1), which plays a key role in the migration of T lymphocytes to intestinal tissues. Studies have shown that its use reduces clinical symptoms and disease activity in patients. Etrolizumab, on the other hand, is a monoclonal antibody targeting the $\beta 7$ integrin. It inhibits the adhesion of inflammatory cells to the intestinal wall, which may contribute to reducing inflammation. The aim of this paper is to discuss the mechanism of action and efficacy of the monoclonal antibodies ontamalimab and etrolizumab, which show promising results in the treatment of IBD.

Keywords: Crohn's disease, Etrolizumab, Inflammatory Bowel Diseases, Ontamalimab, Ulcerative colitis

WSTĘP

Nieswoiste zapalenia jelit (*ang. Inflammatory Bowel Disease*, IBD) stanowią globalne wyzwanie zdrowia publicznego, a ich zachorowalność na całym świecie stale rośnie. Głównymi chorobami zapalnymi jelit są choroba Leśniowskiego-Crohna (*ang. Crohn's disease*, CD) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*ang. Ulcerative colitis*, UC). Są one klasyfikowane jako przewlekłe choroby zapalne jelit i wykazują podobne objawy jak biegunki, bóle brzucha, utrata masy ciała czy krwawienia z odbytu. Prowadzą one do zaburzeń trawienia oraz stanu zapalnego w obrębie przewodu pokarmowego [1,2].

Zachorowalność na IBD znacząco wzrasta zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się. Ponadto obserwuje się wyraźną zmianę w profilu wiekowym pacjentów. Choć IBD uważano wcześniej za chorobę dzieci i młodych dorosłych, obecnie coraz częściej diagnozowane są u osób starszych i w wieku podeszłym. W regionach zachodnich, takich jak Ameryka Północna czy Europa, wciąż odnotowuje się rosnącą częstość występowania IBD, choć tempo nowych zachorowań wydaje się stabilizować [3,4]. W Polsce, według krajowego rejestru, w 2021 roku zgłoszono ponad 25 tysięcy nowych przypadków CD, co stanowi prawie tysiąc przypadków więcej niż w roku poprzednim. Zarejestrowano także ponad 77 tysięcy nowych przypadków UC, co oznacza wzrost o blisko 2 tysiące w porównaniu z rokiem poprzednim [5].

Przyczyny występowania IBD nadal nie są w pełni poznane. Uważa się, że choroby te wynikają z zaburzonej ekspresji cząsteczek biorących udział w procesach prozapalnych i przeciwzapalnych. Aktualne dowody sugerują, że rozwój IBD jest rezultatem złożonej interakcji czynników genetycznych, środowiskowych oraz mikrobioty jelitowej [1,2].

W latach 90. leczenie IBD opierało się głównie na stosowaniu kortykosteroidów oraz leków bazujących na kwasie 5-aminosalicylowym. Przełomem, który zmienił podejście z leczenia objawowego na leczenie dążące do długotrwałej remisji, było wprowadzenie inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (*ang. tumor necrosis factor*, TNF) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Remisję definiuje się w tym kontekście jako wygojenie błony śluzowej, normalizację markerów stanu zapalnego oraz brak objawów klinicznych. Nurt leczenia biologicznego IBD rozpoczął się od infliksymabu, adalimumabu i golimumabu. W kolejnych latach wprowadzono antagonistów IL-12 oraz IL-23 (ustekinumab, risankizumab) oraz wedolizumab (humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się wybiórczo z integryną $\alpha 4\beta 7$), umożliwiając bardziej ukierunkowane działanie sprzyjające gojeniu błony śluzowej [2,6].

W leczeniu IBD stały się także dostępne inhibitory kinaz Janusowych (*ang. Janus-activated kinases*, JAK) oraz modulatory receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1P), które wykazały swoją skuteczność terapeutyczną. Mimo poszerzających się możliwości farmakoterapii, wciąż trudno jest znaleźć terapię skuteczną u wszystkich pacjentów [2,6]. W ostatnim czasie szczególną uwagę zwraca się na ontamalimab oraz etrolizumab. Ontamalimab to ludzkie przeciwciało monoklonalne wiążące MAdCAM-1, natomiast etrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne selektywnie wiążące podjednostkę $\beta 7$ wchodzącą w skład integryny $\alpha 4\beta 7$, która łączy się z MAdCAM-1 [7].

Ze względu na różnice pomiędzy chorobą Leśniowskiego-Crohna a wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, opracowanie optymalnej strategii terapeutycznej pozostaje wyzwaniem. Chociaż podejścia diagnostyczne dla tych chorób są podobne, strategie leczenia znacznie się różnią.

CHARAKTERYSTYKA CHOROÓB NALEŻĄCYCH DO IBD

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna zazwyczaj rozwija się u osób w wieku od 15 do 35 lat. Odpowiada za 59–73% przypadków pediatrycznych IBD. Choroba obejmuje cały przewód pokarmowy – od jamy ustnej po odbyt. Obraz kliniczny CD zależy od lokalizacji stanu zapalnego w obrębie układu pokarmowego, co skutkuje szerokim spektrum objawów. Mogą one mieć nasilenie od łagodnego po ciężkie, a w niektórych przypadkach mogą nawet stanowić zagrożenie dla życia. Najczęstsze objawy kliniczne obejmują ból brzucha, biegunkę o charakterze

wodnistym oraz utratę masy ciała. Ból brzucha może utrzymywać się przez kilka lat przed postawieniem diagnozy, a jego charakter jest zazwyczaj kolkowy. Utrata masy ciała może wynikać z różnych czynników, takich jak przewlekła biegunka, zespół złego wchłaniania czy jadłowstręt. Ocena rozległości choroby oraz identyfikacja czynników prognostycznych potencjalnych powikłań są kluczowe dla wyboru strategii terapeutycznej. Współcześnie, podejście terapeutyczne koncentruje się na uzyskaniu trwałej, głębokiej remisji oraz zahamowaniu progresji choroby [1,8–10].

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego może rozwinąć się w każdym wieku, jednak najczęściej diagnozuje się je u osób w wieku od 20 do 40 lat. Choroba jest ograniczona do warstwy śluzowej okrężnicy, co skutkuje mniej zróżnicowanym obrazem objawów w porównaniu z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Czas od pojawienia się objawów do postawienia diagnozy jest krótszy niż w przypadku CD i zazwyczaj wynosi od kilku tygodni do kilku miesięcy. Najczęstsze objawy obejmują biegunkę oraz obecność krwi w stolcu. Do innych możliwych objawów mogą należeć nietrzymanie stolca, nagłe parcie na stolec, nadmierne wydzielanie śluzu czy nocne wypróżnienia. U pacjentów z UC często występują napadowe bóle brzucha, powiązane z rytmem wypróżnień. Ponadto chorzy z UC wymagają regularnego monitorowania w celu minimalizacji ryzyka nawrotów choroby. Z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia raka jelita grubego, zaleca się wykonywanie kolonoskopii co 1 do 5 lat, w zależności od indywidualnego profilu ryzyka pacjenta [11,12].

ETIOLOGIA ORAZ PATOGENEZA IBD

Etiologia nieswoistych chorób zapalnych jelit (IBD) pozostaje w dużej mierze nieznana. Najnowsze badania wskazują, że predyspozycje genetyczne, czynniki środowiskowe, mikrobiota jelitowa oraz odpowiedź immunologiczna stanowią kluczowe elementy przyczyniające się do rozwoju IBD. Istotne jest jednak nie tylko indywidualne oddziaływanie tych czynników, lecz także ich wzajemne interakcje, które odgrywają znaczącą rolę w patogenezie choroby [13].

Ostatnie lata przyniosły istotny postęp w poznaniu uwarunkowań genetycznych związanych z IBD. Rozwój technik analizy DNA i sekwencjonowania umożliwił szersze i bardziej zintegrowane podejście badawcze. Wykorzystanie

międzynarodowych baz danych genomowych pozwoliło dodatkowo na uzyskanie szerszej perspektywy. Odkrycia te sugerują, że przyszłe badania powinny koncentrować się na analizie interakcji gen–gen czy gen–środowisko, co może umożliwić głębsze zrozumienie patogenyzy IBD [13].

Dowody naukowe wskazują, że okres od życia płodowego do piątego roku życia można traktować jako „okno podatności”, w którym określone ekspozycje środowiskowe mogą zwiększać ryzyko rozwoju IBD. Badania Agrawala i wsp. wykazały, że ekspozycja na antybiotyki w pierwszym roku życia, nawracające zapalenie ucha środkowego we wczesnym dzieciństwie (mogące wiązać się z antybiotykoterapią) oraz bierne palenie tytoniu zwiększały ryzyko wystąpienia IBD. Część badań sugeruje związek pomiędzy niektórymi procedurami chirurgicznymi a wystąpieniem IBD, zwłaszcza w przypadku appendektomii, która wykazuje działanie protekcyjne wobec UC. Warto podkreślić, że nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy szczepieniami w dzieciństwie a rozwojem choroby [14].

Ludzka mikrobiota jelitowa składa się z około 1150 gatunków bakterii, z których przeciętnie u jednego człowieka występuje około 160. Zawiera ona ponad 100 razy więcej genów niż genom gospodarza. Pomimo trudności w hodowli (jedynie 20–30% drobnoustrojów jelitowych można wyhodować *in vitro*) wykazano, że zaburzenia mikrobioty są powiązane z IBD. U pacjentów z IBD mikrobiota kałowa charakteryzuje się mniejszą różnorodnością i niższą stabilnością w czasie w porównaniu z osobami zdrowymi. W prawidłowych jelitach dominują bakterie z rodzajów Firmicutes i Bacteroides, natomiast u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna są one niemal nieobecne. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego obserwuje się redukcję liczby bakterii z rodzaju Clostridium oraz Escherichia coli. Mikrobiota jelitowa odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy gospodarza – w procesach odżywiania, rozwoju układu odpornościowego, metabolizmie oraz obronie przed patogenami. Z tego względu jej rola w powstawaniu i przebiegu IBD jest istotna [13,15].

Modyfikacje diety mogą przynieść korzyści pacjentom z IBD, zwłaszcza w przypadku wyłącznego żywienia dojelitowego w pediatrycznej postaci CD. Jednak w odniesieniu do dorosłych pacjentów i chorych na UC konieczne są dalsze badania potwierdzające skuteczność takich interwencji [15].

Przewlekły stan zapalny jelit stanowi cechę charakterystyczną IBD ze względu na jego centralną rolę zarówno w inicjacji, jak i progresji choroby. W prawidłowo funkcjonującym jelicie homeostaza jest utrzymywana głównie dzięki prawidłowej odpowiedzi immunologicznej, opartej na hamowaniu czynników prozapalnych w celu uniknięcia nadmiernej reakcji zapalnej. Kluczowe znaczenie

ma właściwy poziom interakcji pomiędzy układem odpornościowym błony śluzowej, komórkami nabłonka jelitowego oraz mikrobiotą komensalną. Zaburzenie tej równowagi – na skutek czynników genetycznych, mediatorów zapalnych lub zmian w mikrobiocie – prowadzi do powstania stanu zapalnego. Utrzymująca się aktywacja komórek, takich jak makrofagi i komórek dendrytycznych, powoduje nadprodukcję cytokin prozapalnych, w tym TNF- α oraz interleukin IL-6, IL-12 i IL-23. Cytokiny te przyciągają i aktywują komórki odporności nabytej, zwłaszcza limfocyty Th1 i Th17, co prowadzi do utrwalenia procesu zapalnego. W dłuższej perspektywie przewlekły stan zapalny powoduje uszkodzenie struktury błony śluzowej, powstawanie owrzodzeń i przebudowę tkanek – będących kluczowymi cechami patologicznymi obserwowanymi zarówno w CD, jak i UC [16,17].

Z tego względu zapalenie jelit jest nie tylko konsekwencją IBD, lecz także czynnikiem napędzającym jego patogenezę, tworząc samonapędzającą się pętlę, która nasila ciężkość choroby i utrudnia leczenie. Żaden z powyższych czynników prawdopodobnie nie jest samodzielną przyczyną choroby. Przyszłe badania powinny w większym stopniu koncentrować się na analizie wpływu mikrobioty i środowiska na odpowiedź immunologiczną oraz dostarczać nowych informacji na temat mechanizmów i szlaków regulujących te procesy [13–17].

LECZENIE IBD

W ostatnich latach podejście terapeutyczne w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit uległo znacznemu rozwojowi. Tradycyjny schemat leczenia IBD koncentrował się głównie na kontroli objawów poprzez farmakoterapię, z możliwością zastosowania interwencji chirurgicznych jako terapii wspomagającej.

W początkowych etapach terapii zaleca się stosowanie leków o najmniejszym potencjale działań niepożądanych. Na tym etapie najczęściej wykorzystywane są kortykosteroidy, aminosalicylany, antybiotyki, leki wspomagające oraz leki immunosupresyjne. Aminosalicylany stanowią najdłużej stosowaną grupę leków w terapii IBD i obecnie są zalecane głównie u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym UC. Ich skuteczność terapeutyczna jest ściśle związana z prawidłowym schematem dawkowania. Mesalazyna, będąca pochodną kwasu 5-aminosalicylowego i zaliczana do niesteroidowych leków przeciwzapalnych, wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu IBD. Najnowsze badania potwierdzają, że jest to lek dobrze tolerowany, bezpieczny, szczególnie skuteczny w leczeniu niepowikłanego UC i szeroko stosowany w praktyce klinicznej. Sulfasalazyna, związek zawierający 5-ASA, była pierwszym aminosalicylanem wprowadzonym do leczenia

choroby Leśniowskiego-Crohna i wykazywała korzystne działanie u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną aktywnością choroby. Jej zastosowanie zostało jednak ograniczone z powodu stosunkowo wysokiej częstości występowania działań niepożądanych. W leczeniu objawowym CD znajdują zastosowanie antybiotyki. Szczególną uwagę zwraca się na amoksycylinę, cyprofloksacynę, metronidazol i azytromycynę, które wykazują potencjał w redukcji objawów zapalnych i łagodzeniu dolegliwości pacjentów [1,18].

Wprowadzenie swoistych inhibitorów czynnika martwicy nowotworów stanowiło istotny postęp w leczeniu IBD, umożliwiając uzyskanie długotrwałej remisji i wpływając na przebieg choroby u znacznej części pacjentów. Należy jednak zaznaczyć, że pierwotny brak odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF obserwuje się nawet u 40% pacjentów w badaniach klinicznych, a wtórna utrata skuteczności występuje u około 23–46% chorych w ciągu pierwszego roku terapii [18,19].

Pomimo, iż leki biologiczne zrewolucjonizowały leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (UC) oraz choroby Leśniowskiego-Crohna (CD), to około 30% pacjentów nie reaguje na terapię indukcyjną, a 40% doświadcza utraty odpowiedzi. W odpowiedzi na te ograniczenia, zainteresowanie rozwojem leków małącząsteczkowych (*ang. small molecule drug*, SMD) w leczeniu IBD wzrosło [20,21]. SMD wykazują szereg potencjalnych zalet, w tym brak immunogenności, krótki okres półtrwania, relatywnie niskie koszty wytwarzania, liniową zależność dawka–odpowiedź oraz wygodę stosowania wynikającą z możliwości podania doustnego. Do ich ograniczeń zalicza się natomiast ryzyko wystąpienia efektów pozareceptorowych, interakcji z innymi lekami oraz zwiększone prawdopodobieństwo działań niepożądanych [22,23]. Dwie główne grupy SMD, czyli inhibitory kinaz Janusowych oraz modulatory receptorów sfingozyno-1-fosforanowych (S1P), uzyskały zatwierdzenie do leczenia chorób zapalnych o podłożu immunologicznym, w tym IBD [23]. Wyniki badań III fazy nad lekami biologicznymi w leczeniu UC wskazują, że odsetek remisji indukcyjnej wynosi zaledwie 17–27%, a odsetek remisji rocznej – poniżej 50%. Dane te podkreślają istnienie wciąż niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych u tej grupy chorych [2].

Najnowsze osiągnięcia terapeutyczne, zwłaszcza rozwój leków biologicznych, istotnie zmieniły perspektywę leczenia IBD. Podczas gdy tradycyjna ocena skuteczności terapii opierała się głównie na skali objawów klinicznych, obecnie coraz częściej stosuje się obiektywne metody, takie jak ocena endoskopowa czy analiza biomarkerów. Konwencjonalna metoda leczenia typu „*step-up*” polega na zastosowaniu kortykosteroidów, mesalazyny i tiopuryn przed przejściem na

leki biologiczne. Jednakże coraz więcej dowodów wskazuje, że w przypadkach umiarkowanej lub ciężkiej postaci choroby wczesne włączenie leczenia biologicznego – jeszcze przed niepowodzeniem terapii konwencjonalnej – może poprawiać wyniki leczenia. Wspiera to koncepcję tzw. „okna terapeutycznego”, w którym wczesna, intensywna interwencja może skutecznie modyfikować przebieg choroby [18,24].

Etrolizumab

W odpowiedzi na brak skutecznej terapii u pacjentów z IBD, zostały opracowane terapie antyintegrynowe. Zastosowanie znalazły głównie u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, co było spowodowane ich wysoką selektywnością oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa. Do tej klasy leków należą natalizumab, wedolizumab oraz etrolizumab. Natalizumab to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko integrynie $\alpha 4$, ale ze względu na jego potencjalne działania niepożądane nie jest powszechnie stosowany. Wedolizumab to selektywne przeciwciało skierowane przeciwko integrynie $\alpha 4\beta 7$. Natomiast Etrolizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem IgG1 skierowanym przeciwko podjednostce $\beta 7$ heterodimerskich integryn $\alpha 4\beta 7$ i $\alpha E\beta 7$. Powoduje to jego podwójny mechanizm działania, który umożliwia kontrolowanie nie tylko napływu komórek układu odpornościowego do jelit, ale także ich prozapalne oddziaływanie na błonę śluzową przewodu pokarmowego. Etrolizumab, w przeciwieństwie do natalizumabu oraz wedolizumabu, selektywnie oddziałuje na integrynę $\beta 7$. Co więcej, Lichnog i wsp. wykazali, że etrolizumab jest skuteczniejszy niż wedolizumab w indukowaniu internalizacji $\beta 7$, co sugeruje lepszą skuteczność kliniczną etrolizumabu [25-27].

Integryny są glikoproteinami obecnymi na powierzchni komórek, które pełnią kluczowe funkcje w procesach adhezji, przekazywania sygnałów, proliferacji czy migracji leukocytów. Biorą udział w rekrutacji leukocytów z krwiobiegu do tkanek, w której ważna jest precyzyjna regulacja. Migracja komórek układu odpornościowego do przewodu pokarmowego w dużej mierze opiera się na interakcji pomiędzy integryną $\alpha 4\beta 7$ obecną na powierzchni leukocytów a jej ligandem – cząsteczką adhezji komórkowej będącą adresyną błon śluzowych 1 (MAd-CAM-1), która jest ekspresjonowana na komórkach śródbłonna. Integryna $\alpha E\beta 7$ jest przede wszystkim ekspresjonowana przez limfocyty zlokalizowane w błonie śluzowej jelit, choć jej obecność stwierdzono również w narządach obwodowych, takich jak płuca i skóra. Interakcja $\alpha E\beta 7$ z E-kadheryną umożliwia limfocytom

przyleganie do komórek nabłonkowych, co sprzyja ich zatrzymywaniu w tkankach. Etrolizumab blokuje tę interakcję, ograniczając adhezję i retencję limfocytów, co może przyczyniać się do zmniejszenia nasilenia stanu zapalnego u pacjentów z IBD [28, 29].

Badania przeprowadzone na myszach i naczelnych wskazują, że etrolizumab umożliwia selektywne kierowanie limfocytów w miejsca na błonie śluzowej, przy minimalnym lub braku migracji do tkanek pozajelitowych. W modelach nieklinicznych poprawa przebiegu IBD wiązała się ze zmniejszoną ekspresją lub zniknięciem $\alpha 4\beta 7$ i $\alpha E\beta 7$ w zapalnie zmienionej błonie śluzowej [28].

Badania Saleh i wsp. wykazały, że etrolizumab, w przypadku UC, przyczyniał się do wyższego odsetka odpowiedzi klinicznej, poprawy endoskopowej, remisji endoskopowej oraz remisji histologicznej zarówno w fazie indukcji, jak i leczenia podtrzymującego. Poprawę w zakresie remisji klinicznej zaobserwowano jednak wyłącznie w fazie indukcji. Pod względem profilu bezpieczeństwa, etrolizumab charakteryzował się niższym ryzykiem ogólnych działań niepożądanych w porównaniu z placebo, a także nie zauważono istotnych różnic w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych, zakażeń, działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii oraz zgonów [27]. W badaniach nad skutecznością w CD, etrolizumab nie wypadł tak samo dobrze. Etrolizumab jako jedyny lek biorący udział w badaniu nie wykazał lepszej skuteczności w remisji endoskopowej od placebo. Ze względu na brak satysfakcjonujących wyników, prace nad jego rozwojem w badaniu zostały porzucone [30]. W badaniu Sandobrn i wsp. wykazano, że w leczeniu podtrzymującym CD, etrolizumab wykazywał remisję kliniczną i poprawę obrazu endoskopowego, ale nie w fazie indukcji [31].

Etrolizumab jest obiecującym lekiem w leczeniu IBD, jednak ze względu na ograniczenia w badaniach, takich jak brak analiz podgrup ze względu na małą dostępność badań czy rozbieżność w podawanych dawkach i czasie trwania leczenia, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków. Co więcej, pojawiają się rozbieżności pomiędzy danymi z badań klinicznych i przedklinicznych, dla których nie można znaleźć jasnego wyjaśnienia [27,28].

Ontamalimab

MAdCAM-1 jest niemal wyłącznie ekspresjonowana na żyłkach o wysokim śródbłonku (*ang. high endothelial venules*, HEV) jelita oraz w tkance limfoidalnej obecnej w przewodzie pokarmowym (*ang. gut-associated lymphoid tissue*, GALT). Odgrywa zasadniczą rolę w wieloetapowym procesie migracji komórek

odpornościowych do jelit. Zwiększona ekspresja MAdCAM-1 w aktywnym IBD przyczynia się do ważnej roli transportu komórek układu odpornościowego [32,33]. Biopsje błony śluzowej pacjentów z aktywną postacią CD lub UC wykazywały zwiększoną ekspresję MAdCAM-1, a w modelach zwierzęcych blokowanie MAdCAM-1 prowadziło do zmniejszonej rekrutacji leukocytów oraz stanu zapalnego [7].

Ontamalimab jest przeciwwzapalnym monoklonalnym przeciwciałem ludzkiej immunoglobuliny G2, które poprzez wiązanie się do MAdCAM-1, hamuje wiązanie limfocytów $\alpha 4\beta 7$ z miejscami ekspresji receptora MAdCAM-1. Nie wiążąc się bezpośrednio z integryną $\alpha 4\beta 1$, która jest wiązana przez natalizumab, nie wpływa na aktywność limfocytów w ośrodkowym układzie nerwowym, a w dalszym ciągu hamuje migrację limfocytów do jelit, co może zmniejszać występowanie działań niepożądanych [34]. D'Haens i wsp. zwrócili uwagę na badanie *in vitro*, które wykazało, że ontamalimab indukuje transport określonych subpopulacji leukocytów, co może prowadzić do ustąpienia stanu zapalnego jelit [35]. Co więcej, w innym badaniu wykazano, że ontamalimab nie tylko uniemożliwia wiązanie MAdCAM-1 z integryną $\alpha 4\beta 7$, ale również interakcje MAdCAM-1 z selektyną L, a przez to wpływa na szlaki migracji komórek wielu elementów wrodzonego układu odpornościowego [32].

Leczenie dużymi dawkami ontamalimabu pacjentów z aktywnym CD nie powodowało istotnego zmniejszenia liczby limfocytów biorących udział w odpowiedzi układu odpornościowego [35]. Badania na temat wpływu ontamalimabu na remisję UC i CD znacząco się różnią. W przypadku UC wskazywano na wskaźnik remisji już w 12 tygodniu leczenia w porównaniu z placebo. Natomiast w przypadku CD, wyniki badania nie różniły się pomiędzy ontamalimabem a placebo. Przyczyny tych rozbieżności nie zostały w pełni wyjaśnione [32]. U pacjentów z UC występowała remisja kliniczna nie tylko w 12 tygodniu, ale także w 52, co może sugerować, że pacjenci mogą reagować na ontamalimab bez konieczności stosowania glikokortykosteroidów. Wskazywano także, na potencjalnie korzystny profil bezpieczeństwa i dobrą tolerancję ontamalimabu. W badaniach zwrócono uwagę na brak znaczącej immunogenności przeciwciała [34].

Badania nad ontamalimabem zostały przerwane, ale z powodów innych niż skuteczność czy bezpieczeństwo. Ontamalimab wciąż uchodzi za obiecujący środek terapeutyczny. Jego stosowanie w terapii leczniczej nie wiązało się z występowaniem znaczących działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego i prowadziło do bardzo niskiego poziomu immunogenności. Kolejnym punktem wiązania MAdCAM-1 może być Selektyna L. Dzięki

temu, ontamalimab może wykazywać odmienny, szerszy mechanizm działania niż przeciwciała skierowane przeciwko $\alpha 4\beta 7$. Co więcej, obecność MAdCAM-1 w innych tkankach śluzówkowych, a także w stawach, oczach, skórze i wątrobie, sugeruje potencjalne zastosowanie ontamalimabu w leczeniu pozajelitowych manifestacji IBD oraz innych chorób zapalnych [33,36,37].

PODSUMOWANIE

Ontamalimab oraz etrolizumab to nowoczesne przeciwciała monoklonalne, które stanowią innowacyjne strategie terapeutyczne w leczeniu nieswoistych zapalnych chorób jelit, takich jak wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna. Oba preparaty działają poprzez modulację procesów migracji i utrzymania leukocytów w błonie śluzowej przewodu pokarmowego, co odgrywa istotną rolę w patogenezie IBD.

Etrolizumab to humanizowane przeciwciało klasy IgG1, które wiąże się z podjednostką $\beta 7$ integrzyn $\alpha 4\beta 7$ i $\alpha E\beta 7$, blokując ich oddziaływanie odpowiednio z MAdCAM-1 i E-kadheryną. Dane z badań klinicznych potwierdzają jego zdolność do indukcji oraz utrzymania remisji klinicznej, endoskopowej i histologicznej. Niemniej, dla precyzyjnego określenia roli etrolizumabu w terapii IBD, konieczne są dalsze badania, w szczególności porównawcze z innymi lekami biologicznymi.

Ontamalimab blokuje interakcję MAdCAM-1 z integrzyną $\alpha 4\beta 7$, co ogranicza migrację komórek układu odpornościowego do ognisk zapalnych. Wykazuje unikalny mechanizm działania, co odróżnia go od pozostałych terapii anty-integrzynowych. Pomimo przerwania badań nad ontamalimabem, lek pozostaje obiecującą opcją terapeutyczną, szczególnie z uwagi na niski poziom immunogenności oraz korzystny profil bezpieczeństwa.

Podsumowując, ontamalimab i etrolizumab reprezentują znaczący postęp w rozwoju ukierunkowanych, spersonalizowanych strategii terapeutycznych w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit. Porównanie wybranych cech leków zostało przedstawione w tabeli 1. Oba leki otwierają nowe perspektywy terapeutyczne dla pacjentów z umiarkowanym i ciężkim przebiegiem IBD, szczególnie w przypadku osób opornych na dotychczas stosowane metody leczenia.

Tabela 1. Charakterystyka porównawcza leków Ontamalimab i Etrolizumab
[opracowanie własne]

	Ontamalimab	Etrolizumab
Typ leku	Monoklonalne przeciwciało ludzkiej immunoglobuliny G2	Humanizowane monoklonalne przeciwciało IgG1
Cel molekularny	Cząsteczka adhezyjna MAdCAM-1	Podjednostka $\beta 7$ heterodimerycznych integryn $\alpha 4\beta 7$ i $\alpha E\beta 7$
Mechanizm działania	Blokuje wiązanie MAdCAM-1 z integryną $\alpha 4\beta 7$, a także wpływa na selektynę L	Blokuje interakcje integryn $\beta 7$ z MAdCAM-1 i E-kadheryną
Zastosowanie kliniczne	W leczeniu UC, CD oraz potencjalnie w leczeniu pozajelitowych manifestacji IBD	W leczeniu UC, skuteczność kliniczna lepsza w fazie indukcji niż w leczeniu podtrzymującym
Obszar działania	Głównie jelita, ale także inne tkanki śluzówkowe, oczy, skóra i wątroba	Głównie jelita, ograniczona migracja do tkanek pozajelitowych
Profil bezpieczeństwa	Brak znaczących działań niepożądanych, niski poziom immunogenności	Niższe ryzyko ogólnych działań niepożądanych niż placebo
Status rozwoju leku	Badania zostały przerwane, ale lek nadal pozostaje obiecującym środkiem terapeutycznym	Dobrze rokujący lek, ale występują różnice w badaniach klinicznych i przedklinicznych

REFERENCJE

1. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113-122. doi:10.25122/jml-2018-0075
2. Jeong DY, Kim S, Son MJ, et al. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2019;18(5):439-454. doi:10.1016/j.autrev.2019.03.002
3. Agrawal M, Jess T. Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(10):1113-1120. doi:10.1002/ueg2.12317
4. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(8):40. Published 2019 Jul 23. doi:10.1007/s11894-019-0705-6

5. Nieswoiste zapalne choroby jelit – Mapy potrzeb zdrowotnych – Ministerstwo Zdrowia. Mz.gov.pl. Published 2025. Accessed April 8, 2025. <https://basiw.mz.gov.pl/analizy/problemy-zdrowotne/nieswoiste-zapalne-choroby-jelit/>
6. Nakase H. Treatment of inflammatory bowel disease from the immunological perspective. *Immunol Med.* 2020;43(2):79-86. doi:10.1080/25785826.2020.1751934
7. Solitano V, Parigi TL, Ragaini E, Danese S. Anti-integrin drugs in clinical trials for inflammatory bowel disease (IBD): insights into promising agents. *Expert Opin Investig Drugs.* 2021;30(10):1037-1046. doi:10.1080/13543784.2021.1974396
8. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(6):349-355. doi:10.1053/j.sempedsurg.2017.10.003
9. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am.* 2019;99(6):1051-1062. doi:10.1016/j.suc.2019.08.001
10. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2018;98(11):661-669.
11. Voelker R. What Is Ulcerative Colitis?. *JAMA.* 2024;331(8):716. doi:10.1001/jama.2023.23814
12. Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med (Lond).* 2021;21(2):135-139. doi:10.7861/clinmed.2021-0080
13. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):91-99. doi:10.3748/wjg.v20.i1.91
14. Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(10):1047-1053. doi:10.1002/ueg2.12319
15. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):16-27. doi:10.1016/j.jaci.2019.11.003

16. Chen Y, Cui W, Li X, Yang H. Interaction Between Commensal Bacteria, Immune Response and the Intestinal Barrier in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol.* 2021;12:761981. Published 2021 Nov 11. doi:10.3389/fimmu.2021.761981
17. Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Sánchez-Martinez H, Gonzalez-Granado JM. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1526. Published 2023 Jan 12. doi:10.3390/ijms24021526
18. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:765474. Published 2021 Dec 20. doi:10.3389/fmed.2021.765474
19. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2013;369(8):754-762. doi:10.1056/NEJMct1209614
20. Grossberg LB, Papamichael K, Cheifetz AS. Review article: emerging drug therapies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(7):789-804. doi:10.1111/apt.16785
21. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(1):e135. Published 2016 Jan 7. doi:10.1038/ctg.2015.63
22. Solitano V, Vuyyuru SK, MacDonald JK, et al. Efficacy and Safety of Advanced Oral Small Molecules for Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Crohns Colitis.* 2023;17(11):1800-1816. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad100
23. Ma C, Battat R, Dulai PS, et al. Innovations in Oral Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Drugs.* 2019;79(12):1321-1335. doi:10.1007/s40265-019-01169-y
24. Berg DR, Colombel JF, Ungaro R. The Role of Early Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(12):1896-1905. doi:10.1093/ibd/izz059
25. Dai YG, Sun D, Liu J, Wei X, Chi L, Wang H. Efficacy and safety of etrolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *PeerJ.* 2024;12:e17945. Published 2024 Aug 23. doi:10.7717/peerj.17945

26. Peyrin-Biroulet L, Hart A, Bossuyt P, et al. Etrolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis in patients previously treated with tumour necrosis factor inhibitors (HICKORY): a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(2):128-140. doi:10.1016/S2468-1253(21)00298-3
27. Saleh O, Abuelazm MT, Mohamed I, et al. Etrolizumab as an induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JGH Open.* 2024;8(4):e13056. Published 2024 Apr 2. doi:10.1002/jgh3.13056
28. Rutgeerts PJ, Fedorak RN, Hommes DW, et al. A randomised phase I study of etrolizumab (rhuMAb β 7) in moderate to severe ulcerative colitis. *Gut.* 2013;62(8):1122-1130. doi:10.1136/gutjnl-2011-301769
29. D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Vedolizumab and etrolizumab for ulcerative colitis: twins or simple cousins?. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(4):353-361. doi:10.1080/14712598.2020.1717465
30. Vuyyuru SK, Nguyen TM, Murad MH, et al. Comparative Efficacy of Advanced Therapies for Achieving Endoscopic Outcomes in Crohn's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(6):1190-1199.e15. doi:10.1016/j.cgh.2023.12.023
31. Sandborn WJ, Panés J, Danese S, et al. Etrolizumab as induction and maintenance therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease (BERGAMOT): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(1):43-55. doi:10.1016/S2468-1253(22)00303-X
32. Schulze LL, Becker E, Dedden M, et al. Differential Effects of Ontamalimab Versus Vedolizumab on Immune Cell Trafficking in Intestinal Inflammation and Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2023;17(11):1817-1832. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad088
33. Wiendl M, Becker E, Müller TM, Voskens CJ, Neurath MF, Zundler S. Targeting Immune Cell Trafficking - Insights From Research Models and Implications for Future IBD Therapy. *Front Immunol.* 2021;12:656452. Published 2021 May 4. doi:10.3389/fimmu.2021.656452

34. Vermeire S, Danese S, Sandborn WJ, et al. Efficacy and Safety of the Anti-mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1 Antibody Ontamalimab in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2024;18(5):708-719. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad199
35. D'Haens GR, Reinisch W, Lee SD, et al. Long-Term Safety and Efficacy of the Anti-Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1 Monoclonal Antibody Ontamalimab (SHP647) for the Treatment of Crohn's Disease: The OPERA II Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(7):1034-1044. doi:10.1093/ibd/izab215
36. Verstockt B, Vetrano S, Salas A, et al. Sphingosine 1-phosphate modulation and immune cell trafficking in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(6):351-366. doi:10.1038/s41575-021-00574-7
37. Peng K, Xiao J, Wang J, et al. MAdCAM-1 mediates retinal neuron degeneration in experimental colitis through recruiting gut-homing CD4+ T cells. *Mucosal Immunol*. 2021;14(1):152-163. doi:10.1038/s41385-020-0282-x

POSTĘPY W LECZENIU ZAKAŻENIA CLOSTRIDIODES DIFFICILE

Barbara Grochowska, Lidia Ziętek, Robert Kasza

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

Abstrakt: Zakażenie *Clostridioides difficile* (ang. *Clostridioides difficile* infection CDI) pozostaje poważnym wyzwaniem klinicznym, szczególnie ze względu na wysoką częstość nawrotów oraz narastającą oporność na leczenie. Lekami pierwszego rzutu w terapii CDI wciąż pozostają antybiotyki – fidaksonomycyna i wankomycyna – jednak ich skuteczność jest ograniczana przez rosnącą antybiotykooporność. W odpowiedzi na ten problem, w ostatnich latach pojawiły się alternatywne metody leczenia, wykraczające poza tradycyjne podejście. Postęp w dziedzinach takich jak genomika, biologia molekularna i strukturalna, immunologia, biotechnologia oraz wysokoprzepustowe badania przesiewowe umożliwił dynamiczny rozwój nowych narzędzi terapeutycznych w walce z CDI. W niniejszej pracy omówiono innowacyjne metody leczenia zakażeń wywołanych przez *Clostridioides difficile*, obejmujące zarówno terapie zatwierdzone i stosowane w praktyce klinicznej, jak i te będące nadal przedmiotem badań. Szczególną uwagę poświęcono wybranym nowatorskim podejściom terapeutycznym, wykorzystującym różne mechanizmy działania – od przywracania równowagi mikrobioty jelitowej obejmującej przeszczepienie mikrobioty kałowej i żywe produkty bioterapeutyczne, przez neutralizację toksyn *C. difficile* przy użyciu przeciwciał monoklonalnych, po terapię fagową oraz modulację odpowiedzi immunologicznej. Choć antybiotyki nadal odgrywają kluczową rolę w leczeniu CDI, rozwój nowych leków opartych na zróżnicowanych strategiach terapeutycznych stwarza nadzieję na skuteczniejsze leczenie wspomagające oraz zapobieganie nawrotom choroby. Innowacyjne terapie i strategie antybakteryjne są bardzo potrzebne i konieczne są dalsze badania ich optymalizacji.

Słowa kluczowe: *Clostridioides difficile*, antybiotykooporność, przeszczep mikrobioty jelitowej

Abstract: *Clostridioides difficile* infection (CDI) remains a serious clinical challenge, particularly due to its high recurrence rate and increasing resistance to treatment. Antibiotics (fidaxomicin and vancomycin) still remain the first-line drugs for the treatment of CDI but their effectiveness is limited by increasing antibiotic resistance. In response to this problem, alternative treatments beyond traditional approaches have emerged in recent years. Advances in fields such as genomics, molecular and structural biology, immunology, biotechnology and high-throughput screening have enabled the rapid development of new therapeutic tools in the fight against CDI. This article discusses innovative treatments for *Clostridioides difficile* infections, including both therapies

already approved and used in clinical practice as well as those still under investigation. Particular attention is given to selected novel therapeutic approaches using a variety of mechanisms of action - from restoring the balance of the intestinal microbiota involving fecal microbiota transplantation and live biotherapeutic products, to neutralization of *C. difficile* toxins using monoclonal antibodies, to phage therapy and modulation of the immune response. Although antibiotics still play a key role in the treatment of CDI, the development of new drugs based on differentiated therapeutic strategies offers hope for more effective supportive treatment and prevention of relapse. Innovative therapies and antibacterial strategies are sorely needed and further research is needed to optimize them.

Keywords: *Clostridioides difficile*, antibiotic resistance, fecal microbiota transplantation

WSTĘP

Clostridioides difficile to tworząca przetrwalniki Gram-dodatnia bakteria beztlenowa stanowiąca część flory komensalnej. Zakażenie *Clostridioides difficile* (ang. *Clostridioides difficile* infection CDI) powoduje biegunkę związaną z antybiotykoterapią (antibiotic-associated diarrhea AAD) o różnym stopniu nasilenia. CDI wykazuje spektrum objawów, od bezobjawowego nosicielstwa, które jest uważane za istotny sposób transmisji, po biegunkę łagodną i ciężką, toksyczne rozszerzenie okrężnicy i rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zakażenie klasyfikuje się jako łagodne ciężkie oraz piorunujące, na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych w tym liczby leukocytów i poziomu kreatyniny [1].

Głównym ryzykiem wystąpienia CDI jest stosowanie antybiotyków. Inne czynniki ryzyka obejmują podeszły wiek >65 lat, stosowanie inhibitorów pompy protonowej i różne choroby współistniejące, takie jak zapalna choroba jelit, chłoniak, białaczka, przewlekła choroba nerek, chemioterapia, otyłość lub immunosupresja [2]. Zakażenie to stanowi najczęstszą infekcję związaną z hospitalizacją i stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia i życia pacjentów jak i istotny problem dla całej opieki zdrowotnej [3].

W ciągu ostatnich dekad obserwuje się globalny wzrost liczby i nasilenia zakażeń *C. difficile*. W Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych *C. difficile* odpowiada za około 29 000 zakażeń i 1800 zgonów rocznie. Najwyższe wskaźniki zakażeń *Clostridioides difficile* w Europie odnotowano w Polsce. Ponadto również w Polsce obserwowano najwyższy w Europie współczynnik nawrotów choroby (21.7%) [4].

Współczynnik śmiertelności bezpośrednio spowodowanej CDI szacuje się na 5%, podczas gdy śmiertelność związana z powikłaniami CDI sięga 15–25%,

a na oddziałach intensywnej terapii (OIT) do 34% [5]. Zakażenie *C.difficile* ma również wymiar ekonomiczny i znacząco obciąża system opieki zdrowotnej.

Na podstawie polskiego badania infekcja wykazano, że infekcja *C.difficile* wydłużyła pobyt w szpitalu o niecałe 12 dni, a średni koszt przedłużonej hospitalizacji z powodu zakażenia CDI wyniósł około 7148 zł. Ponadto statystycznie wydatki z Narodowego Funduszu Zdrowia na jedną hospitalizację z powodu zakażeń CDI wzrosły o około 6627 zł [6]. Z kolei w Stanach Zjednoczonych roczne obciążenie gospodarcze szacuje się na 796 milionów dolarów, a w Unii Europejskiej (UE) na 300 milionów euro rocznie, stanowiąc również istotny problem finansowy [7].

Zakażenie bakterią *C. difficile* jest częstym schorzeniem i znaczącym wyzwaniem w praktyce lekarskiej. Celem pracy jest przedstawienie innowacyjnych nowych metod leczenia zakażenia *C. difficile* będących alternatywą do klasycznej antybiotykoterapii, która z uwagi na zwiększoną oporność bakterii na antybiotyki bywa nieskuteczna. Ważnym wydaje się zatem rozwój nowych terapii opartych na innych mechanizmach działania, by móc skutecznie walczyć z zakażeniami wywołanymi przez *C.difficile*.

LECZENIE

W dalszej części pracy omówiono aktualne podejście do leczenia biegunki związanej z antybiotykoterapią oraz przedstawiono wybrane nowoczesne podejścia do leczenia infekcji *C.difficile*.

1.1. Antybiotykoterapia

Według najnowszych wytycznych IDSA (ang. Infectious Diseases Society of America - Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych) z 2021 roku postępowaniem z wyboru w przypadku pacjentów z pierwszorazowym epizodem zakażenia *Clostridioides difficile* sugeruje się zastosowanie fidaksonymy w dawce 200 mg 2 razy dziennie przez 10 dni. Jednakże w przypadku problemu z jej dostępnością dopuszcza się stosowanie wankomycyny 125 mg podawanej 4 razy dziennie doustnie przez 10 dni. Niemniej jednak zaobserwowano niższe wskaźniki nawrotów po terapii fidaksonymą w porównaniu z wankomycyną. W przypadku braku powyższych preparatów przy łagodnym CDI dopuszcza się zastosowanie metronidazolu 500 mg 3 razy dziennie doustnie przez 10–14 dni [8].

Jednakże obserwuje się narastający problem antybiotykooporności

stanowiący poważne zagrożenie dla systemu opieki zdrowotnej, zarówno kontekście leczenia CDI, ale także jako źródło genów antybiotykooporności dla innych patogenów. Mechanizmy oporności, które wykształciło *Clostridioides difficile* obejmuje modyfikację miejsca docelowego, zmianę struktury leku, usuwanie leków za pomocą pomp oraz oporność przenoszona przez plazmidy [9,10]. Z tego powodu i konieczne jest poszukiwanie nowych innowacyjnych metod i strategii leczniczych.

Problemy terapeutyczne pojawiają się w przypadku nawrotowego i opornego CDI. Nawroty choroby standardowo leczy się doustną wankomycyną lub fidaksozomycyną w dawce jak wyżej lub w schemacie zmniejszania dawki, jednakże według wytycznych w przypadkach nawrotów zastosowanie znajdują nowe metody takie jak przeciwciała monoklonalne oraz przeszczep mikroflory jelitowej [11]. Innowacyjne formy leczenia stanowią szansę dla pacjentów, u których podstawowe metody leczenia nie były skuteczne, a ich przebieg choroby stanowi poważne zagrożenie zdrowia i życia.

1.2. Przeszczep mikrobioty jelitowej

FMT (ang. fecal microbiota transplantation - przeszczep mikrobioty jelitowej) wykorzystuje naturalną mikroflorę kałową od zdrowego dawcy do odbudowy flory bakteryjnej w jelitach chorego. Pierwsze wzmianki o początkach FMT pochodzą już z IV wieku, gdy w Chinach podawano pacjentom z ciężką biegunką doustnie ludzki materiał kałowy [12]. Pionierem we współczesnej medycynie w przypadku FMT był Ben Eiseman, który to w 1958 roku po raz pierwszy zastosował lewatywę kałową w leczeniu rzekomobłoniastego zapalenia jelit (nie zidentyfikowano wówczas bakterii *C. difficile*) [13]. Od tego czasu minęło wiele lat, powstało wiele badań i udoskonaleń tej metody, po to by obecnie stanowiła ona udowodnioną naukowo skuteczną metodę leczenia trzeciego nawrotu oraz opornego lub piorunującego CDI [14]. Zastosowania tej metody poszukiwano również w innych chorobach, w tym zapalnej choroby jelit, zespołu jelita drażliwego, zespołu metabolicznego i zaburzeń neuropsychiatrycznych, jednak pozytywne rezultaty zostały uzyskane jedynie częściowo i nie są jednoznaczne [15].

W przypadku zakażenia *C.difficile* FMT stanowi metodę o udowodnionej skuteczności, zapewniając najwyższy wskaźnik zapobiegania nawrotom CDI spośród wszystkich opcji terapeutycznych. Wskaźnik wyleczeń w przypadku nawracającego lub opornego CDI wynosi około 90%, co stanowi znaczną poprawę w porównaniu do długotrwałej antybiotykoterapii, której skuteczność oscyluje

na poziomie 20–30% [16]

Proces przeszczepiania mikrobioty jelitowej składa się z kilku etapów: wyboru dawcy, obróbki materiału do przeszczepienia, przygotowaniu biorcy, podaniu materiału kałowego i dalszej obserwacji biorcy.

Wybór odpowiedniego dawcy jest kluczowym punktem w FMT. Selekcja dawcy powinna być ściśle przeprowadzona przed FMT za pomocą kwestionariusza, wywiadu, badań krwi i badań kału na 4 tygodnie przed donacją, aby zmniejszyć i zapobiec wystąpieniu jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w tym ryzyko przeniesienia infekcji [17].

Kiedyś uważano, że idealnymi dawcami są małżonkowie lub bliscy krewni, z uwagi na współdzielenie podobnych czynników środowiskowych i mikrobiotycznych, co sugerowałoby zmniejszenie ryzyka przeniesienia infekcji i większą tolerancję układu odpornościowego biorcy na mikrobiotę dawcy. Jednakże wyniki badań pokazują, że niespokrewnieni dawcy mogą być równie skuteczni [18].

W przeszczepianiu wykorzystuje się dwa rodzaje materiału kałowego kał świeży oraz kał mrożony. Minimum 30 g świeżego kału powinno być przetworzone w ciągu 6 godzin od pobrania, a przez ten czas może być przechowywany w temperaturze pokojowej. Kał miesza się z roztworem chlorku sodu i poddaje filtracji. Ostatecznie uzyskany filtrat wlewa się do strzykawek i wprowadza do przewodu pokarmowego biorcy [19].

Kał pozyskany od dawców może także zostać podzielony na porcje i zamrożony w temperaturze -80°C . Po odpowiednim oznakowaniu materiał może być gromadzony w bankach i wykorzystany w razie konieczności. W dniu przeprowadzenia FMT, materiał jest rozmrażany w kąpeli wodnej o temperaturze 37°C , a następnie mieszany z roztworem soli fizjologicznej, aby uzyskać pożądaną objętość [20]. Obecnie dostępne badania kliniczne oraz metaanalizy wskazują, że mrożony materiał kałowy jest równie skuteczny jak świeży w leczeniu nawracającego lub opornego zakażenia *Clostridium difficile* (CDI) [21,22].

Materiał kałowy można dostarczyć drogą za pomocą ezofagogastroduodenoskopii, sondy nosowo-żołądkowej, nosowo-czczej, nosowo-dwunastniczej oraz kolonoskopii lub lewatywy retencyjnej. Dostępne są także kapsułki doustne. Porównując kolonoskopię, lewatywę i tabletki doustne najwięcej działań niepożądanych doświadczyli pacjenci poddani kolonoskopii [23]. Jednakże w praktyce klinicznej nie ma konsensusu co do optymalnej metody podania przeszczepu, a decyzja ta powinna być dostosowana indywidualnie do pacjenta.

Szereg prowadzonych badań na temat FMT przyczyniły się do zatwierdzenia tej metody jako jednej z form leczenia nawrotowego i opornego zakażenia

C.difficile. FMT jest dobrze poznaną metodą i opisuje się ją jako względnie bezpieczną metodę terapeutyczną z niewielką liczbą działań niepożądanych, jednakże podkreśla się ryzyko przeniesienia potencjalnie śmiertelnych zakażeń w tym E.coli i SARS-CoV-2. Ponadto wciąż brakuje badań retrospektywnych i prospektywnych, oceniających długofalowe skutki leczenia i bezpieczeństwo FMT [24].

1.3. Inne metody bazujące na odbudowie flory bakteryjnej

Wady FMT obejmujące długi proces przygotowawczy i mało atrakcyjną formę podaży zarówno dla lekarzy, jak i pacjentów przyczyniła się do rozwoju nowych metod przywracania mikrobioty jelitowej, które wyeliminowałyby wyżej wymienione problemy. Żywy produkt terapeutyczny (ang. LBP - live biotherapeutic product) składający się z szerokiej grupy mikroorganizmów przygotowanych z ludzkiego kału, łączy w sobie korzyści wynikające ze skuteczności przeszczepu mikrobioty jelitowej i bezpieczeństwa oraz akceptacji probiotyków [25].

Ostatnie zatwierdzenia FDA produktów z mikrobiotą kałową Rebyota (RBX2660) w listopadzie 2022 roku i SER-109 w kwietniu 2023 w celu zapobiegania nawrotom CDI są kolejnym dużym krokiem naprzód.

Rebyota to żywy produkt bioterapeutyczny składający się z szerokiego konsorcjum drobnoustrojów przygotowanych z ludzkiego kału podawany doodbytniczo w pojedynczej dawce [26]. Badania wykazały, że pacjenci, którzy otrzymali RBX2660 byli znacznie mniej narażeni na nawracające zakażenia Clostridium difficile niż grupa kontrolna otrzymująca placebo osiem tygodni po leczeniu [27].

Drugim zatwierdzonym produktem powstałym z kału dawcy jest SER-109 zawierający oczyszczoną zawiesinę zarodników bakteryjnych Firmicutes. Jest on podawany doustnie w postaci czterech kapsułek raz dziennie przez trzy kolejne dni. W dobrze zaprojektowanym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III (ECOSPOR III), SER-109 znacząco zmniejszył ryzyko nawrotu CDI po 8 tygodniach od leczenia, a trwałą odpowiedź obserwowano po 6 miesiącach od leczenia. Dzięki wygodzie doustnego podawania i braku konieczności przechowywania w lodówce, SER-109 jest cenną opcją zapobiegania dalszym nawrotom CDI u dorosłych, którzy otrzymali antybiotyki z powodu nawracającego CDI [28].

Kolejną metodą jest MET-2 (MET - microbial ecosystem therapeutic) czyli kapsułkowana formuła 40 liofilizowanych gatunków bakterii, podawana doustnie, która w badaniu klinicznym I fazy wykazała bezpieczeństwo i skuteczność działania [29].

Nowatorskie podejście do leczenia chorób zakaźnych związanych z dysbiozą

jelit może dawać szansę pacjentom na wyzdrowienie i ograniczenie nawrotów choroby. Powyższe podejścia mają na celu odbudowę zdrowej flory jelitowej przy jednoczesnej minimalizacji ryzyka związanego z tradycyjnym FMT i wydają się być bardzo obiecującym kierunkiem leczenia z minimalnymi skutkami ubocznymi.

1.4. Przeciwciała monoklonalne

Przeciwciała są kluczowym narzędziem naszego układu odpornościowego w walce z zakażeniami drobnoustrojami i są szeroko wykorzystywane w medycynie jako leki biologiczne.

Z uwagi na istotną rolę toksyn produkowanych przez *Clostridioides difficile* w patogenezie CDI, większość strategii terapeutycznych opartych na przeciwciałach została ukierunkowana na ich neutralizację. Celem tych terapii jest ograniczenie kolonizacji jelit przez drobnoustroje po zakończeniu leczenia antybiotykowego. Wyniki licznych badań przedklinicznych potwierdziły, że neutralizacja pojedynczych bądź wielu toksyn skutecznie zapobiegała cytotoksyczności w modelach komórkowych, zapewniała ochronę zwierzętom doświadczalnym przed ekspozycją na toksyny lub zarodniki, a także wspomagała odbudowę prawidłowej mikrobioty jelitowej u chorych z CDI [30,31].

Pierwszym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko toksynie B *Clostridioides difficile* zatwierdzonym przez FDA (ang. United States Food and Drug Administration - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) w październiku 2016 r. do zapobiegania nawrotom CDI u dorosłych z grupy wysokiego ryzyka w połączeniu z antybiotykami jest bezlotoksumab [32].

Efektywność bezlotoksumabu została potwierdzona w dwóch kontrolowanych placebo, podwójnie zaślepionych, randomizowanych badaniach fazy III (MODIFY-I i MODIFY-II) wykazując zmniejszone wskaźniki nawrotów CDI u pacjentów z CDI otrzymujących bezlotoksumab w porównaniu z placebo [33]. Stanowiło to podstawę do zmodyfikowania starych wytycznych IDSA z 2017 roku i obecnie bezlotoksumab zaleca się rozważyć u osób w wieku 65 lat i starszych, u których występuje obniżona odporność, ciężkie zakażenie *C. difficile* lub drugi epizod zakażenia *C. difficile* w ciągu 6 miesięcy [34].

1.5. Immunomodulacja

Wraz z rozwojem wiedzy na temat immunologicznych mechanizmów tworzone są nowe eksperymentalne podejścia terapeutyczne jest wykorzystujące modulację odpowiedzi immunologicznej jako strategię leczenia zakażenia *Clostridioides difficile*. Coraz więcej dowodów wskazuje, że nabłonek jelitowy pełni aktywną rolę w odpowiedzi immunologicznej, a nie jest jedynie barierą mechaniczną chroniącą przed przenikaniem patogenów. Uważa się że komórki nabłonka jelitowego uczestniczą w prezentacji antygenów oraz syntezie peptydów przeciwdrobnoustrojowych i cytokin, co podkreśla ich znaczenie jako integralnych komponentów obrony immunologicznej gospodarza [35].

Badania obejmujące leczenie immunomodulujące w przypadku *C. difficile* znajdują się etapie przedklinicznym. Interakcje między cytokinami pro- i przeciwzapalnymi oraz mechanizmami obrony nabłonka pełnią ważną rolę w rozwoju, przebiegu i potencjalnym leczeniu CDI. Obiecujące podejście terapeutyczne może stanowić ukierunkowanie na konkretne szlaki immunologiczne, takie jak IL-27/LL-37 oraz IL-22, IL-33.

Interleukina-27 (IL-27) zwiększa ekspresję katelicyny LL-37 w nabłonku jelita grubego u ludzi. Gdy u myszy zaobserwowano obniżoną ekspresję CRAMP (mysiego homologa LL-37), osłabiała to jej zdolność do zwalczania infekcji i zwiększała śmiertelność u myszy. Wskazuje to na fakt, że IL-27 może być zaangażowana w zwalczanie *Clostridioides difficile* poprzez indukcję LL-37/CRAMP [36]. Z kolei IL-22 i białko CD160 aktywowały szlak STAT3, zwiększając odpowiedź przeciwdrobnoustrojową i ograniczając napływ neutrofilii oraz uszkodzenia nabłonka. IL-22 regulowała także glikozylację N-glikanów, promując wzrost bakterii komensalnych konkurujących z *C. difficile*. IL-33 wykazywała działanie ochronne poprzez aktywację komórek limfoidalnych typu 2, zmniejszając śmiertelność i chroniąc barierę jelitową [37].

Obecne wyniki badań są na bardzo wczesnym etapie i potrzebne są dalsze badania aby udowodnić ich skuteczność. Efekty są obiecujące i w przyszłości mogłyby stanowić nowe podejście w leczeniu. Jednakże wydaje się mało prawdopodobne by przy pomocy immunomodulacji doszło do całkowitej eradykacji *C. difficile*, a strategia ta prawdopodobnie pozostanie opcją uzupełniającą inne formy leczenia. Można się również spodziewać się negatywnych skutków interferencji immunologicznej. Z drugiej strony zaletą tego podejścia jest znaczna dostępność już opracowanych lub zatwierdzonych opcji leczenia, takich jak przeciwciała monoklonalne lub rekombinowane cytokiny, które pierwotnie opracowano dla innych chorób [38].

1.6. Bakteriofagi i ich pochodne

Ostatnie doniesienia kliniczne opisujące skuteczność spersonalizowanych terapii fagowych przyczyniła się do wzrostu zainteresowania tą metodą z uwagi na potencjalne rozwiązanie problemu oporności na dotychczasowe formy leczenia [39].

Dzięki zdolności replikacji bezpośrednio w ognisku zakażenia możliwe jest zastosowanie niższych dawek terapeutycznych oraz rzadsza podaż, co może przekładać się na większą wygodę pacjenta oraz niższe ryzyko działań niepożądanych. Co więcej wysoka selektywność bakteriofagów pozwala na opracowanie terapii ukierunkowanych na konkretne szczepy lub rybotypy *C. difficile* umożliwiając terapie celowane. Ważnym aspektem jest również relatywnie szybka i ekonomiczna produkcja bakteriofagów w porównaniu do leków konwencjonalnych [40].

Badania znajdują się jeszcze na wczesnym etapie, jednak dane przedkliniczne wykazały skuteczność fagów oraz ich pochodnych wobec *C. difficile*, co uzasadnia kontynuację dalszych badań. Wadą metody okazuje się wysoka częstotliwość lizogenii fagów *C. difficile*, która powinna być brana pod uwagę przy opracowywaniu terapii fagowej. Jednakże postępy w dziedzinie sekwencjonowania genomowego oraz zastosowanie narzędzi molekularnych i algorytmów uczenia maszynowego umożliwiają identyfikację oraz modyfikację fagów w sposób pozwalający na omijanie ograniczeń związanych z lizogenią [41]. Skuteczność tego podejścia będzie w dużej mierze uzależniona od dostępności metod szybkiego wykrywania i charakteryzowania fagów aktywnych wobec szczepów wyizolowanych od pacjenta oraz od tworzenia tzw. koktajli fagowych.

Inną strategią stosowaną w celu przezwyciężenia lizogenii fagów w terapii CDI jest inżynieria fagowa. Częsteczki podobne do fagów bez materiału genetycznego lub fagi, które dostarczają specyficzne gRNA CRISPR przeciwko *C. difficile*, mogą zostać wykorzystane do opracowania terapii celowanej [42].

W przedklinicznych modelach zwierzęcych próbowano również wykorzystywać endolizyny skierowanych przeciwko temu drobnoustrojowi i wykazano skuteczność działania szczególnie przy szybkim rozpoczęciu terapii [43].

Pomimo dobrych wyników badań przedklinicznych, nie powinniśmy zakładać, że terapia fagowa całkowicie zastąpi antybiotyki. Bardziej prawdopodobny wydaje się schemat leczenia skojarzonego podobnie jak w przypadku strategii wykorzystującej procesy immunomodulacji.

WNIOSKI

CDI jest znaczącym problemem zdrowotnym, ekonomicznym i społecznym, szczególnie z uwagi na wysoką śmiertelność i koszty związane z przedłużoną hospitalizacją. Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia CDI jest antybiotykoterapia, a paradoksalnie podstawową metodą leczenia jest fidakso-mycyna i wan-komycyna. W ostatnich latach obserwuje się gwałtownie rosnącą ilość bakterii opornych na antybiotyki, co stanowi jedną z głównych przyczyn nieskutecznego leczenia infekcji *C.difficile*. To globalne zagrożenie dla ochrony zdrowia powstało głównie z powodu nadużywania i niewłaściwego stosowania antybiotyków. Zatem innowacyjne terapie i strategie antibakteryjne bardzo potrzebne. Postęp w dziedzinach takich jak genomika, biologia molekularna i strukturalna, immunologia, biotechnologia umożliwił dynamiczny rozwój nowych narzędzi terapeutycznych.

Terapie oparte na przeszczepie mikrobioty jelitowej (FMT) oraz neutralizacji toksyn (bezloto-ksumab) wykazują wysoką skuteczność w redukcji nawrotów CDI i zmniejszeniu ciężkości infekcji. Wiele badań udowodniło ich skuteczność i bezpieczeństwo w walce z opornym i nawracającym CDI, co przyczyniło się do zaktualizowania wytycznych w roku 2021 i zastosowania ich w praktyce klinicznej. Alternatywą dla FMT, która działa na podobnej zasadzie jednak minimalizuje ryzyko związane z tradycyjnym FMT stanowi nowoczesne podejście jakim są produkty mikrobiotyczne (np. Rebyota, SER-109). Wyniki badań pokazują, że również stanowią one bezpieczne i efektywne metody w leczeniu nawrotowego CDI. Inne innowacyjne podejścia takie jak terapie fagowe, immunomodulacja wciąż są w trakcie badań przedklinicznych, ale ich wyniki dają nadzieję co do zwiększenia skuteczności leczenia CDI.

Przedstawione wybrane nowości w zakresie leczenia *C.difficile* stanowią optymistyczną wizję leczenia zakażenia, jednakże konieczne są dalsze badania w tym kierunku skupiające się na zwiększeniu skuteczności i bezpieczeństwa. Warto również pamiętać że kluczowym elementem zmniejszenia ilości infekcji *C.difficile* jest profilaktyka obejmująca dokładny nadzór nad antybiotykami oraz ich rozważne ich stosowanie.

REFERENCJE

1. Finn E, Andersson FL, Madin-Warburton M. Burden of *Clostridioides difficile* infection (CDI) - a systematic review of the epidemiology of primary and recurrent CDI. BMC Infect Dis. 2021;21(1):456. Published 2021 May 19. doi:10.1186/s12879-021-06147-y

2. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, et al. Clostridium difficile infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(7):1211-1221. doi:10.1007/s10096-019-03539-6
3. Finn E, Andersson FL, Madin-Warburton M. Burden of Clostridioides difficile infection (CDI) - a systematic review of the epidemiology of primary and recurrent CDI. BMC Infect Dis. 2021;21(1):456. Published 2021 May 19. doi:10.1186/s12879-021-06147-y
4. Finn E, Andersson FL, Madin-Warburton M. Burden of Clostridioides difficile infection (CDI) - a systematic review of the epidemiology of primary and recurrent CDI. BMC Infect Dis. 2021;21(1):456. Published 2021 May 19. doi:10.1186/s12879-021-06147-y
5. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, et al. Clostridium difficile infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(7):1211-1221. doi:10.1007/s10096-019-03539-6
6. Sierocka A, Kiersnowska Z, Lemiech-Mirowska E, Marczak M. Costs Associated with the Treatment of Clostridioides Difficile Infections. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(14):7647. doi:10.3390/ijerph18147647
7. Xu T, Huang HH. Progress on mechanisms of antibiotic resistance in Clostridioides difficile. Yi Chuan Hered. 2023;45(11):1028-1038. doi:10.16288/j.ycz.23-193
8. Yakout A, Bi Y, Harris DM. Clostridioides Difficile: A Concise Review of Best Practices and Updates. J Prim Care Community Health. 2024;15:21501319241249645. doi:10.1177/21501319241249645
9. O'Grady K, Knight DR, Riley TV. Antimicrobial resistance in Clostridioides difficile. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40(12):2459-2478. doi:10.1007/s10096-021-04311-5
10. Xu T, Huang HH. Progress on mechanisms of antibiotic resistance in Clostridioides difficile. Yi Chuan. 2023;45(11):1028-1038. doi:10.16288/j.ycz.23-193
11. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update

- Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1029-e1044. doi:10.1093/cid/ciab549
12. Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? Am J Gastroenterol. 2012;107(11):1755; author reply p.1755-1756. doi:10.1038/ajg.2012.251
13. Porcari S, Benech N, Valles-Colomer M, et al. Key determinants of success in fecal microbiota transplantation: From microbiome to clinic. Cell Host Microbe. 2023;31(5):712-733. doi:10.1016/j.chom.2023.03.020
14. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1029-e1044. doi:10.1093/cid/ciab549
15. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. J Formos Med Assoc. 2019;118:S23-S31. doi:10.1016/j.jfma.2018.08.011
16. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. J Formos Med Assoc. 2019;118:S23-S31. doi:10.1016/j.jfma.2018.08.011
17. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut. 2017;66(4):569-580. doi:10.1136/gutjnl-2016-313017
18. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. J Formos Med Assoc. 2019;118:S23-S31. doi:10.1016/j.jfma.2018.08.011
19. Vindigni SM, Surawicz CM. Fecal Microbiota Transplantation. Gastroenterol Clin North Am. 2017;46(1):171-185. doi:10.1016/j.gtc.2016.09.012
20. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. J Formos Med Assoc. 2019;118:S23-S31. doi:10.1016/j.jfma.2018.08.011

21. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(2):142-149. doi:10.1001/jama.2015.18098
22. Gangwani MK, Aziz M, Aziz A, et al. Fresh Versus Frozen Versus Lyophilized Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium Difficile* Infection: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2023;57(3):239-245. Published 2023 Mar 1. doi:10.1097/MCG.0000000000001777
23. Pomares Bascuñana RÁ, Veses V, Sheth CC. Effectiveness of fecal microbiota transplant for the treatment of *Clostridioides difficile* diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Lett Appl Microbiol*. 2021;73(2):149-158. doi:10.1111/lam.13486
24. Sandhu A, Chopra T. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile*, safety, and pitfalls. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211053105. Published 2021 Dec 23. doi:10.1177/17562848211053105
25. Bratkovič T, Zahirović A, Bizjak M, Rupnik M, Štrukelj B, Berlec A. New treatment approaches for *Clostridioides difficile* infections: alternatives to antibiotics and fecal microbiota transplantation. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2337312. doi:10.1080/19490976.2024.2337312
26. Khanna S, Assi M, Lee C, et al. Efficacy and Safety of RBX2660 in PUNCH CD3, a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with a Bayesian Primary Analysis for the Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection [published correction appears in *Drugs*. 2022 Oct;82(15):1539. doi: 10.1007/s40265-022-01805-0]. *Drugs*. 2022;82(15):1527-1538. doi:10.1007/s40265-022-01797-x
27. Doosetty S, Umeh C, Eastwood W, et al. Efficacy of Fecal Microbiota (REBYOTA) in Recurrent *Clostridium difficile* Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024;16(4):e58862. Published 2024 Apr 23. doi:10.7759/cureus.58862
28. Blair HA. SER-109 (VOWST™): A Review in the Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Drugs*. 2024;84(3):329-336. doi:10.1007/s40265-024-02006-7

29. Kao D, Wong K, Franz R, et al. The effect of a microbial ecosystem therapeutic (MET-2) on recurrent *Clostridioides difficile* infection: a phase 1, open-label, single-group trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 282–291.
30. Sehgal K, Khanna S. Immune response against *Clostridioides difficile* and translation to therapy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021; 14:17562848211014817. doi: 10.1177/17562848211014817.
31. Unger M, Eichhoff AM, Schumacher L, Strycio M, Menzel S, Schwan C, Alzogaray V, Zylberman V, Seman M, Brandner J. et al. Selection of nanobodies that block the enzymatic and cytotoxic activities of the binary *Clostridium difficile* toxin CDT. *Sci Rep*. 2015;5(1):7850. doi: 10.1038/srep07850
32. Markham A. Bezlotoxumab: First Global Approval. *Drugs*. 2016 Dec;76(18):1793-1798. doi: 10.1007/s40265-016-0673-1. PMID: 27905086.
33. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med*. 2017;376(4):305-317. doi:10.1056/NEJMoa1602615
34. Cymbal M, Chatterjee A, Baggott B, Auron M. Management of *Clostridioides difficile* Infection: Diagnosis, Treatment, and Future Perspectives. *Am J Med*. 2024;137(7):571-576. doi:10.1016/j.amjmed.2024.03.024
35. Martens EC, Neumann M, Desai MS. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the intestinal mucosal barrier. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(8):457-470. doi:10.1038/s41579-018-0036-x
36. Xu B, Wu X, Gong Y, Cao J. IL-27 induces LL-37/CRAMP expression from intestinal epithelial cells: implications for immunotherapy of *Clostridioides difficile* infection. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1968258. doi:10.1080/19490976.2021.1968258
37. Sadighi Akha AA, McDermott AJ, Theriot CM, Carlson PE Jr., Frank CR, McDonald RA, Falkowski NR, Bergin IL, Young VB, Huffnagle GB. Interleukin-22 and CD160 play additive roles in the host mucosal response to *Clostridium difficile* infection in mice. *Immunology*. 2015;144(4):587–597. doi:10.1111/imm.12414.

38. Bratkovič T, Zahirović A, Bizjak M, Rupnik M, Štrukelj B, Berlec A. New treatment approaches for *Clostridioides difficile* infections: alternatives to antibiotics and fecal microbiota transplantation. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2337312. doi:10.1080/19490976.2024.2337312
39. Sangster W, Hegarty JP, Stewart DB. Phage therapy for *Clostridium difficile* infection: An alternative to antibiotics? *Semin Colon Rectal Surg*. 2014;25(3):167–170. doi: 10.1053/j.scrs.2014.05.014
40. Bratkovič T, Zahirović A, Bizjak M, Rupnik M, Štrukelj B, Berlec A. New treatment approaches for *Clostridioides difficile* infections: alternatives to antibiotics and fecal microbiota transplantation. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2337312. doi:10.1080/19490976.2024.2337312
41. Delattre R, Seurat J, Haddad F, et al. Combination of in vivo phage therapy data with in silico model highlights key parameters for pneumonia treatment efficacy. *Cell Rep*. 2022;39(7):110825. doi:10.1016/j.celrep.2022.110825
42. Selle K, Fletcher JR, Tuson H, et al. In Vivo Targeting of *Clostridioides difficile* Using Phage-Delivered CRISPR-Cas3 Antimicrobials. *mBio*. 2020;11(2):e00019-20. Published 2020 Mar 10. doi:10.1128/mBio.00019-20
43. Danis-Włodarczyk KM, Wozniak DJ, Abedon ST. Treating Bacterial Infections with Bacteriophage-Based Enzybiotics: In Vitro, In Vivo and Clinical Application. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(12):1497. Published 2021 Dec 6. doi:10.3390/antibiotics10121497

POSTĘPOWANIE W SEPSIE I WE WSTRZĄSIE SEPTYCZNYM: DIAGNOSTYKA I LECZENIE, ROLA SZTUCZNEJ INTELIGENCJI

Gabriela Bołoz, Łukasz Miler, Zofia Koźlicka, Natalia Kryus

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

Abstrakt: Sepsa jest uogólnioną, gwałtowną reakcją zapalną organizmu na zakażenie drobnoustrojami występującymi we krwi. Reakcję tę mogą wywołać bakterie i toksyny przez nie wydzielane, grzyby i rzadziej wirusy, które przedostały się do krwioobiegu. Ze względu na przebieg sepsy, który może obejmować niewydolność takich narządów jak serce, płuca, nerki i wątrobę, stan ten jest stanem bezpośrednio zagrażającym życiu i powinien być diagnozowany oraz leczony z wykorzystaniem skutecznych procedur medycznych. Celem pracy jest przedstawienie metod diagnostyki i leczenia sepsy, również tych opierających się na wykorzystaniu sztucznej inteligencji. Opracowywanie sposobu na rozwój w leczeniu sepsy może skutecznie przyczynić się do zmniejszenia jej objawów oraz obniżenia ryzyka wywołujących ją czynników. Pomimo tego, że w ostatnich latach medycyna wykonała znaczny postęp to nadal w wyniku sepsy umiera znaczna część pacjentów. Na potrzebę pracy przeanalizowano literaturę związaną z tym tematem za pośrednictwem bazy artykułów naukowych PubMed i Google Scholar.

Słowa kluczowe: leczenie, sepsa, sztuczna inteligencja, wstrząs septyczny,

Abstract: Sepsis is a generalized, rapid inflammatory response of the body to infection by microorganisms present in the blood. This reaction can primarily be triggered by bacteria and toxins they produce, fungi, and rarely viruses that have entered the bloodstream. Due to the course of sepsis, which can involve organ failure such as the heart, lungs, kidneys, and liver, this condition is immediately life-threatening and should be diagnosed and treated using the most effective medical procedures. The aim of this work is to present methods for diagnosing and treating sepsis, including those based on the use of artificial intelligence. Developing new ways to treat sepsis and improving current methods is a response to the need for effectively combating the symptoms of sepsis and the factors that cause it. Despite significant advances in medicine in recent years, a considerable number of patients still die as a result of sepsis. The literature on this topic was analyzed for the purposes of this work using the PubMed and Google Scholar databases.

Key words: artificial intelligence, sepsis, septic shock, treatment

WSTĘP

Sepsa jak i wstrząs septyczny jest częstą, bezpośrednią przyczyną zgonów pacjentów na oddziałach intensywnej terapii na całym świecie. Od czasu pierwszej uogólnionej definicji sepsy w 1991 roku częstość jej występowania stale rośnie [1]. Badania wskazują, że zapadalność na sepsę wynosi 276–678 na 100 000 osób, a jej śmiertelność estymuje się na poziomie od 22,5 do 26,7% przypadków [2]. W Polsce w wyniku sepsy umiera około 1000 osób rocznie. Między innymi z tych powodów Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) w 2018 roku uznało sepsę za globalny priorytet zdrowotny.

Według najnowszej definicji sepsy definiuje się ją jako zagrażającą życiu dysfunkcję narządów spowodowaną rozregulowaną reakcją gospodarza na infekcję [3]. Stan ten, kiedyś nazywany często posocznicą lub zakażeniem krwi wynika z rozległej odpowiedzi zapalnej organizmu na zakażenie. Reakcję tę wywołują najczęściej bakterie i wydzielane przez nie toksyny, rzadziej, grzyby lub wirusy. Przeważnie odnotowuje się zakażenia bakteriami gram-dodatnimi *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella spp*, *Escherichia coli*, oraz *Pseudomonas aeruginosa* [3].

Wczesna diagnoza i bezzwłoczne podjęcie leczenia są kluczowe w celu zmniejszeniu ryzyka śmierci wynikającej z zakażenia drobnoustrojami. Do oceny tego ryzyka stosuje się skalę SOFA (ang. *The Sequential Organ Failure Assessment*) lub jej uproszczoną wersję qSOFA (ang. *quickSOFA*). Rozpoznanie sepsy opiera się zazwyczaj na podstawie oceny objawów prezentowanych przez pacjenta, charakterystycznymi dla sepsy są tachykardia, tachypnoe i zaburzenia świadomości. Diagnoza wspomagana jest również badaniami laboratoryjnymi np. oznaczeniem odczynu biernackiego (OB), białka ostrej fazy (CRP), stężenia mleczanów i prokalcytoniny. Badaniem potwierdzającym sepsę jest posiew krwi w kierunku bakterii, jednak ze względu na czas potrzebny na rozplm bakterii wynoszący zazwyczaj 2-3 dni wczesna diagnoza opiera się na doświadczeniu lekarza, obserwacji objawów i szczegółowym wywiadzie.

Leczenie sepsy powinno rozpocząć się natychmiast po rozpoznaniu. Ze względu na częstą bakteryjną etiologię zakażenia powinno się możliwie szybko rozpocząć antybiotykoterapię poprzedzoną pobraniem krwi w celu wykonania jej posiewu. Ze względu na zwiększoną utratę płynów jako efekt nadmiernego pocenia, pozanaczyniowego przejścia płynów do śródmiąższa tkanek i występującego w przebiegu sepsy rozszerzenia naczyń krwionośnych zaleca się terapię płynami elektrolitowymi. Ich ilość i rodzaj należy dostosować indywidualnie na podstawie

stanu pacjenta i jego odpowiedzi na ich podawanie. Jeśli pomimo terapii hemodynamicznej nie udało się przywrócić ciśnienia krwi do prawidłowego poziomu wskazane jest podanie noradrenaliny lub innego leku wazoaktywnego. Należy jednak zwrócić szczególną uwagę na zachowanie prawidłowego przepływu krwi, gdyż leki wazopresyjne mogą spowodować nadmierny skurcz naczyń krwionośnych i w efekcie obniżyć perfuzję tkankową [4]. W przypadku wynikającej z sepsy niewydolności narządowej konieczna może stać się terapia zastępcza np. dializy w przebiegu niewydolności nerek. W leczeniu sepsy wskazane jest możliwie szybkie odnalezienie i usunięcie źródła zakażenia jakimi często są niesterylne wkłucia obwodowe, zakażone dreny lub ropnie skórne.

Celem niniejszej pracy jest szczegółowe omówienie etiologii, patofizjologii, diagnostyki i leczenia sepsy. Praca ma na celu zidentyfikowanie najważniejszych czynników ryzyka, przedstawienie nowoczesnych metod diagnostycznych wykorzystujących algorytmy sztucznej inteligencji oraz przedstawienie skuteczności różnych strategii terapeutycznych. Dodatkowo, celem jest również podkreślenie znaczenia wczesnej diagnozy i szybkiego wdrożenia odpowiedniego leczenia w celu zmniejszenia śmiertelności związanej z sepsą.

CZYM JEST SEPSA

Od roku 1990 pojęcia sepsy i wstrząsu septycznego uległy znacznym modyfikacjom [5]. Sepsa przestała być przypisywana do zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (ang. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS) od momentu udowodnienia, że nie rozwija się ona wyłącznie z powodu infekcji. Definicje podane poniżej zostały ustanowione przez organizacje takie jak Society of Critical Care Medicine (SCCM) oraz European Society of Intensive Care Medicine (ESICM).

Należy zaznaczyć, że są to definicje kontrowersyjne. Organizacja Center for Medicare and Medicaid Services wciąż uwzględnia SIRS. Dlatego definicja sepsy nie powinna służyć jako jedyna metoda diagnostyczna, gdyż należy również uwzględnić różne inne dotyczące jej kryteria [6].

Sepsa o wczesnym początku

Sepsa o wczesnym początku (ang. *Early Onset Sepsis EOS*) może być wywołana przez bakterie lub infekcję. Brak jednoznacznej definicji EOS utrudnia jej rozpoznanie, dlatego jedynym sposobem jej zapobiegania jest obserwacja. Mimo postępującej edukacji dotyczącej identyfikacji sepsy o wczesnym początku

jest ona wciąż nieprawidłowo rozpoznawana. Często błędnie diagnozowany stan zapalny jest identyfikowany jako sepsa, co skutkuje częstszym wdrażaniem antybiotykoterapii i w następstwie zakażeniami *Clostridioides difficile* [7]. Należy zaznaczyć, że wszyscy pacjenci posiadający infekcję lub bakterię wykazują ryzyko rozwoju EOS.

Identyfikacja EOS

Normy postępowania medycznego zwracają szczególną uwagę na znaczenie wczesnego rozpoznania sepsy [8]. Najczęściej używanymi do tego wskaźnikami jest zastosowanie uproszczonej skali niewydolności narządów związanej z sepsą (qSOFA). Jest ona szybka i prosta w wykorzystaniu, gdyż uwzględnia wyłącznie częstotliwość oddechów (>22 /minuta), zmianę stanu psychicznego lub skurczone ciśnienie krwi (<100 mm/Hg). W 2016 roku qSOFA została oznaczona jako najskuteczniejsza forma diagnozy sepsy u pacjentów intensywnych oddziałów [9]. Należy mieć na uwadze, że celem qSOFA jest wyłącznie ocena ryzyka śmiertelności chorego na sepsę, dlatego nie powinna być ona stosowana w celu diagnostycznym. Obecnie wskaźnik ten jest w fazie badań klinicznych. Ostatnie badania 6218 hospitalizowanych pacjentów w ośmiu badaniach kohortowych udowodniły, że wyższy wynik qSOFA wiąże się z wyższym ryzykiem śmierci [10].

Znaczny potencjał diagnostyczny wykazuje sztuczna inteligencja (ang. *Artificial intelligence AI*). Utworzone na jej podstawie systemy potrafią analizować dokumentację medyczną pacjenta i na jej podstawie wykryć zagrożenie sepsą. System wczesnego ostrzegania w czasie rzeczywistym (ang. *Targed Real-Time Early Warning System, TREWS*) jest narzędziem przyłóżkowym, odczytującym badania laboratoryjne oraz interpretującym objawy i historię choroby pacjenta. Na podstawie danych informuje on o ryzyku sepsy, a następnie proponuje metody leczenia [11]. Obecnie TREWS zmniejsza śmiertelność związaną z sepsą o 3%. Warto zaznaczyć, że jedynie w 38% przypadkach TREWS wykazało skuteczność potwierdzoną przez lekarza. Na tej podstawie można dostrzec ograniczoną dokładność systemu. Innymi wartymi wymienienia metodami diagnostycznymi AI są systemy głębokiego uczenia się takie jak: Sepsis Prediction and Optimization of Therapy (SPOT) oraz Sepsis Watch. Dzięki nim możliwa jest szybka reakcja zespołu medycznego oraz natychmiastowe wprowadzenie leczenia, czego skutkiem jest spadek śmiertelności wśród pacjentów z sepsą o 10% [12].

Sepsa

Definicja sepsy według SCCM/ESICM od 2016 roku brzmi: stan zagrażający życiu związany z dysfunkcją narządów w wyniku nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Charakterystyczna dla sepsy dysfunkcja narządów jest oznaczana jako wzrost o 2 lub więcej punktów w skali SOFA [13] (omawiana bardziej szczegółowo w podrozdziale 6). Wskaźnik SOFA służy do określenia ryzyka śmiertelności u pacjentów z sepsą i jest najczęściej rekomendowanym wskaźnikiem [14, 15].

Obecny brak wytycznych mogących pomóc lekarzowi w identyfikacji zakażenia oraz brak ustalenia związku przyczynowego między zidentyfikowanym patogenem a sepsą utrudnia dalsze prowadzenia leczenia. Lekarz zmuszony jest do oparcia się na obrazie klinicznym, na który składają się objawy i symptomy zakażenia oraz ewentualne dane radiologicznych czy mikrobiologiczne.

Wstrząs septyczny

Jest reakcją organizmu, w której dochodzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych lub nieprawidłowego przepływu krwi w naczyniach. Anomalie te mogą pochodzić z poziomu układu krwionośnego, komórkowego lub metabolicznego. Wstrząs septyczny wiąże się z wyższym ryzykiem śmiertelności niż sepsa [13]. Wstrząs ten dotyczy pacjentów, którzy posiadają objawy sepsy i dodatkowo pomimo wykonania odpowiedniej resuscytacji płynowej wymagają zastosowania wazopresorów. Dzięki temu utrzymane jest prawidłowe ciśnienie rozkurczowe ($> 65\text{ mmHg}$) oraz odpowiedni poziom mleczanu ($> 2\text{ mmol/L}$). Według skali SOFA u pacjentów ze wstrząsem septycznym istnieje wyższe ryzyko śmiertelności ($> 40\%$).

Niewydolność wielonarządowa

Nawiązuje do postępującego upośledzenia narządów u pacjentów w stanie ciężkim, wskutek czego konieczne jest podtrzymywanie homeostazy organizmu. Może występować w ciężkich przypadkach zarówno chorób niezakaźnych (SIRS w zapaleniu trzustki), jak i chorób zakaźnych (sepsa, wstrząs septyczny). Niewydolność wielonarządową (ang. *Multiple Organ Dysfunction Syndrome MODS*) można podzielić na pierwotną (wynika bezpośrednio z urazu) oraz wtórną (wynika z reakcji organizmu). Brak jest uniwersalnych kryteriów do oceny MODS.

Posługując się systemem punktowym SOFA można uwzględnić następujące parametry narządowe służące ocenie ciężkości przebiegu MODS:

- Stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu w tętnicy do frakcji tlenu w mieszaninie oddechowej,
- Liczba płytek krwi,
- Obecność bilirubiny we krwi,
- Skala śpiączki Glasgow,
- Hipotonia,
- Konieczność stosowania leków zważających naczyń,

Warto zaznaczyć, że wraz ze wzrostem niewydolności narządowej wzrasta wskaźnik śmiertelności. Największe ryzyko niesie ze sobą niewydolność oddechowa wymagająca wentylacji mechanicznej [16].

Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej

Coraz częściej odchodzi się od stosowania kryteriów zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS) w celu diagnozy sepsy. Wiele badań udowadnia, że hospitalizowani pacjenci pomimo braku infekcji potrafią spełnić kryteria SIRS. Ocena ryzyka śmiertelności według kryteriów SIRS jest mniej dokładna niż według skali SOFA [17]. SIRS wcześniej uważany był za zespół kliniczny będący formą nieprawidłowo przebiegającego stanu zapalnego (na przykład sepsa). Objawami wspomnianego zespołu klinicznego były odstępstwa od norm w zakresie temperatur, częstości akcji serca, oddechów czy liczby białych krwinek [18]. Na ten moment wiadomo, że SIRS może występować zarówno w stanach związanych jak i niezwiązanych z sepsą.

Ciąża a sepsa

W okresie ciąży powszechnie stosowana skala SOFA lub kryteria SIRS są nieużyteczne, gdyż normy u kobiet ciężarnych są inne i mogą zostać nieprawidłowo zinterpretowane w kierunku sepsy [19]. Dlatego rekomendowane jest bardziej spersonalizowane dostosowanie kryteriów dla kobiet w ciąży. W tym przypadku może być wykorzystana zmodyfikowana skala SOFA, w której dopiero po otrzymaniu sześciu punktów lub więcej będzie istniała konieczność przyjęcia pacjentki na ICU (w niezmodyfikowanej skali o stanie zakażenia świadczy punktacja >2 punktów) [20]. Niedawno przeprowadzone badania doprowadziły do

wyznaczenia potencjalnych parametrów diagnostycznych, które są dostosowane do kobiet w ciąży cierpiących na sepsę. Badania te wciąż oczekują na weryfikację oraz akceptację [21].

COVID-19 a sepsa

Warto zaznaczyć, że pacjenci chorujący na COVID-19 spełniają kryteria diagnostyczne sepsy oraz posiadają jej fenotyp i obraz histopatologiczny. Dodatkowo chorzy posiadają wiele cech wspólnych. Na przykład ciężki przebieg COVID-19 może skutkować dysfunkcją wielu narządów, co należy do jednych z częstszych objawów sepsy [22]. Należy mieć to na uwadze podczas diagnozowania sepsy.

EPIDEMIOLOGIA

Przyczyna rozwoju sepsy

Do końca lat 70 XX wieku w Stanach Zjednoczonych na sepsę rocznie chorowało 164 tysiące pacjentów [23], liczba ta wciąż wzrasta. Jedno z badań wykazało, że między rokiem 1979, a 2000 zdiagnozowano niemalże 2 miliony nowych przypadków sepsy [24]. Z kolei badania retrospektywne prowadzone na podstawie narodowej bazy danych udowodniły, że między 1995 r. a 2015 częstość występowania sepsy wyniosła 437/100 tys. hospitalizowanych pacjentów. Skala globalnego obciążenia chorobami (ang. *Global Burden of Disease, GBD*) w 2017 roku odnotowała 48,9 mln przypadków sepsy [25]. Z kolei śmierć w wyniku sepsy wystąpiła w 11 mln przypadków, co stanowiło 20% zgonów na całym świecie. Do prawie połowy z nich przyczynił się towarzyszący pacjentowi uraz lub choroba. Wyniki te ukazują, dlaczego konieczne jest ulepszenie profilaktyki i leczenia sepsy [6].

Badania prowadzone przez szpitale uniwersyteckie między rokiem 2005 a 2014 wykazały spadek śmiertelności z 55% do 51%. Te same badania udokumentowały wzrastającą liczbę szpitali prowadzących badania nad sepsą [26].

Powodem wzrastającej zachorowalności na sepsę może być zaawansowany wiek pacjenta, stosowane leki immunosupresyjne lub bakterie wielolekooporne. Istnieje hipoteza, że wzrost zachorowalności może wynikać z powodu wzrastającej umiejętności diagnozy sepsy na wczesnym etapie. Wynika to z postępującej edukacji i świadomości w społeczeństwie [27]. Częstość występowania sepsy

zależy również od rasy oraz grupy etnicznej pacjenta. Najczęściej pojawia się ona u mężczyzn pochodzenia afroamerykańskiego [28]. Sepsa pojawia się częściej zimą, prawdopodobnie z powodu większej podatności na infekcje [29]. Pacjenci będący w wieku powyżej 65 lat, którzy przeszli jeden z etapów sepsy w swoim życiu posiadają większe ryzyko jej rozwoju w porównaniu do pacjentów w tym samym wieku, którzy nie są obciążeni wywiadem pod kątem sepsy [30].

Patogeny

Rodzaj infekcji przyczyniających się do rozwoju sepsy stale się zmienia [31]. Bakterie są jej najczęstszą przyczyną. Wśród nich licznie identyfikowanymi są bakterie gram-dodatnie. Ostatnie przypadki sepsy coraz częściej wywoływane są przez grzyby, jednak wciąż częstotliwość ta jest mniejsza niż w przypadku bakterii [23]. U prawie połowy pacjentów przyczyna sepsy nie jest wyjaśniona [32]. Wirus grypy A oraz B, RSV, koronawirus, ludzki metapneumowirus, wirus paragrypy typu 1,2 oraz 3, adenowirus, enterowirus i rinowirus to patogeny, które wywołują nie tylko ciężkie choroby, ale również mogą przyczynić się do rozwoju sepsy. Jednakże posocznica wywołana infekcją wirusową jest wciąż słabo diagnozowana. [33].

Ciężkość przebiegu chorób

Ciężkość przebiegu chorób stale wzrasta [34]. W przeprowadzonej analizie retrospektywnej wykazano wzrost (z 26% do 44%) pacjentów z sepsą, którzy mieli przynajmniej jeden niewydolny organ [35]. Najczęstsze objawy ciężkiej niewydolności organów to ostry zespół niewydolności oddechowej, ostra niewydolność nerek czy zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego [36].

Czynniki ryzyka

Połowa pacjentów oddziałów intensywnej terapii doświadczyło zakażenia wewnątrzszpitalnego, czego skutkiem było wysokie ryzyko rozwoju sepsy [37]. Podczas przeprowadzenia 270 posiewów krwi u wspomnianej grupy pacjentów, wykazano u 95% z nich pozytywny wynik świadczący o sepsie lub wstrząsie septycznym [38]. Badania udowodniły także zależność między ryzykiem zachorowania na sepsę, a wiekiem. Pacjent mający ponad 65 lat posiadał wyższe ryzyko śmiertelności, w porównaniu do pacjentów młodszych. Z kolei pacjenci będący

w podeszłym wieku, którzy wyzdrowieli najczęściej wymagali dodatkowej opieki pielęgniarstwa lub rehabilitacji [39].

Leki immunosupresyjne lub choroby współistniejące, które obniżają odporność (nowotwór, choroba AIDS, niewydolność nerek lub wątroby) są powszechnymi czynnikami ryzyka u pacjentów chorujących na sepsę lub wstrząs septyczny [6]. Negatywny wpływ cukrzycy oraz otyłości na odporność organizmu również może doprowadzić do rozwoju sepsy. Dodatkowo zwiększają one ryzyko nawracających zakażeń szpitalnych. Pacjenci chorujący na otyłość wykazują również wysokie ryzyko zapalenia płuc, chorób dróg żółciowych, zakażeń skóry oraz zachyłstowego zapalenia płuc [40]. W innych badaniach u pacjentów z nowotworem wykazano niemalże 10-krotny wzrost ryzyka zachorowania na sepsę [41]. Zapalenie płuc nabyte w społeczności skutkowało rozwojem sepsy w postaci ciężkiej u 48% pacjentów oraz u 5% wstrząsem septycznym [42].

Hospitalizacja w przeszłości pacjenta wiąże się z trzykrotnie wyższym ryzykiem rozwoju sepsy zwłaszcza w ciągu kolejnych 90 dni. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów po antybiotykoterapii. Najbardziej narażeni są pacjenci, których powodem hospitalizacji były stany zapalne lub infekcje *Clostridium difficile* [43].

Badania zarówno kliniczne jak i eksperymentalne udowodniły, że czynniki genetyczne także mogą przyczyniać się do rozwoju sepsy. Ostatnie badania wskazują na defekty genetyczne związane z rozpoznawaniem patogenów przez układ odpornościowy, co zwiększa podatność na określone klasy mikroorganizmy [44].

OBJAWY

Objawy kliniczne sepsy

Sepsie najczęściej towarzyszy hipotensja, tachykardia, gorączka i leukocytoza. Pacjenci będący w ciężkim stanie mogą wykazywać objawy wstrząsu septycznego, takie jak zimna i sina skóra. Poza tym istnieje ryzyko rozwoju u nich dysfunkcji organów, których skutkiem mogą być oliguria, ostra niewydolność nerek czy wahania nastroju [45]. Objawy te nie są specyficzne dla sepsy, gdyż mogą pojawić się również w zapaleniu trzustki oraz ostrej niewydolności oddechowej. W tabeli 2 zostały przedstawione najczęstsze objawy towarzyszące sepsie [46]. Poza tym sepsie towarzyszyć może wysoka temperatura ciała ($>38.3^{\circ}\text{C}$), kaszel, duszności, tętno >90 uderzeń na minutę, tachypnoe (>20 oddechów/minutę).

W początkowej fazie sepsy pojawia się ciepła i różowa skóra, jednakże wraz z pogorszeniem się stanu pacjenta może stawać się ona chłodna i sina, co wynika z kierowania przepływu krwi do centralnych narządów. Jednocześnie obniżona perfuzja narządów może powodować otępienie oraz niepokój. Najczęściej przy schyłkowej hipoperfuzji można obserwować niedrożność jelit lub całkowity brak perystaltyki. Powyższe objawy należy interpretować indywidualnie u każdego z pacjentów, uwzględniając ich choroby przewlekłe czy stosowane leki.

Znany jest przypadek pacjenta z sepsą chorującego na cukrzycę, który pomimo spadku ciśnienia krwi nie posiadał tachykardii. Przyczyną takiego działania były stosowane przez pacjenta beta-blokery zażywane celem leczenia cukrzycy.

Z kolei młodszy pacjent chorujący na sepsę i posiadający ciężką, długotrwałą tachykardię nie wykazywał niskiego ciśnienia tętniczego krwi. Dopiero w momencie ostrej niewydolności serca zaszło u niego obniżenie parametrów ciśnienia krwi.

Z drugiej strony u pacjentów z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym, którzy cierpią na sepsę, może rozwinąć się krytyczna hipoperfuzja z towarzyszącym jej wysokim ciśnieniem krwi [6].

Tabela 1. Objawy najczęściej towarzyszące sepsie [6]

Miejsce podejrzane	Objawy	Wstępna ocena mikrobiologiczna
Górne drogi oddechowe	Zapalenie gardła plus wysięk ± obrzęk i limfadenopatia	Wymaz z gardła do hodowli tlenowej
Dolne drogi oddechowe	Kaszel z wydzieliną, ból w klatce piersiowej, szmery osłuchowe sugerujące stwardnienie	Wydzielina dobrej jakości, szybki test grypy, badanie antygenu moczowego, ilościowa hodowla materiału uzyskanego poprzez chroniony wymaz lub BAL
Układ moczowy	Pilne, bolesne oddawanie moczu, ból w okolicy lędźwiowej oraz pleców	Hodowla posiewu moczu, ropomocz
Cewniki naczyniowe	Zaczerwienienie lub drenaż w miejscu wprowadzenia	Posiew krwi z cewnika i miejsca obwodowego, posiew końcówki cewnika
Cewnik opłucnej	Zaczerwienienie lub drenaż w miejscu wprowadzenia	Posiew płynu opłucnej

Miejsce podejrzenie	Objawy	Wstępna ocena mikrobiologiczna
Rana lub oparzenie	Zapalenie, obrzęk, rumień, wydzielanie ropy	Barwienie bakterii metodą grama, odprowadzenie ropy, posiew z rany nie jest wiarygodny
Wygląd skóry	Rumień, obrzęk, zapalenie naczyń chłonnych	Płyn z pęcherza lub odprowadzenie ropy,
Ośrodkowy układ nerwowy	Podrażnienie opon mózgowych	Liczebność komórek CSF, białka, glukoza, barwienie bakterii metodą Gram oraz posiew bakterii
Układ pokarmowy	Ból brzucha, wzdęcia, biegunki, wymioty	Badanie kału w kierunku wykrycia bakterii <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> lub <i>Clostridium difficile</i> toxin
Podbrzusze	Specyficzne objawy podbrzusze	Hodowla tlenowa i beztlenowa pobranych przezskórnie lub chirurgicznie płynów brzusznych
Cewnik otrzewnowy	Mętny płyn PD, ból podbrzusza	Ilość komórek oraz posiew płynu PD
Układ płciowy	Kobiety: ból podbrzusza, intensywne upławy Mężczyźni: bolesne oddawanie moczu, częste, nagłe, nietrzymanie moczu, mętny moczu, tkliwość prostaty	Kobiety: Wymazy z szyjki macicy i pochwy na pożywkach selektywnych Mężczyźni: Barwienie moczu metodą Gram i hodowla bakterii
Kości	Ból, ciepło, ograniczenie ruchomości	Posiew bakterii, MRI, Posiewy kości podczas operacji lub w ramach radiologii interwencyjnej
Stawy	Ból, ciepło, ograniczenie zakresu ruchów	Artrocentreza z badaniem liczebności komórek, barwienie metodą Gram oraz hodowla

DIAGNOSTYKA SEPSY

Przed rozpoczęciem diagnostyki należy być świadomym, iż nie ma pojedynczego diagnostycznego testu, za pomocą którego można jednoznacznie zdiagnozować sepsę. Rozpoznanie sepsy wymaga uważnego monitorowania i obserwacji pacjenta, stałej opieki i podjęcie jak najszybciej odpowiedniego leczenia [47]. Podczas diagnozowania pacjenta, u którego występuje podejrzenie sepsy oznacza się stężenie m.in. mleczanów, białka C-reaktywnego, cytokin oraz prokalcytoniny we krwi oraz skalę qSOFA lub SOFA.

Skala SOFA

Do oceny ryzyka śmierci pacjenta stosuje się najczęściej uproszczoną skalę qSOFA, która została omówiona w podrozdziale 2.1.1 lub jej pierwotną wersję - skalę SOFA. Wynik wskazujący na dysfunkcję narządów to wzrost o 2 lub więcej punktów według skali podanej w tabeli 1. Badania przeprowadzane u ponad miliona pacjentów oddziałów intensywnej terapii, u których podejrzewano sepsę wykazały skuteczność zastosowania skali SOFA [13].

SOFA nie jest wskaźnikiem diagnostycznym, a wyłącznie służy do oceny ryzyka śmiertelności u pacjenta. Nie potrafi ona uwzględnić indywidualnego leczenia pacjentów lub towarzyszących im schorzeń. Dodatkowo skala SOFA potrafi zawyżyć ryzyko rozwoju sepsy u pacjentów czarnoskórych. Jedna z baz danych ukazuje, że pomimo wysokiej punktacji SOFA (wskazującej na wysoką śmiertelność) u 95 tysięcy pacjentów ryzyko śmiertelności było w rzeczywistości niższe u osób czarnoskórych w porównaniu z osobami białymi [14,15].

Tabela 2. Skala niewydolności narządów związanej z sepsą (SOFA) [13]

	Punkty				
Parametr	0	1	2	3	4
Układ oddechowy					
PO ₂ /FIO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7), przy wspomaganiu oddychania	<100 (13.3), przy wspomaganiu oddychania
Koagulacja					
Płytki krwi x 10 ³ /μl	≥150	<150	<100	<50	<20

	Punkty				
Parametr	0	1	2	3	4
Wątroba					
Bilirubina, mg/dl ($\mu\text{mol/L}$)	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (204)
Układ krążenia	MAP $\geq$ 70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamina <5 lub dobutami- na (jakakol- wiek dawka)	Dopamina 5.1–15 lub epinefryna $\leq$ 0.1 lub norepinefry- na $\leq$ 0.1	Dopamina >15 lub epinefryna >0.1 lub norepinefry- na >0.1
ośrodkowy układ nerwowy					
Skala śpiączki Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Układ wydalniczy					
Kreatynina, mg/dl ($\mu\text{mol/L}$)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440)	>5.0 (440)
Ilość wydalonego mocz, ml/d				<500	<200

Mleczany

W pierwszej kolejności w przypadku podejrzenia sepsy oprócz wykonanie skali SOFA, ważne jest oznaczenie stężenia mleczanów we krwi pacjenta w przebiegu godziny od rozpoznania. Mleczany powstają w warunkach niedotlenienia z pirogronianu, który w normalnych warunkach powinien zostać przekształcony w cyklu kwasu cytrynowego. We wczesnej fazie, zwiększone stężenie mleczanów jest związane z niedotlenieniem w wyniku obniżenia perfuzji tkanek.

Badanie stężenia mleczanów jest podstawowym wskaźnikiem wstrząsu septycznego, jego poziom bezpośrednio koreluje ze stanem klinicznym. Ich podwyższone stężenie nieulegające obniżeniu pomimo zastosowanego leczenia świadczy o niekorzystnym rokowaniu [48, 49]. Wskaźnik ten ma jednak duże ograniczenia, co wykazano w badaniu wykonanym w latach 2007-2008. Badana tam prawie połowa pacjentów ze wstrząsem septycznym nie miała podwyższonego stężenia mleczanu, pomimo śmiertelności wynoszącej 20% [50].

Białko C-reaktywne (CRP)

Stężenie białka C-reaktywnego jest niespecyficznym wskaźnikiem fazy ostrej, przez co nie może być używany jako pojedyncze narzędzie diagnostyczne. Jego podwyższone stężenie, które podczas infekcji może wzrosnąć nawet 1000-krotnie, jednoznacznie świadczy o toczącym się stanie zapalnym i może sugerować występowanie sepsy. Wyniki badań na pacjentach wykazały, iż wartości średnie wynosiły 70 mg/l u pacjentów z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS), 98 mg/l w sepsie, 145 mg/l w ciężkiej sepsie i 173 mg/l we wstrząsie septycznym, co odzwierciedla różny stopień odpowiedzi zapalnej [51]. Oznaczenie stężenia CRP pozwala również na odróżnienie infekcji bakteryjnych od grzybiczych, gdzie poziom powyżej 100 mg/l wskazuje na infekcję bakteryjną, a poziom poniżej 100 mg/l wskazuje na infekcję grzybiczą. Aktualne dane sugerują, że CRP samo w sobie nie jest wiarygodnym markerem infekcji wirusowych [52].

Cytokiny

Cytokiny to szerokie pojęcie, obejmujące białka o różnej, często przeciwstawnej aktywności.

Istnieją cytokiny, które wykazują wobec siebie synergizm, czyli podobne, uzupełniające się i wzmacniające się wzajemnie działanie. W przypadku cytokin prozapalnych o takim działaniu, możemy wyróżnić np. interleukinę 6 (IL-6), interleukinę 8 (IL-8), TNF- α (*tumor necrosis factor alfa*), które wspólnie odpowiedzialne są za indukcję gorączki oraz biorą udział w syntezie białek ostrej fazy. [53,54]. W ciągu 60-90 minut aktywowane makrofagi rozpoczynają produkcję cytokin prozapalnych, takich jak: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 oraz TNF- α [55].

W przypadku występowania sepsy najgorsze rokowania związane były z połączonym wysokim poziomem prozapalnej IL-6 i przeciwzapalnej IL-10 [56].

IL-8 może być użyta do oceny ciężkości sepsy u dzieci, natomiast nie wykazano jej przydatności w oznaczaniu u dorosłych pacjentów [57, 58].

Prokalcytonina

Prokalcytonina (PCT) jest prohormonem kalcytoniny, która jest wytwarzana w komórkach C gruczołów tarczowych. Jest to polipeptyd zbudowany z 116 aminokwasów, który u zdrowych ludzi ulega niemal całkowitej przemianie do kalcytoniny, we krwi jego stężenie wynosi $<0,1$ ng/ml [59]. W wyniku działania

enzymu dipeptylopeptydazy IV może dochodzić do syntezy tzw. prokalcytoniny zapalnej, składającej się z 114 aminokwasów [60]. W sepsie, infekcjach ogólnoustrojowych i ciężkich zapaleniach, poziom PCT w surowicy znacznie wzrasta osiągając wartości nawet kilku tysięcy razy większe niż prawidłowe dla niego wartości referencyjne. Podczas sepsy, mediatory prozapalne takie jak IL-1 β , TNF- α i toksyny bakteryjne indukują ekspresję genu CALC-1, z którego wywodzi się prokalcytonina. Ekspresja genu CaLC-1 może być osłabiona przez INF- γ , który jest specyficzny dla infekcji wirusowej. Dlatego nie obserwuje się zwiększonego stężenia PCT podczas zakażeń o etiologii wirusowej.

Oznaczanie stężeń PCT jest przydatne w celu wykrycia infekcji bakteryjnych, grzybiczych i pasożytniczych. Czas półtrwania PCT wynosi 24 godziny, dzięki czemu oznaczanie jej poziomu raz dziennie jest wystarczające w celu monitorowania skuteczności farmakoterapii i progresu leczenia [61].

Podobnie jak wskaźnik mleczanu, oznaczanie PCT ma pewne ograniczenia. Jeżeli źródło zakażenia występuje w tkankach i nie dochodzi do zakażenia krwi, wzrost stężenia może być niski lub nie wystąpić w ogóle. Jednakże metaanalizy z 18 badań wykazały, że pomiar prokalcytoniny nie jest na tyle skuteczny, aby odróżnić osobę chorującą na sepsę, od osoby posiadającej ogólnoustrojowy stan zapalny. Oznaczenie prokalcytoniny w celu wykrycia sepsy wykazuje 71% wrażliwości i 71% swoistości [62]. Pomimo to, PCT jest uważany za najbardziej wiarygodny marker sepsy, w porównaniu do np. CRP, IL-8, IL-6. Wynik stężenia PCT powinien być jednak zawsze interpretowany w połączeniu z całokształtem obrazu klinicznego, które obejmuje badanie fizykalne oraz wyniki innych badań, przede wszystkim badań mikrobiologicznych [48].

POSTĘPOWANIE W SEPSIE I WSTRZĄSIE SEPTYCZNYM - WYTYCZNE SSC (*SURVIVING SEPSIS CAMPAING*) Z 2016

Postępowanie wstępne

Należy w trybie natychmiastowym od rozpoznania sepsy lub wstrząsu septycznego rozpocząć leczenie. Zaleca się dożylnie podanie 30 ml/kg płynów elektrolitowych w ciągu pierwszych trzech godzin od rozpoznania sepsy w przypadku upośledzenia przepływu obwodowego krwi i następnie w zależności od wyników przeprowadzanej kontrolnej oceny czynności układu krążenia podawać płyny dodatkowo. Zaleca się utrzymanie docelowej wartości MAP na poziomie

>65mmHg u pacjentów we wstrząsie septycznym, wymagających podawania wazopresorów - leków podwyższających ciśnienie krwi.

Rozpoznanie

Odpowiedni materiał do badań mikrobiologicznych powinien zostać pobrany przed rozpoczęciem leczenia skierowanego przeciwko drobnoustrojom, jeżeli nie spowoduje to istotnego opóźnienia w rozpoczęciu terapii [45].

Zalecenia

Zaleca się dożylną podanie leków skierowanych przeciwko patogenom jak najszybciej. Minimalny dopuszczalny odstęp od rozpoznania do leczenia wynosi 1 godzinę, zarówno dla sepsy jak i wstrząsu septycznego. Każde opóźnienie w terapii związane jest ze wzrostem ryzyka śmiertelności. Leczenie powinno obejmować szeroko spektralną terapię jednym lub wieloma lekami o działaniu przeciwdrobnoustrojowym w celu pokrycia spektrum wszystkich możliwych patogenów. Sugeruje się terapię kombinowaną, czyli użycie co najmniej dwóch leków różnych klas w przypadku wstrząsu septycznego. Terapia skojarzona zwiększa przeżycie chorych, szczególnie, jeśli ryzyko śmiertelności wynosi więcej niż 25%. Jeżeli ryzyko śmiertelności wynosi mniej niż 15%, zastosowanie terapii skojarzonej może zwiększyć śmiertelność. Po ustaleniu rodzaju patogenu (bakteryjnego, wirusowego, grzybiczego) i jego wrażliwości lub stwierdzeniu poprawy stanu klinicznego, leczenie powinno zostać zawężone. Nie zaleca się terapii kombinowanej dla rutynowego leczenia neutropenicznej sepsy/bakteriemii. Czas leczenia wynoszący 7-10 dni powinien być wystarczający dla większości ciężkich zakażeń związanych z sepsą i wstrząsem septycznym, natomiast dłuższy czas leczenia jest uzasadniony u pacjentów ze spowolnioną reakcją kliniczną na zakażenie, z nieusuniętym całkowicie źródłem zakażenia, z bakterią spowodowaną gronkowcem złocistym, z niektórymi zakażeniami grzybiczymi i wirusowymi oraz u pacjentów z ubytkami immunologicznymi, w tym z neutropenią. Krótszy czas leczenia znajduje zastosowanie u pacjentów z szybką poprawą stanu klinicznego, po skutecznym usunięciu źródła zakażenia z jamy brzusznej lub układu moczowego albo po nieskomplikowanym anatomicznie ropnym odmiedniczkowym zapaleniu nerek. Pomiar stężenia PCT w osoczu może pozwolić na skrócenie czasu antybiotykoterapii u pacjentów z sepsą. Zaleca się zastosowanie noradrenaliny jako leku pierwszego wyboru w celu stabilizacji ciśnienia tętniczego w sepsie i wstrząsie

septycznym. Nie zaleca się stosowania niskich dawek dopaminy w celach ochronnych nerek. przetoczenie krwinek czerwonych zaleca się wyłącznie, jeżeli poziom hemoglobiny jest niższy niż 7,0 g/dl. Nie powinno się leczyć anemii związanej z sepsą za pomocą erytropoetyny. Nie zaleca się stosowania antytrombiny w leczeniu sepsy i wstrząsu septycznego.

Zaleca się kontrolę stężenia glukozy poprzez podaż dożylną insuliny, gdy dwa kolejne pomiary stężenia glukozy wynosiły powyżej 180 mg/dl. Następnie monitorowanie stężenia glukozy powinno odbywać się co 1-2 godziny, aż do uzyskania stabilizacji wartości glukozy, a następnie co 4 godziny.

Nie zaleca się wczesnego stosowania żywienia pozajelitowego samego lub w kombinacji z żywieniem enteralnym u pacjentów z sepsą i wstrząsem septycznym, którzy mogą być karmieni drogą enteralną lub przez pierwsze 7 dni u chorych z sepsą, którzy nie mogą mieć wdrożonego wczesnego żywienia enteralnego. Nie zaleca się również podawania w żywieniu kwasów tłuszczowych omega-3, seleniu, argininy, glutaminy [45,49].

Kontrola źródła zakażenia

Zaleca się jak najszybsze potwierdzenie lub wykluczenie anatomicznego źródła zakażenia, które jest możliwe do eliminacji u pacjentów z sepsą i wstrząsem septycznym oraz jak najszybsze usunięcie dostępów do naczyń, które mogą być możliwym źródłem sepsy lub wstrząsu septycznego, po zapewnieniu innego, niezbędnego dostępu [45].

ANTYBIOTYKOTERAPIA

Bakterie gram-dodatnie są główną przyczyną sepsy. Identyfikacja kultury bakterii wywołującej sepsę jest pomocna, ale nie konieczna. Brak konieczności wynika z niskiej szansy na znalezienie bakterii, gdyż przeważnie nie jest ona identyfikowana u ponad 50% pacjentów chorujących na sepsę. Jest to również powodem, dlaczego do rozpoczęcia antybiotykoterapii nie jest wymagany pozytywny wynik hodowli bakterii [63].

Hodowle posiewów krwi dają często wyniki negatywne, co udowodniło jedno z badań, w którym odsetek pozytywnych hodowli krwi u pacjentów przed podaniem leków przeciwdrobnoustrojowych wynosił 31,4% [48].

Najczęstszymi przypadkami są zakażenia bakteriami *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella spp*, *Escherichia coli* oraz *Pseudomonas aeruginosa*

[64]. Dobranie odpowiednich antybiotyków do etiologii zakażenia to proces skomplikowany i złożony. Większość terapii wykorzystuje antybiotyki z grupy karbapenemów (imipenem, meropenem, doripenem) lub piperacyline lub tazobactam. Wysokie ryzyko infekcji *Legionella sp.* wymaga włączenia makrolidów lub chinolonów. W przypadku ryzyka infekcji grzybiczej lub przeciągających się inwazyjnych procedur należy włączyć terapię przeciwgrzybiczą [49]. Szczepy *Klebsiella pneumoniae* są wrażliwe najczęściej jedynie na kolistynę, tygecyklinę, gentamycynę i niekiedy na amikacynę. W przypadku zakażeń o etiologii *Pseudomonas spp.* wykorzystuje się piperacylinę z tazobaktamem, tykarcylinę z kwasem klawulanowym, ceftazydym, cefepim, aztreonam, aminoglikozydy, ciprofloksacynę i lewofloksacynę. Wielooporne szczepy pałeczek *Pseudomonas aeruginosa* mogą wykazywać wrażliwość jedynie na kolistynę. Szczepy *Acinetobacter baumannii* wykazują wrażliwość wyłącznie na karbapenemy, kolistynę, tygecyklinę, aminoglikozydy, tetracykliny oraz na niezarejestrowany w Polsce sulbaktam. Największa wrażliwość szczepów *Acinetobacter baumannii* wykazywana jest wobec karbapenemów, netylmycyny i ampicyliny z sulbaktamem. W przypadku podejrzenia zakażenia *Staphylococcus aureus* podaje się oksacylinę lub wankomycynę, natomiast szczep ten wykazuje wrażliwość dopiero przy wartości MIC (ang. *minimum inhibitory concentration*) ≤ 2 mg. W Polsce najniższą oporność wśród szczepów *Escherichia coli* stwierdzono wobec aminoglikozydów (7%), cefalosporyn III generacji (9%) i fluorochinolonów (23%) [65]. Ważnym aspektem wdrażania antybiotyków jest problem podawania pacjentom zbyt niskiej dawki, co może prowadzić nie tylko do niepowodzenia leczenia, ale również do powstania antybiotykooporności u pacjenta [66,67].

NANOFARMAKOLOGIA

Celem nanofarmakologii jest terapia celowana oraz kontrolowane dostarczanie leków, aby zwiększyć tolerancję pacjenta oraz wartość terapeutyczną, a jednocześnie zmniejszyć toksyczność ogólną leku. Podanie leku w formie nanocząsteczek (ang. *nanoparticle NP*) wydłuża czas półtrwania, eliminuje problem zastosowania zbyt niskiej dawki i umożliwia nadanie leku właściwości o przedłużonym uwalnianiu [68].

AmBisome, Abelcet oraz Amphotec są liposomalnymi preparatami antybiotyku przeciwgrzybiczego - amfoterycyny B. Wbudowanie go i zatrzymanie w dwuwarstwie lipidowej przyczyniło się do powstania nowego, bezpiecznego sposobu leczenia infekcji grzybiczych. Lek zostaje uwolniony dopiero w momencie

narażenia na działanie patogenu grzybiczego, co minimalizuje toksyczność działania leku [69,70].

Istnieje klasa nanocząsteczek metali i tlenków metali, takich jak nanosrebro (AgNP), tlenek cynku (ZnO), tlenek miedzi (CuO), tlenek tytanu (TiO₂) i tlenek glinu (Al₂O₃), które posiadają antibakteryjne właściwości. W szczególności AgNP, służy jako środek przeciwbakteryjny przeciwko bakteriom Gram-ujemnym oraz -dodatnim, a także przeciwko różnym patogenom lekoopornym. Dokładny proces działania nanosrebra nie jest znany, prawdopodobnie ma on związek z powstawaniem reaktywnych form tlenu (ROS) i interakcją między błoną komórkową bakterii a srebrem [70].

Identyfikacja źródła zakażenia nie zawsze jest możliwa, dlatego podczas leczenia sepsy badano alternatywne podejścia, takie jak neutralizacja cząsteczek uwalnianych przez patogeny oraz usuwanie cytokin, patogenów i ich endotoksyn z krwi, a także terapie komórkowe wykorzystujące NP. Przykładem takiego sposobu leczenia jest neutralizacja lipopolisacharydu bakteryjnego (LPS) z udziałem NP. LPS jest zakotwiczoną w zewnętrznej błonie endotoksyną bakterii Gram-ujemnych, ciągła ekspozycja na LPS powoduje wydzielanie cytokin prozapalnych do krwiobiegu. Opracowano nanostruktury z osłórkami polimerowymi, zawierające cyprofloksacynę, która może specyficznie neutralizować LPS w organizmie. Produkcja TNF- α i tlenku azotu (NO) znacząco zmniejszyła się po podaniu 4 μ g mL⁻¹ cyprofloksacyny u zwierząt [70,71]. W innym badaniu opracowano acetylowane peptydy nanostrukturalne w celu neutralizacji aktywności LPS. Peptydy z dłuższymi łańcuchami acylowymi (C₁₆) wykazywały większą aktywność neutralizującą LPS i niższą cytotoksyczność niż oryginalne peptydy [72]. Inną metodą leczenia może być usuwanie cytokin z osocza krwi. W tym celu stworzono porowate i magnetyczne NP z węglików (CDC) o dużej zdolności absorpcji cytokin. Podczas badania do osocza ludzkiego dodano cytokiny (IL-6, TNF- α i IL-1 β) w stężeniach porównywalnych ze stężeniami w osoczu pacjentów z sepsą. W celu zbadania wpływu syntetycznych CDC na usuwanie cytokin z osocza krwi przeprowadzono eksperyment przy wykorzystaniu metody diagnostycznej ELISA. Podanie CDC wyżarzonych w argonie lub amoniaku umożliwiło najwyższą skuteczność usuwania cytokin (99–100%) w ciągu 60 minut. Badanie to przyczyniło się do zaprojektowania innych nanocząstek na bazie węgla, takich jak nanopłytki grafenu o zdolności adsorpcji cytokin [70].

WYKORZYSTANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W DIAGNOZOWANIU SEPSY

Wprowadzenie do sztucznej inteligencji w medycynie

Sztuczna inteligencja jest stosunkowo nowym obszarem w medycynie [73]. Wykorzystuje ona technologię komputerową do eksploracji i rozwoju teorii, metod, technik oraz aplikacji mających na celu symulację i rozwinięcie ludzkich możliwości. Wprowadzenie systemów AI przyczyniło się do istotnych zmian w medycynie konwencjonalnej. Dla przykładu zaobserwowano znaczący wzrost dokładności i efektywności diagnozowania pacjentów na podstawie różnorodnych badań takich jak badania radiologiczne, patologiczne, endoskopowe, ultrasonograficzne i biochemiczne. Doprowadziło to do redukcji obciążenia personelu medycznego. Zabiegi medyczne w okresie okołoperacyjnym obejmujące zarówno przygotowania przedoperacyjne, jak i okres rekonwalescencji pooperacyjnej zostały znacząco usprawnione, co przyczyniło się do uzyskania lepszych rezultatów chirurgicznych.

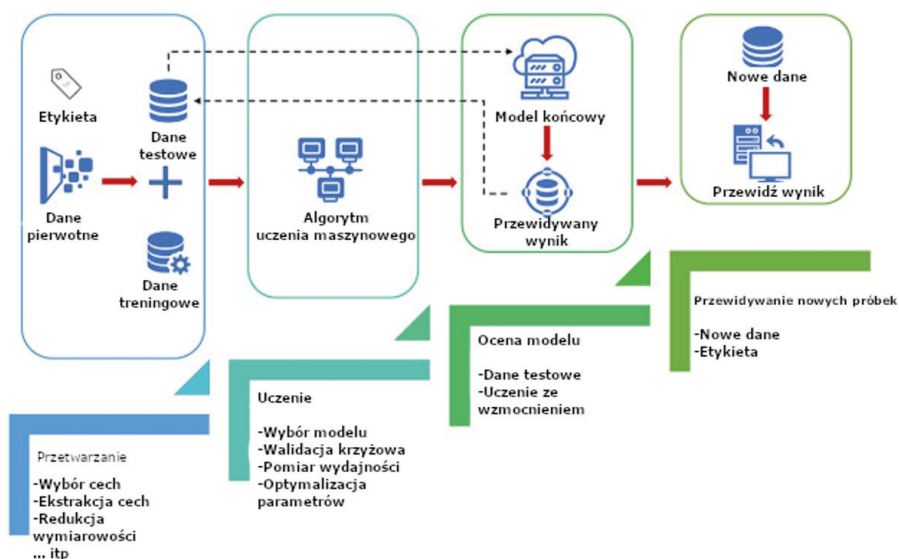
Zastosowania AI w różnych dziedzinach medycyny

Dodatkowo technologia AI odegrała kluczową rolę w produkcji leków, zarządzaniu medycznym oraz w edukacji medycznej, otwierając tym samym nowe perspektywy dla wspomnianych dziedzin [74]. Ostatnie badania wskazują, że medycyna coraz częściej korzysta z różnorodnych rozwiązań opartych na sztucznej inteligencji. Wdrożenie technik zaawansowanej AI może mieć zarówno pozytywne, jak i negatywne konsekwencje. Metody sztucznej inteligencji, takie jak uczenie maszynowe, głębokie uczenie, sieci neuronowe, mają potencjał skutecznego zastosowania w doskonaleniu obrazowania klinicznego (np. ultrasonografii, rezonansu magnetycznego, rentgena), identyfikowaniu obecności lub braku choroby, prognozowaniu rozpoczęcia choroby, koordynowaniu procesu leczenia oraz przepisywaniu leków [75].

Uczenie maszynowe w praktyce klinicznej

Podstawowa technika uczenia maszynowego polega na wykorzystaniu algorytmów do analizowania danych, ucząc się na ich podstawie i wykorzystując

wyniki tego procesu do podejmowania decyzji i przewidywania wydarzeń w rzeczywistości. W odróżnieniu od tradycyjnych programów o stałym kodzie, uczenie maszynowe korzysta z ogromnej ilości danych, aby nauczyć się wykonywania określonych zadań przy użyciu różnych schematów (rycina 1.).



Rycina 1. Schemat systemów uczenia maszynowego [76]

Wzrastająca tendencja do wykorzystywania AI w medycynie w celu ulepszenia opieki nad pacjentami przyspiesza przebieg i zwiększa precyzję pracy medyków, co umożliwia poprawę ogólnego standardu opieki zdrowotnej. Obrazy radiologiczne, preparaty patologiczne oraz elektroniczne akta medyczne pacjentów (ang. *Electronic Medical Record, EMR*) są analizowane przy użyciu technik uczenia maszynowego, w ten sposób wspierają one proces diagnozy i terapii pacjentów oraz poszerzając kompetencje lekarzy [77].

Wyzwania w diagnozie sepsy

Decyzje dotyczące przyjęcia pacjentów na oddział intensywnej terapii oraz ustalenie długości ich pobytu stanowią wyzwanie w praktyce klinicznej. Celem obecnych badań jest stworzenie elastycznego matematycznego modelu komputerowego, który uwzględni złożoność opieki intensywnej i umożliwi dokładne prognozowanie rokowania pacjentów. W ramach badania naukowego

opracowano i zoptymalizowano sztuczną sieć neuronową (*ang. Artificial Neural Networks, ANN*) przy użyciu algorytmów genetycznych, która została przeszkolona i oceniona pod kątem skuteczności w kontekście zespołu dysfunkcji wielonarządowej i wstrząsu hemodynamicznego. Z uwzględnieniem danych zebranych z bazy intensywnej opieki londyńskiego szpitala spośród 4484, wybrano 258 pacjentów, którzy zostali podzieleni na zestaw treningowy (168) i testowy (90). Ocena skuteczności ANN w przewidywaniu zgonu pacjentów porównywana była z modelem regresji logistycznej przy użyciu krzywych ROC wyników Brie’a.

Modele przewidywania sepsy

Sztuczne sieci neuronowe okazały się szczególnie przydatne w modelowaniu złożonych sytuacji klinicznych ze względu na ich elastyczną naturę, pozwalającą na uwzględnienie interakcji między różnymi zmiennymi klinicznymi. Dodatkowo algorytmy genetyczne były skuteczną techniką optymalizacji wydajności ANN. Wspomniane techniki mogą być potencjalnie wykorzystane na oddziałach intensywnej terapii, gdzie modele wyników mogą być dostosowane do lokalnych warunków. Analiza wyników może pomóc klinicyście w lepszym zrozumieniu istotnych dla pacjentów elementów procesu leczenia [78]. Standardowe zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia sepsy podkreślają konieczność szybkiej interwencji. Dlatego powstało wiele modeli sztucznej inteligencji (AI), które mają na celu przewidywanie wystąpienia sepsy. Badania oparte na analizie retrospektywnej pokazały, że dzięki ciągłemu monitorowaniu danych klinicznych za pomocą AI można przewidzieć pojawienie się sepsy kilka godzin wcześniej niż pozwalają na to tradycyjne metody z dokładnością sięgającą nawet 90%, co stanowi znaczną poprawę w porównaniu do tradycyjnych metod oceny ciężkości choroby [79]. Różnorodność lokalizacji infekcji oraz indywidualne różnice między pacjentami stanowią istotne wyzwanie podczas stawiania diagnozy. Badania dowodzą, że narzędzia przesiewowe oparte na obszernych zbiorach danych oraz technikach uczenia maszynowego mogą poprawić czułość i dokładność w rozpoznawaniu sepsy [80].

Analiza danych fizjologicznych w diagnozowaniu sepsy

W badaniu przeprowadzonym przez Rishikesan’a, Kamaleswaran’a i in. zbierano parametry medyczne od 493 ciężko chorych dzieci przyjętych na oddział intensywnej opieki pediatrycznej przez okres 8 miesięcy. Wśród nich, 20 dzieci

wykazywało ciężki przebieg sepsy. Parametry monitorowano co minutę. W oparciu o znacznik czasowy wygenerowany przez elektroniczny algorytm przesiewowy badano dane fizjologiczne z ostatnich 24 godzin. Zidentyfikowano pewne cechy fizjologiczne, takie jak odchylenie standardowe częstości akcji serca oraz ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, które odróżniały pacjentów z ciężką sepsą od pozostałych osób przyjętych na oddział intensywnej opieki pediatrycznej. Do opracowania modeli wykorzystano różnorodne podejścia, obejmujące zarówno regresję logistyczną, jak i głębokie sieci neuronowe. Analizę przeprowadzono na danych zebranych w dwóch oknach czasowych przed uruchomieniem elektronicznego algorytmu przesiewowego, tj. od 2 do 8 godzin oraz od 8 do 24 godzin. Podczas analizy danych z okna czasowego od 2 do 8 godzin, regresja logistyczna osiągnęła specyficzność na poziomie 87,4% i czułość na poziomie 55,0%, algorytm lasu losowego (ang. *random forest*) uzyskał specyficzność na poziomie 79,6% i czułość na poziomie 80,0%, a konwolucyjna sieć neuronowa (ang. *Convolutional Neural Network CNN*) sięgnęła specyficzności na poziomie 83,0% i czułości na poziomie 75,0%. Przy analizie danych z okna czasowego od 8 do 24 godzin, regresja logistyczna uzyskała specyficzność na poziomie 77,1% i czułość na poziomie 39,3%, algorytm lasu losowego osiągnął specyficzność na poziomie 82,3% i czułość na poziomie 61,1%, a głęboka CNN sięgnęła specyficzności na poziomie 81% i czułości na poziomie 76%. Sztuczna inteligencja może być wykorzystana do przewidywania wystąpienia ciężkiej sepsy na podstawie fizjomarkerów. Ponadto, możliwe jest jej wykrycie nawet 8 godzin przed uruchomieniem rzeczywistego elektronicznego algorytmu przesiewowego [81].

Analiza predykcyjna ciężkiej sepsy przed uruchomieniem algorytmu przesiewowego

Opracowano także innowacyjną metodę analizy hierarchicznej algorytmów uczenia maszynowego, mającą na celu poprawę identyfikacji pacjentów zagrożonych, co przyspiesza wprowadzenie terapii. Podejście wielowarstwowe do analizy danych o wysokiej częstotliwości ma potencjał do wczesnego rozpoznania pacjentów narażonych na sepsę czy też groźne powikłanie infekcji. Wykorzystywane dane fizjologiczne zbierane są co minutę z monitorów przy łóżku pacjenta. Przeprowadzono badanie na grupie 586 pacjentów. Model oparto na wcześniej opracowanym już schemacie przewidywania sepsy. Warto zaznaczyć, że oryginalny model nie przewidywał wcześniej niż kryteria SIRS wystąpienia sepsy u $11,76 \pm 4,26\%$ pacjentów. Natomiast wielowarstwowy model miał

niższy odsetek, tylko $3,21 \pm 3,11\%$ przypadków, które nie zostały wcześniej wykryte niż kryteria SIRS. Ponadto, pacjenci z sepsą byli przewidywani średnio o $204,87 \pm 7,90$ minut wcześniej niż na podstawie kryteriów SIRS. Może to przyczynić się do zmniejszenia ryzyka śmierci oraz zachorowań na oddziałach intensywnej terapii [82]. System wykorzystujący uczenie maszynowe do przewidywania sepsy został stworzony, aby wspierać lekarzy w diagnozowaniu, leczeniu i opiece nad pacjentami na oddziałach ratunkowych i intensywnej terapii. Zautomatyzowane narzędzia uczenia maszynowego mogą okazać się przydatne dla lekarzy w przypadku skomplikowanej i trudnej diagnozy sepsy poprzez analizę aktualnych trendów i zależności między pomiarami parametrów życiowych [79].

Skuteczność AI w przewidywaniu sepsy oraz innowacyjny system oparty na EMR

Przeprowadzano także metaanalizę badań obserwacyjnych, aby określić ilościowo skuteczność modelu sztucznej inteligencji w przewidywaniu sepsy. W przypadku modeli uczenia maszynowego łączny obszar pod krzywą operacyjną odbioru (SAUROC) umożliwiający przewidywanie wystąpienia sepsy na 3–4 godziny wcześniej wynosił 0,89 (95% CI: 0,86–0,92); czułość 0,81 (95% CI: 0,80–0,81) i swoistość 0,72 (95% CI: 0,72–0,72). Stworzono innowacyjny system oparty na elektronicznej dokumentacji medycznej, który umożliwia wykrycie sepsy na 6 godzin przed jej wystąpieniem uzyskując wartość AUROC na poziomie 0,782 [83].

Zastosowanie XG-Boost do przewidywania wstrząsu septycznego z wykorzystaniem danych EHR i analizy języka naturalnego

Prowadzone są również badania, które wykorzystują algorytmy wzmocnienia gradientu do tworzenia modeli przewidywania wstrząsu septycznego, takie jak XG-Boost. Algorytmy te łączą dane fizjologiczne z elektronicznej dokumentacji medycznej z cechami uzyskanymi poprzez analizę języka naturalnego danych klinicznych z dokumentów medycznych. W przypadku najlepszej metody średni czas ostrzeżenia wynosi 7,0 godziny, co pozwala na interwencję wiele godzin przed wystąpieniem wstrząsu septycznego [84].

Symulacje pacjentów w stanie krytycznym

Niektóre programy oparte na sztucznej inteligencji są zdolne do symulowania pacjentów w stanie krytycznym i przewidywania reakcji pacjentów z sepsą na terapeutyczne interwencje. Związek przyczynowy pomiędzy funkcjonowaniem układu narządów a określonym leczeniem określany jest za pomocą skierowanego grafu acyklicznego. Modeluje się efekty terapeutyczne oraz interakcje głównych narządów na różnych etapach za pomocą hybrydowej metody modelowania opartej na agentach, symulacji zdarzeń dyskretnych i sieci Bayesa, co umożliwia wizualizację za pomocą odpowiednich markerów klinicznych. Podczas porównywania spodziewanej odpowiedzi generowanej przez sztuczną inteligencję z faktyczną reakcją pacjenta, zaobserwowano, że wczesna odpowiedź na terapię krytycznej choroby symulowanej przez model AI była bardzo zbieżna z rzeczywistą reakcją pacjenta. Istnienie niezawodnego modelu „cyfrowego bliźniaka” pozwala klinicystom testować efekty interwencji w środowisku wirtualnym przed ich zastosowaniem u rzeczywistych pacjentów [76, 85].

PODSUMOWANIE

Sepsa i wstrząs septyczny są stanami zagrażającymi życiu wynikającymi z nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej na zakażenie. Śmiertelność sepsy jest wysoka, również w krajach wysokorozwiniętych i dotyczy nawet 26,7% przypadków. Jej rozpoznanie i leczenie są utrudnione ze względu na niejednoznaczne i zróżnicowane indywidualnie objawy prezentowane przez pacjentów. Do oceny ryzyka zgonu pacjentów powszechnie używa się skali SOFA lub qSOFA. Należy pamiętać jednak, że nie powinny być one używane jako narzędzia diagnostyczne. Dynamicznie rozwijająca się technologia spowodowała, że sztuczna inteligencja odgrywa coraz większą rolę w różnych dziedzinach medycyny. Już teraz algorytmy sztucznej inteligencji mogą zostać wykorzystane przy diagnostyce i leczeniu wielu chorób, również sepsy. Modele sztucznych sieci neuronowych okazują się skuteczne w prognozowaniu zespołu dysfunkcji wielonarządowej oraz wstrząsu hemodynamicznego. Badania wskazują, że AI może przewidzieć sepsę kilka godzin wcześniej niż tradycyjne metody, co znacząco poprawia wyniki leczenia. Sztuczna inteligencja ma potencjał, aby znacząco wpłynąć na przyszłość medycyny, zwłaszcza w kontekście skomplikowanych i dynamicznych stanów klinicznych takich jak sepsa. Wprowadzenie AI do codziennej praktyki medycznej może zrewolucjonizować sposób, w jaki diagnozujemy i leczymy poważne stany

chorobowe, poprawiając tym samym jakość opieki zdrowotnej i wyniki leczenia pacjentów na całym świecie.

REFERENCJE

1. Srzić I, Nesek Adam V, Tunjić Pejak D. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW IN THE TREATMENT GUIDELINES. *Acta Clin Croat.* 2022;61(Suppl 1):67-72. doi:10.20471/acc.2022.61.s1.11
2. Fleischmann-Struzek C, Rudd K. Challenges of assessing the burden of sepsis. Schwierigkeiten bei der Ermittlung der Sepsiskrankheitslast. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2023;118(Suppl 2):68-74. doi:10.1007/s00063-023-01088-7
3. Vincent JL. Current sepsis therapeutics. *EBioMedicine.* 2022;86:104318. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104318
4. Purcarea A, Sovaila S. Sepsis, a 2020 review for the internist. *Rom J Intern Med.* 2020;58(3):129-137. doi:10.2478/rjim-2020-0012
5. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine.* 1992;20(6):864-874. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1597042/>
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine.* 2003;31(4):1250-1256. doi:<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>
7. Seetharaman S, Wilson C, Landrum M, et al. Does Use of Electronic Alerts for Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) to Identify Patients with Sepsis Improve Mortality? *The American Journal of Medicine.* 2019;132(7):862-868. doi:<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.01.032>
8. Covino M, Sandroni C, Della Polla D, et al. Predicting ICU admission and death in the Emergency Department: A comparison of six early warning scores. *Resuscitation.* 2023;190(10):109876. doi:<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2023.109876>

9. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA*. 2016;315(8):762. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
10. Rudd KE, Seymour CW, Aluisio AR, et al. Association of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment (qSOFA) Score With Excess Hospital Mortality in Adults with Suspected Infection in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA*. 2018;319(21):2202. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2018.6229>
11. Adams R, Henry KE, Sridharan A, et al. Prospective, multi-site study of patient outcomes after implementation of the TREWS machine learning-based early warning system for sepsis. *Nature Medicine*. 2022;28(7):1455-1460. doi:<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01894-0>
12. Perlin JB, Jackson E, Hall C, et al. 2019 John M. Eisenberg Patient Safety and Quality Awards: SPOTting Sepsis to Save Lives: A Nationwide Computer Algorithm for Early Detection of Sepsis: Innovation in Patient Safety and Quality at the National Level (Eisenberg Award). *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*. 2020;46(7):381-391. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcjq.2020.04.006>
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
14. Miller WD, Han X, Peek ME, Charan Ashana D, Parker WF. Accuracy of the Sequential Organ Failure Assessment Score for In-Hospital Mortality by Race and Relevance to Crisis Standards of Care. *JAMA Network Open*. 2021;4(6):e2113891-e2113891. doi:<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.13891>
15. Ashana DC, Anesi GL, Liu VX, et al. Equitably Allocating Resources During Crises: Racial Differences in Mortality Prediction Models. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;204(2). doi:<https://doi.org/10.1164/rccm.202012-4383oc>
16. Vincent JL., Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*. 1996;22(7):707-710. doi:<https://doi.org/10.1007/bf01709751>

17. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(17):1629-1638. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa1415236>
18. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine*. 2003;31(4):1250-1256. doi:<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>
19. Bauer ME, Bauer ST, Rajala B, et al. Maternal Physiologic Parameters in Relationship to Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;124(3):535-541. doi:<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000423>
20. Albright CM, Has P, Rouse DJ, Hughes BL. Internal Validation of the Sepsis in Obstetrics Score to Identify Risk of Morbidity From Sepsis in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;130(4):747-755. doi:<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002260>
21. Bowyer L, Robinson HL, Barrett H, et al. SOMANZ guidelines for the investigation and management sepsis in pregnancy. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017;57(5):540-551. doi:<https://doi.org/10.1111/ajo.12646>
22. Reinhart K, Levy MM, Finfer SS, et al. Reducing the global burden of sepsis: a positive legacy for the COVID-19 pandemic? *Intensive Care Medicine*. 2021;47(7). doi:<https://doi.org/10.1007/s00134-021-06409-y>
23. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(16):1546-1554. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa022139>
24. Elixhauser A, Andrews R. A Tool for Reporting Hospital Data on Care. *Health Affairs*. 2011;30(3):538-538. doi:<https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.0205>
25. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and National Sepsis Incidence and mortality, 1990–2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020;395(10219):200-211. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32989-7)

26. Kadri SS, Rhee C, Strich JR, et al. Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data. *Chest*. 2017;151(2):278-285. doi:<https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.010>
27. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311(13):1308. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2014.2637>
28. Li A, Ling L, Qin H, et al. Epidemiology, Management, and Outcomes of Sepsis in ICUs among Countries of Differing National Wealth across Asia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2022;206(9):1107-1116. doi:<https://doi.org/10.1164/rccm.202112-2743oc>
29. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis*. *Critical Care Medicine*. 2007;35(2):410-415. doi:<https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000253405.17038.43>
30. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine*. 2001;29(7):1303-1310. doi:<https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00002>
31. Uslan DZ. Age- and Sex-Associated Trends in Bloodstream Infection. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167(8):834. doi:<https://doi.org/10.1001/archinte.167.8.834>
32. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-Negative Severe Sepsis. *Chest*. 2016;150(6):1251-1259. doi:<https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1460>
33. Gu X, Zhou F, Wang Y, Fan G, Cao B. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *European Respiratory Review*. 2020;29(157):200038. doi:<https://doi.org/10.1183/16000617.0038-2020>
34. Whittaker SA, Mikkelsen ME, Gaieski DF, Koshy S, Kean C, Fuchs BD. Severe Sepsis Cohorts Derived From Claims-Based Strategies Appear to be Biased Toward a More Severely Ill Patient Population*. *Critical*

- Care Medicine. 2013;41(4):945-953. doi:<https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31827466f1>
35. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003*. Critical Care Medicine. 2007;35(5):1244-1250. doi:<https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000261890.41311.e9>
 36. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. JAMA. 1995;273(2):117-123. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7799491/>
 37. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA. 1995;274(8):639-644. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7637145/>
 38. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. QJM. 1996;89(7):515-522. doi:<https://doi.org/10.1093/qjmed/89.7.515>
 39. Martin GS. The Effect of Age on the Development and Outcome of Adult Sepsis. www.uptodate.com. Published January 2006.
 40. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. The Lancet Infectious Diseases. 2006;6(7):438-446. doi:[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(06\)70523-0](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(06)70523-0)
 41. Williams MD, Braun L, Cooper LM, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. Critical Care. 2004;8(5):R291. doi:<https://doi.org/10.1186/cc2893>
 42. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, Kalassian KG, Fine MJ, Angus DC. Severe Sepsis in Community-Acquired Pneumonia: When Does It Happen, and Do Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria Help Predict Course? Chest. 2006;129(4):968-978. doi:<https://doi.org/10.1378/chest.129.4.968>

43. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MAM, Langa KM, Iwashyna TJ. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(5):581-588. doi:<https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0483oc>
44. Netea MG, van der Meer JWM. Immunodeficiency and Genetic Defects of Pattern-Recognition Receptors. Schwartz RS, ed. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(1):60-70. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmra1001976>
45. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Critical Care Medicine*. 2021;49(11). doi:<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337>
46. Nevieri R. Sepsis Syndromes in adults: Epidemiology, definitions, Clinical presentation, diagnosis, and Prognosis.
47. Teggett, Andrew, et al. "Biomarkers for Point-of-Care Diagnosis of Sepsis." *Micromachines*,
48. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis. *Annals of Internal Medicine*. 2019;171(8):547. doi:<https://doi.org/10.7326/m19-1696>
49. Zielińska-Borkowska U, Skirecki T. Diagnostyka laboratoryjna sepsy. *Laboratorium Medyczne*. 2019;nr 1.
50. Zielińska-Borkowska U. Sepsa. Pytania Bez Odpowiedzi? Sepsis. Unanswered Questions? *Anestezjologia i Ratownictwo* 2019; 13(4):358-364
51. Dugas AF, Mackenhauer J, Saliccioli JD, Cocchi MN, Gautam S, Donnino MW. Prevalence and characteristics of nonlactate and lactate expressors in septic shock. *J Crit Care*. 2012;27(4):344-350.
52. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med*. 2002;28(3):235-243
53. Chan T, Gu F. Early diagnosis of sepsis using serum biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn*. 2011;11(5):487-496.

54. Tomaszek Ł. Rola biologiczna IL-1, IL-6 i CRP oraz ich zastosowanie w diagnostyce procesu zapalnego. *Diagnostyka Laboratoryjna*. 2022;58(2):66-73.
55. Darif D, Hammi I, Kihel A, El Idrissi Saik I, Guessous F, Akarid K. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? *Microbial Pathogenesis*. 2021;153:104799. doi:<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104799>
56. Jedynak M, Siemiątkowski A, Rygasiewicz K. Molecular basics of sepsis developement. *Anestezjologia Intensywna Terapia*. 2012:248-252.
57. Huang L, Zhao X, Qi Y, et al. Sepsis-associated severe interleukin-6 storm in critical coronavirus disease 2019. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;17(10):1092-1094. doi:<https://doi.org/10.1038/s41423-020-00522-6>
58. Frimpong A, Owusu EDA, Amponsah JA, et al. Cytokines as Potential Biomarkers for Differential Diagnosis of Sepsis and Other Non-Septic Disease Conditions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:901433. Published 2022 Jun 23. doi:10.3389/fcimb.2022.901433.
59. Calfee CS, Thompson BT, Parsons PE, Ware LB, Matthay MA, Wong HR. Plasma interleukin-8 is not an effective risk stratification tool for adults with vasopressor-dependent septic shock. *Crit Care Med*. 2010;38(6):1436-1441. doi:10.1097/CCM.0b013e3181de42ad
60. Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(7):409-418.
61. Yoshimitsu Kiriyaama, Hiromi Nochi. Procalcitonin and Adrenomedullin in Infectious Diseases. *Microbiology Research*. 2023;14(1):190-204. doi:<https://doi.org/10.3390/microbiolres14010016>
62. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2007;7(3):210-217. doi:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70052-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70052-X)
63. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NKJ, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(5):581-614. doi:[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(15\)70112-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(15)70112-x)

64. Jędrzejewski M, Czarzasta K, Wojno O, Kuch MJ, Andruszkiewicz P. Sepsa - markery - aktualny stan wiedzy. *Anestezjologia I Ratownictwo*. 2019;13(1).
65. Minasyan H. Sepsis: mechanisms of bacterial injury to the patient. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019;27(1):19.
66. Duszyńska W. Strategies of empiric antibiotic therapy in severe sepsis. *Anestezjologia Intensywna Terapia*. 2012:108-115.
67. Hoellein L, Kaale E, Mwalwisi YH, Schulze MH, Vetye-Maler C, Holzgrabe U. Emerging Antimicrobial Drug Resistance in Africa and Latin America: Search for Reasons. *Risk Management and Healthcare Policy*. 2022;15:827-843. doi:<https://doi.org/10.2147/rmhp.s205077>
68. Fatima F, Siddiqui S, Khan WA. Nanoparticles as Novel Emerging Therapeutic Antibacterial Agents in the Antibiotics Resistant Era. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(7):2552-2564. doi:10.1007/s12011-020-02394-3
69. Kumari S, Kumar V, Tiwari RK, Ravidas V, Pandey K, Kumar A. Amphotericin B: A drug of choice for Visceral Leishmaniasis. *Acta Tropica*. 2022;235:106661. doi:<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106661>
70. Papafilippou L, Claxton A, Dark P, Kostarelos K, Hadjidemetriou M. Nanotools for Sepsis Diagnosis and Treatment. *Advanced Healthcare Materials*. 2020;10(1):2001378.
71. Mishra PR. An investigation on the approach to target lipopolysaccharide through polymeric capped nano-structured formulation for the management of sepsis. *J Biomed Nanotechnol*. 2011;7(1):47-49.
72. Mas-Moruno C, Cascales L, Cruz LJ, Mora P, Pérez-Payá E, Albericio F. Nanostructure formation enhances the activity of LPS-neutralizing peptides. *ChemMedChem*. 2008;3(11):1748-1755
73. Niewęglowski K, Wilczek N, Madoń B, Palmi J, Wasyluk M. Applications of Artificial Intelligence (AI) in medicine. *Medycyna Ogólna I Nauki O Zdrowiu*. 2021;27(3):213-219. doi:10.26444/monz/142085
74. Liu PR, Lu L, Zhang JY, Huo TT, Liu SX, Ye ZW. Application of Artificial Intelligence in Medicine: An Overview. *Curr Med Sci*. 2021;41(6):1105-1115. doi:10.1007/s11596-021-2474-3

75. Bitkina OVI, Park J, Kim HK. Application of artificial intelligence in medical technologies: A systematic review of main trends. *Digital Health*. 2023;9. doi:10.1177/20552076231189331
76. Wu M, Du X, Gu R, Wei J. Artificial intelligence for clinical decision support in sepsis. *Frontiers in Medicine*. 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.665464
77. 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
78. Dybowski R, Gant V, Weller P, Chang RWS. Prediction of outcome in critically ill patients using artificial neural network synthesised by genetic algorithm. *Lancet*. 1996;347(9009):1146-1150. doi:10.1016/s0140-6736(96)90609-1
79. Islam MM, Nasrin T, Walther BA, Wu CC, Yang HC, Li YC. Prediction of sepsis patients using machine learning approach: A meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2019;170:1-9. doi:10.1016/j.cmpb.2018.12.027
80. Delahanty RJ, Alvarez J, Flynn LM, Sherwin RL, Jones SS. Development and Evaluation of a Machine Learning Model for the Early Identification of Patients at Risk for Sepsis. *Ann Emerg Med*. 2019;73(4):334-344. doi:10.1016/j.annemergmed.2018.11.036
81. Kamaleswaran R, Akbilgic O, Hallman MA, West AN, Davis RL, Shah SH. Applying Artificial Intelligence to Identify Physiomarkers Predicting Severe Sepsis in the PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(10):e495-e503. doi:10.1097/PCC.0000000000001666
82. van Wyk F., Khojandi A., Kamaleswaran R. Improving prediction performance using hierarchical analysis of real-time data: A sepsis case study. *IEEE J. Biomed. Health Inform*. 2019;23:978–986. doi: 10.1109/JBHI.2019.2894570.
83. Lee BT, Kwon O, Park SY, Cho KJ, Kwon J, Lee Y. Graph Convolutional Networks-Based noisy data imputation in electronic health record. *Critical Care Medicine*. 2020;48(11):e1106-e1111. doi:10.1097/ccm.0000000000004583

84. Liu R, Greenstein JL, Sarma SV, Winslow RL. Natural Language Processing of Clinical Notes for Improved Early Prediction of Septic Shock in the ICU. PubMed. Published online July 1, 2019. doi:<https://doi.org/10.1109/embc.2019.8857819>
85. Lal A, Li G, Cubro E, et al. Development and verification of a digital twin patient model to predict specific treatment response during the first 24 hours of sepsis. Critical Care Explorations. 2020;2(11):e0249. doi:[10.1097/cce.0000000000000249](https://doi.org/10.1097/cce.0000000000000249)

LENAKAPAWIR JAKO PRZYSZŁOŚĆ NOWYCH STRATEGII PROFILAKTYKI ZAKAŻEŃ WIRUSEM HIV

Monika Otocka, Dominika Nicz, Gabriela Mysłək, Katarzyna Lis

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

Abstrakt: Pomimo upływu lat zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności, z ang. *human immunodeficiency virus* (HIV), są nadal aktualnym problemem zdrowia publicznego. Leki antyretrowirusowe zrewolucjonizowały leczenie i zapobieganie zakażeniom HIV. Rzetelne przestrzeganie codziennego schematu przyjmowania tych doustnych środków jest warunkiem skuteczności profilaktyki przedekspozycyjnej z ang. *pre-exposure prophylaxis* (PrEP) w prewencji zakażeń HIV. Obecnie do PrEP zaliczamy dwa leki podawane doustnie, które wymagają dawkowania raz dziennie oraz jeden lek, stosowany raz na dwa miesiące, w postaci iniekcji. Dostępne dane wskazują na wysoką skuteczność doustnego PrEP u osób wykazujących umiarkowany lub wysoki poziom adhezencji do zaleceń terapeutycznych. Z kolei w populacjach o niskim stopniu przestrzegania schematu przyjmowania preparatów, nie obserwuje się istotnych różnic w częstości zakażeń HIV pomiędzy osobami stosującymi PrEP, a grupą kontrolną. W związku z tym istnieje pilna potrzeba poszerzania dostępnych opcji profilaktycznych o innowacyjne formy PrEP, które nie wymagają codziennego stosowania. Długo działające iniekcje podawane co kilka miesięcy lub preparaty o rocznym okresie działania mogą znacząco poprawić adhezencję i skuteczność prewencji w szerszych grupach populacyjnych. Nowy, długodziałający lek lenakapawir, podawany w postaci iniekcji raz w roku, jest obiecującym ogniwem w zrewolucjonizowaniu profilaktyki zakażeń wirusem HIV. Ten długodziałający środek antyretrowirusowy o przedłużonym działaniu wykazuje potencjał dla przyszłości PrEP, ale nadal wymaga wielu badań potwierdzających jego bezpieczeństwo i skuteczność.

Słowa kluczowe: HIV, leki antyretrowirusowe, leki długodziałające, PrEP

Abstract: Despite the passage of time, human immunodeficiency virus (HIV) infections remain a pressing public health issue. Antiretroviral drugs have revolutionised the treatment and prevention of HIV infection. Strict adherence to the daily regimen of these oral medications is a prerequisite for the effectiveness of pre-exposure prophylaxis (PrEP) in preventing HIV infection. Currently, PrEP includes two oral medications that require once-daily dosing and one medication that is administered once every two months in the form of an injection. Available data indicate high

efficacy of oral PrEP in individuals with moderate to high adherence to treatment recommendations. In contrast, in populations with low adherence to the regimen, no significant differences in HIV infection rates are observed between PrEP users and the control group. Therefore, there is an urgent need to expand the available prevention options with innovative forms of PrEP that do not require daily use. Long-acting injections administered every few months or annual formulations can significantly improve adherence and prevention effectiveness in broader population groups. The new long-acting drug lenacapavir, administered as an injection once a year, is a promising link in revolutionising HIV prevention. This long-acting antiretroviral drug with prolonged action shows potential for the future of PrEP, but still requires extensive research to confirm its safety and efficacy.

Key words: HIV, antiretroviral drugs, long-acting drugs, PrEP

WSTĘP

Ludzki wirus niedoboru odporności stanowi istotny problem zdrowotny w skali globalnej z wciąż pojawiającymi się nowymi przypadkami zachorowań [1]. Według Światowej Organizacji Zdrowia, z ang. World Health Organization (WHO) w 2023 roku liczba osób zarażonych tym wirusem wynosiła 39,9 miliona. Zgodnie ze statystykami z tego samego roku od początku epidemii HIV/AIDS, z ang. acquired immune deficiency syndrome, 88,4 miliona osób uległo zarażeniu, a około 42,3 miliony osób zmarło [2]. Region Afryki Subsaharyjskiej charakteryzuje się najwyższym wskaźnikiem zakażeń wirusem HIV, stanowiąc ponad 70% całkowitego obciążenia na świecie [3]. HIV jest lentiwirusem należącym do rodziny retrowirusów. Na podstawie cech genetycznych i różnic w antygenach wirusowych, HIV jest klasyfikowany do typów 1 i 2 (HIV-1, HIV-2). Według analiz filogenetycznych i epidemiologicznych szacuje się, iż HIV został wprowadzony do populacji ludzkiej między 1920, a 1940 rokiem [4]. Mechanizm działania opiera się na infekcji komórek Cluster of Differentiation 4-pozytywne (CD4+), głównie limfocytów pomocniczych T CD4+ [5]. Najczęstszym sposobem przenoszenia wirusa HIV jest stosunek seksualny bez zabezpieczenia z osobą zakażoną [6]. Inne sposoby przenoszenia obejmują transmisję z matki na dziecko, używanie zanieczyszczonych igieł i transfuzję zakażonej krwi [7]. Od momentu odkrycia ludzkiego wirusa niedoboru odporności dokonano znaczącego postępu w poznaniu molekularnych mechanizmów interakcji wirusa z komórkami gospodarza, reakcji tych komórek na zakażenie oraz możliwych zastosowań terapeutycznych wynikających z tych zależności. Pomimo znacznego rozwoju w zrozumieniu interakcji HIV–komórka gospodarza nie wynaleziono jeszcze leku umożliwiającego całkowite wyleczenie [8].

W 2016 roku Zgromadzenie Ogólne ONZ uznało potrzebę natychmiastowych działań, aby zakończyć epidemię AIDS do 2030 roku oraz ograniczyć liczbę nowych zakażeń wirusem HIV na całym świecie do mniej niż 500 000 rocznie do 2020 roku. Kluczową rolę w tej reakcji odgrywała realizacja strategii 90–90–90, która zakładała, że do 2020 roku 90% wszystkich osób zakażonych HIV będzie świadomych swojego statusu, 90% z nich rozpocznie leczenie antyretrowirusowe, a u 90% pacjentów osiągnięty zostanie poziom niewykrywalny wirusa. Równocześnie duży nacisk kładzie się na wdrażanie pięciu filarów profilaktyki ukierunkowanych na potrzeby ludzi. Te zintegrowane działania obejmują edukację seksualną oraz wzmacnianie pozycji ekonomicznej kobiet, programy praw człowieka skierowane do kluczowych grup społecznych, działania promujące używanie prezerwatyw, dobrowolne medyczne obrzezanie mężczyzn, a także stosowanie profilaktyki przedekspozycyjnej (PrEP), która pozostaje jedną z najważniejszych metod zapobiegania zakażeniom [9]. PrEP jest nowoczesnym środkiem farmakologicznym chroniącym osoby niezakażone przed wirusem HIV [10]. W 2012 roku Truvada, czyli kombinacja zawierająca stałe dawki emtrycytabiny i tenofowiru, została zatwierdzona przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków, z ang. *Food and Drug Administration* (FDA) do stosowania jako doustny lek PrEP. Descovy, kolejny z tej grupy leków, uzyskał pozytywną opinię FDA w październiku w 2019 roku. Lek ten zawiera stałą dawkę skojarzonej emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru [11]. Choć w ciągu ostatnich dziesięciu lat odnotowano globalny spadek liczby zakażeń HIV, głównie dzięki skuteczności PrEP, w 2020 roku nadal zarejestrowano 1,5 miliona nowych przypadków. Jedną z potencjalnych przyczyn ograniczonego wykorzystania PrEP w populacjach spełniających kryteria kwalifikowalności może być niechęć do jej stosowania, związana z obawami przed stygmatyzacją. Przyjmowanie PrEP bywa społecznie utożsamiane z zakażeniem wirusem HIV lub z podejmowaniem ryzykownych zachowań seksualnych, co może prowadzić do napiętnowania osób korzystających z tej formy profilaktyki. Dodatkowe wyzwanie stanowi fakt, iż część populacji kwalifikującej się do stosowania takiej profilaktyki obejmuje osoby z zaburzeniami psychicznymi oraz osoby nadużywające substancji psychoaktywnych, u których obserwuje się wyższy poziom nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych. Wymienione czynniki stanowią istotną barierę w realizacji działań profilaktycznych ukierunkowanych na redukcję liczby nowych zakażeń HIV, co wskazuje na nieustającą potrzebę opracowywania i wdrażania innowacyjnych oraz efektywnych działań zapobiegających rozprzestrzenianiu się wirusa [12–14].

WIRUS HIV

HIV jest przenoszony z człowieka na człowieka poprzez zakażone płyny ustrojowe, na przykład krew. Czynniki ryzyka to, między innymi, kontakty seksualne, zwłaszcza w populacji mężczyzn utrzymujących kontakty seksualne z mężczyznami, z ang. *men who have sex with men* (MSM) bez zabezpieczeń, dzielenie się igłami w przypadku szerzenia się narkomanii, a także narażenie na krew zakażoną wirusem [15-18].

Dojrzała cząsteczka HIV posiada sferyczną budowę o średnicy 120 nm ze stożkowym rdzeniem. Otacza ją kapsyd, a wewnątrz znajdują się dwie identyczne nici RNA, połączone niekowalencyjnie z orientacją dodatnią. Zewnętrzna warstwa lipidowa wirionu zawiera glikoproteiny otoczki, w tym gp120 i gp4117. HIV atakuje komórki układu odpornościowego, przede wszystkim limfocyty T CD4+, ale może infekować również inne ważne komórki, w tym makrofagi i komórki mikrogleju [20,21]. Po wnikięciu do organizmu wirus wiąże się z receptorem CD4, następnie po zmianie konformacyjnej gp120 umożliwia wiązanie się z jednym z koreceptorów: CCR5 lub CXCR4, co pozwala na wejście do komórki [22]. Po fuzji wirus uwalnia RNA HIV do cytoplazmy. Następnie ssRNA jest transkrybowane do cząsteczki cDNA przez enzym odwrotną transkryptazę. Odwrotna transkrypcja może być obciążona błędami, co prowadzi do mutacji. Takie warunki sprzyjają powstawaniu wielu kombinacji opornych na leki i w konsekwencji unikania odpowiedzi ze strony układu immunologicznego [23]. Dwuniciowe wirusowe DNA powstające z cDNA i nici komplementarnej jest następnie transportowane do jądra komórki gospodarza, a integracja zachodzi w DNA gospodarza przez enzym integrazę. Zintegrowane DNA HIV jest transkrybowane do wirusowego RNA i mRNA przez polimerazę RNA. Następnie jest ono składane w nowe cząsteczki wirusa, które zostają uwolnione z komórki gospodarza jako nowe wiriony zdolne do zakażenia innej komórki [20]. Nieleczona replikacja HIV powoduje postępującą utratę komórek T CD4+ i szeroki zakres nieprawidłowości immunologicznych, co prowadzi do rozwoju AIDS, a w konsekwencji także do zwiększonego ryzyka powikłań zakaźnych i onkologicznych. Zakażenie HIV przyczynia się również do chorób układu krążenia, chorób kości, dysfunkcji nerek i wątroby oraz kilku innych powszechnych chorób [15, 24].

AKTUALNIE DOSTĘPNA PROFILAKTYKA PRZECIWKO HIV

Po raz pierwszy wykorzystanie leków przeciwwirusowych w zapobieganiu transmisji HIV miało miejsce w kontekście okołoporodowym. Początkowo zastosowano azydotymidynę, pierwszy lek używany w leczeniu HIV, a później także nevirapinę [25]. W późniejszym czasie skuteczność leków przeciwwirusowych w zapobieganiu zakażeniom HIV przenoszonych drogą płciową wśród MSM oraz kobiet transpłciowych, które współżyją z mężczyznami, została dowiedziona w przełomowym badaniu iPrEx z 2010 roku. Wykazano w nim, że codzienne przyjmowanie doustnego leku Truvada, który zawiera fumaran tenofowiru dizoproksylu i emtrycytabinę, może zmniejszyć częstość nowych zakażeń HIV wśród osób niezakażonych, ale narażonych na infekcję, nawet o 41% [26]. W lipcu 2012 roku FDA zatwierdziła podawaną raz dziennie stałą dawkę kombinacji fumaranu tenofowiru dizoproksylu i emtrycytabiny w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa zakażenia HIV u osób niezakażonych o wysokim ryzyku zarażenia, które mogą podejmować aktywność seksualną z osobami zakażonymi lub partnerami o nieznanym serostatusie HIV. Połączenie fumaranu tenofowiru dizoproksylu oraz emtrycytabiny zostało wprowadzone na rynek jako Truvada [27].

Następcą fumaranu tenofowiru dizoproksylu jest alafenamid tenofowiru. Tenofowir, inhibitor odwrotnej transkryptazy nukleotydowej wirusa HIV, hamuje jego replikację. Alafenamid tenofowiru transportuje aktywny metabolit, difosforan tenofowiru, szybciej do jednojądrowych komórek krwi obwodowej niż fumaran dizoproksylu tenofowiru, przy co najmniej czterokrotnie wyższych stężeniach, co skutkuje zwiększoną aktywnością przeciwwirusową. W czasie jednej do dwóch godzin od przyjęcia pojedynczej dawki alafenamidu tenofowiru mediana stężeń difosforanu tenofowiru przekracza, w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej, próg 90% stężenia skutecznego, koniecznego do zapobiegania zakażeniom HIV. Z kolei fumaran dizoproksylu tenofowiru przekracza ten próg dopiero po trzech dniach codziennego stosowania. Wykazano, że emtrycytabina i alafenamid tenofowiru zapobiegają zakażeniom wirusem niedoboru odporności małp i ludzi u makaków. W badaniach klinicznych leczenia HIV i wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) wykazano, że emtrycytabina z alafenamidem tenofowiru nie jest gorsza i ma korzystniejszy wpływ na gęstość mineralną kości i biomarkery bezpieczeństwa nerek, czyli substancje których stężenie we krwi i moczu pozwala ocenić funkcjonowanie nerek, od emtrycytabiny i fumaranu tenofowiru dizoproksylu. Jest to najprawdopodobniej spowodowane 90% redukcją narażenia na tenofowir w osoczu w przypadku alafenamidu tenofowiru w porównaniu

z fumaranem tenofowiru dizoproksylu [28,29]. Doustne leki przeciwwirusowe są podstawą leczenia ludzkiego wirusa niedoboru odporności ze względu na ich dostępność, wysoką skuteczność i bezpieczeństwo, stosowane są zarówno w zapobieganiu, jak i leczeniu zakażenia HIV-1 [30]. Schematy obejmujące emtrycyabinę i alafenamid tenofowiru są zalecane przez wytyczne dotyczące leczenia HIV [29].

PrEP jako przełom w zapobieganiu zakażeniom

Wprowadzenie PrEP było dużym przełomem i wpłynęło na zahamowanie rozprzestrzeniania się zakażeń wirusem HIV. Wskaźnik diagnozy HIV jest obecnie dokumentowany w miejscach o wysokim poziomie przyjmowania doustnej PrEP i wysokim wskaźniku testowania i leczenia HIV. Przykładowo, diagnozy HIV spadły o 35% między 2014 a 2018 rokiem w Wielkiej Brytanii, 25% między 2015 a 2019 rokiem w Nowej Południowej Walii w Australii i 58% między 2013 a 2018 rokiem w San Francisco w Kalifornii w USA [31]. Skuteczność doustnych środków profilaktyki przedekspozycyjnej jest bezpośrednio związana z przestrzeganiem przepisanej dawki, dlatego ciągle szuka się nowych, skuteczniejszych rozwiązań w zakresie PrEP [32]. W 2021 roku FDA zatwierdziło długodziałający, wstrzykiwany domięśniowo kabotegrawir, jako lek zapobiegający zakażeniu wirusem HIV. Stanowisko to zostało oparte na wynikach dwóch randomizowanych badań kontrolowanych oceniających częstość występowania HIV u uczestników niezakażonych HIV o podwyższonym ryzyku, którzy zostali losowo przydzieleni do profilaktyki przedekspozycyjnej długodziałającego wstrzykiwanego kabotegrawiru lub codziennego doustnego fumaranu tenofowiru dizoproksylu z emtrycyabiną. W tych dwóch badaniach stwierdzono, że długo działający PrEP jest lepszy od codziennego doustnego PrEP w zmniejszaniu częstości występowania HIV, co odpowiada na pilną potrzebę bardziej dyskretnej strategii zapobiegania HIV, które nie są zależne od przestrzegania codziennego przyjmowania tabletek. Długo działający wstrzykiwany kabotegrawir to inhibitor transferu łańcucha integrazy, który jest podawany w postaci zastrzyku domięśniowego w mięsień pośladkowy [33]. W 2015 roku WHO formalnie zaleciła stosowanie PrEP w profilaktyce HIV. Cztery lata później 44 kraje i regiony zatwierdziły wdrażanie profilaktyki przedekspozycyjnej. Aby osiągnąć zamierzone efekty PrEP musi być nie tylko dostępny i wdrażany w praktyce, ale także akceptowalny dla pacjentów [34].

LENAKAPAWIR JAKO PROFILAKTYKA DŁUGO DZIAŁAJĄCA

Brak regularności w przyjmowaniu leków to powszechny problem wśród pacjentów. Dotyczy to również osób z HIV, które zobowiązane są codziennie przyjmować leki przeciwwirusowe doustnie. Wygodniejszym rozwiązaniem dla tej grupy byłoby zastosowanie dłużej działających opcji leczenia i zapobiegania, które można stosować rzadziej. Stanowiłoby to korzystną alternatywę dla obecnych doustnych leków przeciwwirusowych. Zalety obejmują poprawę jakości życia, przestrzeganie zasad oraz ogólny wskaźnik sukcesu, w tym możliwości zapobiegania, które mogą skutecznie zmniejszyć transmisję HIV na poziomie indywidualnym i populacyjnym, przyczyniając się do istotnego postępu w dążeniu do zakończenia epidemii HIV na całym świecie [34,35]. Lenakapawir jest pikomolarnym, wieloetapowym inhibitorem funkcji kapsydu HIV, wysoce skutecznym przeciwko szerokiej gamie typów i szczepów tego wirusa [36,37]. Lek ten w badaniach klinicznych wykazał skuteczną aktywność przeciwwirusową i odpowiednią ekspozycję farmakokinetyczną do 6 miesięcy po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym [38].

Mechanizm działania

Mechanizm działania lenakapawiru jest unikatowy, ponieważ lek ten zakłóca wiele etapów cyklu replikacji HIV [38,39]. Terapeutyk skupia się na elementach strukturalnych wirusa (białkach kapsydu), odmiennie od innych substancji przeciwwirusowych, które wpływają na enzymy. Kapsyd jest zbudowany z hekssamerów i pentamerów, a jego zadaniem jest zapewnienie ochronnej powłoki dla materiału genetycznego wirusa [40]. Substancja ta zwiększa siłę oddziaływań wewnątrz- i zewnątrzheksamerowych, co prowadzi do szybszego składania jednostek białka kapsydowego w nieprawidłową formę o obniżonej zakaźności [39,40]. Wszystkie etapy działania inhibitora prowadzą do powstania wadliwie uformowanych kapsydów. To wieloetapowe hamowanie obejmuje procesy takie jak: selektywne wiązanie się między sąsiednimi podjednostkami kapsydu, blokowanie importu białek jądowego prowirusowego DNA HIV-1, zakłócenie funkcjonowania Gag/Gag-Pol oraz spowalniają tempo łączenia się podjednostek kapsydu i jego kompletowania [38,39].

Badanie przeprowadzone przez John O. Link i innych wykazuje, że w komórkach MT-4 zakażonych wirusem HIV-1 lenakapawir wykazał średnie stężenie połowy maksymalnego skutecznego stężenia (EC₅₀) wynoszące 105 pmol/l,

co czyni go znacznie silniejszym niż wiele istniejących leków przeciwwirusowych [36-40]. Ponadto lenakapawir wykazuje podobną aktywność przeciwwirusową wobec izolatów klinicznych HIV-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G i H) ze średnią wartością EC₅₀ wynoszącą 0,24 nmol/l i zakresem od 0,15 do 0,36 nmol/l w komórkach HEK293T [37,40]. Inhibitor wykazuje silne działanie przeciwwirusowe wobec mutantów ukierunkowanych wirusa HIV-1 oraz izolatów klinicznych opornych na obecnie zatwierdzone leki przeciwwirusowe z następujących klas: inhibitory odwrotnej transkryptazy nukleozydowej i nukleotydowej (NRTI), inhibitory odwrotnej transkryptazy nienukleozydowej (NNRTI), inhibitory transferu łańcucha integrazy (INSTI) oraz inhibitory proteazy [41].

Farmakokinetyka

W badaniu przeprowadzonym przez Dvory-Sobol i in. zaobserwowano, że podskórne podanie lenakapawiru miało powolne, ciągłe uwalnianie i proporcjonalne do dawki zwiększenie ekspozycji. Stopniowe uwalnianie substancji z miejsca podania tworzy złożony profil wchłaniania. Okres półtrwania lenakapawiru podawanego podskórnie wynosi 8 do 12 tygodni [38]. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane w ciągu 77-84 dni po podaniu podskórnym [42]. W przeprowadzonym badaniu zauważono, że po podaniu pojedynczej dawki 927mg podskórnie, docelowe stężenia utrzymywały się przez co najmniej 6 miesięcy. W pierwszej fazie leczenia lenakapawir jest podawany doustnie, ze względu na powolny wzrost dawek w osoczu po podaniu podskórnym w pierwszych kilku tygodniach [38].

Postać doustna lenakapawiru wykazuje zwiększoną ekspozycję przy wyższych dawkach, jednak wzrost nie jest proporcjonalny do dawki. Okres półtrwania lenakapawiru podawanego doustnie wynosi 10 do 12 dni [38]. Po podaniu tą drogą lenakapawir osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu około 4 godzin [43]. Biodostępność preparatu wynosi 6-10%. Lek wiąże się z białkami w 99,8%, co może wpływać na jego działanie i czas utrzymywania się w organizmie [44].

Najnowsze badanie dotyczące farmakokinetyki lenakapawiru przeprowadzone przez Vamashi Jogiraju i innych przedstawia dwie formy leku podawane domięśniowo. Mediana stężeń lenakapawiru obserwowana w przypadku podawanych raz w roku domięśniowo form lenakapawiru przekraczała te związane z wysoką skutecznością w uprzednio przeprowadzonych badaniach PURPOSE 1 i 2 [45]. W obu analizowanych przypadkach wartości stężenia maksymalnego (C_{max}) na koniec 52. i 56. tygodnia po podaniu były wyższe niż wartości stężenia

C_{max} odnotowane na koniec 26. tygodnia w badaniach PURPOSE 1 i 2. Optymalna dawka leku podawanego raz w roku domięśniowo musi zostać udoskonalona za pomocą modelowania i symulacji farmakokinetyki populacyjnej w celu uzyskania podobnej farmakokinetyki sytuacji, gdzie lek podawany jest dwa razy w roku podskórnie. Biorąc pod uwagę, że 5000 mg raz w roku podawanego domięśniowo lenakapawiru osiąga wyższe stężenie minimalne C_{max} niż dwa razy w roku podawanego podskórnie lenakapawiru, optymalna dawka dla przyszłego rozwoju raz w roku podawanego domięśniowo lenakapawiru prawdopodobnie będzie mniejsza niż 5000 mg. Wyniki te sugerują, że raz w roku domięśniowy lenakapawir powinien zapewniać podobną skuteczność w zapobieganiu HIV jak dwa razy w roku podskórny lenakapawir [44,45].

Działania niepożądane

Tolerancja na wstrzyknięcia odgrywa istotną rolę w opracowywaniu długo działających preparatów wstrzykiwanych. Pomimo dużej objętości podawanego leku, lenakapawir był dobrze tolerowany w trakcie badania przeprowadzonego przez Vamashi Jogiraju i innych. Uczestnicy często zgłaszali ból związany bezpośrednio z iniekcją, jednak w większości przypadków był on łagodny lub umiarkowany. Powierzchnowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały rzadko, a jedynie nieliczne osoby zgłaszały siniaki lub obrzęki. Należy jednak zwrócić uwagę, na główne ograniczenie badania, jakim jest mała liczebność próby. Zmniejsza to możliwość wykrywania niektórych powszechnych zdarzeń niepożądanych i wyciągania szeroko uogólnialnych wniosków na temat farmakokinetyki. Aby ocenić bezpieczeństwo stosowania lenakapawiru raz w roku w ramach PrEP i odpowiednio scharakteryzować jego farmakokinetykę, potrzebne są dodatkowe dane od większej liczby uczestników i w bardziej zróżnicowanej populacji uczestników [45].

WNIOSEK

Codzienne doustne opcje PrEP, takie jak emtrycytabina w połączeniu z fumaranem tenofowiru dizoproksylu oraz emtrycytabina z alafenamidem tenofowiru, wykazują wysoką skuteczność przy prawidłowym stosowaniu. Mimo to problemy z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych tej formy prewencji powoduje istotne ograniczenie efektu populacyjnego. Trudności te wynikają między innymi ze stygmatyzacji jednostek decydujących się na korzystanie z PrEP, jak

również ze specyfiki grup docelowych. Należą do nich w szczególności osoby używające substancji psychoaktywnych, które często wykazują zapotrzebowanie na tę formę profilaktyki, a jednocześnie są bardziej narażone na nieregularne jej stosowanie. Alternatywne formy PrEP o dłuższych odstępach dawkowania mogą zniwelować niektóre kluczowe trudności związane z codziennym przyjmowaniem leków. Lenakapawir to pierwszy w swojej klasie inhibitor kapsydu o właściwościach długo działających. Formuła tej substancji, podawana raz w roku, mogłaby przynieść znaczące korzyści, poprawiając przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, a w rezultacie trwałość leczenia, co z kolei mogłoby skrócić okresy braku ochrony. Dodatkowym atutem takiej formy leczenia byłoby zmniejszenie kosztów leczenia, poprzez zredukowanie liczby wizyt kontrolnych, mimo początkowo większych kosztów wdrożenia nowatorskiego leczenia. Wymagane jest jednak przeprowadzenie dalszych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w takiej formule, a także pogłębienia wiedzy z zakresu działań niepożądanych. W przypadku potwierdzenia profilu bezpieczeństwa i skuteczności takiej terapii, należy najbardziej narażoną społeczność zaangażować w projektowanie programów PrEP, aby zmniejszyć stygmatyzację i rozpowszechnić tę metodę prewencji.

REFERENCJE

1. Kaur A, Vaccari M. Exploring HIV Vaccine Progress in the Pre-Clinical and Clinical Setting: From History to Future Prospects. *Viruses*. 2024;16(3):368. doi:<https://doi.org/10.3390/v16030368>
2. World Health Organization. HIV/AIDS. World Health Organization. Published 2024. <https://www.who.int/data/gho/d>
3. Kharsany ABM, Karim QA. HIV Infection and AIDS in Sub-Saharan Africa: Current Status, Challenges and Opportunities. *The Open AIDS Journal*. 2016;10(1):34-48. doi:<https://doi.org/10.2174/1874613601610010034>
4. Seitz R. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2016;43(3):203-222. doi:<https://doi.org/10.1159/000445852>
5. Vidya Vijayan KK, Karthigeyan KP, Tripathi SP, Hanna LE. Pathophysiology of CD4+ T-Cell Depletion in HIV-1 and HIV-2 Infections. *Frontiers in Immunology*. 2017;8(580). doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00580>

6. del Rio C. The global HIV epidemic: What the pathologist needs to know. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2017;34(4):314-317. doi:<https://doi.org/10.1053/j.semdp.2017.05.001>
7. Kassa GM. Mother-to-child transmission of HIV infection and its associated factors in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12879-018-3126-5>
8. Shcherbatova O, Grebennikov D, Sazonov I, Meyerhans A, Bocharov G. Modeling of the HIV-1 Life Cycle in Productively Infected Cells to Predict Novel Therapeutic Targets. *Pathogens*. 2020;9(4):255. doi:<https://doi.org/10.3390/pathogens9040255>
9. Hillis A, Germain J, Hope V, McVeigh J, Van Hout MC. Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV Prevention Among Men Who Have Sex with Men (MSM): A Scoping Review on PrEP Service Delivery and Programming. *AIDS and Behavior*. 2020;24(11). doi:<https://doi.org/10.1007/s10461-020-02855-9>
10. Odii IO, Vance DE, Patrician PA, et al. HIV PrEP Coverage Among Black Adults: A Concept Analysis of the Inequities, Disparities, and Implications. *Health Equity*. 2024;8(1):314-324. doi:<https://doi.org/10.1089/heq.2023.0250>
11. Baldwin A, Light B, Allison WE. Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV Infection in Cisgender and Transgender Women in the U.S.: A Narrative Review of the Literature. *Archives of Sexual Behavior*. 2021;50(4):1713-1728. doi:<https://doi.org/10.1007/s10508-020-01903-8>
12. O Murchu E, Marshall L, Teljeur C, et al. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations. *BMJ Open*. 2022;12(5):e048478. doi:<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048478>
13. Maxwell S, Gafos M, Shahmanesh M. Pre-exposure Prophylaxis Use and Medication Adherence Among Men Who Have Sex With Men. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*. 2019;30(4):e38-e61. doi:<https://doi.org/10.1097/jnc.0000000000000105>

14. Golub SA. PrEP Stigma: Implicit and Explicit Drivers of Disparity. *Current HIV/AIDS Reports*. 2018;15(2):190-197. doi:<https://doi.org/10.1007/s11904-018-0385-0>
15. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV Infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;1(1). doi:<https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>
16. Ford JS, Mousa MA, Voong S, et al. Risk factors for HIV infection at a large urban emergency department: a cross-sectional study. *Sexually Transmitted Infections*. 2023;99(6):404-408. doi:<https://doi.org/10.1136/sextrans-2022-055513>
17. Agu Nestor Izuchukwu, Ebirim Chikere Ifeanyi, Ekeleme Uzochukwu Godswill, Dozie Ugonma Winnie. Risk factors of HIV/AIDS among men who have sex with men in Akwa Ibom State, Nigeria. *PubMed*. 2023;64(4):E382-E397. doi:<https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh.2023.64.4.2931>
18. Oliveira-Filho AB, Silva FQ, Santos FJA, et al. Prevalence and risk factors for HIV-1 infection in people who use illicit drugs in northern Brazil. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2019;114(3):213-221. doi:<https://doi.org/10.1093/trstmh/trz106>
19. Baggaley RF, Nazareth J, Divall P, et al. National policies for delivering tuberculosis, HIV and hepatitis B and C virus infection services for refugees and migrants among Member States of the WHO European Region. *Journal of Travel Medicine*. Published online November 25, 2022. doi:<https://doi.org/10.1093/jtm/taac136>
20. Bekker LG, Beyrer C, Nyaradzo Mgodi, et al. HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2023;9(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41572-023-00452-3>
21. Chan DC, Kim PS. HIV Entry and Its Inhibition. *Cell*. 1998;93(5):681-684. doi:[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81430-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81430-0)
22. Checkley MA, Luttge BG, Freed EO. HIV-1 Envelope Glycoprotein Biosynthesis, Trafficking, and Incorporation. *Journal of molecular biology*. 2011;410(4):582-608. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2011.04.042>

23. Qiu J, Tian X, Liu J, et al. Revealing the Mutation Patterns of Drug-Resistant Reverse Transcriptase Variants of Human Immunodeficiency Virus through Proteochemometric Modeling. *Biomolecules*. 2021;11(9):1302. doi:<https://doi.org/10.3390/biom11091302>
24. So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, et al. HIV and cardiovascular disease. *The Lancet HIV*. 2020;7(4):e279-e293. doi:[https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(20\)30036-9](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(20)30036-9)
25. Rakhmanina NY, van den Anker JN. Pharmacologic prevention of perinatal HIV infection. *Early human development*. 2014;90 Suppl 1:S13-5. doi:[https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(14\)70005-2](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(14)70005-2)
26. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(27):2587-2599. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa1011205>
27. Blumenthal J, Jain S, Krakower D, et al. Knowledge is Power! Increased Provider Knowledge Scores Regarding Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) are Associated with Higher Rates of PrEP Prescription and Future Intent to Prescribe PrEP. *AIDS and Behavior*. 2015;19(5):802-810. doi:<https://doi.org/10.1007/s10461-015-0996-z>
28. De Clercq E. Tenofovir alafenamide (TAF) as the successor of tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *Biochemical Pharmacology*. 2016;119:1-7. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.04.015>
29. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2020;396(10246):239-254. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31065-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31065-5)
30. Landovitz RJ, Hanscom B, Clement ME, et al. Efficacy and safety of long-acting cabotegravir compared with daily oral tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine to prevent HIV infection in cisgender men and transgender women who have sex with men 1 year after study unblinding: a secondary analysis of the phase 2b and 3 HPTN 083 randomised controlled trial. *The Lancet HIV*. 2023;10(12):e767-e778. doi:[https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(23\)00261-8](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(23)00261-8)

31. Bavinton BR, Grulich AE. HIV pre-exposure prophylaxis: scaling up for impact now and in the future. *The Lancet Public Health*. 2021;6(7):e528-e533. doi:[https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(21\)00112-2](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(21)00112-2)
32. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, et al. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(7):595-608. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa2101016>
33. Sun Z, Gu Q, Dai Y, et al. Increasing awareness of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) and willingness to use HIV PrEP among men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis of global data. *Journal of the International AIDS Society*. 2022;25(3). doi:<https://doi.org/10.1002/jia2.25883>
34. Subramanian R, Tang J, Zheng J, et al. Lenacapavir: A Novel, Potent, and Selective First-in-Class Inhibitor of HIV-1 Capsid Function Exhibits Optimal Pharmacokinetic Properties for a Long-Acting Injectable Antiretroviral Agent. *Molecular Pharmaceutics*. 2023;20(12):6213-6225. doi:<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00626>
35. O'Brien MN, Jiang W, Wang Y, Loffredo DM. Challenges and opportunities in the development of complex generic long-acting injectable drug products. *Journal of Controlled Release*. Published online June 2021. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.06.017>
36. Link JO, Rhee MS, Tse WC, et al. Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule. *Nature*. 2020;584(7822):614-618. doi:<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2443-1>
37. Bester SM, Wei G, Zhao H, et al. Structural and mechanistic bases for a potent HIV-1 capsid inhibitor. *Science*. 2020;370(6514):360-364. doi:<https://doi.org/10.1126/science.abb4808>
38. Dvory-Sobol H, Shaik N, Callebaut C, Rhee MS. Lenacapavir: a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2022;17(1):15-21. doi:<https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000713>
39. Di Perri G. Pharmacological outlook of Lenacapavir: a novel first-in-class Long-Acting HIV-1 Capsid Inhibitor. *Le infezioni in medicina : rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive*. 2023;31(4). doi:<https://doi.org/10.53854/liim-3104-8>

40. Lee NE, Sutherland RK. Lenacapavir and the novel HIV-1 capsid inhibitors: an emerging therapy in the management of multidrug-resistant HIV-1 virus. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2023;36(1):15-19. doi:<https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000896>
41. Margot N, Ram R, Rhee M, Callebaut C. Absence of Lenacapavir (GS-6207) Phenotypic Resistance in HIV Gag Cleavage Site Mutants and in Isolates with Resistance to Existing Drug Classes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021;65(3). doi:<https://doi.org/10.1128/aac.02057-20>
42. Aneks I Charakterystyka Produktu Leczniczego. Accessed July 11, 2025. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220817156456/anx_156456_pl.pdf
43. Clercq ED, Zhang Y, Li G, et al. Lenacapavir: A capsid inhibitor for HIV-1 treatment and prevention. *Biochemical Pharmacology*. Published online July 2025;117125. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2025.117125>
44. Jogiraju V, Pawar P, Yager J, et al. Pharmacokinetics and safety of once-yearly lenacapavir: a phase 1, open-label study. *The Lancet*. Published online March 2025. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)00405-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)00405-2)
45. Vamshi Jogiraju, Weber E, Hindman J, et al. Pharmacokinetics of long-acting lenacapavir in participants with hepatic or renal impairment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2024;68(4). doi:<https://doi.org/10.1128/aac.01344-23>

WYKORZYSTANIE MEZENCHYMALNYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Maria Żak, Łukasz Miler, Wiktoria Wójcik,
Ola Wybraniec, Kinga Haberka, Dawid Kolanko

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

Abstrakt: Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą i nieuleczalną chorobą ośrodkowego układu nerwowego. W jej przebiegu, w wyniku zmian o podłożu demielinizacyjnym, występują objawy neurologiczne o różnym nasileniu. Rozwój choroby prowadzi do wystąpienia trwałych deficytów neurologicznych. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Neurologicznego leczenie stwardnienia rozsianego oparte jest na wielokierunkowym postępowaniu, którego nadrzędnymi celami są zahamowanie aktywności i progresji choroby. W zależności od postaci schorzenia oraz występowania rzutów i okresów remisji, zalecane metody leczenia znacznie się różnią. Należy również pamiętać o leczeniu objawowym innych dolegliwości, znacznie wpływających na stopień niepełnosprawności osób chorujących na stwardnienie rozsiane. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie wyników najnowszych badań dotyczących korzyści płynących z zastosowania mezenchymalnych komórek macierzystych w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Słowa kluczowe: choroby demielinizacyjne, mezenchymalne komórki macierzyste, stwardnienie rozsiane

Abstract: Multiple sclerosis is a chronic and incurable disease of the central nervous system. In its course, as a result of demyelinating changes, neurological symptoms of varying severity occur. The development of the disease leads to significant permanent neurological deficits. According to the recommendations of the Polish Neurological Society, the treatment of multiple sclerosis is based on a multidirectional approach, the primary goals of which are to inhibit the activity and progression of the disease. Recommended treatment methods vary significantly depending on the form of the disease and the occurrence of relapses and remissions. It is also important to remember about the symptomatic treatment of other ailments that significantly affect the degree of disability of people suffering from multiple sclerosis. This study aims to present the results of the latest research on the benefits of using mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis.

Keywords: demyelinating diseases, mesenchymal stem cells, multiple sclerosis

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (SM, *łac. sclerosis multiplex, ang. multiple sclerosis*) jest przewlekłą i nieuleczalną chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Jej przebieg charakteryzuje występowanie nawrotowych epizodów objawów neurologicznych o podłożu wieloogniskowych, rozsianych w czasie i przestrzeni zmian zapalnych, prowadzących do demielinizacji, utraty aksonów i oligodendrocytów, a w końcu rozrostu astrogleju [1-4]. Jest to najczęstsza przewlekła choroba zapalna OUN, którą dotkniętych jest ponad 2,5 miliona osób na całym świecie i około 60 tys. Polaków. 2-3 razy częściej dotyka kobiety, niż mężczyzn [5,6].

Rolą poniższej pracy jest podsumowanie dotychczasowych badań poświęconych leczeniu SM, ze szczególnym uwzględnieniem wykorzystania autologicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych znajdującego zastosowanie w terapii wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.

Do realizacji pracy wykorzystano bazę literaturową PubMed, Scopus, Google Scholar oraz National Library of Medicine.

Patomechanizm

Patogeneza SM pozostaje nieznana, jednak w obrębie zmian występujących w tej chorobie wykryto liczne mediatory immunologiczne, w tym limfocyty T CD4 i CD8 [7]. Istnieje wiele czynników, m.in. ekspozycja na światło słoneczne, poziom 1,25-dihydroksyvitaminy D w surowicy, palenie papierosów, otyłość, płeć żeńska, zakażenie wirusem Epsteina-Barr oraz predyspozycje genetyczne, które wyzwalają obwodowy rozwój autoreaktywnych limfocytów T. Te przekraczają następnie barierę krew-mózg (*BBB, ang. blood-brain barrier*) i docierają do neuronów w OUN. W mózgu limfocyty T wyzwalają stan zapalny i powodują degradację mieliny. Ma to wpływ na upośledzenie funkcji neuronów, a tym samym prowadzi do wystąpienia objawów klinicznych stwardnienia rozsianego [8-10].

DIAGNOSTYKA

Dokładnie zebrany wywiad historii choroby oraz badanie fizykalne są podstawą w rozpoznaniu SM. Należy również uwzględnić wyniki badań rezonansu magnetycznego (*MR, ang. magnetic resonance*), badanie potencjałów wywołanych

oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *ang. cerebrospinal fluid*) [11]. Wczesna diagnoza umożliwia włączenie do terapii leków, które umożliwiają spowolnienie progresji choroby oraz poprawienie jakości życia pacjenta [12].

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić choroby o podobnym przebiegu i obrazie klinicznym do SM, takie jak: ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ADEM), neuroborelioza, neurosarkoidoza, toczeń układowy z zajęciem układu nerwowego (SLE), zespół Sjögrena, zapalenie naczyń, choroba Behçeta, zespół antyfosfolipidowy oraz autosomalnie dominująca arteriopatía naczyń mózgowych z udarami podkorowymi i leukoencefalopatią (CADASIL) [13].

Postacie

SM charakteryzuje się epizodami dysfunkcji neurologicznej, zwanymi rzutami lub atakami. Rzut to pojawienie się nowych objawów neurologicznych utrzymujących się co najmniej 24 godziny przy braku gorączki lub innych cech infekcji. Symptomy wywoływane przez te epizody znacznie różnią się między pacjentami i zależą od miejsca ogniska neurologicznego. Zwykle pacjenci odczuwają drętwienie, mrowienie, może dojść do utraty wzroku w przebiegu pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego. Do typowych objawów należy również upośledzenie chodu, w tym brak koordynacji i równowagi oraz dysfunkcja pęcherza moczowego, czy jelit. [14]

Zgodnie z kryteriami McDonalda (2017) klasyfikacja fenotypowa SM wyróżnia następujące postacie choroby:

- klinicznie izolowany zespół objawów (*CIS, ang. clinically isolated syndrome*);
- radiologicznie izolowany zespół objawów (*RIS, ang. radiologically isolated syndrome*);
- postać rzutowo-remisyjna (*RRMS, ang. relapsing-remitting multiple sclerosis*);
- postać wtórnie postępująca (*SPMS, ang. secondary progressive multiple sclerosis*);
- postać pierwotnie postępująca (*PPMS, ang. primary progressive multiple sclerosis*) [15-18].

LECZENIE

Leczenie SM można podzielić na 3 kategorie: leczenie rzutów choroby, leczenie modyfikujące przebieg choroby (*DMT, ang. disease modifying therapy*), mające na celu zahamowanie aktywności choroby, zmniejszenie częstości rzutów i poprawę jakości życia oraz leczenie objawowe [20,21].

Leczenie rzutów prowadzone jest za pomocą glikokortykosteroidów. Ich zadaniem jest ograniczenie stanu zapalnego [22]. Nie istnieje jeden schemat podażu, zwykle stosuje się wysokie dawki (500-1000 mg) metyloprednizolonu podawane dożylnie przez okres 3-5 dni [23].

W leczeniu modyfikującym przebieg choroby stosowane są leki immunomodulujące i immunosupresyjne, których zadaniem jest spowolnienie procesu choroby. Lista preparatów używanych w DMT ciągle się powiększa. Różnią się mechanizmem działania, wskazaniami i przeciwwskazaniami do stosowania, sposobem dawkowania, czy drogą podania [1,25]. Aktualnie zatwierdzone terapie skutecznie zapobiegają nawrotom stwardnienia rozsianego, ale nie wykazano, aby którakolwiek z nich bezpośrednio wspomagała naprawę uszkodzonych neuronów [21,26,27].

Tabela 1. Podsumowanie najczęściej stosowanych leków w leczeniu SM.
[opracowanie własne], [21, 28]

Postać	Leki
RRMS	Interferon β -1a, peginterferon β -1a, interferon β -1b, octan glatirameru, natalizumab, fingolimod, fumaran dimetylu, alemtuzumab, mitoksantron, okrelizumab
SPMS	Interferon β -1b
PPMS	Okrelizumab
CIS	Interferon β -1a, interferon β -1b, octan glatirameru

W leczeniu wykorzystuje się również przeciwciała monoklonalne (natalizumab, daklizumab, alemtuzumab), których celem jest osłabienie aktywności układu odpornościowego. Są one szczególnie brane pod uwagę w przypadku nieskuteczności działania terapii pierwszego rzutu interferonem β lub octanem glatirameru u chorych z RRMS [29]. Najczęściej stosowane leki umieszczone są w tabeli nr 1.

SM jest chorobą przewlekłą i niewyleczalną, dlatego istotnym aspektem leczenia jest leczenie objawowe. Skupia się ono głównie na poprawieniu jakości życia pacjentów poprzez zapobieganie, bądź łagodzenie objawów, które pojawiają się w trakcie trwania choroby. W SM szczególnie uciążliwe dla pacjentów są

drżenie rąk, parestezje dłoni i stóp, przewlekłe zmęczenie, zaburzenia czynności i funkcji pęcherza moczowego, objawy jelitowe, skurcze i sztywność mięśni oraz zaburzenia funkcji seksualnych [1,30,31]. Leczenie objawów, z którymi zmagają się chorzy na SM, jest mniej skuteczne w porównaniu z terapią mającą na celu modyfikację choroby, dlatego celem uzyskania jak najlepszych efektów leczenia, u każdego pacjenta powinno być ono dostosowane do potrzeb indywidualnych [30,32].

WYKORZYSTANIE MSC W LECZENIU SM

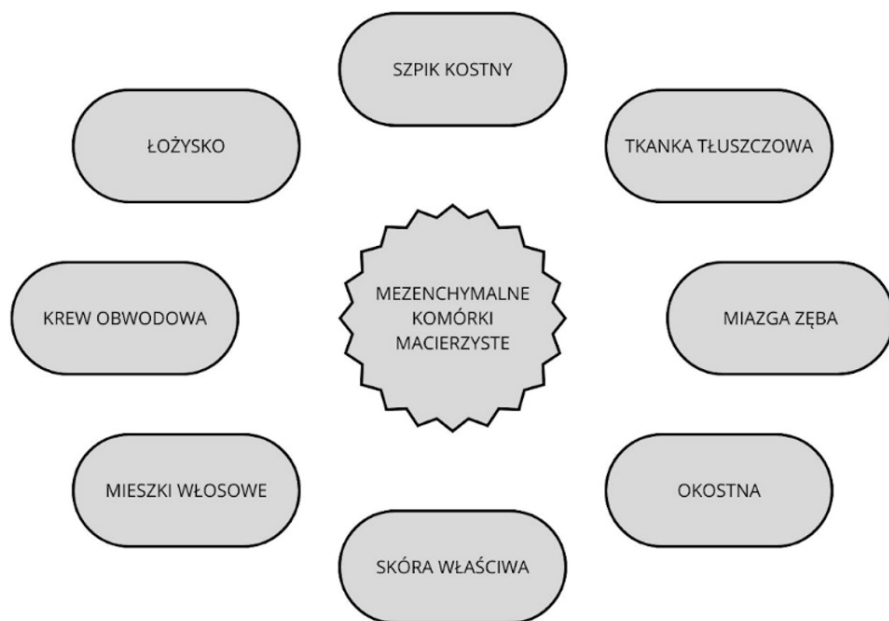
Mezenchymalne komórki macierzyste (*MSC*, ang. *mesenchymal stem cells*) to komórki wykazujące zdolność do zróżnicowania się w dowolny typ komórek somatycznych, np. w tkankę kostną, chrzęstną i tłuszczową. Ze względu na ich właściwości immunomodulujące i przeciwzapalne, są oraz częściej wykorzystywane jako małoinwazyjna metoda leczenia chorób o podłożu zapalnym oraz autoimmunologicznym. Dzięki ich działaniu antyoksydacyjnemu i antyapoptotycznemu oraz zdolności do wydzielania czynników wzrostu, chemokin i egzosomów, (*NGF*, ang. *nerve growth factor*, *BDNF*, ang. *brain-derived neurotrophic factor*, *HGF*, ang. *hepatocyte growth factor*, *VEGF*, ang. *vascular endothelial growth factor*) przyczyniają się do poprawy stabilności aksonów i neuronów [33, 34].

MSC mają korzystny wpływ na leczenie SM poprzez ich działanie umożliwiające:

- zastąpienie oligodendrocytów tworzących mielinę, które uległy uszkodzeniu,
- modulację układu odpornościowego,
- poprawę warunków mikrośrodowiska komórkowego,
- zwiększenie zdolności regeneracyjnych OUN [35, 36].

Uzyskiwanie MSC

Miejsca, z których można pozyskać MSC przedstawia rycina 1. W leczeniu SM najczęściej wykorzystywane są MSC pobrane ze szpiku kostnego (*MSC-BM*, ang. *Bone marrow mesenchymal stem cells*).



Rycina 1. Główne źródła mezenchymalnych komórek macierzystych.
[Opracowanie własne], [37-41]

Proces przygotowania autologicznych MSC rozpoczyna się od aspiracji szpiku kostnego poprzez nakłucie tylnego górnego rejonu grzebienia biodrowego. Od każdego pacjenta pobierane jest około 200 ml aspiratu. Hodowlę oczyszczonych MSC prowadzi się w warunkach aseptycznych przy użyciu przefiltrowanego, sterylizowanego podłoża Eagle zmodyfikowanego przez Dulbecco z niskim poziomem glukozy uzupełnionego o 10% surowicy płodowej bydlęcej, 1% L-glutaminy i 1% roztworu penicyliny-streptomycyny-nystatyny.

Komórki mezenchymalne są następnie hodowane przez 40 do 60 dni, a następnie przenosi się je i zamraża na podłożu zawierającym 10% dimetylosulfotlenku w ciekłym azocie (-196°C). Po 2 tygodniach przeprowadza się kontrolę jakości. Po potwierdzeniu sterylności, MSC przenosi się do laboratorium na suchym lodzie, rozmraża w łaźni wodnej o temperaturze 37°C i przemywa dwukrotnie roztworem soli fizjologicznej w celu usunięcia wszelkich pozostałości dimetylosulfotlenku. Następnie komórki zawieszane są w soli fizjologicznej w stężeniu od $10 \times 10^6/\text{ml}$ do $15 \times 10^6/\text{ml}$ [42].

MSC w badaniach klinicznych

W ostatnich latach przeprowadzono badania, których celem było udowodnienie korzyści stosowania MSC oraz monitorowanie zdarzeń niepożądanych występujących u osób, które otrzymały takie leczenie. Obserwacje na modelach zwierzęcych dały duże nadzieje na osiągnięcie sukcesu terapeutycznego po podaniu MSC w leczeniu SM.

Barati i wsp. przeprowadził badanie na myszach ($n=30$), u których podawanie kuprizonu z pokarmem przez 12 tygodni wywołało przewlekły model demielinizacji. Myszy zostały podzielone na 3 grupy, po 10 osobników w każdej. Pierwsza grupa była grupą kontrolną, druga otrzymywała tylko kuprizon z pokarmem, a trzecia dostawała kuprizon z pokarmem oraz iniekcje dożyłne z MSC. Wyniki obserwacji pozwoliły wywnioskować, że dzięki swoim właściwościom neuroprotektoryjnym i immunomodulacyjnym MSC mogą potencjalnie zmniejszać stan zapalny, demielinizację i gliozę w przewlekłym modelu demielinizacji kuprizonowej [43].

Skuteczność metody

W badaniu przeprowadzonym między lutym 2015, a czerwcem 2018 przez Petrou i wsp. [44] brało udział 48 pacjentów (28 mężczyzn i 20 kobiet, wśród których 41 pacjentów miało rozpoznaną SPMS, a 7 PPMS), spełniających następujące kryteria:

- wiek ≤ 65 lat,
- rozpoznanie aktywnej (z dowodami nawrotu lub aktywności w MRI) lub pogarszającej się (na podstawie zmiany oceny w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (EDSS, *ang. Expanded Disability Status Scale*)) [45] postępującej postaci stwardnienia rozsianego,
- niepowodzenie leczenia co najmniej jedną linią terapii stwardnienia rozsianego (potwierdzone wystąpieniem ≥ 2 rzutów lub pogorszeniem w EDSS i nowym obszarem aktywności choroby w MRI),
- wynik EDSS: 3,0 - 6,5.

MSC pobrano ze szpiku kostnego każdego pacjenta i przygotowano zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem wg Karussis i wsp. [42].

Pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy: pierwsza otrzymywała dokanałowo MSC (*MSC-IT, ang. MSC intrathecally*) 1×10^6 MSCs/kg masy ciała,

a dożylnie iniekcję soli fizjologicznej. Druga otrzymywała dokanałowo sól fizjologiczną, a dożylnie MSC (*MSC-IV*, ang. *MSC intravenously*) 1×10^6 MSCs/kg masy ciała, natomiast ostatnia otrzymywała iniekcję soli fizjologicznej zarówno dożylnie, jak i dokanałowo. Drugą fazę podaży MSC wykonano po 6 miesiącach. Dokonano podziału dotychczasowych grup na 6 ośmioosobowych: w ten sposób pacjenci z grupy 3, którzy w pierwszym etapie otrzymywali placebo, po 6 miesiącach byli leczeni iniekcjami MSC-IV lub MSC-IT. Połowa pacjentów z grup 1 i 2 była leczona tak samo, jak w pierwszym cyklu, a drugie połowy grup 1 i 2 otrzymywały w drugim cyklu placebo. Postępy leczenia kontrolowano u pacjentów po 1 i 3 miesiącach od podania pierwszej dawki MSC oraz po 1, 3 i 6 miesiącach po otrzymaniu drugiej dawki. Po zakończeniu leczenia, wśród pacjentów, którym dwukrotnie podano placebo u 76,7% w badaniu neurologicznym stwierdzono progresję choroby, natomiast w grupach poddanych iniekcjom MSC dokanałowo i dożylnie pogorszenie wystąpiło jedynie u odpowiednio 31% i 27,6%. Pacjentów oceniono również w skali EDSS. Średnie wyniki uległy pogorszeniu w grupie poddanej leczeniu placebo, natomiast w grupach otrzymujących iniekcje dokanałowo i dożylnie, uległ poprawie w trakcie obu faz leczenia [44].

U osób biorących udział w wyżej opisanym badaniu, pobrano również próbki CSF - pierwszą przed rozpoczęciem iniekcji, a drugą po 6 miesiącach leczenia celem obserwacji wpływu przeszczepu MSC na biomarkery CSF w postępującym SM [46]. Skupiono się na lekkich łańcuchach neurofilamentu (NF-L) - są to składniki aksonów, ich pojawienie się w CSF świadczy o uszkodzeniu OUN i neurodegeneracji w SM oraz na receptorze chemokiny CXCL13, który koreluje z aktywnością zapalną OUN i może pomóc w ustaleniu rokowania i przebiegu choroby [46,47]. Na początku badania poziomy NF-L i CXCL13 nie różniły się istotnie między 3 obserwowanymi grupami. Stężenia NF-L w CSF były wyjątkowo wysokie u prawie wszystkich pacjentów, co wskazuje na aktywną i agresywną chorobę, co potwierdziła ocena w skali EDSS i wyniki MRI przed leczeniem. Po 6 miesiącach od początku leczenia poziomy NF-L były istotnie zmniejszone w porównaniu z pomiarami wyjściowymi przed leczeniem odpowiednio o średnio 14 723 pg/mL w grupie otrzymującej leczenie dokanałowe, 3801 pg/mL w grupie otrzymującej leczenie dożylnie, a u osób które dostały placebo, wzrosły o średnio 10 905 pg/mL. Natomiast stężenia CXCL13 zmniejszyły się po 6 miesiącach u pacjentów przyjmujących MSC, a w grupie placebo znacząco wzrosły [46].

Cohen i wsp. między marcem 2019, a marcem 2021 przeprowadzili badanie na grupie 18 pacjentów. Wykorzystali komórki MSC z podgrupy wytwarza-

jącej do 6 razy więcej czynnika neurotroficznego niż zwykle MSC (*MSC-NTF*, ang. *mesenchymal stem cell neurotrophic factor*).

Celem analizy było stwierdzenie bezpieczeństwa i tolerancji podania trzech dokanałowych dawek komórek MSC-NTF, oceniane poprzez obserwację częstości występowania zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia, a także klinicznie istotnych zmian w parametrach życiowych, konieczności jednoczesnego przyjmowania leków na podstawie klinicznych ocen laboratoryjnych (morfologia, ocena chemiczna surowicy i analiza moczu) oraz badań fizykalnych i neurologicznych.

Kryteriami kwalifikującymi do badania były:

- postać PPMS/SPMS,
- brak rzutu choroby przez 6 miesięcy przed kwalifikacją do leczenia,
- niepełnosprawność oceniana na podstawie wyników w skali EDSS na 3,0–6,5,
- możliwość przejścia 25 stóp w czasie krótszym niż 1 minuta.

Uczestnikom zezwolono na kontynuowanie stosowania stałej dawki terapii DMT - większość (13/18) otrzymywała terapię anty-CD20. 10 tygodni przed planowaną podażą MSC-NTF przeprowadzono u pacjentów aspirację szpiku kostnego w celu uzyskania komórek mezenchymalnych do produkcji wstrzykiwanego preparatu. Osoby badane otrzymały 3 dokanałowe iniekcje autologicznych komórek MSC-NTF w tygodniach 0, 8 i 16. Po ostatniej podaży nastąpił 12-tygodniowy okres obserwacji po leczeniu. U 38% uczestników wykazano co najmniej 10-punktową poprawę w skali MSWS12 (Twelve Item MS Walking Scale). 67% uzyskało co najmniej 3-punktową poprawę w teście SDMT (Symbol Digit Modalities Test) [48].

Wyniki badania II fazy Harris i wsp. z wykorzystaniem MSC i komórek progenitorowych układu nerwowego (*MSC-NP*, ang. *Mesenchymal stem cell-derived neural progenitor cell*) są również obiecujące i dają nadzieję na przyszłe wprowadzenie terapii MSC u pacjentów chorych na SM. Osoby zakwalifikowane do badania musiały spełniać następujące kryteria:

- postać PPMS/SPMS
- niepełnosprawność w skali EDSS 3,0 - 6,5
- maksymalna zmiana w skali EDSS mniejsza niż 1,0 punkt i brak nawrotów klinicznych w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania,
- brak zmian wzmacniających się po podaniu gadolinu ze stabilnym obciążeniem chorobą w MRI w ciągu poprzednich 6 miesięcy

- czas trwania choroby krótszy niż 20 lat
- brak zmiany terapii modyfikującej przebieg choroby (DMT) w okresie krótszym niż 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania
- brak zmiany leków stosowanych celem zmniejszenia występowania objawów w okresie krótszym niż 6 miesięcy przed leczeniem badawczym.

W badaniu wzięło udział 54 pacjentów, z czego 51 ukończyło cały proces leczenia [49].

MSC zostały uzyskane zgodnie ze sposobem podanym przez Harris i wsp. w wydanych wcześniej pracach [50-52]. Badanych podzielono losowo na 2 grupy po 27 osób. Pierwsza grupa otrzymywała MSC-NP, a druga - roztwór soli fizjologicznej. Nie było różnicy w poprawie wyników EDSS Plus między grupą MSC-NP (33%), a grupą otrzymującą placebo (37%). Analiza podgrup wykazała, że u pacjentów wymagających pomocy w poruszaniu się (EDSS 6,0–6,5) odnotowano istotnie wyższy odsetek poprawy wyników T25FW (Timed 25-Foot Walk) i w 6-Minutowym Teście Marszowym (6-MWT, ang. *6-minute walk test*) w grupie MSC-NP ($3,7\% \pm 23,1\%$ i $-9,2\% \pm 18,2\%$) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ($-54,4\% \pm 70,5\%$ i $-32,1\% \pm 30,0\%$). Leczenie IT-MS-CNP wiązało się również z poprawą funkcji pęcherza i zmniejszeniem zaniku istoty szarej w badaniu MRI mózgu. Analiza biomarkerów wykazała zwiększone poziomy MMP9 i zmniejszone poziomy CCL2 w CSF u leczonych MSC-NP [49].

Badanie z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo Lublin i wsp. skupiało się na efektach podaży preparatu PDA-001, czyli MSC pozyskanych z donoszonego łożyska ludzkiego, na wyniki leczenia pacjentów z SM. 16 chorych wieku od 18 do 65 lat z rozpoznaniem RRMS (10 osób) lub SPMS (6 osób) według Kryteriów McDonald'a z 2005 roku wzięło udział w obserwacji. W pierwszej grupie 6 pacjentów otrzymało niską dawkę PDA-001 (1 jednostka - 150×10^6 komórek), a 2 osoby placebo. Druga grupa 6 pacjentów otrzymała wysoką dawkę PDA-001 (4 jednostki - 600×10^6 komórek), a 2 osoby placebo.

U jednego pacjenta otrzymującego dużą dawkę PDA-001 nastąpił wzrost zmian T2 oraz wyniku w rozszerzonej skali niepełnosprawności podczas zaostrzenia stwardnienia rozsianego 5 miesięcy po otrzymaniu PDA-001. U reszty badanych wyniki EDSS utrzymywały się, bądź zmniejszyły. Infuzje PDA-001 były bezpieczne i dobrze tolerowane zarówno u pacjentów z RRMS i SPMS. Nie zaobserwowano pogorszenia stanu zdrowia chorych po żadnej z dawek [53].

Jednakże obserwacje Berard i wsp. i Tremblay i wsp. nie wykazały znaczącej poprawy stanu zdrowia osób biorących udział w badaniu. W pracy Berard i wsp.

nie został wykryty oczekiwany po 24 tygodniach efekt naprawy neuronów po zastosowaniu MSC. Zaobserwowano natomiast stabilność lub poprawę funkcji poznawczych. Natomiast w pracy Tremblay i wsp. badania kliniczne i neurofizjologiczne nie wykazały poprawy po terapii MSC w tej grupie pacjentów. Nie stwierdzono zmian w pomiarach pobudliwości korowo-ruchowej, ani w pomiarach hamowania wewnątrz- lub międzypółkulowego [54,55].

Działania niepożądane

Głównym celem badania Uccelli i wsp. było sprawdzenie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia MSC. Wśród 144 pacjentów, u 77 wystąpiły efekty niepożądane (w sumie odnotowano 213 zdarzeń), z czego najczęściej występowały zakażenia i zarażenia (25%). Wszystkie poważne zdarzenia niepożądane uznano za niezwiązane z infuzją leku [56].

W pracy Petrou i wsp. u 3 pacjentów odnotowano poważne zdarzenia niepożądane: u 2 wystąpił rzut choroby, a u 1 pacjenta - infekcja górnych dróg oddechowych (niezwiązana z leczeniem) [44].

Podczas badania przeprowadzonego przez Cohen i wsp. wystąpiły 2 poważne zdarzenia niepożądane - u 2 leczonych uczestników wystąpiły objawy bólu dolnej części pleców i nóg. Rozpoznane u nich zostało zapalenie pajęczynówki, które wystąpiło jako powikłanie po jednym z dokanałowych podań MSC [48].

PODSUMOWANIE

W przebiegu stwardnienia rozsianego, w wyniku zmian o podłożu demielinizacyjnym występują objawy neurologiczne o różnym nasileniu, które wraz z rozwojem choroby prowadzą do wystąpienia trwałych deficytów neurologicznych. Podczas rzutu choroby doświadczają wielu objawów, takich jak drętwienie, mrowienie, czy utrata wzroku w przebiegu pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego, które znacząco ograniczają jakość życia. Dzięki rozwojowi medycyny, chorzy mają dostęp do coraz skuteczniejszych leków, jednak SM wciąż pozostaje chorobą przewlekłą i niewyleczalną.

Obecnie coraz większe znaczenie zyskuje terapia z wykorzystaniem mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC). Komórki te znajdują zastosowanie m.in. w leczeniu ran i oparzeń, a także w odbudowie układu krwiotwórczego u pacjentów z chorobami krwi, takimi jak białaczki. Dotychczasowe badania wskazują również na ich duży potencjał w terapii stwardnienia rozsianego.

Dzięki immunomodulacyjnym, neuroprotekcyjnym i regeneracyjnym zdolnościom, podawanie pacjentom MSC jest obiecującą metodą leczenia, która ma na celu regulację układu odpornościowego, promowanie remielinizacji i regeneracji komórek nerwowych. Dodatkowo zastosowanie tej metody jest bezpieczne, gdyż komórki macierzyste same w sobie nie niosą ryzyka wystąpienia powikłań, a ewentualne skutki uboczne nie miały istotnego wpływu na jakość życia pacjentów.

Należy jednak zaznaczyć, że jednym z głównych wyzwań w ocenie skuteczności wykorzystania terapii mezenchymalnymi komórkami macierzystymi pozostaje brak długoterminowych obserwacji prowadzonych na większych grupach pacjentów oraz brak ustalonych schematów leczenia. W związku z tym istnieje potrzeba dalszych badań, które potwierdzą obiecujące wyniki przeprowadzonych do tej pory analiz.

Mamy nadzieję, że dalsza współpraca badaczy i neurologów pozwoli wypracować ujednoliconą i skuteczną metodę leczenia SM wykorzystującą MSC.

REFERENCJE

1. Zakrzewska-Pniewska B, Adamczyk-Sowa M, Broła W, et al. Leczenie i postępowanie objawowe w stwardnieniu rozsianym Rekomendacje Sekcji SM i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2020;15(4):191-217. doi:10.5603/ppn.2019.0033
2. Jacek Losy, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, et al. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2016;12(2):80-95. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/48570/37745
3. Kazibutowska Z. Diagnostyka, rokowanie i leczenie w stwardnieniu rozsianym w kontekście zagadnień rehabilitacji. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2023;4(A):45-46. Accessed April 13, 2025. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/20025
4. Selmaj K. Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. Selmaj | *Polski Przegląd Neurologiczny*. Published 2005. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/20178

5. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-180. doi:10.1056/NEJMr1401483
6. Dąbrowska-Bender M, Dagmara Mirowska-Guzel. Żywnienie chorych na stwardnienie rozsiane — przegląd piśmiennictwa. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2015;11(3):136-151. Accessed April 13, 2025. https://journals.viamedica.pl/polski-przegląd_neurologiczny/article/view/44025
7. Mars LT, Saikali P, Liblau RS, Arbour N. Contribution of CD8 T lymphocytes to the immuno-pathogenesis of multiple sclerosis and its animal models. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(2):151-161. doi:10.1016/j.bbadis.2010.07.006
8. Liu R, Du S, Zhao L, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol*. 2022;13:996469. Published 2022 Sep 23. doi:10.3389/fimmu.2022.996469
9. Tarlinton RE, Khaibullin T, Granatov E, Martynova E, Rizvanov A, Khaiboullina S. The Interaction between Viral and Environmental Risk Factors in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):303. Published 2019 Jan 14. doi:10.3390/ijms20020303
10. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-180. doi:10.1056/NEJMr1401483
11. Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2023;8(2):76-83. Accessed April 13, 2025. https://journals.viamedica.pl/polski-przegląd_neurologiczny/article/view/19865
12. Członkowska A. Ewolucja kryteriów rozpoznania stwardnienia rozsianego – wnioski praktyczne. *www.mp.pl*. Published 2025. Accessed April 13, 2025. <https://www.mp.pl/neurologia/choroby/stwardnienie-rozsiane/72026>
13. Kierkus-Dłuzińska K, Rokicka J, Głąbiński A. Diagnostyka różnicowa stwardnienia rozsianego. *Aktualności Neurologiczne*. 2009;9(4):247-252.
14. Gelfand JM. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:269-290. doi:10.1016/B978-0-444-52001-2.00011-X

15. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
16. Aktas O, Wattjes MP, Stangel M, Hartung HP. Diagnose der Multiplen Sklerose: Revision der McDonald-Kriterien 2017 [Diagnosis of multiple sclerosis: revision of the McDonald criteria 2017]. *Nervenarzt.* 2018;89(12):14-1354. doi:10.1007/s00115-018-0550-0
17. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560
18. Adamczyk-Sowa M, Kalinowska A, Siger M, et al. Diagnostyka stwardnienia rozsianego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny.* 2021;17(4):149-164. doi:https://doi.org/10.5603/ppn.2021.0028
19. Jamroz-Wiśniewska A. Stwardnienie rozsiane pierwotnie postępujące – droga pacjenta od lekarza rodzinnego do neurologa. *Lekarz POZ.* 2022;8(3).
20. Ramo-Tello C, Blanco Y, Brieva L, et al. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis Relapses. *J Pers Med.* 2021;12(1):6. Published 2021 Dec 22. doi:10.3390/jpm12010006
21. Gernand K, Bartosik-Psujek H. Neurologia po Dyplomie - Strategia leczenia stwardnienia rozsianego. <https://podyplomie.pl>. Accessed April 13, 2025. <https://podyplomie.pl/neurologia/21883,strategia-leczenia-stwardnienia-rozsianego>
22. Repovic P, Lublin FD. Treatment of multiple sclerosis exacerbations. *Neurol Clin.* 2011;29(2):389-400. doi:10.1016/j.ncl.2010.12.012
23. Członkowska A. Corticosteroids for multiple sclerosis. *Borgis Sp. Z o.o.* <https://www.czytelniamedyczna.pl/2880,kortykosteroidy-w-leczeniu-stwardnienia-rozsianego.html>
24. Młodzikowska-Albrecht J, Steinborn B. Leczenie immunomodulujące stwardnienia rozsianego o wczesnym początku. *Neurol Dziec* 2005; 14, 28: 51-58 <https://neurologia-dziecieca.pl/nd00.php?id=43&lang=en>

25. Kułakowska A, Mirowska-Guzel D, Kalinowska A, Bartosik-Psujek H, Adamczyk-Sowa M. Leczenie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Polski Przegląd Neurologiczny. Published online September 11, 2023. doi:<https://doi.org/10.5603/PPN.a2023.0018>
26. Cohen JA, Imrey PB, Planchon SM, et al. Pilot trial of intravenous autologous culture-expanded mesenchymal stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(4):501-511. doi:10.1177/1352458517703802
27. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020;133(12):1380-1390.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2020.05.049
28. Broła W. Why do we so rarely recognise and treat the primary progressive form of multiple sclerosis? *Aktualności Neurologiczne*. 2023;23(3):79-83. doi:<https://doi.org/10.15557/an.2023.0013>
29. Sarnecki K, Stadnik M, Krysiak R, Okopień B. Przeciwciała monoklonalne w leczeniu modyfikującym przebieg postaci remitująco-rzutowej stwardnienia rozsianego – stan obecny a perspektywy na przyszłość - *Aktualności Neurologiczne - Current Neurology*. Published 2012. <https://www.neurologia.com.pl/index.php/issues/2012-vol-12-no-1/przeciwciała-monoklonalne-w-leczeniu-modyfikujacym-przebieg-postaci-remitujaco-rzutowej-stwardnienia-rozsianego-stan-obecny-a-perspektywy-na-przyszlosc>
30. Shah P. Symptomatic management in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18(Suppl 1):S35-S42. doi:10.4103/0972-2327.164827
31. Pozzilli C, Pugliatti M, Vermersch P, et al. Diagnosis and treatment of progressive multiple sclerosis: A position paper. *Eur J Neurol*. 2023;30(1):9-21. doi:10.1111/ene.15593
32. Fernández Ó, Sörensen PS, Comi G, et al. Managing multiple sclerosis in individuals aged 55 and above: a comprehensive review. *Front Immunol*. 2024;15:1379538. Published 2024 Apr 5. doi:10.3389/fimmu.2024.1379538

33. ArefNezhad R, Motedayyen H, Mohammadi A. Therapeutic Aspects of Mesenchymal Stem Cell-Based Cell Therapy with a Focus on Human Amniotic Epithelial Cells in Multiple Sclerosis: A Mechanistic Review. *Int J Stem Cells*. 2021;14(3):241-251. doi:10.15283/ijsc21032
34. Gavasso S, Kråkenes T, Olsen H, Evjenth EC, Ytterdal M, Haugsøen JB, Kvistad CE. The Therapeutic Mechanisms of Mesenchymal Stem Cells in MS—A Review Focusing on Neuroprotective Properties. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(3):1365. <https://doi.org/10.3390/ijms25031365>
35. González LM, Ospina LN, Sperling LE, Chaparro O, Cucarián JD. Therapeutic Effects of Physical Exercise and the Mesenchymal Stem Cell Secretome by Modulating Neuroinflammatory Response in Multiple Sclerosis. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 2021;16. doi:<https://doi.org/10.2174/1574888x16666211209155333>
36. Mansilla MJ, Presas-Rodríguez S, Teniente-Serra A, et al. Paving the way towards an effective treatment for multiple sclerosis: advances in cell therapy. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(6):1353-1374. doi:10.1038/s41423-020-00618-z
37. Żak M, Tokarczyk K, Wybraniec O, Wójcik W, Zieliński D. Wykorzystanie mezenchymalnych komórek macierzystych oraz osocza bogatopłytkowego w leczeniu łysienia androgenowego In: *Innowacje W Medycynie - Przegląd Wybranych Technologii XXI W. Tom 16*. Archaeograph Wydawnictwo Naukowe; 2024:145.
38. Szydlak R. Produkty lecznicze zaawansowanej terapii medycznej oparte na mezenchymalnych komórkach macierzystych. *Farm Pol*. 2018; 74(3): 178–183.
39. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001;7(2):211-228. doi:10.1089/107632701300062859
40. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, Alfonso ZC, Fraser JK, Benhaim P, Hedrick MH. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol. Biol. Cell*. 2002;13:4279–4295. doi: 10.1091/mbc.e02-02-0105.

41. Krefft-Trzciniecka K, Piętowska Z, Nowicka D, Szepietowski JC. Human Stem Cell Use in Androgenetic Alopecia: A Systematic Review. *Cells*. 2023;12(6):951. Published 2023 Mar 21. doi:10.3390/cells12060951
42. Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2010;67(10):1187-1194. doi:10.1001/archneurol.2010.248
43. Barati S, Kashani IR, Tahmasebi F, Mehrabi S, Joghataei MT. Effect of mesenchymal stem cells on glial cells population in cuprizone induced demyelination model. *Neuropeptides*. 2019;75:75-84. doi:10.1016/j.npep.2019.04.001
44. Petrou P, Kassis I, Levin N, et al. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2020;143(12):3574-3588. doi:10.1093/brain/awaa333
45. Walczak A, Arkuszewski M, Adamczyk-Sowa M. Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (EDSS, Expanded Disability Status Scale) — według J. Kurtzkiego. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2017;13(1): 32-35. Accessed April 8, 2025. https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/53968/42491
46. Petrou P, Kassis I, Ginzberg A, Hallimi M, Karussis D. Effects of Mesenchymal Stem Cell Transplantation on Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Progressive Multiple Sclerosis. *Stem Cells Transl Med*. 2022;11(1):55-58. doi:10.1093/stcltm/szab017
47. Żur-Wyrozumska K. Przydatność oceny stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów w surowicy w codziennej praktyce klinicznej. *MS Report*. 2024;13(2(47)):62-66. doi:10.24292/01.ms.132300624.3
48. Cohen JA, Lublin FD, Lock C, et al. Evaluation of neurotrophic factor secreting mesenchymal stem cells in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2023;29(1):92-106. doi:10.1177/13524585221122156
49. Harris VK, Stark J, Williams A, et al. Efficacy of intrathecal mesenchymal stem cell-neural progenitor therapy in progressive MS: results from a phase II, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):151. Published 2024 May 23. doi:10.1186/s13287-024-03765-6

50. Harris VK, Stark J, Vyshkina T, Blackshear L, Joo G, Stefanova V, et al. Phase I trial of Intrathecal Mesenchymal Stem Cell-derived neural progenitors in progressive multiple sclerosis. *EBioMedicine*. 2018;29:23–30. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.02.002.
51. Harris VK, Vyshkina T, Sadiq SA. Clinical safety of intrathecal administration of mesenchymal stromal cell-derived neural progenitors in multiple sclerosis. *Cytotherapy*. 2016;18(12):1476-1482. doi:10.1016/j.jcyt.2016.08.007
52. Harris VK, Farouqi R, Vyshkina T, Sadiq SA. Characterization of autologous mesenchymal stem cell-derived neural progenitors as a feasible source of stem cells for central nervous system applications in multiple sclerosis. *Stem Cells Transl Med*. 2012;1(7):536-547. doi:10.5966/sctm.2012-0015
53. Lublin FD, Bowen JD, Huddleston J, et al. Human placenta-derived cells (PDA-001) for the treatment of adults with multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(6):696-704. doi:10.1016/j.msard.2014.08.002
54. Berard, J. A., Freedman, M. S., Marrie, R. A., Marriott, J. J., Atkins, H. L., Szwajcer, D., et al. (2022). Mesenchymal stem cell therapy and cognition in MS: preliminary findings from a phase II clinical trial. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 61, 103779. doi:10.1016/j.msard. 2022.103779 - słabe
55. Tremblay, F., Ansari, Y., Remaud, A., and Freedman, M. S. (2022). Neurophysiological outcomes following mesenchymal stem cell therapy in multiple sclerosis. *Clin. Neurophysiol*. 136, 69–81. doi:10.1016/j.clinph.2022.01.125
56. Uccelli A, Laroni A, Ali R, et al. Safety, tolerability, and activity of mesenchymal stem cells versus placebo in multiple sclerosis (MESEMS): a phase 2, randomised, double-blind crossover trial [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2022 Jan;21(1):e1. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00434-8.] [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2022 Jul;21(7):e7. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00228-9.]. *Lancet Neurol*. 2021;20(11):917-929. doi:10.1016/S1474-4422(21)00301-X

TDCS I TMS W LECZENIU ADHD U DZIECI

Konrad Pohl, Olga Bondaruk, Magdalena Stencel

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

Abstrakt: Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) jest jednym z najczęstszych zaburzeń neurorozwojowych, dotyczącym około 8,4% dzieci na świecie. ADHD charakteryzuje się trudnościami w koncentracji, impulsywnością i nadmierną aktywnością, co negatywnie wpływa na funkcjonowanie w życiu codziennym. Tradycyjne metody leczenia, takie jak farmakoterapia i psychoterapia, nie zawsze są skuteczne, co skłania do poszukiwania alternatywnych terapii. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie nieinwazyjnymi metodami stymulacji mózgu, takimi jak prądoczaszkowa stymulacja prądem stałym (tDCS) i prądoczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS). Niniejsza praca przeglądowa analizuje aktualne dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tDCS oraz TMS w leczeniu ADHD u dzieci. Wyniki badań wskazują, że obie metody mogą poprawiać funkcje poznawcze, takie jak uwaga, pamięć robocza i kontrola hamowania, choć efekty są zróżnicowane. W przypadku tDCS, stymulacja anodowa nad grzbietowo-boczną korą przedczołową (DLPFC) wykazuje umiarkowaną skuteczność w redukcji objawów ADHD. Z kolei TMS, szczególnie w postaci powtarzalnej stymulacji (rTMS), może prowadzić do długotrwałych zmian neuroplastycznych, poprawiając funkcje wykonawcze i redukując objawy nadpobudliwości. Skutki uboczne obu metod natomiast wykazują zadowalający profil bezpieczeństwa. TMS i tDCS stanowią obiecujące, nieinwazyjne metody leczenia ADHD u dzieci, wymagające jednak dalszych badań w celu potwierdzenia ich długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa. Celem niniejszego rozdziału jest omówienie aspektów związanych z wykorzystaniem prądoczaszkowej stymulacji w leczeniu ADHD u dzieci. W tym celu przeanalizowano związaną z tematem literaturę dostępną w bazach medycznych takich jak: PubMed, Google Scholar, Scopus.

Słowa kluczowe: ADHD, prądoczaszkowa stymulacja magnetyczna, prądoczaszkowa stymulacja prądem stałym.

Abstract: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common neurodevelopmental disorders, affecting approximately 8.4% of children worldwide. ADHD is characterized by difficulties in concentration, impulsivity, and excessive activity, which negatively impact daily functioning. Traditional treatment methods, such as pharmacotherapy and psychotherapy, are not always effective, prompting the search for alternative therapies. In recent years, there has been growing interest in non-invasive brain stimulation methods, such as transcranial direct current stimulation (tDCS) and transcranial magnetic stimulation (TMS). This review paper analyzes current scientific evidence regarding the effectiveness and safety of tDCS and TMS in the treatment of ADHD in children. Research results indicate that both methods may improve cognitive

functions, such as attention, working memory, and inhibitory control, although the effects vary. In the case of tDCS, anodal stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) shows moderate effectiveness in reducing ADHD symptoms. On the other hand, TMS, particularly in the form of repetitive stimulation (rTMS), may lead to long-term neuroplastic changes, improving executive functions and reducing hyperactivity symptoms. The side effects of both methods, however, demonstrate a satisfactory safety profile. TMS and tDCS represent promising, non-invasive treatment methods for ADHD in children, though further research is needed to confirm their long-term effectiveness and safety. The aim of this chapter is to discuss aspects related to the use of transcranial stimulation in the treatment of ADHD in children. To this end, relevant literature available in medical databases such as PubMed, Google Scholar, and Scopus has been analyzed.

Keywords: ADHD, transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation.

WSTĘP

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention deficit hyperactivity disorder ADHD*) to często występujące zaburzenie neuropsychiatryczne, które przekłada się na trudności w utrzymaniu uwagi, nadpobudliwość i impulsywność dziecka [1].

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi jest najczęstszym zaburzeniem neurorozwojowym na świecie [2]. Bazując na danych z 2018 roku, szacunkowe rozpowszechnienie ADHD w populacji dziecięcej wynosi 8,4% [3]. Zaburzenie to jest częściej diagnozowane u chłopców niż u dziewcząt (stosunek 3:1), u których to obserwuje się nadpobudliwość i inne objawy zewnętrzne, podczas gdy u dziewcząt dominują zazwyczaj trudne w rozpoznaniu problemy z uwagą [3, 4].

Schorzenie jest złożone i obejmuje nieprawidłowości w funkcjonowaniu układów neuroprzekątnikowych, zwłaszcza dopaminergicznego i noradrenergicznego. Badania neuroobrazowe wykazują zmniejszoną objętość i aktywność w obszarach mózgu, takich jak kora przedczołowa, jądra podstawne i mózdzek, które są kluczowe dla kontroli uwagi, impulsywności i funkcji wykonawczych. Badania genetyczne wskazują na udział wielu genów związanych z transportem dopaminy na rozwój choroby. Dodatkowo czynniki środowiskowe, takie jak ekspozycja na nikotynę lub alkohol w okresie prenatalnym, niska masa urodzeniowa oraz wczesne urazy mózgu, mogą zwiększać ryzyko rozwoju ADHD [5, 6].

Pomimo wielu badań nad mechanizmami biologicznymi tego zaburzenia, diagnoza ADHD nadal opiera się wyłącznie na ocenie klinicznej i identyfikacji objawów takich jak trudności z koncentracją, impulsywnością i nadmierną aktywnością, które utrzymują się przez sześć miesięcy i są zauważalne w różnych

środowiskach [1]. Te symptomy mogą znacząco utrudniać codzienne funkcjonowanie, wpływając negatywnie na osiągnięcia w nauce i pracy, relacjach z rówieśnikami i dorosłymi, a także na ogólne samopoczucie [3].

Według klasyfikacji DSM-5, rozpoznanie ADHD wymaga spełnienia określonych kryteriów diagnostycznych, w tym obecności co najmniej 6 objawów nieuwagi lub 6 objawów nadpobudliwości/impulsywności u dzieci w wieku do 16 lat. Wyróżnia się trzy główne podtypy ADHD [6, 1]. Pierwszy z nich to typ nieuważny, charakteryzujący się znaczącymi trudnościami w utrzymywaniu i przetwarzaniu informacji w pamięci roboczej [1]. Deficyty w tym obszarze przekładają się na problemy z organizacją, planowaniem oraz efektywnym wykonywaniem zadań wymagających wieloetapowego przetwarzania danych [7]. Drugi podtyp to typ nadpobudliwy/impulsywny, w którym dominują deficyty w zakresie hamowania reakcji [1]. Brak skutecznej kontroli impulsów utrudnia regulację emocji i zachowań, szczególnie w sytuacjach wymagających samokontroli i dostosowania się do norm społecznych [8]. Ostatni podtyp to typ mieszany, w którym pacjent spełnia kryteria zarówno dla typu nieuwężnego, jak i nadpobudliwego/impulsywnego. Ten typ ADHD jest najczęściej diagnozowany i obejmuje szerokie spektrum objawów, wpływających na funkcjonowanie w różnych obszarach życia [1].

Optymalne leczenie ADHD u dzieci opiera się na zintegrowanym modelu interwencji, rozpoczynając od psychoedukacji, która jest kluczowa dla zrozumienia zaburzenia przez opiekunów i dziecko oraz poprawy funkcjonowania w środowisku domowym i szkolnym. Następnie wdrażana jest terapia behawioralna, obejmująca techniki modyfikacji zachowania, trening umiejętności społecznych oraz kompleksowe wsparcie dla rodziców i nauczycieli. Interwencje farmakologiczne, stanowiące uzupełnienie leczenia, rezerwuje się dla przypadków, gdzie metody nefarmakologiczne okazują się niewystarczające, przy czym lekami pierwszego wyboru są stymulanty (metylfenidat, amfetamina) wykazujące wysoką skuteczność dzięki modulacji poziomu dopaminy i noradrenaliny w mózgu, a w sytuacji ich nietolerancji stosuje się leki niestymulujące, takie jak atomoksetyna lub guanfacyna [9].

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie nieinwazyjnymi metodami stymulacji mózgu, takimi jak przezczaszkowa stymulacja prądem stałym (ang. *transcranial direct current stimulation tDCS*) i przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *transcranial magnetic stimulation TMS*). ADHD wiąże się z zaburzeniami w aktywności neuronalnej, szczególnie w obszarach odpowiedzialnych za uwagę, kontrolę hamowania i funkcje wykonawcze. Metody stymulacji mózgu, które modulują aktywność tych obszarów, mogą stanowić obiecującą alternatywę dla

tradycyjnych terapii [10]. Celem tego przeglądu jest zobrazowanie aktualnych możliwości wykorzystania przezczaszkowej stymulacji mózgu w leczeniu dzieci z ADHD, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów działania, skuteczności oraz potencjalnych korzyści w porównaniu z konwencjonalnymi metodami terapeutycznymi.

PRZECZASZKOWA STYMULACJA PRĄDEM STAŁYM

Leczenie za pomocą tDCS opiera się na aplikacji słabego prądu elektrycznego do skóry głowy poprzez elektrody przewodzące [11]. W klasycznym, jednostronnym układzie tDCS, jedna elektroda pełni funkcję elektrody docelowej, podczas gdy druga stanowi elektrodę referencyjną. Prąd przepływa między elektrodami, przechodząc przez tkankę mózgową, co zamyka obwód elektryczny. Udowodniono, że prąd anodowy (dodatni) tymczasowo ułatwia procesy neuronalne w obszarze korowym znajdującym się pod elektrodą docelową, podczas gdy prąd katodowy (ujemny) działa hamująco na te procesy. Stymulacja anodowa prowadzi do depolaryzacji neuronów, zwiększając prawdopodobieństwo generowania potencjałów czynnościowych, natomiast stymulacja katodowa wywołuje hiperpolaryzację, zmniejszając ich prawdopodobieństwo [12]. Pomimo braku ustandaryzowanych parametrów stymulacji w badaniach, wiele dotychczasowych doniesień naukowych stosowało elektrody o powierzchni 20–35 cm², natężenie prądu stałego w zakresie 1–2 mA oraz czas trwania pojedynczej sesji wynoszący 20–30 minut. W zależności od protokołu badawczego, interwencja obejmowała pojedynczą sesję lub serię sesji realizowanych w określonym przedziale czasowym [13].

SKUTECZNOŚĆ TDCS W LECZENIU ADHD

Początkowe badania skupiające się na stymulacji grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (ang. *dorsolateral prefrontal cortex DLPFC*) wykazały umiarkowane efekty w zakresie poprawy funkcji poznawczych [14].

W badaniu przeprowadzonym przez Soltaninejad i wsp. w 2015 roku, oceniano wpływ tDCS na kontrolę w zakresie hamowania reakcji pacjentów cierpiących na ADHD. Uczestnicy byli poddawani stymulacji anodowej, katodowej oraz placebo, a wyniki porównywano w zależności od tych warunków. W badaniu uwzględniono dwudziestu uczniów szkół średnich z potwierdzonym rozpoznaniem ADHD, którzy zostali przebadani podczas stosowania zadań Stroop i Go/

No-Go. Biorąc pod uwagę, że lewa półkula jest dominująca dla języka u 95% do 99% osób praworęcznych i 60% do 70% leworęcznych, wszyscy uczestnicy byli osobami praworęcznymi ze stwierdzonym zaburzeniem [15, 16]. Przeprowadzając badanie elektrody umieszczono nad lewą DLPFC oraz prawą okolicą nadoczodołową. Stosowano prąd o natężeniu 1,5 mA przez 15 minut na sesję, z 72-godzinnyimi przerwami między trzema sesjami. Wyniki nie wykazały istotnych statystycznie różnic w kontroli hamowania reakcji u pacjentów poddanych stymulacji anodowej, katodowej, a placebo. Stwierdzono jednak, że tDCS nad lewym DLPFC u nastolatków, którzy cierpią na objawy ADHD, może poprawić kontrolę w zakresie hamowania reakcji, lecz wynik ten również nie osiągnął istotności statystycznej [15].

W badaniu Bandeirya i wsp. doszli do podobnych wniosków, ale wyniki tego badania okazały się istotne statystycznie. Przeanalizowali oni wpływ przezczaszkowej stymulacji prądem stałym (tDCS) na funkcje poznawcze u dzieci i młodzieży z ADHD, w szczególności na uwagę wzrokową, pamięć roboczą (wzrokową i werbalną) oraz kontrolę w zakresie hamowania reakcji. W badaniu wzięło udział 9 osób w wieku 6–16 lat, praworęcznych (8 chłopców, 1 dziewczynka). Uczestników poddano serii 30-minutowych sesji stymulacyjnych, przeprowadzanych raz dziennie przez pięć kolejnych dni. Stosowano elektrody o powierzchni 35 cm², z anodą umieszczoną nad lewym grzbietowo-bocznym obszarem przedczołowym (DLPFC) oraz katodą nad prawym obszarem nadoczodołowym. Natężenie prądu wynosiło 2 mA (z wyjątkiem pierwszej i ostatniej minuty, gdy stosowano 1 mA). W trakcie stymulacji uczestnicy wykonywali zadanie „Super Lynx” – grę angażującą DLPFC, polegającą na dopasowywaniu obrazków. Przed i po każdej sesji przeprowadzono ocenę neuropsychologiczną z wykorzystaniem Skali Inteligencji WISC-III, Testu Uwagi Wzrokowej (TAVIS-3) oraz baterii testów NEPSY-II do pomiaru kontroli w zakresie tłumienia reakcji. Wyniki wskazały na istotną poprawę w zakresie selektywnej uwagi i hamowania reakcji, co może być związane ze wzmocnieniem transmisji dopaminergicznej w korze przedczołowej. Nie zaobserwowano natomiast znaczącego wpływu tDCS na pamięć roboczą, co sugeruje selektywne oddziaływanie stymulacji na wybrane procesy poznawcze [16].

W badaniu Soff C. i wsp., gdzie wykazano podobne wyniki wzięło udział 15 nastolatków (12–16 lat; 3 dziewczynki, 12 chłopców) z rozpoznanym ADHD. Uczestnicy zostali poddani eksperymentalnemu protokołowi, obejmującemu terapię anodową tDCS oraz procedurę pozorowaną, z zachowaniem 5-dniowego schematu dla każdej interwencji. Aby zminimalizować efekty przeniesienia między warunkami, wprowadzono 2-tygodniowy okres przerwy pomiędzy fazami

leczenia. W warunku aktywnym tDCS zastosowano stymulację anodową o natężeniu 1 mA, ukierunkowaną na lewy grzbietowo-boczny obszar kory przedczołowej. Sesje prowadzono codziennie przez 5 dni, z czasem trwania stymulacji wynoszącym 20 minut na sesję. W trakcie każdej sesji uczestnicy wykonywali ocenę neuropsychologiczną (QbTest), a dodatkowo w 5. dniu interwencji przeprowadzono kliniczną ocenę objawów ADHD. Po 7 dniach od zakończenia stymulacji wszyscy pacjenci przeszli ponowną ocenę neuropsychologiczną i kliniczną, a po kolejnym tygodniu rozpoczęli 5-dniowy protokół pozorowany. Po zakończeniu procedury pozorowanej powtórzono te same pomiary co w fazie aktywnej. Wyniki sugerują, że zastosowanie anodowego tDCS nad lewym DLPFC przez 5 kolejnych dni jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez młodzież, co jest zgodne z dotychczasowymi doniesieniami dotyczącymi młodych, zdrowych osób. Zaobserwowano potencjalne długoterminowe korzyści terapeutyczne, obejmujące poprawę funkcji neuropsychologicznych oraz redukcję objawów klinicznych ADHD. Zarówno wyniki skali klinicznej, jak i zadania n-back zintegrowanego w QbTest wskazały na istotną poprawę w zakresie objawów nieuwagi [17].

Zbliżone wyniki uzyskano w badaniu Nejati V. i wsp. w którym udział wzięło 49 dzieci w wieku 7–12 lat z rozpoznanym ADHD. Uczestników podzielono na dwie grupy: pierwsza ($n = 24$) wykonywała zadanie Go/No-Go podczas rzeczywistej lub pozorowanej stymulacji anodowej tDCS nad prawym grzbietowo-bocznym obszarem przedczołowym, natomiast druga ($n = 25$) realizowała zadanie pamięci roboczej (1-back) podczas analogicznej stymulacji nad lewym DLPFC. Wyniki wykazały, że anodowa stymulacja prawego DLPFC wpłynęła na bardziej ostrożne i mniej impulsywne podejmowanie decyzji u dzieci z ADHD. Dodatkowo, anodowy tDCS nad lewym DLPFC istotnie poprawił efektywność pamięci roboczej [18].

W 2016 roku w inny sposób do problemu podeszli Breitling i wsp. Przeprowadzili oni badanie z udziałem 21 pacjentów płci męskiej w wieku 13–17 lat z rozpoznanym ADHD oraz 21-osobowej grupy kontrolnej w tym samym przedziale wiekowym. Uczestnicy zostali poddani trzem rodzajom stymulacji: anodowej, katodowej i placebo, z zachowaniem co najmniej tygodniowego odstępu między trzema sesjami. W trakcie każdej sesji wykonywali zadanie Franklera, a badanie skupiało się na wpływie przezczaszkowej stymulacji prądem stałym na prawy dolny zakręt czołowy. Parametry stymulacji obejmowały elektrody o powierzchni 35 cm² i prąd o natężeniu 1 mA aplikowany przez 20 minut. Analiza wyników nie ujawniła istotnych statystycznie różnic między grupami.

Jednak zaobserwowano, że pacjenci z ADHD poddani stymulacji pozorowanej w pierwszej sesji wykazywali osłabioną kontrolę interferencji w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast u pacjentów z ADHD, którzy otrzymali stymulację anodową, poziom wykonania zadania (liczba błędów prowizji, zmienność czasu reakcji) był zbliżony do wyników osób zdrowych. Sugeruje to, że anodowa stymulacja tDCS prawego dolnego zakrętu czołowego może mieć korzystny wpływ na kontrolę interferencji u młodzieży z ADHD [19].

W niemieckim badaniu prowadzonym przez Salehinejad MA i wsp. uczestniczyło 22 praworęcznych dzieci ze zdiagnozowanym ADHD (średnia wieku = $8,86 \pm 1,80$), w tym 11 dziewczynek. Uczestników poddano dwóm sesjom eksperymentalnym: w jednej zastosowano stymulację stałoprądową (tDCS) o natężeniu 1,5 mA przez 15 minut, a w drugiej przeprowadzono procedurę pozorowaną (sham). W warunku aktywnej stymulacji anodowe tDCS aplikowano zarówno do lewego, jak i prawego grzbietowo-bocznego kory przedczołowej (DLPFC). Funkcje wykonawcze oceniano za pomocą neuropsychologicznej baterii czterech zadań, obejmującej pomiar pamięci roboczej (zadanie obrazkowe 1-back), elastyczności poznawczej (skomputeryzowana wersja Wisconsin Card Sorting Test, WCST), hamowania reakcji (zadanie Go/No-Go) oraz kontroli wykonawczej (test Flankera). Wyniki badania wykazały, że anodowa stymulacja obustronna DLPFC za pomocą tDCS nie prowadzi do istotnej poprawy w zakresie deficytów funkcji wykonawczych u dzieci z ADHD [20].

PRZECZASZKOWA STYMULACJA MAGNETYCZNA

TMS to nieinwazyjna metoda terapeutyczna, polegająca na dostarczeniu pól magnetycznych do mózgu w celu modulacji aktywności neuronalnej [21]. Teoretyczne podstawy TMS opierają się na zjawisku indukcji elektromagnetycznej oraz jej wpływie na pobudzenie komórek nerwowych [22]. Zgodnie z prawem Faradaya, zmienne pole magnetyczne przyłożone w pobliżu tkanki nerwowej indukuje pole elektryczne w jej obrębie, co może prowadzić do depolaryzacji neuronów i wywołania potencjałów czynnościowych, wpływając tym samym na ich aktywność [23, 24]. W zależności od zastosowanej częstotliwości stymulacji, możliwe jest zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie pobudliwości określonych obszarów mózgu [25].

SKUTECZNOŚĆ TMS W LECZENIU ADHD

W badaniu przeprowadzonym przez Nagy i wsp. w 2022 roku wzięło udział 60 dzieci (obojga płci, w wieku 6–12 lat) z rozpoznaniem ADHD, które zostały losowo przydzielone do jednej z dwóch grup: aktywnej ($n = 30$) lub kontrolnej ($n = 30$). Grupa aktywna otrzymała 15 sesji przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS) skierowanej na prawą grzbietowo-boczną korę przedczołową w połączeniu z atomoksetyną (1,2 mg/kg/dobę), natomiast grupa kontrolna otrzymała pozorowane rTMS wraz z tą samą dawką atomoksetyny. Efekty terapeutyczne oceniano za pomocą skal: Conners Parent Rating Scale-Revised-Long (CPRS), Children's Global Assessment Scale (CGAS) oraz Clinical Global Impression (CGI) w trzech punktach czasowych: przed rozpoczęciem terapii, po zakończeniu 15 sesji rTMS oraz po miesiącu od zakończenia interwencji. Wyniki wykazały istotną poprawę kliniczną w obu grupach we wszystkich zastosowanych skalach. Jednak w grupie aktywnej zaobserwowano statystycznie większą redukcję objawów nieuwagi. Stwierdzono, że rTMS stanowi skuteczną metodę terapeutyczną w leczeniu ADHD, a jej połączenie z atomoksetyną wykazuje silniejsze działanie niż sama farmakoterapia w zakresie łagodzenia deficytu uwagi i globalnych objawów ADHD [26].

Pengfei Cao i wsp. w swoim badaniu doszli do podobnych wniosków. Analizowano skuteczność przezczaszkowej stymulacji magnetycznej oraz terapii atomoksetyną (ang. *Atomoxetine ATX*) w leczeniu dzieci z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. W badaniu wzięło udział 64 pacjentów w wieku 6–13 lat, u których zdiagnozowano ADHD, w tym 54 chłopców. Uczestników podzielono na trzy grupy terapeutyczne: grupę rTMS, grupę ATX oraz grupę otrzymującą kombinację obu metod (rTMS + ATX). Całkowity czas trwania interwencji wynosił 6 tygodni. W grupie rTMS zastosowano stymulację z częstotliwością 10 Hz, z seriami trwającymi 4 sekundy, oddzielonymi 26-sekundowymi przerwami. Intensywność stymulacji ustalono na poziomie 100% progu motorycznego (rMT), z podaniem 2000 impulsów na sesję. Każda sesja trwała 25 minut i była przeprowadzana raz dziennie przez 6 tygodni (łącznie 30 sesji). W grupie ATX stosowano chlorowodurek atomoksetyny w dawce początkowej 0,5 mg/(kg.dobę), zwiększanej po 3 dniach do 1,2 mg/(kg.dobę). Lek podawano raz dziennie po śniadaniu przez okres 6 tygodni. Do oceny nasilenia objawów ADHD przed i po leczeniu wykorzystano kwestionariusz SNAP-IV. Wyniki badania wykazały, że połączenie rTMS z ATX było skuteczne w redukcji podstawowych objawów ADHD, w tym deficytu

uwagi oraz nadpobudliwości impulsywnej, przy czym efekty były wyraźniejsze w porównaniu z monoterapią [27].

W badaniu o podobnych założeniach przeprowadzonym przez Sha Tian i wsp. wzięło udział 190 dzieci z rozpoznaniem ADHD, które zostały podzielone na trzy grupy terapeutyczne ze względu na zastosowane metody leczenia. Pierwsza grupa (tiapryd, $n = 64$) otrzymywała tabletki chlorowodorku tiaprydu, druga (rTMS, $n = 64$) była poddawana przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS), a trzecia (skojarzona, $n = 62$) otrzymywała terapię łączoną, obejmującą zarówno rTMS, jak i chlorowodorek tiaprydu. Parametry stymulacji rTMS obejmowały częstotliwość 10 Hz, czas stymulacji wynoszący 4 sekundy, interwał 26 sekund oraz próg ruchowy ustawiony na 100%. Każda sesja składała się z 2000 impulsów, a stymulacja była wykonywana w prawym grzbietowo-bocznym obszarze kory przedczołowej. Zabiegi przeprowadzano raz dziennie przez 20 minut, pięć razy w tygodniu, przez okres trzech miesięcy. W grupie tiaprydu dzieci otrzymywały doustnie chlorowodorek tiaprydu w dawce 50 mg dwa razy na dobę przez ten sam czas trwania terapii. Do oceny nasilenia objawów ADHD wykorzystano skalę SNAP-IV. Porównano wyniki między grupami przed i po leczeniu, obliczając różnicę jako wynik po trzech miesiącach terapii minus wynik wyjściowy. Wyniki badania wskazały, że połączenie rTMS z farmakoterapią chlorowodorkiem tiaprydu istotnie zmniejszało nasilenie objawów ADHD, a także wpływało na poprawę zdolności adaptacyjnych i funkcjonowania społecznego u dzieci [28].

W literaturze przedmiotu znajdują się również doniesienia potwierdzające skuteczność rTMS w redukcji objawów ADHD, jak np. badanie Gómeza i wsp. przeprowadzone na grupie 10 chłopców w wieku 7–12 lat ze zdiagnozowanym ADHD. Protokół terapeutyczny obejmował codzienną stymulację lewej grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (1 Hz, 1500 impulsów/dziennie) przez pięć dni. Mimo ograniczeń metodologicznych, w tym braku randomizacji i grupy kontrolnej, odnotowano znaczącą poprawę kliniczną, zwłaszcza w zakresie nieuwagi oraz nadpobudliwości/impulsywności, co zostało potwierdzone przez rodziców, nauczycieli oraz lekarza [29].

W amerykańskim badaniu prowadzonym przez Weaver L i wsp. wzięło udział 9 praworęcznych nastolatków i młodych dorosłych w wieku 14–21 lat z podstawowym rozpoznaniem ADHD, w tym sześciu uczestników poniżej 18. roku życia. Projekt badania obejmował dwie fazy: aktywną stymulację za pomocą przezczaszkowej stymulacji magnetycznej oraz fazę pozorowaną. Każda z faz trwała 2 tygodnie, a między nimi zastosowano 1-tygodniową przerwę. W warunkach

aktywnej stymulacji rTMS zastosowano parametry obejmujące częstotliwość 10 Hz przy 100% progu ruchowego, z seriami trwającymi 4 sekundy i przerwami między seriami wynoszącymi 26 sekund. Każda sesja składała się z 2000 impulsów, a pełny cykl terapeutyczny obejmował 10 sesji (5 sesji tygodniowo, łącznie 20 000 impulsów). Głównym wskaźnikiem skuteczności była zmiana w skali Clinical Global Impression – Improvement Scale (CGI-I), podczas gdy drugorzędową miarę stanowiła zmiana w skali ADHD-IV. Wyniki wykazały istotną statystycznie poprawę w głównej mierze oceny (CGI-I), ze średnim wzrostem o 1,1 punktu od początku do końca badania. Ponadto, w skali ADHD-IV zaobserwowano średnią redukcję o 9 punktów w obu fazach interwencji, co również osiągnęło istotność statystyczną. Wyniki te sugerują, że zastosowana stymulacja rTMS może wpływać na poprawę objawów ADHD w badanej grupie [30].

Wyniki uzyskane przez Niederhofer i wsp. potwierdzają wysoką skuteczność niskoczęstotliwościowej (1 Hz) powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej w protokole obejmującym 1200 impulsów dziennie przez 5 dni. Zaobserwowano istotną poprawę kliniczną, której efekty utrzymywały się przez minimum 4 tygodnie, przy braku istotnych zmian w grupie poddanej interwencji placebo [31].

SKUTKI UBOCZNE LECZENIA ZA POMOCĄ TDCS

W żadnym z badań nie wykazano poważnych działań niepożądanych w trakcie lub po zastosowaniu tDCS [32]. W badaniu przeprowadzonym przez Sotnikovę i wsp. odnotowano tylko jeden przypadek bólu głowy [33]. Podobnie w badaniu Soff i wsp. uczestnicy dobrze tolerowali stymulację, choć u jednej osoby wystąpił ból głowy po stymulacji anodowej, a u innych zaobserwowano łagodne mrowienie i swędzenie w miejscu przyłożenia elektrod [17], co zaobserwowano również w badaniu Neiat i wsp [34]. Breitling i wsp. odnotowali jedynie odczucia skórne, takie jak mrowienie i swędzenie, zarówno podczas stymulacji aktywnej, jak i pozorowanej, z nieco większą intensywnością w przypadku stymulacji katodowej [19]. W nowszych doniesieniach wskazano jednak na występowanie umiarkowanych odczuć związanych z tDCS, w tym swędzenia, bólu, zmęczenia, łagodnego bólu głowy oraz pojawienia się fosfenów [35]. W badaniu Bandeira i wsp. u niektórych pacjentów zgłoszono uczucie „wstrząsu” podczas stymulacji [16].

SKUTKI UBOCZNE LECZENIA ZA POMOCĄ TMS

Bezpieczeństwo i tolerancja przezczaszkowej stymulacji magnetycznej zostały szczegółowo zbadane. Stosowanie TMS zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi bezpieczeństwa jest ogólnie uznawane za interwencję o niskim ryzyku powikłań [36]. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: ból głowy, ból szyi oraz dyskomfort w miejscu przyłożenia cewki [37, 38, 39], jednak objawy te są zazwyczaj łagodne i ustępują samoistnie w ciągu kilku minut [40].

W przypadku dzieci i młodzieży odnotowano rzadsze, ale poważniejsze zdarzenia niepożądane. W jednym z badań u dwojga dzieci wystąpiły napady drgawkowe, prawdopodobnie związane z zastosowaniem TMS, a u kolejnej dwójki odnotowano omdlenia. Ponadto zgłaszano objawy, takie jak zmęczenie i szumy uszne. Najczęstszym działaniem niepożądanym rTMS u dzieci pozostawał jednak ból głowy [41].

W literaturze opisano również pojedynczy przypadek 15-letniej pacjentki z zaburzeniem depresyjnym, u której zastosowanie rTMS wywołało napad padaczkowy oraz epizod hipomanii [42].

PODSUMOWANIE

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi stanowi istotne wyzwanie terapeutyczne ze względu na swoją złożoność i wpływ na funkcjonowanie poznawcze oraz emocjonalne. Tradycyjne metody leczenia, takie jak farmakoterapia i psychoterapia, choć skuteczne u wielu pacjentów, nie przynoszą satysfakcjonujących rezultatów u wszystkich. W ostatnich latach nieinwazyjne techniki stymulacji mózgu, takie jak przezczaszkowa stymulacja prądem stałym i przezczaszkowa stymulacja magnetyczna, zyskały uwagę jako potencjalne alternatywy terapeutyczne.

Badania nad tDCS wskazują, że stymulacja anodowa nad grzbietowo-boczną korą przedczołową może prowadzić do poprawy funkcji poznawczych, takich jak uwaga, pamięć robocza i kontrola hamowania, choć wyniki są niejednoznaczne. Niektóre badania wykazały umiarkowaną redukcję objawów ADHD [15, 16, 18], podczas gdy inne nie odnotowały istotnych różnic w porównaniu z placebo [19, 20]. Skutki uboczne tDCS są zazwyczaj łagodne, obejmując ból głowy, mrowienie skóry czy swędzenie, co czyni tę metodę bezpieczną dla dzieci [16, 17, 19, 32, 33].

W przypadku TMS, szczególnie powtarzalnej stymulacji magnetycznej, wyniki badań sugerują, że metoda ta może wywoływać długotrwałe zmiany neuroplastyczne, poprawiając funkcje wykonawcze i redukując objawy nadpobudliwości oraz impulsywności [26, 27, 28]. Stymulacja prawej DLPFC wydaje się szczególnie obiecująca w kontekście poprawy uwagi i kontroli hamowania [26, 29]. Jednakże, istnieje ograniczona liczba badań eksploracyjnych dotyczących zastosowania TMS w leczeniu ADHD u dzieci i młodzieży, co wskazuje na potrzebę dalszych badań w tym obszarze. Nieinwazyjny charakter rTMS oraz jego potencjał czynią go cennym narzędziem terapeutycznym, wymagającym jednak optymalizacji protokołów stymulacji i badania trwałości efektów leczenia [30, 31].

Skutki uboczne TMS są zazwyczaj łagodne, obejmując ból głowy, a także dyskomfort w miejscu stymulacji [37, 38, 39]. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić poważniejsze zdarzenia, takie jak drgawki, szczególnie u pacjentów z predyspozycjami do padaczki [41, 42]. Mimo to, większość badań potwierdza, że TMS jest ogólnie dobrze tolerowany przez dzieci i młodzież [36, 40].

Warto podkreślić, że obecny stan wiedzy w tym obszarze ograniczają istotne różnice metodologiczne pomiędzy poszczególnymi ośrodkami badawczymi, szczególnie w zakresie doboru parametrów stymulacji [13,26,30]. Brak ustandaryzowanych protokołów utrudnia porównywalność wyników i formułowanie jednoznacznych rekomendacji klinicznych. Ponadto, pomimo obiecujących wyników w zakresie krótkoterminowej skuteczności interwencji, w literaturze przedmiotu widoczny jest deficyt danych dotyczących trwałości uzyskiwanych efektów terapeutycznych [17,31].

W kontekście bezpieczeństwa stosowanych metod należy zwrócić uwagę na konieczność szczególnej ostrożności w przypadku młodszej populacji pediatrycznej, gdzie - choć rzadko - obserwowano poważniejsze działania niepożądane [41,42]. Sugeruje to potrzebę opracowania bardziej rygorystycznych kryteriów kwalifikacji oraz procedur monitorowania pacjentów podczas terapii [36,40]. Dodatkowym wyzwaniem jest niedostateczna reprezentacja dziewcząt w badaniach, co może ograniczać możliwość uogólniania wyników na całą populację pacjentów pediatrycznych z ADHD [3,16]. W świetle tych ustaleń, przyszłe badania powinny koncentrować się nie tylko na optymalizacji parametrów stymulacji, ale także na długoterminowej obserwacji pacjentów oraz uwzględnieniu różnic związanych z płcią i profilem objawów.

Podsumowując, zarówno tDCS, jak i TMS stanowią obiecujące, nieinwazyjne metody leczenia ADHD u dzieci, które mogą uzupełniać tradycyjne terapie. Jednakże, istnieje potrzeba dalszych badań z większymi grupami uczestników,

aby potwierdzić długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo tych metod. Przyszłe badania powinny koncentrować się na optymalizacji protokołów stymulacji, identyfikacji najbardziej odpowiednich obszarów mózgu do stymulacji oraz badaniu trwałości efektów terapeutycznych. Takie badania mają potencjał, aby wypełnić lukę między teorią a praktyką, ostatecznie przynosząc korzyści osobom z ADHD i poprawiając ich funkcjonowanie poznawcze oraz jakość życia.

Przeprowadzona analiza dostępnych badań pozwala wysunąć kilka istotnych obserwacji wykraczających poza podstawowe ustalenia. Po pierwsze, zauważa się znaczącą heterogenność odpowiedzi terapeutycznej na metody nieinwazyjnej stymulacji mózgu, co sugeruje konieczność indywidualizacji protokołów leczenia w zależności od charakterystyki klinicznej pacjenta, w tym wieku, dominującego podtypu ADHD oraz stopnia nasilenia objawów [15,18,26]. W kontekście rosnącego zapotrzebowania na spersonalizowane podejście terapeutyczne, szczególnie obiecująca wydaje się strategia łącząca metody neuromodulacji z farmakoterapią, co znajduje potwierdzenie w badaniach wykazujących synergiczne działanie stymulacji magnetycznej i atomoksetyny [26,27,28].

REFERENCJE

1. Leffa DT, Caye A, Rohde LA. ADHD in Children and Adults: Diagnosis and Prognosis. *Curr Top Behav Neurosci.* 2022;57:1-18. doi:10.1007/7854_2022_329
2. Blasco-Fontecilla H, Moyano-Ramírez E, Méndez-González O, Rodrigo-Yanguas M, Martin-Moratinos M, Bella-Fernández M. Effectivity of Saffron Extract (Saffr'Activ) on Treatment for Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Clinical Effectivity Study. *Nutrients.* 2022;14(19):4046. Published 2022 Sep 28. doi:10.3390/nu14194046
3. American Psychiatric Association. What is ADHD? *Psychiatry.org.* <https://www.psychiatry.org/patients-families/adhd/what-is-adhd>. Accessed October 10, 2023.
4. Z- Kołakowski A, Wolańczyk T, Pisula A, Skotnicka M, Bryńska A. ADHD. Zespół nadpobudliwości psychoruchowej. Przewodnik dla rodziców i wychowawców. Gdańsk: GWP Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne; 2014.

5. Cubillo A, Halari R, Smith A, Taylor E, Rubia K. A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex*. 2012;48(2):194-215. doi:10.1016/j.cortex.2011.04.007
6. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2020;395(10222):450-462. doi:10.1016/S040-6736(19)33004-1
7. Kofler MJ, Sarver DE, Harmon SL, et al. Working memory and organizational skills problems in ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018;59(1):57-67. doi:10.1111/jcpp.12773
8. Pievsky MA, McGrath RE. The Neurocognitive Profile of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review of Meta-Analyses. *Arch Clin Neuropsychol*. 2018;33(2):143-157. doi:10.1093/arclin/acx055
9. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(9):727-738. doi:10.1016/S2215-0366(18)30269-4
10. Boetzel C, Herrmann CS. Potential targets for the treatment of ADHD using transcranial electrical current stimulation. *Prog Brain Res*. 2021;264:151-170. doi:10.1016/bs.pbr.2021.01.011
11. Allenby C, Falcone M, Bernardo L, et al. Transcranial direct current brain stimulation decreases impulsivity in ADHD. *Brain Stimul*. 2018;11(5):974-981. doi:10.1016/j.brs.2018.04.016
12. Thair H, Holloway AL, Newport R, Smith AD. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Beginner's Guide for Design and Implementation. *Front Neurosci*. 2017;11:641. Published 2017 Nov 22. doi:10.3389/fnins.2017.00641
13. Li Q, Fu Y, Liu C, Meng Z. Transcranial Direct Current Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex for Treatment of Neuropsychiatric Disorders. *Front Behav Neurosci*. 2022;16:893955. Published 2022 May 25. doi:10.3389/fnbeh.2022.893955

14. Rubia K, Westwood S, Aggensteiner PM, Brandeis D. Neurotherapeutics for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Review. *Cells*. 2021;10(8):2156. Published 2021 Aug 21. doi:10.3390/cells10082156
15. Soltaninejad Z, Nejati V, Ekhtiari H. Effect of Anodal and Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation on DLPFC on Modulation of Inhibitory Control in ADHD. *J Atten Disord*. 2019;23(4):325-332. doi:10.1177/1087054715618792
16. Bandeira ID, Guimarães RS, Jagersbacher JG, et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Pilot Study. *J Child Neurol*. 2016;31(7):918-924. doi:10.1177/0883073816630083
17. Soff C, Sotnikova A, Christiansen H, Becker K, Siniatchkin M. Transcranial direct current stimulation improves clinical symptoms in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(1):133-144. doi:10.1007/s00702-016-1646-y
18. Nejati V, Rasanan AHH, Rad JA, Alavi MM, Haghi S, Nitsche MA. Transcranial direct current stimulation (tDCS) alters the pattern of information processing in children with ADHD: Evidence from drift diffusion modeling. *Neurophysiol Clin*. 2022;52(1):17-27. doi:10.1016/j.neucli.2021.11.005
19. Breitling C, Zaehle T, Dannhauer M, et al. Improving Interference Control in ADHD Patients with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Front Cell Neurosci*. 2016;10:72. Published 2016 Mar 22. doi:10.3389/fncel.2016.00072
20. Salehinejad MA, Vosough Y, Nejati V. The Impact of Bilateral Anodal tDCS over Left and Right DLPFC on Executive Functions in Children with ADHD. *Brain Sci*. 2022;12(8):1098. Published 2022 Aug 18. doi:10.3390/brainsci12081098
21. Lefaucheur JP. Transcranial magnetic stimulation. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:559-580. doi:10.1016/B978-0-444-64032-1.00037-0
22. Ye H, Hendee J, Ruan J, Zhirova A, Ye J, Dima M. Neuron matters: neuromodulation with electromagnetic stimulation must consider neurons as dynamic identities. *J Neuroeng Rehabil*. 2022;19(1):116. Published 2022 Nov 3. doi:10.1186/s12984-022-01094-4

23. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008-2039. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016
24. Siebner HR, Funke K, Aberra AS, et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: What is stimulated? - A consensus and critical position paper. *Clin Neurophysiol.* 2022;140:59-97. doi:10.1016/j.clinph.2022.04.022
25. Magnuson J, Ozdemir MA, Mathieson E, et al. Neuromodulatory effects and reproducibility of the most widely used repetitive transcranial magnetic stimulation protocols. *PLoS One.* 2023;18(6):e0286465. Published 2023 Jun 23. doi:10.1371/journal.pone.0286465
26. Yang CM, Kim JW. Neuromodulation as a Potential Intervention for Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Soa Chongsonyon Chongsin Uihak.* 2025;36(1):2-10. doi:10.5765/jkacap.240039
27. Cao P, Xing J, Cao Y, et al. Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:3231-3240. Published 2018 Nov 26. doi:10.2147/NDT.S182527
28. Tian S, Xiao Y, Deng X, Zhang W. Retrospective Study on the Therapeutic Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Tiapride Hydrochloride Tablets in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Alpha Psychiatry.* 2024;25(3):382-387. Published 2024 Jun 1. doi:10.5152/alphapsychiatry.2024.231442
29. Gómez L, Vidal B, Morales L, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with attention deficit/hyperactivity disorder. Preliminary results. *Brain Stimul.* 2014;7(5):760-762. doi:10.1016/j.brs.2014.06.001
30. Weaver L, Rostain AL, Mace W, Akhtar U, Moss E, O'Reardon JP. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents and young adults: a pilot study. *J ECT.* 2012;28(2):98-103. doi:10.1097/YCT.0b013e31824532c8

31. Niederhofer H. Effectiveness of the repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) of 1 Hz for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Psychiatr Danub.* 2008;20(1):91-92
32. Salehinejad MA, Nejati V, Mosayebi-Samani M, et al. Transcranial Direct Current Stimulation in ADHD: A Systematic Review of Efficacy, Safety, and Protocol-induced Electrical Field Modeling Results. *Neurosci Bull.* 2020;36(10):1191-1212. doi:10.1007/s12264-020-00501-x
33. Sotnikova A, Soff C, Tagliazucchi E, Becker K, Siniatchkin M. Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Neuronal Networks in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Brain Topogr.* 2017;30(5):656-672. doi:10.1007/s10548-017-0552-4
34. Nejati V, Salehinejad MA, Nitsche MA, Najian A, Javadi AH. Transcranial Direct Current Stimulation Improves Executive Dysfunctions in ADHD: Implications for Inhibitory Control, Interference Control, Working Memory, and Cognitive Flexibility. *J Atten Disord.* 2020;24(13):1928-1943. doi:10.1177/1087054717730611
35. Breitling C, Zaehle T, Dannhauer M, Tegelbeckers J, Flechtner HH, Krauel K. Comparison between conventional and HD-tDCS of the right inferior frontal gyrus in children and adolescents with ADHD. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(5):1146-1154. doi:10.1016/j.clinph.2019.12.412
36. Zewdie E, Ciechanski P, Kuo HC, et al. Safety and tolerability of transcranial magnetic and direct current stimulation in children: Prospective single center evidence from 3.5 million stimulations. *Brain Stimul.* 2020;13(3):565-575. doi:10.1016/j.brs.2019.12.025
37. Durmaz O, Ebrinc S, Ates MA, Algul A. Evaluation of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression and the impact of anxiety symptoms on outcome. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2017;27(1):14-18. doi:10.1080/24750573.2017.1293239
38. Rubio B, Boes AD, Laganieri S, Rotenberg A, Jeurissen D, Pascual-Leone A. Noninvasive Brain Stimulation in Pediatric Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Review. *J Child Neurol.* 2016;31(6):784-796. doi:10.1177/0883073815615672

39. Memon AM. Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment of Adolescent Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Narrative Review of Literature. *Innov Clin Neurosci*. 2021;18(1-3):43-46. Published 2021 Jan 1
40. Tarapore PE, Picht T, Bulubas L, et al. Safety and tolerability of navigated TMS in healthy volunteers. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(3):1916-1918. doi:10.1016/j.clinph.2015.11.043
41. Krishnan C, Santos L, Peterson MD, Ehinger M. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul*. 2015;8(1):76-87. doi:10.1016/j.brs.2014.10.012
42. Hu SH, Wang SS, Zhang MM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced seizure of a patient with adolescent-onset depression: a case report and literature review. *J Int Med Res*. 2011;39(5):2039-2044. doi:10.1177/147323001103900552

ROLA RECEPTORÓW TAAR1 W PATOFIZJOLOGII SCHIZOFRENII - NOWE PODEJŚCIA TERAPEUTYCZNE Z WYKORZYSTANIEM ULOTARONTU

Mikołaj Bochniarz, Anna Adamczyk, Aleksandra Achtelik

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

Abstrakt: Schizofrenia to przewlekła choroba psychiczna, której terapia opiera się głównie na stosowaniu leków z grupy antagonistów receptorów dopaminowych D2 i serotoninowych 5-HT_{2A}. Ulotaront, nowy agonista receptora śladowych amin (TAAR1) oraz 5-HT_{1A}, wykazuje obiecujące działanie przeciwpsychotyczne bez blokady D2, co odróżnia go od klasycznych leków. Badania kliniczne fazy 2 i 3 potwierdzają jego skuteczność w redukcji objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii, przy jednocześnie korzystnym profilu bezpieczeństwa i tolerancji. Mechanizm działania ulotarontu obejmuje modulację układów dopaminergicznego, serotoninergicznego i glutaminergicznego, co znajduje odzwierciedlenie w poprawie funkcji poznawczych i przetwarzania nagrody w badaniach neuroobrazowych. Ponadto, ulotaront może mieć potencjalne zastosowanie w leczeniu psychozy w chorobie Parkinsona i zaburzeń związanych z używaniem substancji. Dotychczasowe wyniki badań wskazują na przełom w terapii schizofrenii, oferując pacjentom nową opcję leczenia z odmiennym mechanizmem działania i mniejszym ryzykiem działań niepożądanych w porównaniu do tradycyjnych neuroleptyków.

Słowa kluczowe: neurotransmisja dopaminergiczna, nowe leki przeciwpsychotyczne, schizofrenia, TAAR1, ulotaront

Abstract: Schizophrenia is a chronic mental illness, and its treatment is mainly based on the use of drugs that act as antagonists of dopamine D2 receptors and serotonin 5-HT_{2A} receptors. Ulotaront, a novel agonist of trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) and 5-HT_{1A}, demonstrates promising antipsychotic effects without D2 receptor blockade, distinguishing it from classical antipsychotics. Phase 2 and 3 clinical trials confirm its efficacy in reducing both positive and negative symptoms of schizophrenia, along with a favorable safety and tolerability profile. Ulotaront's mechanism of action involves modulation of dopaminergic, serotonergic, and glutamatergic systems, which is reflected in improved cognitive function and reward processing, as observed in neuroimaging studies. Additionally, ulotaront may have potential applications in treating Parkinson's disease

psychosis and substance use disorders. Current research findings suggest a breakthrough in schizophrenia therapy, offering patients a novel treatment option with a unique mechanism of action and a reduced risk of side effects compared to traditional neuroleptics.

Keywords: dopaminergic neurotransmission, novel antipsychotics, schizophrenia, TAAR1, ulotaront

WPROWADZENIE

Przez ostatnie 70 lat leczenie schizofrenii opierało się na stosowaniu leków przeciwpsychotycznych, których kluczowym mechanizmem działania jest blokowanie receptorów dopaminowych D2. Nawet leki drugiej generacji, wprowadzone około trzy dekady po lekach pierwszej generacji, kontynuują ten dopaminergiczny mechanizm działania jako główną strategię terapeutyczną [1]. Hipoteza dopaminowa wciąż stanowi jedno z głównych założeń wyjaśniających mechanizmy psychozy w psychofarmakologii. Współczesne ujęcie tej koncepcji zakłada jednak, że kluczową rolę odgrywa nadmierna aktywność dopaminergiczna w obrębie szlaku mezostriałnego, co stanowi odejście od pierwotnych założeń teorii [2].

Zmiany w neuroprzeżytnictwie w schizofrenii są bardzo złożone, co przekłada się na różnorodność objawów pozytywnych, negatywnych i poznawczych. Obecnie stosowane leki nie rozwiązują w pełni tej złożoności i wiążą się z istotnymi ograniczeniami, zaś aż jedna czwarta pacjentów może wykazywać oporność na leczenie już we wczesnym etapie terapii [3]. Pomimo iż, leki przeciwpsychotyczne znacząco poprawiły rokowania osób ze schizofrenią, to ich stosowanie nie zniwelowało wielu objawów choroby i wiąże się ono z istotnym ryzykiem działań niepożądanych [4].

Opracowany przez Sunovion i PsychoGenics, przy użyciu platformy Smart-Cube oraz algorytmów sztucznej inteligencji Ulotaront (SEP-363856), to obiecujący kandydat na lek przeciwpsychotyczny, działający jako agonista receptora TAAR1 oraz 5-HT1A, bez powinowactwa do receptorów dopaminowych i serotoninowych. Ze względu na jego walory terapeutyczne, FDA w 2019 r. przyznała ulotarontowi status terapii przełomowej [5].

Niniejszy przegląd ma na celu podsumowanie aktualnej literatury dotyczącej najbardziej obiecującego nowego leku przeciwpsychotycznego o niedopaminergicznym mechanizmie działania oraz przedstawienie jego skuteczności, bezpieczeństwa i potencjalnego zastosowania w terapii schizofrenii z klinicznej perspektywy.

CHARAKTERYSTYKA SCHIZOFRENII

Definicja i etiologia schizofrenii

Schizofrenia to, przewlekła i postępująca choroba psychiczna, która stanowi około 20% wszystkich zaburzeń psychicznych diagnozowanych na świecie [6].

Ma charakter wieloczynnikowy, a w jej etiopatogenezie istotne znaczenie mają czynniki zarówno genetyczne, jak i środowiskowe [7,8]. Analizy przeprowadzone w oparciu o badania rodzinne i bliźniacze sugerują, że uwarunkowania genetyczne odpowiadają za około 80% ryzyka wystąpienia schizofrenii w populacji [9]. Dziedziczenie tej choroby jest jednak skomplikowane i wiąże się ze współdziałaniem wielu genów [8]. Najnowsze ustalenia naukowe sugerują, że możliwe jest dziedziczenie jedynie predyspozycji do wystąpienia zaburzeń psychotycznych, a nie samej, konkretnej jednostki chorobowej [10]. Do środowiskowych czynników zwiększających ryzyko zachorowania zalicza się m.in. trudności okołoporodowe, traumatyczne doświadczenia w dzieciństwie, przymusową migrację, brak kontaktów społecznych, życie w dużych aglomeracjach oraz stosowanie substancji psychoaktywnych, takich jak konopie indyjskie czy alkohol. Czynniki te, działając na różnych etapach życia i często w sposób skumulowany, mogą znacząco zwiększać podatność jednostki na rozwój zaburzeń psychicznych [11].

Obraz kliniczny

Schizofrenia cechuje się zróżnicowanym obrazem psychopatologicznym. Zakres objawów schizofrenii obejmuje nieprawidłowości w obszarze procesów myślowych (takie jak omamy i urojenia), a także w sferach emocjonalnej i zachowania. Do podstawowych cech klinicznych należą objawy pozytywne, czyli objawy psychotyczne, w których dochodzi do utraty kontaktu z rzeczywistością, oraz objawy negatywne, takie jak obniżona motywacja, ograniczenie spontanicznej mowy i wycofanie społeczne. Istotnym elementem obrazu klinicznego jest także upośledzenie funkcji poznawczych – pacjenci wykazują niższą wydajność niż osoby z grupy kontrolnej w wielu obszarach funkcjonowania poznawczego, przy czym nasilenie tych trudności jest zmienne indywidualnie. Ta forma choroby wiąże się również z większym nasileniem deficytów poznawczych w porównaniu z populacją osób dorosłych bez schizofrenii. [12,13].

Często odnotowuje się współwystępowanie objawów lękowych u osób chorujących na schizofrenię – mogą one występować nawet u 65% pacjentów.

Nierzadko diagnozowane są również współistniejące zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (OCD) oraz zespół stresu pourazowego (PTSD) [14]. Szacuje się, że najczęstszym zaburzeniem lękowym towarzyszącym schizofrenii jest fobia społeczna (SAD), która występuje aż u 38% osób dotkniętych tą chorobą. Objawy lęku mogą być maskowane przez symptomy pozytywne schizofrenii, ale także mogą pojawiać się niezależnie od nich [15].

Diagnoza schizofrenii

Schizofrenia rozpoznawana jest według DSM-5-TR i ICD-10.

DSM-5-TR: Wymagane są co najmniej dwa objawy (np. urojenia, omamy, niespójna mowa), z czego jeden musi być z grupy głównych, trwające min. miesiąc i zaburzające funkcjonowanie. Objawy muszą utrzymywać się łącznie przez 6 miesięcy. Wyklucza się inne choroby i wpływ substancji.

ICD-10: Wystarczy jeden objaw z grupy charakterystycznych (np. echo myśli, omamy komentujące) lub dwa mniej swoiste, występujące przez minimum miesiąc. ICD-10 wyróżnia też inne typy schizofrenii (np. paranoidalna, katatoniczna). Różnicowanie opiera się m.in. na czasie trwania objawów, wzorcu używania substancji psychoaktywnych, obecności objawów afektywnych i współistniejących chorób somatycznych. [13,16].

Patofizjologia schizofrenii

Patofizjologia schizofrenii jest skomplikowana i nadal nie została w pełni wyjaśniona. Wyniki badań z wykorzystaniem technik neuroobrazowania oraz analiz neuropatologicznych wskazują na zaburzenia zarówno w budowie, jak i funkcjonowaniu różnych rejonów mózgu – w szczególności na ubytek istoty szarej (głównie w obrębie płata skroniowego) oraz zmiany w obrębie istoty białej [13]. Najwięcej danych dotyczących mechanizmów powstawania poszczególnych grup objawów schizofrenii odnosi się do zaburzeń funkcjonowania układów neuroprzekąźnikowych [17]. Hipoteza neurochemiczna schizofrenii sugeruje, że występowanie objawów psychotycznych jest powiązane z nadmierną aktywnością dopaminergiczną, zwłaszcza w obrębie szlaku korowo-prążkowiowego. Ponadto badania wykazują, że neuroprzekąźniki takie jak glutaminian i GABA odgrywają kluczową rolę w funkcjonowaniu lokalnych sieci neuronalnych w korze mózgowej. Zaburzenia w ich równowadze mogą zakłócać prawidłowe proporcje pobudzenia i hamowania, co ma istotne znaczenie w rozwoju objawów schizofrenii [9].

Aktualna terapia schizofrenii

Skuteczna terapia schizofrenii wymaga indywidualnie dopasowanego planu leczenia, który łączy metody farmakologiczne i psychologiczne w celu redukcji objawów oraz wspierania codziennego funkcjonowania osoby chorej [16]. Aktualne terapie farmakologiczne stosowane w leczeniu schizofrenii opierają się niemal wyłącznie na oddziaływaniu na szlaki dopaminergiczne. Zdecydowana większość leków – zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji – działa poprzez hamowanie receptorów dopaminowych D2 i D3, wykazując tym samym działanie antydopaminergiczne. Dodatkowo leki drugiej generacji, również wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych 5-HT_{2A}, wobec których działają jako antagoniści, co odróżnia je pod względem profilu farmakologicznego i wpływa na ich odmienny profil działania klinicznego. Oprócz antagonistów, w leczeniu wykorzystuje się także cząsteczki działające jako częściowi agoniści receptorów D2/D3, takie jak aripiprazol, breksipiprazol [17,18].

Skuteczność leków przeciwpsychotycznych wiąże się z zajęciem około 70% receptorów dopaminowych D2. Pierwsze efekty terapeutyczne zazwyczaj obserwuje się od dwóch do czterech tygodni po wdrożeniu kuracji, natomiast pełna odpowiedź może wymagać 4 czterech do sześciu tygodni. Zbyt gwałtowne zwiększanie dawki może obniżyć tolerancję organizmu na leczenie [16]. Choć leki przeciwpsychotyczne przynoszą istotne korzyści terapeutyczne, ich stosowanie wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, które mogą ograniczać skuteczność leczenia i wpływać na jego kontynuację. Objawy te obejmują spektrum od łagodnych i zazwyczaj dobrze tolerowanych np. senność, suchość w ustach, przez bardziej uciążliwe, zaparcia, bezsenność, akatyza, dysfunkcje seksualne, aż po poważne i potencjalnie niebezpieczne dla życia, takie jak ostre dystonie, znaczny przyrost masy ciała, nieprawidłowości w metabolizmie glukozy i lipidów, hiperprolaktynemia, spłycenie afektu, zapalenie mięśnia sercowego, potencjalny wpływ na odstęp QT czy agranulocytoza [1,19,20].

W ostatnich dziesięciu latach znacząco wzrosło zaangażowanie w rozwój innowacyjnych terapii schizofrenii, ukierunkowanych na opracowanie i wdrożenie leków o mechanizmach działania niezależnych od blokady receptorów dopaminowych typu D2. Nowe podejścia terapeutyczne mają na celu przede wszystkim skuteczniejsze oddziaływanie na objawy negatywne i zaburzenia funkcji poznawczych, które pozostają niewystarczająco leczone w ramach dotychczasowych standardów, przy jednoczesnym zwiększeniu tolerancji leczenia oraz ograniczeniu działań niepożądanych [18].

NOWE KIERUNKI LECZENIA SCHIZOFRENII: ULOTARONT (SEP-363856)

Ulotaront (SEP-363856) to nowy, innowacyjny lek przeciwpsychotyczny, który odchodzi od klasycznego mechanizmu działania typowego dla dostępnych neuroleptyków. Ulotaront jest agonistą receptorów związanych z aminami śladowymi (TAAR1). Dodatkowo wykazuje agonistyczne działanie na receptor 5-HT_{1A}, a także wydaje się również przeciwdziałać niedostatecznej aktywności układu glutaminianergicznego, bez bezpośredniej blokady receptorów D₂. Obecnie znajduje się w fazie III badań klinicznych jako potencjalny lek w terapii schizofrenii [2,18].

Ulotaront został opracowany przez firmę Sunovion Pharmaceuticals, a jego skuteczność jest potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych, podczas których wykazał istotną redukcję objawów psychotycznych, zarówno pozytywnych, jak i negatywnych, u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii [1,21,22]. W odróżnieniu od tradycyjnych leków przeciwpsychotycznych, ulotaront cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, wykazując niskie ryzyko przyrostu masy ciała, objawów pozapiramidowych oraz hiperprolaktynemii [1,22].

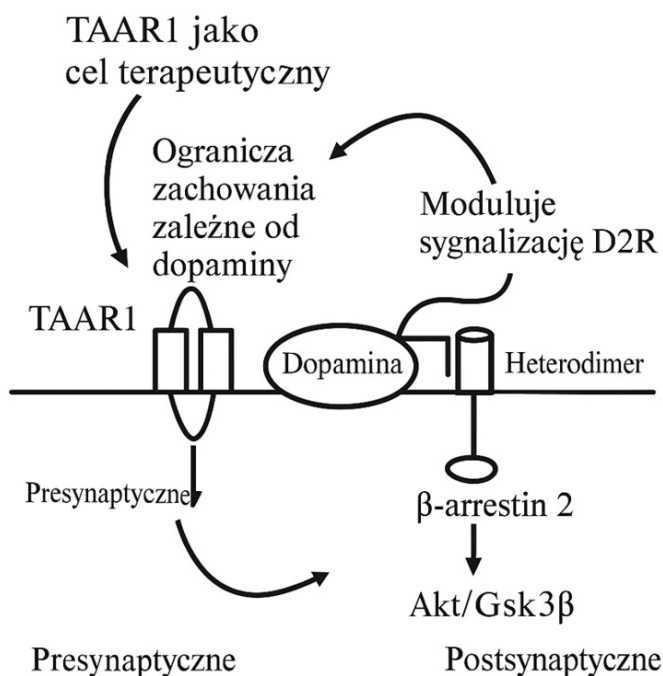
Mechanizm Działania

TAAR1 to receptor sprzężony z białkiem G (GPCR), który wykazuje ekspresję w korze mózgowej, układzie limbicznym oraz śródmózgowi w obszarach zawierających neurony monoaminergiczne. Jest aktywowany przez endogenne aminy śladowe i uważa się, że odgrywa istotną rolę w modulacji szlaków dopaminergicznych, serotoninergicznych i glutaminergicznych [21,23].

Aminy śladowe (TAs) stanowią grupę endogennych przekaźników chemicznych, blisko spokrewnionych z klasycznymi biogennymi aminami, takimi jak dopamina (DA), serotonina (5-HT) i noradrenalina (NE). Zgodnie z nazwą, stężenia amin śladowych w ośrodkowym układzie nerwowym są bardzo niskie — nawet kilkaset razy niższe niż poziomy klasycznych neuroprzekaźników monoaminowych [22].

Receptor TAAR1 zyskuje na znaczeniu jako potencjalny cel terapeutyczny w leczeniu zaburzeń psychicznych. Jego aktywacja ogranicza zachowania zależne od dopaminy, natomiast jego brak może je nasilać. W związku z tym ulotaront, zamiast działać bezpośrednio na D₂R, może modulować ich aktywność pośrednio poprzez aktywację TAAR1, co stwarza nową możliwość precyzyjnej regulacji

sygnalizacji dopaminergicznej [1]. Lokalizacja synaptyczna TAAR1 pozostaje nie w pełni poznana — receptor ten wykazuje zarówno działanie presynaptyczne, jak i postsynaptyczne, a jego ekspresja ma głównie charakter wewnątrzkomórkowy. Po aktywacji może tworzyć heterodimery z innymi receptorami GPCR, w tym z receptorami dopaminowymi D2, co umożliwia jego translokację do błony komórkowej. Interakcja TAAR1 z D2R prowadzi do modulacji funkcji tych receptorów poprzez rekrutację β -arrestiny 2 oraz wpływ na szlak sygnałowy Akt/GSK3 β . TAAR1 może zatem oddziaływać na układ dopaminergiczny nie bezpośrednio, lecz pośrednio, poprzez zmianę sposobu sygnalizacji D2R, co może mieć istotne znaczenie farmakologiczne w kontekście schizofrenii, zaburzeń afektywnych i depresji [1,22,24].



Rycina 1. Schemat przedstawia mechanizm działania ulotarontu poprzez pośrednie oddziaływanie na układ dopaminergiczny [opracowanie własne]

Skuteczność kliniczna ulotarontu

Skuteczność ulotarontu (SEP-363856) w leczeniu schizofrenii została potwierdzona w kilku badaniach klinicznych, obejmujących zarówno krótkoterminową, jak i długoterminową obserwację. W badaniu fazy 2 randomizowanym,

kontrolowanym placebo wykazano, że ulotaront w dawkach 50 i 75 mg dziennie istotnie zmniejszał nasilenie objawów psychotycznych, ocenianych za pomocą skali PANSS, w porównaniu do placebo po 4 czterech tygodniach terapii [22,25].

Ulotaront charakteryzuje się wysokim poziomem odpowiedzi klinicznej oraz dobrą tolerancją. Leczenie prowadziło również do korzystnych zmian w zakresie depresji i funkcjonowania społecznego [26]. Zarówno badania przedkliniczne, jak i kliniczne potwierdziły skuteczność ulotarontu w redukcji objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii, przy jednoczesnym niskim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych o charakterze pozapiramidowym, zaburzeń metabolicznych [1,27,28,29]. SEP-363856 aktywuje korę przedczołową i częściowo hipokamp, poprawia deficyty poznawcze, co sugeruje, że jego działanie przeciwpsychotyczne może być związane z modulacją funkcji kory przedczołowej [30]. Wykazano wpływ na aktywność mózgu związaną z przetwarzaniem nagrody, pamięcią roboczą i łącznością spoczynkową, szczególnie u osób z cechami schizotypowymi, co wspiera potencjał jako leku przeciwpsychotycznego działającego niezależnie od receptorów D2 [31].

Ponadto, ulotaront wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa, a najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były sedacja i pobudzenie, występujące z niewielką częstością [32]. Stwierdzono również utrzymanie efektu klinicznego w trakcie leczenia długoterminowego, z wyraźnym zmniejszeniem ryzyka nawrotu oraz poprawą ogólnego funkcjonowania pacjentów [18]. Wyniki badań przedklinicznych i wstępnych badań klinicznych sugerują, że agonści receptora TAAR1 mogą stanowić przełom jako nowa klasa leków przeciwpsychotycznych, niespotykana od kilkudziesięciu lat [29].

Profil bezpieczeństwa i tolerancja leku

Najczęściej zgłaszanymi objawami po ulotarontcie były nudności, senność, wymioty, zawroty głowy i biegunka. Większość działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie; tylko po jednym ciężkim działaniu niepożądanym zgłoszono w grupie ulotarontu (hipotensja, uznana za związaną z lekiem) [33]. Leczenie ulotarontem cechowało się dobrą tolerancją, wysoką skutecznością i niskim ryzykiem działań pozapiramidowych (np. akatyzi), stabilnym profilem metabolicznym oraz brakiem znacznego wzrostu poziomu prolaktyny. Nie stwierdzono nowych zagrożeń bezpieczeństwa [26,28]. W trakcie badania w grupie SEP-363856 odnotowano dwa poważne zdarzenia niepożądane (nasilenie objawów schizofrenii oraz nagła śmierć sercowo-naczyniowa), natomiast

w grupie placebo wystąpiły cztery zdarzenia poważne, w tym trzy przypadki nasilenia objawów i jedna próba samobójcza [34]. Nie odnotowano istotnych odchyśleń w badaniach laboratoryjnych ani znaczących różnic pomiędzy grupami uczestników. Parametry życiowe pozostawały stabilne, a ich zmienność była nieistotna klinicznie. Czas trwania odstępu QT nie uległ wydłużeniu, a częstość nieprawidłowości w zapisie EKG była zbliżona w grupach otrzymujących ulotaront i placebo. Ocena wpływu ulotarontu na parametry EKG i bezpieczeństwo kardiologiczne nie wykazała istotnego wpływu na częstość rytmu serca ani przewodnictwo przedsionkowo-komorowe (PR, QRS). Pojedyncze podanie leku było dobrze tolerowane, bez przypadków wydłużenia QTc powyżej 500 ms i bez klinicznie istotnych zmian morfologicznych w zapisie EKG [33].

Agoniści TAAR1 poprawiali tolerancję glukozy doustnej poprzez hamowanie opróżniania żołądka. Zaobserwowano również zmniejszenie masy ciała, spożycia pokarmu i stężenia trójglicerydów w wątrobie i poprawy kontroli glikemii. Aktywacja TAAR1 zwiększała aktywność neuronów w ośrodkach regulujących homeostazę i przyjemność jedzenia oraz w strukturach limbicznych na modelach zwierzęcych [35].

Leki przeciwpsychotyczne II generacji, takie jak lurazydon, kwetiapina i olanzapina, wiążą się z wysokim odsetkiem działań niepożądanych typowych dla tej klasy terapeutycznej. W przeciwieństwie do nich, ulotaront wykazuje znacznie niższy udział takich działań, co sugeruje odmienny i potencjalnie korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do klasycznych leków atypowych [36]. Jednak połączenie olanzapiny z SEP-363856 może jednocześnie wzmacniać działanie przeciwpsychotyczne i ograniczać przyrost masy ciała, co czyni tę terapię obiecującą opcją do dalszych badań klinicznych [37].

Farmakokinetyka

Ulotaront wykazuje obiecujące parametry farmakokinetyczne – posiada dobrą rozpuszczalność, wysoką biodostępność (>70%) i niskie wiązanie z białkami osocza. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ulotaront szybko się wchłania z przewodu pokarmowego do krwiobiegu, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu kilku godzin, wykazując stosunkowo dużą objętość dystrybucji, co sugeruje jego prawidłową penetrację do tkanek, wraz z dobrą penetracją bariery krew–mózg, a jego metabolizm zachodzi głównie z udziałem CYP2D6. Działa jako induktor CYP2B6 oraz inhibitor CYP2D6, OCT1 i OCT2 [38,39]. Jednak interakcje pomiędzy ulotarontem a silnym inhibitorem CYP2D6 – paroksetyną

– były słabe i nie wymagały modyfikacji dawki, nawet u pacjentów z niską aktywnością CYP2D6 [38]. Wykazano, iż obie formy farmaceutyczne, zarówno kapsułka jak i tabletki są biorównoważne, a ulotaront można podawać niezależnie od posiłku [39].

Dodatkowe zastosowania

Receptor TAAR1 odgrywa istotną rolę w mechanizmach uzależnień poprzez modulację transmisji dopaminergicznej, kluczowej dla działania większości substancji psychoaktywnych. Badania przedkliniczne wykazały, że agoniści TAAR1 skutecznie ograniczają objawy uzależnienia od amfetamin, kokainy, nikotyny, opioidów i alkoholu, w tym, nawroty oraz uczulenie behawioralne. Wykazano również, że TAAR1 może odgrywać rolę w efektach farmakologicznych LSD. Ulotaront, jako nieselektywny agonista TAAR1/5-HT_{1A}, wykazuje działanie ograniczające nawroty kokainowe wywołane przez sygnały środowiskowe, choć jego profil działania różni się od klasycznych agonistów TAAR1. Łącznie dane te wskazują na potencjał agonistów TAAR1 jako nowej klasy związków w terapii uzależnień [25].

Agoniści TAAR1 wykazują działanie promujące czuwanie i hamujące sen REM/NREM. SEP-363856 ogranicza sen REM, lecz nie wykazał skuteczności w leczeniu narkolepsji. Wskazuje to na ograniczony, lecz potencjalny zakres jego zastosowania w innych zaburzeniach snu [40]. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że SEP-363856 w dawce 50 mg istotnie redukował czas i udział snu REM oraz wydłużał jego latencję, natomiast dawka 10 mg wpływała jedynie na latencję REM. Obie dawki nie zmieniały całkowitego czasu snu ani parametrów snu NREM. Efekt był zależny od stężenia we krwi [41]. Dodatkowo ulotaront istotnie obniżał poziom snu REM bez atonii mięśniowej u zdrowych osób, szczególnie u tych z podwyższonym RSWA na początku badania, co stanowi wstępny dowód jego potencjalnej skuteczności w redukcji objawów związanych z zaburzeniami snu REM [42].

Kolejnym obiecującym zastosowaniem receptorów TAAR, zwłaszcza TAAR1, jest wykorzystanie w leczeniu depresji ze względu na ich powiązania z układami dopaminergicznym i serotonergicznym oraz wpływ na neurogenezę [43]. Efekt ten wiąże się z ochroną neuronów hipokampa, wzrostem ekspresji neurotroficznych i synaptycznych markerów (takich jak BDNF, synaptofizyna, PSD-95) oraz aktywacją szlaku sygnałowego IGF-1R β /PI3K/AKT. Sugeruje to, że SEP-363856 może działać przeciwdepresyjnie poprzez wspieranie plastyczności

neuronalnej i aktywację mechanizmów neuroprotekcyjnych, co czyni ten szlak potencjalnym celem terapeutycznym w leczeniu depresji [44]. Ulotaront, agonista TAAR1, wykazuje działanie przeciwdepresyjne i anksjolityczne i jest obecnie testowany w badaniach klinicznych. Inne podtypy TAAR, takie jak TAAR2 i TAAR5, również mogą mieć potencjał terapeutyczny, co potwierdzają badania na zwierzętach [43]. Istnieje również możliwość połączenia duloksetyny i SEP-363856, które wywołuje silniejsze działanie przeciwdepresyjne niż każdy z tych leków stosowany oddzielnie, co sugeruje ich synergistyczny efekt i potencjalną użyteczność w leczeniu depresji lekooopornej [45].

Dodatkowo ulotaront może redukować objawy psychozy w przebiegu choroby Parkinsona, zwłaszcza u osób z obniżonymi funkcjami poznawczymi, nie wpływając negatywnie na stan motoryczny pacjentów [46].

WNIOSKI

Schizofrenia to złożone, wieloczynnikowe zaburzenie psychiczne, którego patofizjologia obejmuje zaburzenia wielu układów neuroprzekaźnikowych, zwłaszcza dopaminergicznego, glutaminergicznego i GABA-ergicznego. Dotychczasowe podejścia terapeutyczne opierały się głównie na blokowaniu receptorów dopaminowych D2, co choć jest skuteczne w łagodzeniu objawów psychotycznych, wiązało się z licznymi ograniczeniami – szczególnie w zakresie objawów negatywnych i poznawczych oraz poważnymi działaniami niepożądanymi. Potrzeba opracowania nowych strategii leczenia, działających poprzez inne mechanizmy niż klasyczne neuroleptyki, staje się coraz bardziej widoczna.

W tym kontekście ulotaront (SEP-363856) stanowi obiecujący przełom w terapii schizofrenii. Jako agonista receptorów TAAR1 i 5-HT_{1A}, działa w sposób niezależny od blokady receptorów D2, wykazując korzystne działanie przeciwpsychotyczne przy znacznie lepszym profilu tolerancji. Wyniki badań klinicznych wykazały jego skuteczność w redukcji objawów pozytywnych i negatywnych, poprawie funkcji poznawczych i funkcjonowania społecznego, przy jednocześnie ograniczonym ryzyku działań niepożądanych, takich jak objawy pozapiramidowe, przyrost masy ciała czy hiperprolaktynemia.

Mechanizm działania ulotarontu opiera się na pośredniej modulacji aktywności dopaminergicznej poprzez aktywację receptorów TAAR1, co może pozwalać na bardziej precyzyjną regulację szlaków neuronalnych związanych z objawami schizofrenii. Dodatkowo, lek ten, dzięki szerokiemu wpływowi na układy

neuroprzekaznikowe i mechanizmy neuroprotekcyjne, wykazuje potencjalne zastosowanie poza schizofrenią – w leczeniu uzależnień, zaburzeń snu i depresji.

Podsumowując, ulotaront może reprezentować nową generację leków przeciwpsychotycznych, stanowiąc istotny krok w leczeniu schizofrenii. Jego nowatorski mechanizm działania, skuteczność potwierdzona w badaniach klinicznych oraz korzystny profil bezpieczeństwa czynią go ważnym kandydatem do wprowadzenia jako alternatywa lub uzupełnienie dla klasycznych terapii opartych na receptorach D2. Dalsze badania, zwłaszcza długoterminowe i porównawcze, będą kluczowe dla pełnego zrozumienia jego potencjału terapeutycznego i zastosowania w praktyce klinicznej.

REFERENCJE

1. Kuvarzin SR, Sukhanov I, Onokhin K, Zakharov K, Gainetdinov RR. Unlocking the Therapeutic Potential of Ulotaront as a Trace Amine-Associated Receptor 1 Agonist for Neuropsychiatric Disorders. *Biomedicines*. 2023;11(7):1977. Published 2023 Jul 13. doi:10.3390/biomedicines11071977
2. Tsapakis EM, Diakaki K, Miliaras A, Fountoulakis KN. Novel Compounds in the Treatment of Schizophrenia-A Selective Review. *Brain Sci*. 2023;13(8):1193. Published 2023 Aug 11. doi:10.3390/brainsci13081193
3. Luca M, Luca A, Serretti A. A Clinically Oriented Review of New Antipsychotics for Schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2024;20:2637-2649. Published 2024 Dec 27. doi:10.2147/NDT.S501560
4. Correll CU, Abi-Dargham A, Howes O. Emerging Treatments in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(1):SU21024IP1. Published 2022 Feb 15. doi:10.4088/JCP.SU21024IP1
5. Osaka H, Kanazawa T. Emerging trends in antipsychotic and antidepressant drug development: Targeting nonmonoamine receptors and innovative mechanisms. *PCN Rep*. 2023;2(4):e157. Published 2023 Nov 20. doi:10.1002/pcn5.157

6. Constance LSL, Lansing MG, Khor FK, Muniandy RK. Schizophrenia and anaesthesia. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017221659. Published 2017 Nov 23. doi:10.1136/bcr-2017-221659.
7. Grechhuk K, Azizi H, Sharma V, Khan T, Jolayemi A. Cannabis, Schizophrenia Risk and Genetics: A Case Report of a Patient With Homozygous Valine Catechol-O-Methyltransferase Polymorphism. *Cureus.* 2021 Jun 18;13(6):e15740. doi: 10.7759/cureus.15740.
8. Morozova AY, Zubkov EA, Zorkina YA, Rezik AM, Kostyuk GP, Chekhonin VP. Genetic aspects of schizophrenia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2017;117(6):126–132. Russian. doi: 10.17116/jnevro20171176126-132.
9. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, et al. Schizophrenia: from neurobiology to treatment. *N Engl J Med.* 2022;387(5):453-466. doi:10.1056/NEJMra1808803.
10. Dubovsky SL, Ghosh BM, Serotte JC, Cranwell V. Psychotic Depression: Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment. *Psychother Psychosom.* 2021;90(3):160–177. doi: 10.1159/000511348.
11. Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(10):100. Published 2019 Sep 14. doi:10.1007/s11920-019-1091-3
12. Polish Psychiatric Association. Polish Psychiatric Association diagnostic and therapeutic management guidelines for schizophrenia. *Psychiatr Pol.* 2023;57(1):5-69. doi:10.12740/PP/149707.
13. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet.* 2016;388(10039):86-97. doi:10.1016/S0140-6736(15)01121-6.
14. Temmingh H, Stein DJ. Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management. *CNS Drugs.* 2015;29(10):819–32. doi: 10.1007/s40263-015-0282-7.
15. Braga RJ, Reynolds GP, Siris SG. Anxiety comorbidity in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2013 Nov 30;210(1):1–7. doi: 10.1016/j.psychres.2013.07.030. Epub 2013 Aug 7.
16. Olfson M, Gerhard T, Huang C. Schizophrenia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

17. Rybakowski J. Etiopatogeneza schizofrenii – stan wiedzy na rok 2021. *Psychiatria Polska*. 2021;55(2):261-274. doi:10.12740/PP/132953.
18. Achtyes ED, Hopkins SC, Dedic N, Dworak H, Zeni C, Koblan K. Ulotaront: review of preliminary evidence for the efficacy and safety of a TAAR1 agonist in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;273(7):1543-1556. doi:10.1007/s00406-023-01580-3
19. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018;17(3):341-356. doi:10.1002/wps.20567
20. Ward K, Citrome L. Tolerability and safety outcomes of first-line oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf*. 2024;23(4):399-409. doi:10.1080/14740338.2024.2328812
21. Heffernan MLR, Herman LW, Brown S, et al. Ulotaront: A TAAR1 Agonist for the Treatment of Schizophrenia. *ACS Med Chem Lett*. 2021;13(1):92-98. Published 2021 Dec 6. doi:10.1021/acsmchemlett.1c00527
22. Dedic N, Dworak H, Zeni C, Rutigliano G, Howes OD. Therapeutic Potential of TAAR1 Agonists in Schizophrenia: Evidence from Preclinical Models and Clinical Studies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13185. Published 2021 Dec 7. doi:10.3390/ijms222413185
23. Vita A, Nibbio G, Barlati S. Pharmacological Treatment of Cognitive Impairment Associated With Schizophrenia: State of the Art and Future Perspectives. *Schizophr Bull Open*. 2024;5(1):sgae013. Published 2024 May 23. doi:10.1093/schizbullopen/sgae013
24. Reynolds GP. The trace amine-associated receptor 1 agonists - non-dopaminergic antipsychotics or covert modulators of D2 receptors?. *J Psychopharmacol*. 2024;38(6):503-506. doi:10.1177/02698811241249415
25. Liu J, Wu R, Li JX. TAAR1 as an emerging target for the treatment of psychiatric disorders. *Pharmacol Ther*. 2024;253:108580. doi:10.1016/j.pharmthera.2023.108580
26. Correll CU, Koblan KS, Hopkins SC, et al. Safety and effectiveness of ulotaront (SEP-363856) in schizophrenia: results of a 6-month,

- open-label extension study. NPJ Schizophr. 2021;7(1):63. Published 2021 Dec 9. doi:10.1038/s41537-021-00190-z
27. Komatsu Y, Takehara M, Hart X, et al. Advancements in Non-Dopaminergic Treatments for Schizophrenia: A Systematic Review of Pipeline Developments. Pharmacopsychiatry. 2024;57(5):221-231. doi:10.1055/a-2307-6484
28. Spoelstra SK, Bruggeman R, Knegtering H. Een antipsychoticum zonder dopaminereceptorblokkade? [An antipsychotic without dopamine receptor blockade?]. Tijdschr Psychiatr. 2021;63(11):804-809.
29. Dedic N, Dworak H, Zeni C, Rutigliano G, Howes OD. Therapeutic Potential of TAAR1 Agonists in Schizophrenia: Evidence from Preclinical Models and Clinical Studies. Int J Mol Sci. 2021;22(24):13185. Published 2021 Dec 7. doi:10.3390/ijms222413185
30. Begni V, Sanson A, Luoni A, et al. Towards Novel Treatments for Schizophrenia: Molecular and Behavioural Signatures of the Psychotropic Agent SEP-363856. Int J Mol Sci. 2021;22(8):4119. Published 2021 Apr 16. doi:10.3390/ijms22084119
31. Perini F, Nazimek JM, Mckie S, et al. Effects of ulotaront on brain circuits of reward, working memory, and emotion processing in healthy volunteers with high or low schizotypy. Schizophrenia (Heidelb). 2023;9(1):49. Published 2023 Aug 7. doi:10.1038/s41537-023-00385-6
32. Lobo MC, Whitehurst TS, Kaar SJ, Howes OD. New and emerging treatments for schizophrenia: a narrative review of their pharmacology, efficacy and side effect profile relative to established antipsychotics. Neurosci Biobehav Rev. 2022;132:324-361. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.11.032
33. Tsukada H, Milanovic SM, Darpo B, et al. A randomized, single-dose, crossover study of the effects of ulotaront on electrocardiogram intervals in subjects with schizophrenia. Clin Transl Sci. 2023;16(6):1063-1074. doi:10.1111/cts.13512
34. Komatsu Y, Takehara M, Hart X, et al. Advancements in Non-Dopaminergic Treatments for Schizophrenia: A Systematic Review of Pipeline Developments. Pharmacopsychiatry. 2024;57(5):221-231. doi:10.1055/a-2307-6484

35. Dedic N, Wang L, Hajos-Korcsok E, et al. TAAR1 agonists improve glycemic control, reduce body weight and modulate neurocircuits governing energy balance and feeding. *Mol Metab.* 2024;80:101883. doi:10.1016/j.molmet.2024.101883
36. Hopkins SC, Ogirala A, Worden M, Koblan KS. Depicting Safety Profile of TAAR1 Agonist Ulotaront Relative to Reactions Anticipated for a Dopamine D2-Based Pharmacological Class in FAERS. *Clin Drug Investig.* 2021;41(12):1067-1073. doi:10.1007/s40261-021-01094-7
37. Liang L, Ren X, Xu J, et al. Effect of Co-Treatment of Olanzapine with SEP-363856 in Mice Models of Schizophrenia. *Molecules.* 2022;27(8):2550. Published 2022 Apr 14. doi:10.3390/molecules27082550
38. Chen YL, Shi Y, LaFayette A, Shi L, Koblan KS, Galluppi GR. A sensitive LC-MS/MS method for simultaneous quantification of ulotaront and its N-desmethyl metabolite in human plasma and application to a clinical study. *J Pharm Biomed Anal.* 2022;207:114404. doi:10.1016/j.jpba.2021.114404
39. Chen YL, Tsukada H, Milanovic S, et al. Comparative Bioequivalence of Tablet and Capsule Formulations of Ulotaront and the Effect of Food on the Pharmacokinetics of the Tablet Form in Humans. *Neurol Ther.* 2023;12(3):815-832. doi:10.1007/s40120-023-00459-8
40. Liu J, Wu R, Li JX. TAAR1 as an emerging target for the treatment of psychiatric disorders. *Pharmacol Ther.* 2024;253:108580. doi:10.1016/j.pharmthera.2023.108580
41. Liang L, Ren X, Xu J, et al. Effect of Co-Treatment of Olanzapine with SEP-363856 in Mice Models of Schizophrenia. *Molecules.* 2022;27(8):2550. Published 2022 Apr 14. doi:10.3390/molecules27082550
42. Feemster JC, Westerland SM, Gossard TR, et al. Treatment with the novel TAAR1 agonist ulotaront is associated with reductions in quantitative polysomnographic REM sleep without atonia in healthy human subjects: Results of a post-hoc analysis. *Sleep Med.* 2023;101:578-586. doi:10.1016/j.sleep.2022.11.022
43. Shemiakova TS, Efimova EV, Gainetdinov RR. TAARs as Novel Therapeutic Targets for the Treatment of Depression: A Narrative Review of the Interconnection with Monoamines and Adult Neurogenesis.

- Biomedicines. 2024;12(6):1263. Published 2024 Jun 6. doi:10.3390/biomedicines12061263
44. Li M, Yang Y, Xu G, et al. SEP-363856 attenuates CUMS-induced depression-like behaviours and reverses hippocampal neuronal injuries. World J Biol Psychiatry. 2024;25(10):604-621. doi:10.1080/15622975.2024.2429507
45. Ren X, Xiong J, Liang L, Chen Y, Zhang G. The Potential Antidepressant Action of Duloxetine Co-Administered with the TAAR1 Receptor Agonist SEP-363856 in Mice. Molecules. 2022;27(9):2755. Published 2022 Apr 25. doi:10.3390/molecules27092755
46. Isaacson SH, Goldstein M, Pahwa R, et al. Ulotaront, a Trace Amine-Associated Receptor 1/Serotonin 5-HT1A Agonist, in Patients With Parkinson Disease Psychosis: A Pilot Study. Neurol Clin Pract. 2023;13(4):e200175. doi:10.1212/CPJ.0000000000200175

DIAGNOSTYKA I PREWENCJA ALKOHOLIZMU – NOWOCZESNE PODEJŚCIE W WALCE Z AUD

Natalia Kryus, Magdalena Kowal, Aleksandra Kryczka

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

Abstrakt: Alkoholizm (ang. *alcohol use disorder* - AUD) jest globalnie najpowszechniej występującym uzależnieniem. Najbardziej narażoną grupą są osoby w wieku 20-39 lat. Problem ten dotyczy ok. 3,7% populacji ogólnej, z czego prawie $\frac{2}{3}$ stanowią mężczyźni. Konsekwencjami AUD są zarówno problemy w relacjach międzyludzkich, jak i zdrowotne: alkoholowe uszkodzenie wątroby, rak wątrobowokomórkowy, ostre zapalenie trzustki, urazy, nadciśnienie wrotne oraz tętnicze czy polineuropatie, z czym wiąże się przedwczesne zgony. Należy również pamiętać o częstszej zapadalności na depresję, a w przypadku występowania obu jednostek chorobowych jednocześnie, istnieje znacznie wyższe ryzyko popełnienia przez pacjenta samobójstwa. Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organisation, WHO) proponuje stosowanie testów przesiewowych AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) m.in. w gabinetach podstawowej opieki zdrowotnej oraz przygotowanej ich skróconej wersji (AUDIT-C) w celu usprawnienia procedury. Dodatkowo mamy szereg badań laboratoryjnych, których wyniki mogą świadczyć o nadmiernym spożywaniu alkoholu, jak również zmiany wywołane nadużywaniem tej substancji w mózgu widoczne są w encefalografii. Z powodu faktu, iż znaczną grupą mającą problem z alkoholem są młodzi ludzie, przeprowadza się coraz więcej działań mających na celu walkę z nadużywaniem alkoholu. Programy edukacyjne obejmują przede wszystkim informacje o skutkach spożywania etanolu i skupiają się głównie na interwencji przed pierwszorazowym sięgnięciem po alkohol, ale również pokazują, do kogo warto się zgłosić, gdy problem już istnieje.

Słowa kluczowe: alkoholizm, AUDIT, diagnostyka, testy przesiewowe

Abstract: Alcoholism (ang. *alcohol use disorder*, AUD) is the most common addiction worldwide. The most vulnerable group consists of individuals aged 20-39 years. This issue affects approximately 3.7% of the general population, with nearly two-thirds being men. The consequences of AUD include both interpersonal and health-related problems, such as alcohol-induced liver damage, hepatocellular carcinoma, acute pancreatitis, injuries, portal and arterial hypertension, as well as polyneuropathies, all of which are associated with premature mortality. Additionally, there is an increased incidence of depression, and when both disorders coexist, the risk of suicide is

significantly higher. The World Health Organization (WHO) recommends using AUD screening tests, such as the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), particularly in primary healthcare settings, and a shortened version (AUDIT-C) to streamline the procedure. Furthermore, there are a number of laboratory tests whose results can indicate excessive alcohol consumption, and changes in the brain caused by substance abuse can be observed in electroencephalography. Due to the fact that a significant group affected by alcohol problems consists of young people, more and more initiatives are being carried out to combat alcohol abuse. Educational programs primarily provide information about the effects of ethanol consumption, focusing mainly on early intervention before the first use of alcohol, but also offering guidance on where to turn when the problem already exists.

Keywords: alcoholism, AUDIT diagnostics, screening tests

WSTĘP

Alkohol etylowy jako jeden z najczęściej nadużywanych i najstarszych środków uzależniających, będąc substancją legalną oraz akceptowaną przez znaczną większość społeczeństwa, wiąże się z szeregiem problemów. Alkoholizm stanowi przyczynę wielu jednostek chorobowych, wpływa negatywnie na relacje międzyludzkie zarówno w rodzinie, jak i miejscu pracy, z czym wiąże się również zmniejszenie wydajności wykonywanych czynności, a obecność w pracy pod wpływem alkoholu od wielu lat jest częstą podstawą zwolnień dyscyplinarnych. Warto również spojrzeć na AUD jako problem całej rodziny i najbliższego grona osoby chorej, a nie zaburzenie, które dotyczy jedynie samego pacjenta [1]. W 2019 roku średnio co 21. zgon na świecie wynikał z nadmiernego spożycia etanolu, a według badań w Polsce zaledwie 7% młodzieży nie przyjmowało go przed ukończeniem pełnoletności. Poszukiwane są coraz skuteczniejsze i bardziej funkcjonalne metody testów przesiewowych i badań diagnostycznych, mających na celu identyfikację problemu alkoholowego odpowiednio wcześniej, jeszcze na etapie ryzykownego spożywania alkoholu, zanim rozwinie się szkodliwe i uzależnione picie [2,3,4]. Diagnostyka tego zaburzenia obejmuje badania biochemiczne, jednak nie ogranicza się do nich, dostępna jest również encefalografia, analizująca wzorce mózgowo, które w przypadku alkoholizmu wykazują pewne zmiany [5]. Ważnym aspektem jest także prowadzenie odpowiednich działań prewencyjnych. W Polsce różne rodzaje formy walki z AUD są finansowane m.in. ze środków uzyskanych z opłat za pozwolenie na handel alkoholem [6,7].

ALKOHOLIZM – DEFINICJA

Alkoholizm jest przewlekłą chorobą, podczas której osoba spożywa czysty alkohol (dokładniej określany jako alkohol etylowy lub etanol) oraz napoje, które go zawierają, w sposób niekontrolowany. U chorego występuje kompulsywna potrzeba spożywania alkoholu, a w miarę progresji uzależnienia w wyniku wytworzenia tolerancji organizmu przyjmuje coraz większe dawki, aby uzyskać ten sam efekt upojenia. Po zaprzestaniu spożywania pojawiają się objawy odstawienia, takie jak przyspieszone bicie serca, podwyższone ciśnienie tętnicze, drgawki, bóle brzucha i głowy, zaburzenia koncentracji, nadpobudliwość oraz zachowania agresywne. Choroba wpływa na zdrowie fizyczne i psychiczne, badania naukowe potwierdzają, że alkoholizm sprzyja rozwojowi wielu przewlekłych chorób dotyczących różnych układów i narządów człowieka, które mogą prowadzić do znacznego pogorszenia stanu zdrowia, a nawet zgonu pacjenta, a także może generować problemy w relacjach międzyludzkich [8-11].

EPIDEMIOLOGIA ALKOHOLIZMU

Według statystyk sporządzonych przez WHO nadmierne spożycie alkoholu jest przyczyną śmierci blisko 3,3 miliona osób rocznie, co stanowi około 5,9% wszystkich zgonów na świecie. Dane epidemiologiczne wskazują, że większą ilość alkoholu rocznie spożywają mężczyźni, w 2019 roku liczba zgonów wśród nich wyniosła 2 miliony, kiedy u kobiet odnotowano 600 tysięcy przypadków. Najbardziej narażone na śmiertelność są osoby w wieku od 20 do 39 lat. Regiony geograficzne, w których występuje największa śmiertelność z powodu przedawkowania, obejmują tereny środkowej Europy (głównie Czechy i Litwa) oraz Afryki [2, 12].

Szacunkowo około 7% populacji powyżej 15 roku życia zmagają się z problemami ze spożywaniem alkoholu, z tego aż 3,7% popada w alkoholizm. W 2019 roku 9,2 miliona mężczyzn oraz 5,3 miliona kobiet zmagало się z AUD [13].

Statystycznie osoby, które zaczęły spożywać alkohol przedwcześnie, mają większą szansę na uzależnienie. Dane podają, że blisko 1 na 100 nastolatków w wieku 12 lat deklaruje, że spożywał już alkohol, w tym ostatni raz w przeciągu miesiąca od dnia badania. Chłopcy częściej zaczynają spożywać alkohol przed 14. rokiem życia, odsetek wśród nich wynosi około 19%, ale to dziewczęta szybciej spożywają ilości doprowadzające do stanu upojenia alkoholowego (13%) [14].

Dane z 2018 roku podają, że blisko 5% nastolatków w wieku od 12 do 17 roku życia pije do utraty świadomości (osiągnięcie stężenia alkoholu we krwi minimum 0.08%) przynajmniej 1 raz w przeciągu miesiąca [15].

Z roku na rok natomiast statystyki maleją i liczba osób nadużywających alkoholu, przypadków alkoholizmu oraz spowodowanych nim zgonów spada. Obecnie największym problemem jest coraz niższy wiek osób spożywających alkohol, do czego przyczyniła się jego powszechna dostępność i stosunkowo niska cena [16, 17].

WŁAŚCIWOŚCI ETANOLU I JEGO OGÓLNY WPŁYW NA ORGANIZM

Alkohol etylowy (znany też jako etanol) jest obecnie najpopularniejszym środkiem uzależniającym na świecie. Jest to spowodowane jego dużą, a wręcz niekontrolowaną produkcją we wszystkich krajach, łatwą dostępnością i stosunkowo niską ceną (w porównaniu do innych używek) [18, 19, 20].

Nadużywanie spożycia etanolu skutkuje coraz większą liczbą problemów zdrowotnych przez jego toksyczny wpływ na funkcjonowanie tkanek i narządów organizmu. Przemawiają za tym jego cechy fizyczne: niska masa cząsteczkowa, wysoka zdolność dystrybucji oraz wysoka reaktywność tkankowa [21].

Alkohol etylowy oraz jego metabolity, m.in. aldehyd octowy, silnie wpływają na układ sercowo-naczyniowy, powodują uszkodzenia serca na skutek zahamowania syntezy białek strukturalnych i obniżenie kurczliwości mięśnia sercowego zakłócając synchroniczne pobudzanie komórek do skurczów. Dawka śmiertelna dla dorosłego człowieka wynosi około 5-8 g/kg masy ciała [22, 23].

Wpływ na układ nerwowy objawia się obniżeniem stężenia czynników wzrostu komórek nerwowych niezbędnych do utrzymania homeostazy. Upośledzona jest regeneracja neuronów i mieliny. Dochodzi do kumulacji nieprawidłowych białek, destrukcji lizosomów i uszkodzenia DNA, co skutkuje neurodegeneracją w obrębie mózgu i rdzenia kręgowego. Etanol sprzyja również rozwijaniu się infekcji, uszkodzeniom naczyń i zaburzeniom równowagi neuroprzekazników w układzie nerwowym [24, 25].

Przewód pokarmowy jest pierwszym miejscem, w którym zachodzą negatywne zmiany spowodowane spożyciem dużej ilości etanolu. Na całej jego długości alkohol upośledza transport nabłonkowy, zaburza połączenia międzykomórkowe i powoduje szerokie uszkodzenia bariery śluzówkowej. Zmienia morfologiczną budowę nabłonków wyściełających jamę ustną, przełyk, żołądek

i jelita, co skutkuje pojawieniem się licznych stanów zapalnych i zaburza trawienie pokarmów [26].

Etanol oraz aldehyd octowy zaburzają wydzielanie hormonów w organizmie. Jednym z kluczowych aspektów jest wpływ alkoholu na hormony odpowiedzialne za dojrzewanie komórek płciowych. Badania potwierdziły, że alkoholizm obniża jakość plemników i komórek jajowych, co może objawiać się problemami z płodnością. Dodatkowo istnieje ryzyko mikrouszkodzeń DNA komórek rozrodczych, co podnosi ryzyko wad genetycznych u płodu i nieprawidłowy rozwój dziecka [27, 28].

Dodatkowo etanol wchodzi w interakcje z wieloma lekami, często zmieniając ich efekt terapeutyczny. Niektóre grupy leków stosowane razem z alkoholem są wchłaniane do krwi o wiele szybciej, przez co ich stężenie we krwi jest wyższe i mogą powodować więcej poważnych działań niepożądanych, dzieje się tak m.in. w przypadku leków uspokajających, których połączenie z etanolem skutkuje silną depresją ośrodkowego układu nerwowego. Innym działaniem jest zmniejszenie lub zniesienie efektu terapeutycznego stosowanych substancji, co powoduje opóźnienie leczenia i zwiększa ryzyko pogorszenia się stanu zdrowia pacjenta [29, 30].

CZYNNIKI RYZYKA

Na nadmierne spożywanie alkoholu przez społeczeństwo mają wpływ różne czynniki. Uzależnienie może się rozwinąć nie tylko w wyniku spożywania napojów wysokoprocentowych, ale i przy nadużywaniu tych niskoprocentowych, z których szkodliwości społeczeństwo często nie zdaje sobie sprawy. Obecnie najpopularniejszym napojem zawierającym etanol jest piwo, produkowane w ilości prawie 2. miliardów hektolitrow rocznie [31, 32].

Czynniki determinujące nadmierne spożywanie alkoholu możemy podzielić na kilka grup. Pierwszą z nich są czynniki społeczno-kulturowe i rodzinne wzorce, postawy społeczeństwa wobec picia oraz łatwa dostępność substancji. W Polsce bardzo popularne jest spożywanie alkoholu przy okazji imprez okolicznościowych. Stało się to swojego rodzaju zwyczajem, który często jest powielany w następnych pokoleniach. Dodatkowo picie jest motywowane chęcią przypodobania się społeczeństwu (głównie wśród uczniów czy studentów) i dopasowania się do grupy, w której niepicie jest uznawane za zachowanie negatywne [33, 34, 35].

Drugą bardzo istotną grupą czynników ryzyka alkoholizmu są czynniki psychologiczne. Długotrwałe złe samopoczucie, problemy rodzinne i zawodowe oraz liczne niepowodzenia w życiu mogą prowadzić do poszukiwania szybkiego

sposobu na poprawę stanu psychicznego. W świadomości społecznej alkohol bywa postrzegany jako środek redukujący napięcie i stres, takie spożywanie etanolu bardzo szybko może przekształcić się w uzależnienie, a także spowodować problemy psychiczne. AUD stwierdza się zarówno u osób bezrobotnych, jak i na kierowniczych stanowiskach, narażonych na przewlekły stres i konflikty ze współpracownikami. Zaburzenia możemy zaobserwować również u ludzi, którzy zaczęli pić w wyniku traumatycznych doświadczeń, często jeszcze w okresie swojego dzieciństwa [36, 37, 38].

Czynnikiem wartym podkreślenia jest powiązanie alkoholu z chorobami o podłożu psychogennym. Przeprowadzone badania pokazują, że zdiagnozowane AUD wiąże się z 2,4 razy większym ryzykiem wystąpienia depresji czy zaburzeń lękowych. Działa to również w drugą stronę, pacjenci zmagający się z chorobami psychicznymi o wiele częściej uzależniają się od alkoholu niż osoby zdrowe. Współistnienie tych schorzeń wiąże się z większą liczbą prób samobójczych, rozwinięciem się dodatkowych chorób przewlekłych i pogorszeniem stanu zdrowia pacjenta. Co więcej, u osób zaczynających nadużywanie alkoholu po zakończonej terapii lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpsychotycznymi, przeciwlękowymi oraz uspokajającymi, odnotowuje się o wiele większe ryzyko nawrotu choroby [39-42].

NAJCZĘSTSZE POWIKŁANIA ALKOHOLIZMU

Alkohol i jego niekontrolowane spożycie są najczęstszymi przyczynami rozwinięcia się ciężkich chorób przewlekłych na świecie. Są przyczyną wyniszczenia wielu organów i tkanek w naszym organizmie, co prowadzi często do zgonu pacjenta [43].

Najczęstsze powikłania towarzyszące alkoholizmowi dotyczą wątroby. Jest to organ odpowiedzialny za metabolizm etanolu, gdzie przy pomocy dehydrogenazy alkoholowej (ang. *alcohol dehydrogenase* - ADH) przekształcany jest do aldehydu octowego, który następnie poddany działaniu dehydrogenazy aldehydowej (ang. *aldehyde dehydrogenase* - ALDH) daje nieszkodliwy dwutlenek węgla i wodę. Przy spożywaniu dużych dawek alkoholu hepatocyty bardzo szybko ulegają uszkodzeniu, co może prowadzić do rozwinięcia licznych chorób. U bardzo dużej ilości osób rozwija się alkoholowa choroba wątroby (ang. *alcoholic liver disease* - ALD). Obejmuje ona szereg zaburzeń tego organu, takich jak: stłuszczenie, marskość czy nawet rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular*

carcinoma - HCC). Często towarzyszy jej ostre zapalenie wątroby z cholestazą, dające zespół kliniczny żółtaczki wątrobowej [43, 44, 45].

Marskość wątroby rozwija się u około 30% alkoholików. Jest procesem nieodwracalnym, charakteryzującym się włóknieniem hepatocytów i stopniowym przekształcaniem prawidłowej tkanki przez regeneracyjne guzki. Początkowo choroba przebiega bezobjawowo, a w miarę progresji powoduje nadciśnienie wrotne i wytworzenie krążenia obocznego wrotno-układowego, w wyniku którego wytworzone zostają żyłaki przełyku, trzonu i dna żołądka, „głowa Meduzy” oraz liczne obrzęki. Choroba charakteryzuje się brakiem skutecznego leczenia i dużym współczynnikiem śmiertelności na całym świecie (w 2019 wyniósł on 8,1% wszystkich zgonów na świecie) [46-50].

HCC jest najcięższym powikłaniem spożywania nadmiernej ilości alkoholu. Jest najczęstszym pierwotnym nowotworem wątroby i trzecią w kolejności przyczyną zgonów na świecie. W przypadku wczesnego wykrycia choroby mamy kilka możliwości leczenia, w tym chirurgiczną resekcję guza, radiacyjną ablację zmiany nowotworowej czy przeszczep wątroby. Zazwyczaj jednak HCC jest diagnozowany w stadium zaawansowanym, gdzie leczenie chirurgiczne jest nieskuteczne, a możliwa długość życia pacjenta jest znacznie skrócona [51, 52].

Alkoholizm praktycznie zawsze wiąże się z rozwinieniem nadciśnienia tętniczego, ponieważ nadmierne spożycie alkoholu bardzo silnie działa na układ naczyniowy. Jedną z zachodzących zmian jest dysfunkcja komórek śródbłonna, spowodowana zwiększonym stresem oksydacyjnym i akumulacją wapnia komórkowego. Dochodzi do wzrostu stężenia cholesterolu we krwi, co skutkuje rozwojem miażdżycy, a w efekcie zwiększeniem ciśnienia. Dodatkowo może dochodzić do upośledzenia rozszerzania naczyń za pośrednictwem zmniejszonej produkcji tlenu azotu. Rozwój choroby może skutkować wzrostem ryzyka rozwoju zaawansowanych chorób sercowo-naczyniowych, mózgowych i zaburzeniem pracy nerek [53, 54, 55].

Etanol posiada również istotne działanie neurotoksyczne. Jednym z głównych schorzeń wywoływanych jego nadużyciem jest polineuropatia, choroba spowodowana dysfunkcją wielu nerwów obwodowych i prowadząca do osłabienia siły mięśniowej, drętwienia kończyn, bólu mięśni, a nawet zaburzeń czucia. Wywołana jest uszkodzeniem nerwów i ich demielinizacją spowodowaną etanolem i jego metabolitem, aldehydem octowym. Ma ona charakter nieodwracalny, leczenie farmakologiczne umożliwia jedynie spowolnienie progresji i łagodzenie objawów [56, 57, 58].

DIAGNOSTYKA

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-11) alkoholizm należy do zaburzeń wynikających z nadużywania substancji. Postawienie diagnozy wymaga obecności minimum 2. głównych cech uzależnienia występujących jednocześnie i powtarzających się wielokrotnie w ostatnich 12 miesiącach. Alkoholizm można również rozpoznać wtedy, gdy używanie substancji ma charakter ciągły (codzienny lub prawie codzienny) przez co najmniej 3 miesiące. Cechą alkoholizmu, jak i innych uzależnień, jest silne wewnętrzne dążenie do uzyskania danej substancji, w tym przypadku alkoholu. Występuje upośledzona zdolność do kontrolowania używania alkoholu, pierwszeństwo nadawane używaniu tej substancji w stosunku do innych aspektów życia oraz uporczywe używanie pomimo szkód i negatywnych konsekwencji. Mogą występować fizjologiczne cechy uzależnienia, takie jak tolerancja na działanie alkoholu czy objawy odstawienne, choć nie są one obowiązkowym warunkiem do postawienia diagnozy [59-60].

Wywiad medyczny

Podstawowa opieka zdrowotna (POZ) stanowi kluczową rolę we wczesnym wykrywaniu nadużywania alkoholu oraz w potencjalnym wdrażaniu wtórnej profilaktyki u takich pacjentów [61]. Odpowiedni wywiad medyczny w kierunku używania alkoholu ma na celu zmniejszenie spożycia alkoholu i związanych z tym szkód u osób pijących niebezpiecznie i szkodliwie, które nie szukają aktywnie pomocy w związku z problemami alkoholowymi. Interwencje zazwyczaj przyjmują formę rozmowy z lekarzem POZ i mogą obejmować informacje zwrotne na temat spożycia alkoholu przez daną osobę, informacje o potencjalnych szkodach wywołanych spożywaniem alkoholu oraz korzyściach wynikających ze zmniejszenia spożycia i porady, jak tego dokonać [62].

Metaanaliza z 2012 roku wskazuje natomiast, że lekarze często nie przeprowadzają badań przesiewowych w kierunku zaburzeń związanych z nadużywaniem alkoholu i nie podejmują działań w celu pomocy takim pacjentom w co najmniej 1/3 przypadków, nawet gdy diagnoza jest znana. Ankiety wśród pacjentów sugerują, że 30-40% z nich jest pytanych o swoje nawyki związane z alkoholem, a jedynie niewielki odsetek osób z problemami używania alkoholu zgłasza otrzymywanie porad dotyczących ograniczenia spożycia alkoholu. W badaniach

lekarze POZ stosując osąd kliniczny, zidentyfikowali około 4 na 10 pacjentów z zaburzeniami nadużywania alkoholu [63].

Tak niski odsetek pacjentów, którzy są w stanie otrzymać pomoc, może wynikać z wielu przyczyn, m.in. z braku odpowiedniej edukacji oraz strachem przed utratą pacjentów. Dodatkowo wysokie obciążenie pracą lekarzy często nie pozwala na przeprowadzenie odpowiedniego wywiadu medycznego w kierunku identyfikacji nadużywania alkoholu. Przy średnim czasie 10 minut na pacjenta w POZ, może nie być warunków na przeprowadzenie testów przesiewowych [64].

Testy przesiewowe

Jednym ze stosowanych testów przesiewowych w kierunku alkoholizmu jest AUDIT, według WHO stosowanym od 1989 roku. Test ten obejmuje 10 pytań dotyczących używania alkoholu przez pacjenta, które zostały przedstawione w tabeli 1. Służy do wykrywania zarówno szkodliwego i uzależnionego picia, jak i ryzykownego spożycia alkoholu (niebezpiecznego picia). Ta możliwość jest jedną z jego głównych zalet w porównaniu z innymi instrumentami przesiewowymi, które zazwyczaj koncentrują się tylko na szkodliwym i uzależnionym picu [4]. AUDIT ma pomóc we wczesnej identyfikacji pacjentów, którzy piją w sposób potencjalnie lub obecnie szkodliwy dla zdrowia. Jak wyjaśniono w oryginalnym dokumencie dotyczącym rozwoju tego narzędzia, jego celem nie było wyraźne zidentyfikowanie „alkoholizmu” lub uzależnienia od alkoholu, ale raczej zidentyfikowanie pacjentów, zanim rozwinie się u nich uzależnienie od alkoholu, poprzez skupienie się na ryzykownym spożyciu tej substancji [65].

Tabela 1. Kwestionariusz AUDIT [65]

Jak często Pan/Pani pije napoje zawierające alkohol?				
(0) Nigdy	(1) 1 raz w miesiącu lub mniej	(2) 2-4 razy w miesiącu	(3) 2-3 razy w tygodniu	(4) 4 razy na tydzień lub więcej
Ile standardowych porcji alkoholu wypija Pan/Pani podczas typowego dnia, w którym spożywa Pan/Pani alkohol?				
(0) 1-2 porcje	(1) 3-4 porcje	(2) 5-6 porcji	(3) 7-0 porcji	(4) 10 lub więcej porcji
Jak często wypija Pan/Pani sześć lub więcej porcji alkoholu przy jednej okazji?				
(0) Nigdy	(1) Rzadziej niż 1 raz w miesiącu	(2) Około raz w miesiącu	(3) Około raz tygodniu	(4) Codziennie lub prawie codziennie

Jak często w ostatnim roku nie mógł Pan/nie mogła Pani zaprzestać picia po jego rozpoczęciu?				
(0) Nigdy	(1) Rzadziej niż 1 raz w miesiącu	(2) Około raz w miesiącu	(3) Około raz tygodniu	(4) Codziennie lub prawie codziennie
Jak często w ostatnim roku z powodu picia alkoholu nie zrobiła Pan/Pani tego, czego zazwyczaj od Pana/Pani oczekiwano?				
(0) Nigdy	(1) Rzadziej niż 1 raz w miesiącu	(2) Około raz w miesiącu	(3) Około raz tygodniu	(4) Codziennie lub prawie codziennie
Jak często w ostatnim roku potrzebował(a) Pan/Pani napić się alkoholu następnego dnia po intensywnym piciu ?				
(0) Nigdy	(1) Rzadziej niż 1 raz w miesiącu	(2) Około raz w miesiącu	(3) Około raz tygodniu	(4) Codziennie lub prawie codziennie
Jak często w ostatnim roku czuł(a) się Pan/Pani winny(a) albo miał(a) wyrzuty sumienia po piciu alkoholu?				
(0) Nigdy	(1) Rzadziej niż 1 raz w miesiącu	(2) Około raz w miesiącu	(3) Około raz tygodniu	(4) Codziennie lub prawie codziennie
Jak często w ostatnim roku z powodu picia nie pamiętał(a) Pan/Pani tego, co zdarzyło się poprzedniego wieczoru?				
(0) Nigdy	(1) Rzadziej niż 1 raz w miesiącu	(2) Około raz w miesiącu	(3) Około raz tygodniu	(4) Codziennie lub prawie codziennie
Czy kiedyś Pan/Pani albo ktoś inny doznał urazu fizycznego w wyniku Pana/Pani picia?				
(0) Nie		(2) Tak, ale nie w ostatnim roku		(4) Tak, w ostatnim roku
Czy ktoś z rodziny, przyjaciół, lekarzy lub innych pracowników służby zdrowia interesował się Pana/Pani piciem, lub sugerował jego przerwanie?				
(0) Nie		(2) Tak, ale nie w ostatnim roku		(4) Tak, w ostatnim roku

W nawiasach podana jest punktacja za daną odpowiedź. Zakres możliwych wyników wynosi od 0 do 40, gdzie 0 oznacza abstynenta, który nigdy nie miał problemów z alkoholem. Wynik od 1 do 7 sugeruje spożycie o niskim ryzyku zgodnie z wytycznymi WHO. Wyniki od 8 do 14 sugerują niebezpieczne lub szkodliwe spożycie alkoholu, a wynik 15 lub więcej wskazuje na prawdopodobieństwo uzależnienia od alkoholu (od umiarkowanego do ciężkiego zaburzenia związanego z używaniem alkoholu). Jednakże niższe współczynniki odcięcia są sugerowane dla kobiet niż mężczyzn, w tym szczególnie dla kobiet w ciąży,

u których liczba punktów >0 wskazuje na wynik pozytywny w kierunku zaburzeń spożycia alkoholu [66].

Wyższe wyniki testu AUDIT są powiązane z wyższą śmiertelnością. Podczas badania na łącznie 309 991 uczestnikach, wśród których 18 920 zmarło, postawiono następujące wnioski: picie niebezpieczne i szkodliwe (≥ 8 punktów) wiązało się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności po 2-10 latach obserwacji w porównaniu do populacji spożywającej alkohol o niskim ryzyku (1-7 punktów) [67].

Skróconą wersją testu AUDIT jest AUDIT-C (AUDIT-consumption), która powstała w celu skrócenia czasu trwania testu przesiewowego dla zapracowanych środowisk klinicznych, gdzie czas na jednego pacjenta jest krótki. AUDIT-C zawiera pierwsze trzy pytania z oryginalnego AUDIT, które szacują współczynnik niebezpiecznego spożycia alkoholu. Wydajność AUDIT-C jest w przybliżeniu taka sama jak wersja 10-elementowa wśród dorosłych. Różne wyniki odcięcia AUDIT i AUDIT-C zostały zaproponowane dla niebezpiecznego lub ryzykownego użycia i AUD oraz dla określonych populacji [68]. W przypadku AUDIT-C maksymalna liczba punktów wynosi 12, a za pozytywny wynik testu uznaje się liczbę ≥ 5 punktów [69].

Istnieje szereg kwestii dotyczących stosowania AUDIT, które wymagają dalszego zbadania. Poglądy kulturowe na AUD są uwarunkowane normami panującymi w społeczeństwie, stąd może istnieć międzykulturowa różnica w progu identyfikacji zaburzeń związanych z używaniem alkoholu. Szereg podstawowych pojęć stanowiących podstawę diagnozy AUD nie ma odpowiedników w językach lokalnych, podczas gdy inne aspekty nie mają zastosowania kulturowego, ponieważ nie odzwierciedlają norm kulturowych i etnicznych dotyczących picia. Przykładem tego ostatniego jest pozycja 10. kwestionariusza AUDIT, która pyta o to, czy inne osoby wyrażają obawy dotyczące czyjegoś picia. W niektórych kulturach komentarze na temat zachowań innych osób związanych z piciem są bardzo powszechne i nie są uważane za odpowiedni wskaźnik patologicznego zachowania związanego z piciem. Ponadto populacje mogą również różnić się genetycznie, co skutkuje różną tolerancją na alkohol, a zatem różnymi ścieżkami rozwoju AUD [4].

Jak zostało to wcześniej wspomniane, innym problemem dotyczącej tych skal i nie tylko, jest próg odcięcia wyników pozytywnych i negatywnych. Jednym z przykładów jest zastosowanie tej skali wśród młodych osób w porównaniu do starszych (≥ 65 rok życia). Istnieje kilka charakterystycznych zagrożeń związanych z ryzykownym spożyciem alkoholu przez osoby starsze. Występuje związek między spożyciem alkoholu a urazami u osób starszych, które regularnie piły

alkohol, były one bowiem w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia nawracających upadków [70]. Kolejne ryzyko wiąże się z jednoczesnym przyjmowaniem leków i alkoholu. Osoby starsze są grupą osób stosujących najwięcej leków na receptę na osobę [71], w dodatku 77% osób starszych przyjmujących leki zgłosiło przyjmowanie co najmniej jednego leku wchodzącego w interakcję z alkoholem [72]. Z tego względu punkt odcięcia dla osób starszych powinien być niższy [73].

W ostatnim czasie proponuje się dwustopniową ocenę za pomocą AUDIT-C i AUDIT. W takim schemacie wszyscy pacjenci wypełniają AUDIT-C w celu wykrycia osób z grupy ryzyka o niebezpiecznym i szkodliwym spożyciu alkoholu. Następnie te osoby wypełniają kolejne pytania z AUDIT do pytania 8. W badaniu proponującym takie zastosowanie omija się pytanie 9. i 10., ze względu na ich niewielką pomoc diagnostyczną według autorów badania i z tego względu zostało nazwane AUDIT-8. Takie zastosowanie powinno zminimalizować obciążenie pacjentów, jak i personelu i zwiększyć efektywność przesiewu. AUDIT-8 może być lepszym, krótszym i bardziej efektywnym narzędziem przesiewowym. Wymaga jednak dalszej walidacji w innych populacjach, np. klinicznych lub u starszych dorosłych [74].

Badania laboratoryjne i biomarkery

Bezpośrednia ocena etanolu w tkankach i płynach ustrojowych ma ograniczone zastosowanie ze względu na farmakokinetykę tego związku. Dlatego ocena stosowania etanolu powinna opierać się na jego metabolitach oraz pomiarze odpowiadzi fizjologicznej na ekspozycję na etanol i metabolity. Takie biomarkery etanolu są użyteczne w monitorowaniu przewlekłego jak i ostrego stosowania [75]. Jednakże zakłada się, że rutynowe stężenie alkoholu we krwi $\geq 1\text{‰}$, $>1,5\text{‰}$ bez objawów zatrucia i $>3\text{‰}$ we wszystkich okolicznościach sugeruje wzrost tolerancji, a tym samym możliwość uzależnienia od alkoholu [76].

Bezpośrednimi markerami etanolu są etyloglukuronid (EtG), siarczan etylenu (EtS), estry etylowe kwasów tłuszczowych (FAEE) oraz fosfatydyloetanol (PEth). Powstają one z wyniku nieoksydacyjnego metabolizmu etanolu, ze względu na wolniejszą eliminację z organizmu zostają znacznie dłużej niż sam etanol w tkankach i płynach ustrojowych, wydłużając okres detekcji spożycia etanolu o dni, a nawet tygodnie lub miesiące. Są one również bardziej specyficzne od pośrednich markerów etanolu. Zastosowanie w praktyce różni się między nimi, przykładowo EtG oraz EtS wykrywają spożycie w ostatnich dniach, a PEth ocenia długoterminowe, nałogowe spożywanie alkoholu, chociaż powstają nowe,

bardzo czułe metody, które mogą wykryć wzrost stężenia PEth nawet po jednej porcji alkoholu, a we krwi może być obecny do 14 dni po jego wypiciu [77, 78].

U niektórych osób, pomimo spożycia alkoholu, obserwuje się bardzo niską produkcję EtG oraz EtS lub jej brak, co ogranicza wrażliwość przy niskich poziomach spożycia [78].

Markery te umożliwiają monitorowanie nawrotów alkoholizmu, są wykorzystywane również w badaniach przesiewowych noworodków w celu wykrycia narażenia na alkohol u płodu, w testach w miejscach pracy, u ofiar napaści na tle seksualnym czy podczas sekcji zwłok [79].

Do pośrednich markerów etanolu możemy wymienić CDT (ang. *carbohydrate-deficient transferrin*), gamma-glutamylotranspeptydazę (GGTP), aminotransferazę alaninową (ALT) oraz aminotransferazę asparaginianową (AST). Bada się również średnią objętość erytrocytu (MCV).

CDT jest izoformą transferyny pozbawionej jednej lub więcej reszt cukrowych, której poziom we krwi wzrasta w wyniku przewlekłego, nadmiernego spożycia alkoholu, co czyni ją swoistym markerem biochemicznym używanym w diagnostyce i monitorowaniu alkoholizmu. Wyniki wielu badań potwierdziły wysoką swoistość CDT jako biomarkera etanolu, a zestawy ELISA zostały ostatecznie opracowane do szybkiej analizy przesiewowej [80].

CDT jest wiarygodnym wskaźnikiem biochemicznym przewlekłego nadużywania alkoholu, a badania potwierdzają związek między podwyższoną aktywnością CDT a występowaniem wypadków drogowych. Z tego względu marker jest stosowany w niektórych państwach w celu oceny zdolności do prowadzenia pojazdów u osób, które utraciły prawo do jazdy przez prowadzenie pod wpływem alkoholu [81].

CDT wzrasta przy spożywaniu ponad 40 g etanolu dziennie przez co najmniej 3 tygodnie. Okazjonalne spożywanie dużych dawek alkoholu nie prowadzi do podwyższonego CDT. Wzrost aktywności CDT na pozycie alkoholu wydaje się być zależne od płci, jednak ten efekt nie ma znaczącej różnicy przy ustalaniu górnej granicy normy między płciami. Zmienność odpowiedzi CDT na alkohol zależy oprócz płci, również m.in. od masy ciała oraz czasu spożycia i abstynencji po intensywnym używaniu alkoholu. Prawdopodobnie możliwe jest jedynie przybliżone określenie poziomu spożycia alkoholu, ale nie jednoznaczne stwierdzenie ilości porcji alkoholu spożytych np. tygodniowo [77].

Badania populacyjne wykazały podwyższony poziom MCV u 4% dorosłych, przy czym 65% przypadków jest prawdopodobnie związane z alkoholem. MCV jest bardziej czułym wskaźnikiem w przypadku kobiet niż mężczyzn, ale u obu

płci rośnie proporcjonalnie do spożycia alkoholu, nawet u osób pijących umiarkowanie [82].

Anemia (Hb poniżej 10 g/dl) występuje u 76% alkoholików oraz 72% osób pijących umiarkowane ilości (mężczyźni pijący ≤ 2 porcje alkoholu dziennie, kobiety ≤ 1 porcja dziennie). MCV większe niż 99 fl występowała u 28% alkoholików. Alkoholicy mają również nieprawidłową morfologię erytrocytów, występowały u nich akanocyty, stomatocyty, eliptycyty oraz owalocyty [83].

GGTP jest związanym z błoną enzymem. Występuje w hepatocytach oraz komórkach nabłonkowych dróg żółciowych, bierze udział w produkcji żółci, a w przypadku uszkodzenia tych komórek jest uwalniana. Minimalne spożycie alkoholu wymagane do podwyższenia GGTP wynosi około 74 g/tydzień dla mężczyzn i 60 g/tydzień dla kobiet. Aktywność tego markera w surowicy wzrasta u 75% osób uzależnionych od alkoholu, u których dzienna dawka etanolu przekracza 40 g. U osób z alkoholową chorobą wątroby może wzrosnąć nawet dziesięciokrotnie powyżej normy. Okres półtrwania GGTP wynosi od 14 do 26 dni, powracając do normy po około 4–5 tygodniach. Stężenie tego enzymu może być podwyższone w wielu chorobach, m.in. chorobach dróg żółciowych, niealkoholowym stłuszczeniu wątroby, otyłości, cukrzycy, zapaleniu trzustki, hiperlipidemii, nadczyności tarczycy, polekowo oraz u osób palących papierosy. Z tego względu jego swoistość jest niska, ale mimo to jest najczęściej stosowanym markerem nadużywania alkoholu [76, 85].

Innymi enzymami są ALT oraz AST, które katalizują transfer grup aminowych z alaniny i asparagianinu do kwasu ketoglutowego w celu wytworzenia odpowiednio kwasu pirogronianowego i szczawiooctowego. Oba te enzymy występują w wielu tkankach, jednakże przede wszystkim w wątrobie. Ich wzrost aktywności w surowicy odzwierciedla uszkodzenie hepatocytów, jednakże podobnie jak w przypadku GGTP możliwe są różnorodne etiologie, w tym uszkodzenie przez alkohol [75]. Ich aktywność po intensywnym spożyciu alkoholu pozostaje podniesiona przez 2-3 tygodnie. Ważny jest współczynnik ALT/AST, może on dostarczyć dodatkowych informacji w celu odróżnienia etiologii uszkodzenia hepatocytów. W chorobie wątroby związanej z alkoholem AST jest zwykle wyższe niż ALT [86].

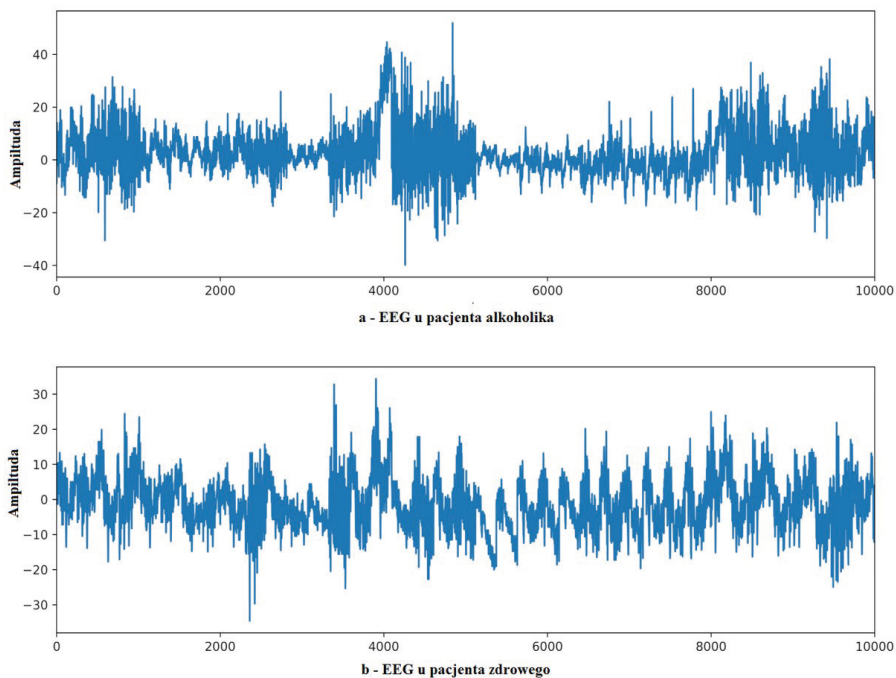
Alkoholowe sygnały w EEG

Encefalografia (ang. *encephalography* - EEG) jest używana w celu analizy wzorców mózgowych. Przedstawia elektryczny obraz pracy mózgu odzwierciedlający

fizjologiczne i patologiczne czynności, w tym również wpływ alkoholu na komórki nerwowe. Tradycyjna metoda badania EEG polega na analizie sygnału przez lekarzy, co jest długotrwałe, pracochłonne i niesie duże ryzyko rozbieżności wyników. Nowe metody mają na celu ujednolicić diagnostykę, zwiększyć jej szybkość i skuteczność diagnozy [87-89].

Sygnały wykrywane za pomocą EEG często zostają zanieczyszczone szumami (nieprawidłowymi zakłóceniami sygnału), które powstają przez błędy podczas badania, takie jak mruganie oczami czy ruszanie głową. Muszą one zostać oczyszczone w celu lepszej analizy. Stosuje się do tego metody analizy w czasie (zmiana sygnału podczas trwania badania), analizy częstotliwości (wychylenia w obrębie częstotliwości fal) oraz analizy obu składowych w tym samym czasie (dokładniejszy obraz w przypadku sygnału zmieniającego się podczas badania). Do metod łączonych stosowanych obecnie należą: empiryczna dekompozycja trybów (ang. *empirical mode decomposition* - EMD), analiza falkowa oraz krótkotrwała transformacja Fouriera (ang. *short time fourier transform* - STFT). Zebrane sygnały EEG są następnie analizowane metodą uczenia maszynowego (ang. *machine-learning* - ML), które jest zastosowaniem algorytmów i technik sztucznej inteligencji do analizy danych w celu wykrywania wzorców, rozpoznawania sygnałów, klasyfikowania stanów komórek mózgowych lub predykcji różnych zjawisk neurologicznych. Jednym z typów ML jest uczenie głębokie, to ono jest najczęściej wykorzystywane do analizy sygnałów u alkoholików [90-92].

Jedną z najnowszych metod wykorzystującą uczenie głębokie jest metoda DWT-CNN-Bi-LSTM, która opiera się na transformacji falkowej. Stosuje ona filtr nakładany na analizowany sygnał w celu rozdzielenia na komponenty niskiej i wysokiej częstotliwości, które następnie klasyfikuje się hierarchicznie i wykorzystuje w analizie. Metoda pozwala na wychwycenie informacji czasowych i przestrzennych sygnału. W badaniach porównuje się obraz EEG u pacjenta zdrowego (próba kontrolna) z obrazem pochodzącym od pacjenta chorego, czyli alkoholika. Jedną z największych zalet jest zdolność do zapamiętywania wyodrębnionych sygnałów i wykorzystania ich w analizie konkretnych zmian w mózgu wywołanych przez alkohol. Dzięki temu badany pacjent może być diagnozowany z większą precyzją i mniejszą liczbą błędów (dokładniejsze usunięcie szumów), co pozwala na wcześniejsze wprowadzenie konkretnego leczenia [93-96].



Rycina 1. Obrazy EEG u pacjentów a - alkoholika, b - zdrowego [96]

NOWE PROGRAMY PREWENCYJNE

Bardzo dużą grupą osób mającą problem z nadużywaniem alkoholu jest młodzież w wieku szkolnym. Instytucje na całym świecie starają się wprowadzać programy edukacyjne, które mają na celu przedstawić młodym ludziom skutki, jakie niesie ze sobą wczesne sięganie po alkohol i jego nadmierne spożycie. Najwięcej takich akcji społecznych możemy spotkać w placówkach oświaty, gdzie przeprowadzane są specjalne spotkania uczniów z ekspertami. Skupiają się one na interwencji przed etapem inicjacji, a dodatkowo informują, gdzie można się zgłosić, kiedy ktoś już zmaga się z tym problemem [97-99].

Jednym z najpopularniejszych programów prewencyjnych jest program Unplugged, oparty na strategii wszechstronnego wpływu społecznego. Jest on dedykowany dla uczniów w wieku 12-14 lat oraz ich rodziców. Jego główny cel to zmiana postawy i opinii wobec używania substancji psychoaktywnych. Ma wzmocnić asertywność młodych ludzi i pomóc zrozumieć, że picie nie jest sposobem na zapewnienie sobie przynależności do grupy. Wykształca poczucie osobistej kontroli nad zachowaniem człowieka, co ma pozwolić na uniknięcie rozwoju nałogu [100-102].

Wydaje się, że programy prewencyjne faktycznie przynoszą coraz większe korzyści. Pomimo rosnącej do tej pory liczby młodych osób spożywających alkohol, świadomość społeczeństwa o jego szkodliwości i negatywnym wpływie na organizm również wzrasta. Badania, takie jak Europejski Program Badań Ankietowych w Szkołach, potwierdzają ich skuteczność, a same dzieci są o wiele bardziej chronione przez rodziców przed przedwczesnym widokiem czy aktywnym spożywaniem alkoholu. Optymistycznie, obecne strategie działania będą skutkować znacznym spadkiem liczby osób uzależnionych od alkoholu w przyszłości [103-105].

PODSUMOWANIE

Alkohol etylowy, będący jedną z najstarszych i najczęściej nadużywanych substancji uzależniających, jest legalnym środkiem powszechnie akceptowanym przez społeczeństwo, mimo jego poważnych konsekwencji zdrowotnych i społecznych. AUD prowadzi do szeregu problemów zdrowotnych, a także wpływa negatywnie na relacje międzyludzkie, w tym rodzinne oraz zawodowe, prowadząc do spadku wydajności pracy. Alkoholizm jest również jednym z głównych powodów zgonów, odpowiadając za około 3,3 miliona śmierci rocznie na świecie, a najbardziej narażoną grupą wiekową są osoby w wieku od 20 do 39 lat.

Alkoholizm jest chorobą przewlekłą, w której osoba spożywa alkohol w sposób niekontrolowany, rozwijając tolerancję na substancję i doświadczając objawów odstawienia po zaprzestaniu picia. Uzależnienie to prowadzi do licznych chorób przewlekłych, w tym do problemów z układem sercowo-naczyniowym, nerwowym oraz pokarmowym, a także zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów, zwłaszcza wątroby. Nadużywanie alkoholu jest również związane z problemami psychicznymi, takimi jak depresja czy zaburzenia lękowe.

Epidemiologia wskazuje na duże różnice w spożyciu alkoholu między mężczyznami i kobietami, z dominacją mężczyzn wśród osób uzależnionych. Alkoholizm dotyczy 3,7% populacji ogólnej, a picie alkoholu w młodym wieku stanowi istotne ryzyko rozwoju uzależnienia, w Polsce jedynie ok. 7% ankietowanej młodzieży deklaruje, że nie spożywało go przed ukończeniem 18. roku życia. Warto jednak zauważyć, że odnotowuje się stopniowy spadek liczby osób uzależnionych w ostatnich latach, choć dostępność alkoholu, zwłaszcza wśród młodszych osób, nadal pozostaje problemem.

Alkohol etylowy jest toksyczną substancją, która wpływa negatywnie na wszystkie układy w organizmie. Uszkadza serce, układ nerwowy, wątrobę i układ

pokarmowy, a także może prowadzić do problemów hormonalnych i zaburzeń płodności. Jego nadużywanie jest także powiązane z licznymi interakcjami z lekami, co może prowadzić do silnych działań niepożądanych.

Czynniki ryzyka alkoholizmu są zróżnicowane i obejmują zarówno czynniki społeczne, takie jak łatwy dostęp do alkoholu i kulturowe wzorce picia, jak i czynniki psychiczne, w tym stres czy problemy emocjonalne. Osoby borykające się z trudnościami w życiu osobistym lub zawodowym są bardziej narażone na uzależnienie. Ponadto istnieje silny związek między alkoholizmem a chorobami psychicznymi, co prowadzi do poważnych konsekwencji zdrowotnych i zwiększa ryzyko samobójstw.

Do najczęstszych powikłań alkoholizmu należą choroby wątroby, w tym marskość i rak wątrobowokomórkowy, nadciśnienie tętnicze, choroby serca, a także polineuropatia. Alkoholizm prowadzi także do uszkodzeń układu nerwowego, w tym demielinizacji nerwów obwodowych, co objawia się osłabieniem siły mięśniowej i zaburzeniami czucia.

Diagnostyka alkoholizmu opiera się na ocenie objawów uzależnienia oraz przeprowadzeniu wywiadu medycznego, a także stosowaniu testów przesiewowych, takich jak AUDIT, które pozwalają na identyfikację problemu we wczesnym stadium, zanim alkoholizm się rozwinie. Dodatkowo wykonywane są badania biochemiczne oraz mamy możliwość przeprowadzenia encefalografii. Wczesne wykrywanie i interwencja mogą pomóc w zmniejszeniu szkód zdrowotnych i społecznych związanych z nadmiernym spożywaniem alkoholu.

Podsumowując, alkoholizm stanowi poważny problem zdrowotny i społeczny, który wymaga skutecznej prewencji, wczesnej diagnostyki oraz terapii. Zwiększenie świadomości społecznej na temat ryzyka związanego z nadmiernym spożyciem alkoholu, a także dostęp do odpowiednich usług zdrowotnych, są kluczowe w walce z tym uzależnieniem.

REFERENCJE

1. Wiergowski M, Sein Anand J. Alkohol I Człowiek - Toksyczny Związek. Problemy Wywoływane Spożywaniem Alkoholu Etylowego. PZWŁ; 2023.
2. World Health Organization. Alcohol. World Health Organization. Published June 28, 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>

3. Sierosławski J. Używanie alkoholu i narkotyków przez młodzież szkolną. Raport z ogólnopolskich badań ankietowych zrealizowanych w 2019 r. <https://www.parpa.pl>. Published 2020. <https://www.parpa.pl/images/file/Raport%20ESPAD%202019%20POLSKA-rev.pdf>
4. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871619302194>
5. Mumtaz, W.; Vuong, P.L.; Malik, A.S.; Rashid, R.B.A. A review on EEG-based methods for screening and diagnosing alcohol use disorder. *Cogn. Neurodynamics* 2018, 12, 141–156.
6. Ustawa z dnia 26 października 1982 r. o wychowaniu w trzeźwości i przeciwdziałaniu alkoholizmowi. Dz. U. 1982 Nr 35 poz. 230. Sejm.gov.pl. Published October 20, 2023. Accessed April 15, 2025. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU19820350230/U/D19820230Lj.pdf>
7. KCPU. Profilaktyka i rozwiązywanie problemów alkoholowych w Polsce w samorządach gminnych w 2021 roku. Published September 1, 2022. https://www.parpa.pl/images/file/PARPA_G1_2021.pdf
8. National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms. Alcoholism. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/alcoholism>. Accessed April 10, 2025.
9. Schweitzer SO, Intriligator MD, Salehi H. Alcoholism: an econometric model of its causes, its effects and its control. In: Cnossen S, ed. *Economics and Alcohol*. 1st ed. Routledge; 1983:21. doi:10.4324/9781003459743
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. American Psychiatric Publishing; 2013.
11. Wang S-C, Chen Y-C, Chen S-J, Lee C-H, Cheng C-M. Alcohol Addiction, Gut Microbiota, and Alcoholism Treatment: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(17):6413.
12. Simon K. Epidemiologia chorób zakaźnych w Polsce i na świecie – aktualne zagrożenia. In: Szymanek-Pasternak A, Simon K, eds. *Szczepienia dorosłych w praktyce*. Wrocławskie Wydawnictwo Naukowe Atla 2; 2020:11-22.
13. Tice P, Lipari RN, Van Horn SL. *Substance Use Among 12th Grade Aged Youths, by Dropout Status*. Rockville, MD: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration; Aug 15, 2017. The CBHSQ Report.

14. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Public Online Data Analysis System (PDAS): National Survey on Drug Use and Health, 2018 (NSDUH-2018-DS0001). Published 2019. Accessed April 12, 2025. <https://www.samhsa.gov/data/>
15. Donovan JE. Estimated blood alcohol concentrations for child and adolescent drinking and their implications for screening instruments. *Pediatrics*. 2009;123(6):e975-e981. doi:10.1542/peds.2008-0027.
16. White AM. Gender Differences in the Epidemiology of Alcohol Use and Related Harms in the United States. *Alcohol Res*. 2020;40(2):01. Published 2020 Oct 29. doi:10.35946/arcr.v40.2.01
17. Asante KO, Quarshie ENB. The epidemiology of alcohol use among a nationally representative sample of school-going adolescents in Namibia. *Trends Psychol*. 2024;32:122-137. doi:10.1007/s43076-022-00236-w
18. Dguzeh, U.; Haddad, N.C.; Smith, K.T.S.; Johnson, J.O.; Doye, A.A.; Gwathmey, J.K.; Haddad, G.H. Alcoholism: A Multi-Systemic Cellular Insult to Organs. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018, 15, 1083.
19. Heinz, A.; Beck, A.; Halil, M.G.; Pilhatsch, M.; Smolka, M.N.; Liu, S. Addiction as Learned Behavior Patterns. *J. Clin. Med*. 2019, 8, 1086.
20. Ratna, A.; Mandrekar, P. Alcohol and Cancer: Mechanisms and Therapies. *Biomolecules* 2017, 7, 61
21. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 702, Ethanol. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethanol>. Accessed Apr. 10, 2025.
22. Brandt, M.; Wenzel, P. Alcohol puts the heart under pressure: Acetaldehyde activates a localized renin angiotensin aldosterone system within the myocardium in alcoholic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol*. 2018, 257, 220–221.
23. Fernández-Solà J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020; 12(2):572. <https://doi.org/10.3390/nu12020572>
24. Peng B, Yang Q, Joshi RB, et al. Role of alcohol drinking in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21:2316. doi: 10.3390/ijms21072316.

25. Pervin Z, Stephen JM. Effect of alcohol on the central nervous system to develop neurological disorder: pathophysiological and lifestyle modulation can be potential therapeutic options for alcohol-induced neurotoxication. *AIMS Neurosci.* 2021;8(3):390-413. doi:10.3934/Neuroscience.2021021
26. Caputo F, Guarino M, Casabianca A, et al. Effects of ethanol on the digestive system: a narrative review. *J Transl Gastroenterol.* 2024;2(4):186-192. doi:10.14218/JTG.2024.00028
27. Aprioku JS, Boms R, Ife-tubiyele DO. Effect of concurrent administration of coffee/caffeine and ethanol on sperm quality and reproductive hormones: an experimental study in Sprague Dawley rats. *Drug Chem Toxicol.* 2020;45(3):1012-1020. doi:10.1080/01480545.2020.1802479
28. Finn DA. The endocrine system and alcohol drinking in females. *Alcohol Res.* 2020;40(2):02. doi:10.35946/arcr.v40.2.02
29. Traccis F, Presciuttini R, Pani PP, Sinclair JMA, Leggio L, Agabio R. Alcohol–medication interactions: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;132:891-904. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.11.019
30. Patel R, Barker J, ElShaer A. Pharmaceutical excipients and drug metabolism: a mini-review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8224. doi:10.3390/ijms21218224
31. Hejna A. More than just a beer—the potential applications of by-products from beer manufacturing in polymer technology. *Emergent Mater.* 2022;5:765-783. doi:10.1007/s42247-021-00304-4
32. Anderson K. The emergence of lower-alcohol beverages: The case of beer. *Journal of Wine Economics.* 2023;18(1):66-86. doi:10.1017/jwe.2023.8
33. 34. Avezova GS. A systematic approach to alcohol dependence and its profilactics. *New Day Med Sci Ref Spiritual Educ J.* 2020;4(32):69-72.
34. 35. Avezova GS, Mamatqulov B, Kurbanova SY, Akhatova GH, Avezova GS. Factors leading to chronic alcoholism. *Nat Volatiles Essent Oils.* 2021;8(4):13765-13770.
35. 36. Bergagna E, Tartaglia S. Drinking motives, perceived norms, and adolescents' drinking. *J Drug Issues.* (2019) 49:3–14. doi:10.1177/0022042618795138

36. Bronst P, Kister K, Szabrańska A, et al. Relationship between attachment style, socio-demographic factors and alcohol abuse. *J Educ Health Sport*. 2023;45(1):22-34. doi:10.12775/JEHS.2023.45.01.002.
37. Murakami K, Hashimoto H. Associations of education and income with heavy drinking and problem drinking among men: evidence from a population-based study in BMC. *PublicHealth* volume 19, Article number: 420 (2019)
38. MacKillop J, Agabio R, Feldstein Ewing SW, et al. Hazardous drinking and alcohol use disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8:80. doi:10.1038/s41572-022-00406-1.
39. Degenhardt L, Charlson F, Ferrari A, et al. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Psychiatry*. 2018;5:987-1012.
40. Horváth Z, Paksi B, Felvinczi K et al. (2019) An empirically based typology of alcohol users in a community sample using latent class analysis. *Eur Addict Res* 25:293–302.
41. Schouten MJE, Christ C, Dekker JJ, et al. Digital interventions for people with co-occurring depression and problematic alcohol use: A systematic review and meta-analysis. *Alcohol Alcoholism*. 2022;57(1):113-124. doi:10.1093/alcalc/aga147.
42. Hasin D, White A. Risk factors: Varied vulnerability to alcohol-related harm. Published May 6, 2022. Expires May 10, 2025
43. Klimkiewicz A. Choroby somatyczne spowodowane używaniem alkoholu. *Medycyna Praktyczna*.
44. Mackowiak B, Maccioni L, Gao B. Alcohol-associated liver disease. *J Clin Invest*. 2024;134(3):e176345. doi:10.1172/JCI176345.
45. Bataller R, et al. Alcohol-associated hepatitis. *N Engl J Med*. 2022; 387(26):2436–2448
46. Pańszczyk J, Gańko T, Gawrysiak G. Wpływ alkoholu etylowego na proces rozwoju niewydolności wątroby u osób w wieku 18-40 lat. *Rocz Med Praktyczna*. 2022;28(1-2). doi:10.26399/rmp.v28.1-2.2022.5.

47. Huang DQ, Mathurin P, Cortez-Pinto H, et al. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20:37-49. doi:10.1038/s41575-022-00688-6.
48. Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:151-166. doi:10.1038/s41575-020-00372-7.
49. Liu YB, Chen MK. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol.* 2022;28(41):5910-5930. doi:10.3748/wjg.v28.i41.5910
50. Campana L, Esser H, Huch M, Forbes S. Liver regeneration and inflammation: from fundamental science to clinical applications. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22:608–624. doi: 10.1038/s41580-021-00373-7
51. Global epidemiology of alcohol-related liver disease, liver cancer, and alcohol use disorder, 2000–2021. *Clin Mol Hepatol.* 2025;31(2):525-547. doi:10.3350/cmh.2024.0835.
52. Foerster F, Gairing SJ, Ilyas SI, Galle PR. Emerging immunotherapy for HCC: A guide for hepatologists. *Hepatology.* 2022;76(3):1605-1624. doi:10.1002/hep.32447.
53. Okojie OM, Javed F, Chiwome L, et al. Hypertension and alcohol: A mechanistic approach. *Cureus.* 2020;12(8):e10086. doi:10.7759/cureus.10086.
54. Puddey IB, Mori TA, Barden AE, Beilin LJ. Alcohol and hypertension—new insights and lingering controversies. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21:79.
55. Fuchs FD, Fuchs SC. The effect of alcohol on blood pressure and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2021;23:42. doi:10.1007/s11906-021-01160-7.
56. Sotvoldiyev MM, Qodirov JSh. Ethanol and polyneuropathy. *Eur Int J Multidiscip Res.* 2024;11(1):167-171.
57. Paul P, Campbell G, Zekeridou A, et al. Diagnosing peripheral neuropathy in patients with alcohol use disorder. *Mayo Clin Proc.* 2024;99(8):1299-1305. doi:10.1016/j.mayocp.2024.02.024.

58. Golovacheva VA. Early diagnosis and treatment of diabetic and alcoholic polyneuropathy in outpatient practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):96-103. doi:10.14412/2074-2711-2020-6-96-103.
59. Saunders JB, Degenhardt L, Reed GM, Poznyak V. Alcohol Use Disorders in ICD-11: Past, Present, and Future. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2019;43(8):1617-1631.
60. World Health Organization. ICD-11: International Classification of Diseases 11th Revision. 2022
61. O'Donnell A, Hanratty B, Schulte B, Kaner E. Patients' experiences of alcohol screening and advice in primary care: a qualitative study. *BMC Family Practice*. 2020;21(1).
62. Kaner EF, Beyer FR, Muirhead C, et al. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2(2).
63. Mitchell AJ, Meader N, Bird V, Rizzo M. Clinical recognition and recording of alcohol disorders by clinicians in primary and secondary care: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 2012;201(2):93-100.
64. Rehm J, Anderson P, Manthey J, et al. Alcohol Use Disorders in Primary Health Care: What Do We Know and Where Do We Go? *Alcohol and Alcoholism*. 2015;51(4):422-427.
65. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for Use in Primary Care. 2nd ed. World Health Organization; 2001.
66. Higgins-Biddle JC, Babor TF. A review of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), AUDIT-C, and USAUDIT for screening in the United States: Past issues and future directions. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2019;44(6):578-586.
67. Kuitunen-Paul S, Roerecke M. Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) and mortality risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2018;72(9):856-863.
68. Liskola J, Haravuori H, Lindberg N, et al. AUDIT and AUDIT-C as screening instruments for alcohol problem use in adolescents. *Drug and Alcohol Dependence*. 2018;188:266-273.

69. US Department of Veterans Affairs. Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT-C). Veterans Affairs Hepatitis C
70. Leclerc BS, Bégin C, Cadieux É, et al. A Classification and Regression Tree for Predicting Recurrent Falling among Community-dwelling Seniors Using Home-care Services. *Canadian Journal of Public Health*. 2009;100(4):263-267.
71. Nguyen T, Wong E, Ciummo F. Polypharmacy in Older Adults: Practical Applications Alongside a Patient Case. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2020;16(3):205-209.
72. Holton AE, Keeney C, Ryan B, Cousins G. Prevalence of potentially serious alcohol–medication interactions in older adults in a community pharmacy setting: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020;10(8):e035212.
73. van Gils Y, Franck E, Dierckx E, van Alphen SPJ, Saunders JB, Dom G. Validation of the AUDIT and AUDIT-C for Hazardous Drinking in Community-Dwelling Older Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(17):9266.
74. Paulus DJ, Rogers AH, Capron DW, Zvolensky MJ. Maximizing the use of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a two-step screening tool. *Addictive Behaviors*. 2023;137:107521.
75. Tawiah KD, Riley SB, Budelier MM. Biomarkers and Clinical Laboratory Detection of Acute and Chronic Ethanol Use. *Clinical Chemistry*. 2022;68(5):635-645.
76. Fakhari S, Waszkiewicz N. Old and New Biomarkers of Alcohol Abuse: Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(6):2124.
77. Wielders JPM, Porpiglia NM, Schellenberg F, et al. Recommendations on the measurement and use of the alcohol consumption biomarker CDT. A position paper from the IFCC Working Group on CDT standardisation. *Clinica Chimica Acta*. 2024;555:117800.
78. Trius-Soler M, Giulia Praticò, Gözde Gürdeniz, et al. Biomarkers of moderate alcohol intake and alcoholic beverages: a systematic literature review. *Genes and Nutrition*. 2023;18(1).
79. Katleen Van Uytfanghe, Evy De Boosere, Stove C. Monitoring the use of alcohol—A critical overview of the state-of-the-art biomarkers. *Wires Forensic Science*. 2022;4(5).

80. Jones AW. Brief history of the alcohol biomarkers CDT, EtG, EtS, 5-HTOL, and PEth. *Drug Testing and Analysis*. 2023;16(6):570-587.
81. Porpiglia NM, Tagliaro F, Micciolo R, Canal L, Musile G, Bortolotti F. New evidence of high association between carbohydrate deficient transferrin (CDT) and alcohol-related road traffic accidents. A retrospective study on 929 injured drivers. *Forensic Science International*. 2022;340:111438.
82. Niemelä O. Biomarkers in alcoholism. *Clinica Chimica Acta*. 2007;377(1-2):39-49.
83. Panneerselvam Periaswamy, S Myilsamy, Kandasamy S, Vijayakumar P. A cross-sectional study of serum B12 and folate level in alcoholics and nonalcoholics. *Muller journal of medical sciences and research*. 2022;13(1):18-18.
84. Fakhari S, Waszkiewicz N. Old and New Biomarkers of Alcohol Abuse: Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(6):2124.
85. Ghosh S, Jain R, Jhanjee S, Rao R, Mishra AK. Alcohol biomarkers and their relevance in detection of alcohol consumption in clinical settings. *Int Arch Subst Abuse Rehabil*. 2019;1(1):1-8.
86. Harris JC, Leggio L, Farokhnia M. Blood Biomarkers of Alcohol Use: A Scoping Review. *Current Addiction Reports*. 2021;8(4):500-508.
87. Mumtaz W, Vuong PL, Malik AS, Rashid RBA. A review on EEG-based methods for screening and diagnosing alcohol use disorder. *Cognitive Neurodynamics*. 2017;12(2):141-156.
88. Bavkar S, Iyer B, Deosarkar S. Rapid Screening of Alcoholism: An EEG Based Optimal Channel Selection Approach. *IEEE Access*. 2019;7:99670-99682.
89. Sadiq MT, Akbari H, Siuly S, Li Y, Wen P. Alcoholic EEG signals recognition based on phase space dynamic and geometrical features. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2022;158:112036.
90. Acharya UR, Molinari F, Sree SV, Chattopadhyay S, Ng KH, Suri JS. Automated diagnosis of epileptic EEG using entropies. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2012;7(4):401-408.
91. Bavkar S, Iyer B, Deosarkar S. The role of EEG in epilepsy: a critical review. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*. 2021;41:83-96.

92. Gemein LAW, Schirrmeister RT, Chrabąszcz P, et al. Machine-learning-based diagnostics of EEG pathology. *Neuroimage*. 2020;220:117021.
93. Mukhtar H, Qaisar SM, Zaguia A. Deep Convolutional Neural Network Regularization for Alcoholism Detection Using EEG Signals. *Sensors*. 2021;21(16):5456.
94. Kumari N, Anwar S, Bhattacharjee V. A Deep Learning-Based Approach for Accurate Diagnosis of Alcohol Usage Severity Using EEG Signals. *IETE Journal of Research*. Published online February 23, 2022:1-15.
95. Xu G, Ren T, Chen Y, Che W. A One-Dimensional CNN-LSTM Model for Epileptic Seizure Recognition Using EEG Signal Analysis. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14.
96. Li H, Wu L. EEG Classification of Normal and Alcoholic by Deep Learning. *Brain Sciences*. 2022;12(6):778.
97. Sánchez-Puertas R, Vaca-Gallegos S, López-Núñez C, Ruisoto P. Prevention of Alcohol Consumption Programs for Children and Youth: A Narrative and Critical Review of Recent Publications. *Frontiers in Psychology*. 2022;13.
98. Stinson J, Wolfson L, Poole N. Technology-Based Substance Use Interventions: Opportunities for Gender-Transformative Health Promotion. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(3):992.
99. Stevens RC, Brawner BM, Kranzler E, et al. Exploring Substance Use Tweets of Youth in the United States: Mixed Methods Study. *JMIR Public Health and Surveillance*. 2020;6(1):e16191.
100. Vigna-Taglianti F, Mehanović E, Alesina M, et al. Effects of the "Unplugged" school-based substance use prevention program in Nigeria: a cluster randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2021;228:108966.
101. Bourdige C, Brousse G, Morel F, Pereira B, Lambert C, Izaute M, Teissedre F. "Intervention Program Based on Self": A Proposal for Improving the Addiction Prevention Program "Unplugged" through Self-Concept. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(15):8994

102. Orosová O, Gajdošová B, Benka J. The effect of a school prevention program on alcohol consumption: a Solomon four group design. Presented at: Psychological Applications and Trends 2022;
103. Van Schalkwyk MCI, Petticrew M, Maani N, et al. Distilling the curriculum: an analysis of alcohol industry-funded school-based youth education programmes. PLoS One. 2022;17(1):e0259560.
104. Flori JN, Schreiner AM, Dunn ME, et al. Delivery of a prevention program in large college classes: effectiveness of the expectancy challenge alcohol literacy curriculum. Subst Use Misuse. 2023;58(11):1399-1408.
105. Dzielska A, Nałęcz H, Fijałkowska A. Ryzykowne zachowania zdrowotne nastoletnich uczestników pilotażowego projektu Walk4Change. Phys Act Health. 2021;16:51-58.

WPŁYW ZESPOŁU POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW (PCOS) NA ZDROWIE PSYCHICZNE KOBIET

Maria Janas¹, Emilia Czech², Julia Lis³, Gabriela Bołoz⁴

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

Abstrakt: Zespół policystycznych jajników (PCOS) stanowi najczęściej diagnozowane zaburzenie endokrynologiczne u kobiet w wieku reprodukcyjnym, występujące u około 5–8% tej populacji. PCOS charakteryzuje się hiperandrogenizmem, dysfunkcją osi podwzgórze–przysadka–jajniki skutkującą zaburzeniami miesiączkowania oraz charakterystycznymi zmianami w morfologii jajników widocznymi w ultrasonografii. Etiopatogeneza PCOS jest wieloczynnikowa, obejmująca złożone interakcje pomiędzy predyspozycjami genetycznymi a czynnikami środowiskowymi. PCOS jest związany z poważnymi następstwami metabolicznymi, reprodukcyjnymi oraz znacznym obciążeniem psychicznym. Dane epidemiologiczne wskazują na istotnie większe rozpowszechnienie zaburzeń afektywnych, w tym depresji i uogólnionych zaburzeń lękowych, u pacjentek z PCOS. Również częstość występowania fobii społecznej, zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, ADHD oraz zaburzeń odżywiania jest zwiększona w tej grupie. Istnieją także przesłanki sugerujące wyższe ryzyko rozwoju choroby afektywnej dwubiegunowej oraz zaburzeń psychotycznych. Podłoże psychopatologii obserwowanej w PCOS pozostaje wieloaspektowe. W literaturze podkreślono rolę hiperandrogenizmu i związanych z nim zmian somatycznych, jak również negatywnych doświadczeń psychospołecznych, takich jak stygmatyzacja, obniżenie jakości życia czy problemy z akceptacją własnego wizerunku. Zrozumienie tych zależności wymaga dalszych badań, co może mieć istotne znaczenie dla kompleksowego podejścia terapeutycznego w PCOS.

Słowa kluczowe: depresja, hiperandrogenizm, zaburzenia lękowe, zaburzenia psychiczne, zespół policystycznych jajników

Abstract: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most frequently diagnosed endocrine disorder in women of reproductive age, affecting approximately 5–8% of this population. PCOS is characterized by hyperandrogenism, dysfunction of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis resulting in menstrual irregularities, and distinctive ovarian morphology observed in ultrasonography. The etiopathogenesis of PCOS is multifactorial, involving complex interactions between genetic predispositions and environmental factors. PCOS is associated with significant metabolic and reproductive consequences as well as a substantial psychological burden. Epidemiological data

indicate a markedly higher prevalence of affective disorders, including depression and generalized anxiety disorder, among patients with PCOS. Additionally, the incidence of social phobia, obsessive-compulsive disorder, ADHD, and eating disorders is increased in this group. There is also evidence suggesting a higher risk of developing bipolar disorder and psychotic disorders. The psychopathological background observed in PCOS is multifaceted. The role of hyperandrogenism and its associated somatic changes is emphasized, along with negative psychosocial experiences such as stigmatization, reduced quality of life, and issues with self-image acceptance. Understanding these relationships requires further research, which may be crucial for a comprehensive therapeutic approach to PCOS.

Keywords: anxiety disorders, depression, hyperandrogenism, mental disorders, polycystic ovary syndrome

ETIOLOGIA

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest złożonym, heterogennym zaburzeniem endokrynnym, które stanowi najczęstszą przyczynę niepłodności u kobiet w wieku rozrodczym. Etiologia choroby pozostaje nie do końca wyjaśniona, jednak obecne badania wskazują na współdziałanie czynników genetycznych, środowiskowych i metabolicznych. Kluczową rolę w patogenezie odgrywa insulinooporność, która prowadzi do kompensacyjnej hiperinsulinemii. Nadmiar insuliny stymuluje jajniki do zwiększonej produkcji androgenów, jednocześnie hamując syntezę białka wiążącego hormony płciowe (SHBG) w wątrobie, co dodatkowo potęguje objawy hiperandrogenizmu. Czynniki genetyczne są istotne, o czym świadczy rodzinne występowanie PCOS - u 46% siostr pacjentek stwierdza się hiperandrogenemię, a u męskich krewnych obserwuje się podwyższone stężenie DHEA-S. Mimo identyfikacji licznych genów kandydujących, nie udało się dotąd określić konkretnego wzoru dziedziczenia, co wskazuje wielogenowe podłoże zaburzenia. [1]

OBRAZ KLINICZNY

Obraz kliniczny PCOS jest niezwykle zróżnicowany i zmienia się wraz z wiekiem pacjentki. U młodych kobiet dominują zaburzenia miesiączkowania (oligomenorrhea lub wtórny brak miesiączki) oraz objawy hiperandrogenizacji, takie jak hirsutyzm (oceniany według zmodyfikowanej skali Ferrimana-Gallweya), trądzik młodzieńczy o opornym na leczenie charakterze czy łysienie typu męskiego. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się podwyższone stężenie wolnego testosteronu, androstendionu oraz charakterystycznie zwiększony poziom hormonu

antymüllerowskiego (AMH), który u kobiet z PCOS może być 3-5-krotnie wyższy niż u zdrowych kobiet w tym samym wieku. Zaburzenia metaboliczne towarzyszące PCOS - otyłość (zwłaszcza brzuszna) występuje u około 50% pacjentek, podczas gdy insulinooporność dotyczy nawet 70% chorych. Konsekwencją tych zaburzeń jest zwiększona częstość występowania nietolerancji glukozy (31% u kobiet otyłych z PCOS), cukrzycy typu 2 (7,5% w tej samej grupie) oraz dyslipidemii aterogennej (obniżone HDL przy podwyższonym LDL i triglicerydach). Długofalowo, pacjentki z PCOS są narażone na poważne powikłania, w tym zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, raka endometrium (związanego z przewlekłą stymulacją estrogenową przy braku progesteronu), a także zaburzeń psychicznych, takich jak depresja i stany lękowe. [1]

DIAGNOSTYKA

Diagnostyka PCOS opiera się na kryteriach rotterdamских z 2003 roku, które wymagają spełnienia przynajmniej dwóch z trzech głównych objawów: zaburzeń owulacji, hiperandrogenizmu (klinicznego lub biochemicznego) oraz charakterystycznego obrazu jajników w badaniu USG. Ultrasonograficznie PCOS rozpoznaje się przy stwierdzeniu obecności co najmniej 20 pęcherzyków o średnicy 2-9 mm w jednym jajniku (według najnowszych wytycznych) lub przy zwiększonej objętości jajnika powyżej 10 ml. Istotnym elementem diagnostyki różnicowej jest wykluczenie innych endokrynopatii, takich jak nieklasyczna postać wrodzonego przerostu nadnerczy (oznaczenie 17-OHP), zespół Cushinga czy hiperprolaktynemia. W praktyce klinicznej coraz większą uwagę zwraca się na ocenę zaburzeń metabolicznych - zaleca się wykonanie doustnego testu tolerancji glukozy u wszystkich pacjentek z PCOS, niezależnie od BMI, a także regularne monitorowanie ciśnienia tętniczego i profilu lipidowego. [1]

LECZENIE

Leczenie PCOS jest wielokierunkowe i powinno być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjentki, z uwzględnieniem jej priorytetów terapeutycznych (np. regulacja cyklu, leczenie niepłodności czy redukcja objawów androgenizacji). Podstawą postępowania nefarmakologicznego pozostaje modyfikacja stylu życia, obejmująca redukcję masy ciała u kobiet z nadwagą (już 5-10% utrata wagi może przywrócić owulację) i regularną aktywność fizyczną. W farmakoterapii najczęściej stosuje się dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne (DTA), które poprzez

supresję LH zmniejszają produkcję androgenów jajnikowych i regulują cykl miesięczkowy. W przypadku nasilonych objawów androgenizacji można rozważyć terapię lekami antyandrogenowymi, takimi jak octan cypoteronu (w dawkach 25-100 mg/d) czy spironolakton (50-200 mg/d), zawsze z równoczesnym zabezpieczeniem antykoncepcyjnym ze względu na ich teratogenne działanie. Dla pacjentek starających się o potomstwo metodą z wyboru pozostaje indukcja owulacji za pomocą cytrynianu klomifenu (skuteczność owulacji 70-90%, ciąża w 40-50% przypadków), a w przypadku oporności na klomifen - inhibitory aromatazy (letrozol) lub gonadotropiny. Metformina, choć nie jest lekiem pierwszego rzutu, znajduje zastosowanie u kobiet z insulinoopornością, poprawiając wrażliwość na insulinę i przywracając regularne cykle owulacyjne. W najcięższych przypadkach niepłodności stosuje się techniki rozrodu wspomaganego (ART), jednak wymagają one ścisłego monitorowania ze względu na wysokie ryzyko zespołu hiperstymulacji jajników. Rokowanie w PCOS jest stosunkowo dobre przy systematycznym leczeniu - odpowiednia terapia pozwala kontrolować objawy hiperandrogenizacji, przywrócić płodność (szanse na ciążę wynoszą 35-45%) i zmniejszyć ryzyko powikłań metabolicznych, pod warunkiem wczesnego wdrożenia postępowania terapeutycznego i długotrwałej opieki multidyscyplinarnej. [1]

DEPRESJA

Badania dotyczące występowania depresji u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS) wskazują na wyraźny związek między tym schorzeniem a zwiększonym ryzykiem depresji. Pierwsze pilotażowe badanie przeprowadzone przez Rasgon (2003) na grupie 32 kobiet z PCOS wykazało, że 50% pacjentek miało objawy depresji, a ich nasilenie było powiązane z insulinoopornością oraz wskaźnikiem masy ciała (BMI) [3]. W badaniu odnotowano również mniejsze ryzyko wystąpienia depresji w przypadku stosowania doustnej antykoncepcji hormonalnej. Jednym z najistotniejszych badań w tej dziedzinie jest praca Anuij Dokras (2007), która wykazała, że depresja występuje u 21% kobiet z PCOS, w porównaniu do 3% kobiet w grupie kontrolnej [4]. Współczesne metaanalizy potwierdzają te wyniki, wskazując na około czterokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia depresji u kobiet z PCOS w porównaniu z grupą kontrolną. W 2015 roku przeprowadzono duże badania w Polsce i na świecie, które pokazały, że od 30 do 50% kobiet z PCOS może cierpieć na depresję, a wyniki uzyskane za pomocą różnych narzędzi diagnostycznych, takich jak Skala Depresji Becka (BDI) oraz HADS, wskazują na wysoką częstość występowania objawów depresyjnych [5][6].

Badania wskazują także na silną korelację między depresją a insulinoopornością oraz nadwagą, co tłumaczy wyższe ryzyko depresji w tej grupie pacjentek. W jednym z badań wykazano, że depresja jest szczególnie częsta u kobiet z PCOS, które mają BMI powyżej 30, co wskazuje związek między otyłością a pogorszeniem zdrowia psychicznego [7]. Depresja u kobiet z PCOS ma charakter przewlekły, co wykazuje negatywny wpływ na jakość życia pacjentek oraz pogłębia problemy związane z płodnością i metabolizmem. W badaniach przeprowadzonych na dużych populacjach, takich jak analiza danych z rejestrów administracyjnych w Szwecji, potwierdzono wyższe ryzyko depresji u kobiet z PCOS, w tym depresji o nasileniu ciężkim [2]. Analiza obejmująca 24 385 kobiet z PCOS i 243 850 kobiet z grupy kontrolnej wykazała znacząco wyższe wskaźniki występowania depresji, cukrzycy, otyłości oraz innych zaburzeń metabolicznych i hormonalnych [8]. Dodatkowo, metaanaliza z 2017 roku, uwzględniająca dane z 11 badań na próbie 3050 kobiet z PCOS, wykazała, że objawy depresji są obecne niemal czterokrotnie częściej u pacjentek z PCOS niż w populacji ogólnej [9]. Wskazano również na istotny związek depresji z długotrwałą niepłodnością, co może być kolejnym czynnikiem ryzyka dla pogłębiania się problemów ze zdrowiem psychicznym u kobiet z PCOS. Na podstawie wyników tych badań wskazuje się, że kobiety z PCOS powinny być regularnie monitorowane pod kątem depresji, szczególnie w kontekście problemów metabolicznych oraz długotrwałych trudności z poczęciem.

CHOROBA AFEKTYWNA DWUBIEGUNOWA

Badania dotyczące związku między zespołem policystycznych jajników (PCOS) a chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) są stosunkowo ograniczone i przynoszą wyniki niejednoznaczne. Jednym z powodów, dla których PCOS zostało uwzględnione w kontekście ChAD, były dane gromadzone przez ponad 10 lat, które sugerowały wyższe występowanie tego zespołu u kobiet stosujących walproinian (VPA), stosowany w leczeniu padaczki i zaburzeń afektywnych [10]. Niemniej jednak, wyniki tych badań były niejednoznaczne, a korelacja nie zawsze była wyraźna. Jednym z pierwszych badań dotyczących PCOS i ChAD było pilotażowe badanie przeprowadzone przez Klipsteina i Goldberga w 2006 roku, w którym wykorzystano Kwestionariusz Zaburzeń Nastroju (MDQ) do oceny stanu psychicznego pacjentek. Badanie objęło 78 kobiet z PCOS, z których 28% miało wcześniej rozpoznaną chorobę afektywną dwubiegunową lub spełniało obecnie kryteria diagnostyczne [11]. Badanie przeprowadzone w Iranie na 110

kobietach z PCOS i 110 kobietach z grupy kontrolnej, również wykazało wyższe występowanie ChAD w grupie z PCOS (8% kobiet z PCOS, w porównaniu do braku przypadków w grupie kontrolnej) [12]. Z kolei badanie kohortowe z 2014 roku przeprowadzone przez Hunga i wsp., obejmujące 5431 kobiet z PCOS i 21 724 kobiety z grupy kontrolnej, nie wykazało statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania ChAD wśród kobiet z PCOS [13]. Największe badanie populacyjne, wykorzystujące dane z rejestrów administracyjnych, przeprowadzone przez Cestę i współpracowników, wykazało wyższe ryzyko wystąpienia ChAD u kobiet z PCOS, z ilorazem szans (OR) wynoszącym 1,91, co wskazuje na średnio o 91% wyższą częstość występowania tej choroby w tej grupie pacjentek [2]. W kontekście PCOS i ChAD, zauważono także korelację między zaburzeniami miesiączkowania a występowaniem tej drugiej choroby. Z przeprowadzonych badań wynika, że 65% kobiet z PCOS zgłasza zaburzenia miesiączkowania, z czego 50% miało problemy menstruacyjne jeszcze przed rozpoznaniem ChAD. W grupie kobiet leczonych walproinianem, 38% zgłosiło zmiany w cyklu miesiączkowym od momentu rozpoczęcia leczenia, z których 80% odnotowało zmiany w przepływie menstruacyjnym (obfite i/lub długotrwałe krwawienie) [10]. Badania wykazały także, że w przypadku kobiet przyjmujących walproinian, czas jego stosowania był skorelowany z wyższymi poziomami wolnego testosteronu [10]. Istnieje również zjawisko nakładania się zaburzeń metabolicznych, takich jak insulinooporność, otyłość i hiperglikemia, które obserwowane są zarówno u pacjentów z ChAD, jak i u pacjentek z PCOS. Endofenotypy metaboliczne w tych dwóch grupach pacjentów mogą wskazywać na pewne podobieństwa w patofizjologii obu zaburzeń. Takie wspólne cechy mogą wynikać z podobnych mechanizmów genetycznych, ponieważ zarówno PCOS, jak i ChAD są chorobami poligenetycznymi. Nakładanie się tych endofenotypów wskazuje istnienie wspólnych platform patofizjologicznych, które mogą być związane z podobnymi genami odpowiedzialnymi za te choroby [10].

ZESPÓŁ NADPOBUDLIWOŚCI PSYCHORUCHOWEJ Z DEFICYTEM UWAGI (ADHD)

Dane epidemiologiczne wskazują na zwiększoną częstość występowania zespołu policystycznych jajników (PCOS) wśród kobiet będących matkami dzieci z rozpoznaniem zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), co wskazuje na istnienie wspólnych mechanizmów patofizjologicznych łączących te dwie jednostki nozologiczne [14][15]. Badania kohortowe wykazały,

że matki dzieci z ADHD znacznie częściej spełniają kryteria diagnostyczne PCOS w porównaniu z matkami dzieci bez zaburzeń neurorozwojowych [16]. W populacji dzieci z ADHD zaobserwowano zwiększoną częstość występowania czynników ryzyka o charakterze socjodemograficznym i klinicznym, takich jak młodszy wiek prokreacyjny obojga rodziców, dodatni wywiad psychiatryczny w rodzinie, niski status socjoekonomiczny, komplikacje okołoporodowe oraz wyższa kolejność urodzenia [15]. Wskazuje to na potencjalną interakcję pomiędzy predyspozycją genetyczną a środowiskowymi czynnikami ryzyka w patogenezie zarówno ADHD, jak i PCOS. Równolegle, badania kliniczne wykazały zwiększoną częstość występowania zarówno objawów klinicznych, jak i subklinicznych ADHD u pacjentek z rozpoznaniem PCOS [18]. W badaniu porównawczym, obejmującym 40 kobiet z PCOS i 40 zdrowych uczestniczek, stwierdzono wyższe wyniki w Skali Samooceny Objawów ADHD u Dorosłych (Adult ADHD Self-Report Scale – ASRS) w grupie badanej [17]. Dodatkowo, analiza retrospektywna z zastosowaniem Skali Wender–Utah (WURS) wykazała większe nasilenie objawów charakterystycznych dla ADHD w okresie dzieciństwa wśród kobiet z PCOS w porównaniu z grupą kontrolną [20]. Badania wykazały istnienie konwergentnych mechanizmów neuroendokrynnych i neurobiologicznych, takich jak dysfunkcja osi podwzgórze–przysadka–gonady (HPG), zaburzenia biosyntezy i metabolizmu steroidów płciowych oraz deregulacja neuroprzekąźnictwa, zwłaszcza w układzie dopaminergicznym i noradrenergicznym [21][22]. Wskazuje to na możliwe wspólne ścieżki patofizjologiczne pomiędzy PCOS i ADHD, które mogą obejmować również wspólne czynniki genetyczne i molekularne. W świetle powyższych obserwacji zasadne jest prowadzenie dalszych badań w kierunku identyfikacji biomarkerów molekularnych oraz zdefiniowania profilu czynników ryzyka sprzyjających współwystępowaniu ADHD i PCOS. Przyczynia się to do rozwoju strategii wczesnej diagnostyki różnicowej i wdrażania zindywidualizowanych, wielospecjalistycznych interwencji terapeutycznych [14].

AUTYZM

Analiza epidemiologiczna wskazuje na istniejącą korelację pomiędzy obecnością PCOS u kobiet a zwiększonym ryzykiem wystąpienia ASD u ich potomstwa. Badania populacyjne przeprowadzone w Szwecji, obejmujące kohortę 23 748 osób z rozpoznaniem zaburzeniem ze spektrum autyzmu oraz 208 796 osób z grupy kontrolnej [23], wykazały, iż dzieci matek z rozpoznaniem PCOS prezentowały wyższe ryzyko rozwoju ASD, niezależnie od płci (iloraz szans OR =

2,09). W szczegółowej analizie stwierdzono wzrost częstości klasycznej postaci autyzmu o 57% (OR = 1,57) oraz zespołu Aspergera o 80% (OR = 1,80) w porównaniu z populacją ogólną. Zgodnie z teorią prenatalnej ekspozycji na androgeny, nadmierna aktywność hormonalna w okresie życia płodowego, spowodowana m.in. hiperandrogenizmem matczynym, prowadzi do nieprawidłowej organizacji neuroanatomicznej i funkcjonalnej mózgu rozwijającego się płodu, co potencjalnie predysponuje do zaburzeń ze spektrum autyzmu. W badaniach Ingudomnukul i wsp. przeprowadzonych w grupie 54 kobiet z cechami ASD, 74 matek dzieci z autyzmem oraz 183 matek dzieci neurotypowych, wykazano podwyższone stężenia testosteronu, zwiększoną częstość hirsutyzmu, trądziku oraz zaburzeń cyklu miesiączkowego w dwóch pierwszych grupach, co prowadzi do nadmiernej stygmatyzacji pacjentek i niepotrzebnego wzrostu lęku o zdrowie potomstwa. [25,26]

SCHIZOFRENIA

Pierwsze przesłanki wskazujące na współwystępowanie podwyższonego stężenia testosteronu oraz hormonu luteinizującego (LH) u pacjentek z objawami psychotycznymi pojawiły się już w 1993 roku [27]. Kolejne prace naukowe, w tym przegląd systematyczny z 2011 roku, porównujący patofizjologię PCOS i schizofrenii, wskazują na istotne podobieństwa molekularne i hormonalne, w tym wspólną cechę, insulinooporność oraz hiperandrogenizm, jako potencjalne markery predykcyjne dla współwystępowania obu jednostek chorobowych [28]. Doniesienia epidemiologiczne potwierdzają te obserwacje. Badanie populacyjne przeprowadzone w Szwecji wykazało, iż kobiety z rozpoznaniem PCOS miały istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia schizofrenii, przy ilorazie szans (OR) wynoszącym 1,82, co oznacza wzrost ryzyka o 82% w porównaniu do populacji ogólnej. Ponadto, w analizie kohortowej obejmującej dostosowanie do wieku, wskaźnika współchorobowości (CCI), chorób współistniejących oraz zastosowanych terapii farmakologicznych, stwierdzono, iż u kobiet z PCOS ryzyko incydentalnego rozpoznania schizofrenii było wyraźnie wyższe (0,49 vs. 0,09 przypadków na 1000 osobolat), przy skorygowanym hazard ratio (HR) równym 6,93 (95% CI: 3,25–14,7). Dane dotyczące wpływu leczenia na to ryzyko – terapia metforminą wykazywała działanie protekcyjne względem wystąpienia schizofrenii (HR: 0,16, 95% CI: 0,06–0,41), co wskazuje na znaczenie modulacji metabolizmu glukozy i insulinooporności w prewencji zaburzeń psychotycznych. W przeciwieństwie do tego, stosowanie leków takich jak klomifen czy cyproteron

wykazywało jedynie marginalny wpływ na ryzyko incydentalnej schizofrenii. [29]

ZABURZENIA LĘKOWE

W literaturze naukowej uogólnione zaburzenie lękowe (generalized anxiety disorder, GAD) zostało wielokrotnie powiązane z zespołem policystycznych jajników (PCOS), stanowiąc istotny element spektrum zaburzeń psychicznych współistniejących z tą jednostką endokrynologiczną. W diagnostyce komponentów lękowych najczęściej wykorzystywany jest State-Trait Anxiety Inventory (STAI), który pozwala na rozróżnienie lęku jako stanu sytuacyjnego (STAI-S) oraz cechy osobowościowej (STAI-T). W badaniu z 2011 roku przeprowadzonym na grupie 130 kobiet z PCOS wykazano, że wyższe wyniki w STAI-S oraz STAI-T korelują istotnie statystycznie z nasileniem insulinooporności (HOMA-IR) oraz podwyższonym poziomem aktywnych androgenów (FAI). wskazuje to możliwość istnienia patomechanizmów endokrynno-metabolicznych modulujących ekspresję objawów lękowych. Metaanaliza przeprowadzona przez Dokrasa i wsp. w 2012 roku, obejmująca cztery badania spełniające rygorystyczne kryteria włączenia, wykazała istotnie zwiększoną częstość występowania uogólnionego zaburzenia lękowego w populacji pacjentek z PCOS – u 20,4% kobiet z PCOS (42/206) w porównaniu do 3,9% w grupie kontrolnej (8/204). Dane te wykazują ponad pięciokrotny wzrost ryzyka występowania GAD w tej populacji. Podobne wyniki zaprezentowano w australijskim badaniu kohortowym z 2015 roku, w którym częstość rozpoznania zaburzeń lękowych była istotnie wyższa u pacjentek z PCOS w porównaniu z grupą kontrolną (14,0% vs. 5,9%). Analiza Cesty i wsp. [2] wykazała, że częstość rozpoznania GAD w tej grupie była wyższa o 58% względem kobiet bez rozpoznanego PCOS. W metaanalizie Dokrasa i wsp. z 2017 roku potwierdzono niemal sześciokrotnie większe ryzyko występowania zaburzeń lękowych niezależnie od ich natężenia u pacjentek z PCOS (OR = 5,62). Dla przypadków o nasileniu umiarkowanym i ciężkim odnotowano wzrost ryzyka do siedmiokrotnego (OR = 6,55), co wskazuje znaczne obciążenie psychopatologiczne tej populacji. Zgodnie z klasyfikacją DSM-IV, GAD definiuje się jako uporczywe, nadmierne i trudne do kontrolowania uczucie niepokoju i obawy, dotyczące różnych aspektów życia codziennego, utrzymujące się przez okres co najmniej sześciu miesięcy i prowadzące do znacznego obniżenia jakości funkcjonowania psychospołecznego. W populacji kobiet zgłaszających się do podstawowej opieki zdrowotnej, szacowana częstość występowania GAD wynosi 5–8%. U kobiet z PCOS wartości te są znacznie wyższe, co czyni z GAD jedno

z najistotniejszych psychicznych powikłań tego zespołu endokrynopatii. Współchorobowość GAD z innymi zaburzeniami lękowymi oraz zaburzeniami afektywnymi, takimi jak duże zaburzenie depresyjne (MDD), stanowi dodatkowy czynnik pogarszający rokowanie i odpowiedź terapeutyczną. W populacji ogólnej współwystępowanie GAD i depresji wynosi od 35% do 50%, a obecność obu zaburzeń zwiększa ryzyko objawów somatycznych, myśli samobójczych oraz pogarsza funkcjonowanie psychospołeczne [30] [31]. Zważywszy na fakt, że szczyt zachorowań na zaburzenia afektywne i lękowe przypada na okres reprodukcyjny, ginekolodzy i endokrynolodzy powinni pełnić rolę pierwszego kontaktu w diagnostyce i wczesnym rozpoznawaniu zaburzeń psychicznych, w tym GAD, u pacjentek z PCOS.

ZABURZENIA SEKSUALNE

Zaburzenia seksualne u pacjentek z zespołem policystycznych jajników (PCOS) stanowią stosunkowo rzadziej badany obszar w literaturze klinicznej, w porównaniu z rozpowszechnionymi zaburzeniami nastroju czy zaburzeniami lękowymi. Obserwuje się, że fenotypowe cechy charakterystyczne dla PCOS, takie jak hiperandrogenizm manifestujący się hirsutyzmem, trądzikiem czy otyłością brzuszna, mogą mieć wpływ na obraz własnego ciała, prowadząc wtórnie do obniżenia samooceny oraz dysfunkcji seksualnych. Badanie Elsenbrucha i wsp. (2003), przeprowadzone na kohorcie 50 kobiet z PCOS oraz 50 kobiet z grupy kontrolnej, wykazało istotne ograniczenia w sferze satysfakcji seksualnej u pacjentek z PCOS [32]. Z kolei de Niet i wsp. (2010), analizując grupę 480 kobiet z PCOS, stwierdzili istotną korelację pomiędzy zaburzeniami rytmu miesięczkowego a obniżoną samooceną, nasilonym lękiem przed oceną społeczną oraz wcześniejszym wiekiem inicjacji seksualnej (sexarche) [33]. W badaniu Stovalla (2012) oceniono funkcje seksualne u 92 kobiet z PCOS i 82 zdrowych kontrolnych uczestniczek z wykorzystaniem standaryzowanego narzędzia psychometrycznego – Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSF-Q). Narzędzie to oceniało wielowymiarowe aspekty funkcjonowania seksualnego, w tym: pożądanie, zainteresowanie, podniecenie, satysfakcję oraz osiąganie orgazmu. Wyniki wskazywały na brak znaczących różnic między grupami, z wyjątkiem istotnego pogorszenia w zakresie komponentu orgazmicznego w grupie kobiet z PCOS. Zaobserwowano również, że wyższe stężenia testosteronu w surowicy mogą potencjalnie korelować z nasileniem funkcji seksualnych, choć zależność ta wymaga dalszej weryfikacji w kontekście wpływu współistniejących czynników,

takich jak BMI, hirsutyzm czy trądzik [34]. Przeprowadzona w 2016 roku metaanaliza wskazywała na możliwe, umiarkowane upośledzenie funkcji pobudzenia seksualnego u kobiet z PCOS w porównaniu z populacją ogólną, jednakże nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie pozostałych domen funkcji seksualnych [35]. W populacyjnym badaniu Cesty i wsp. [2] stwierdzono również istotnie wyższą częstość występowania zaburzeń identyfikacji płciowej u pacjentek z PCOS w porównaniu z kobietami bez tego rozpoznania (iloraz szans, OR = 2,02). dotyczą także badania Agrawala i wsp. (2004), które objęło 618 kobiet (254 homoseksualne i 364 heteroseksualne) kierowanych do leczenia niepłodności metodą inseminacji domacicznej. Wykazano w nim obecność morfologii jajników policystycznych u 80% kobiet homoseksualnych vs. 32% kobiet heteroseksualnych, a pełne rozpoznanie PCOS u 38% kobiet homoseksualnych vs. 14% heteroseksualnych. Dodatkowo, wśród pacjentek homoseksualnych z PCOS odnotowano wyższe wartości stężeń androgenów [36]. Wyniki te nie zostały jednak potwierdzone w badaniu epidemiologicznym ESTHER, obejmującym próbę 114 kobiet homoseksualnych i 97 heteroseksualnych – nie wykazano w nim różnic w częstości występowania PCOS pomiędzy grupami [37]. W metaanalizie obejmującej 36 badań z łączną liczbą 349 529 uczestniczek, stwierdzono, że kobiety z PCOS wykazują istotnie niższy poziom subiektywnej satysfakcji seksualnej oceniany za pomocą wizualnej skali analogowej (MD = -29,67; 95% CI, -36,97 do -22,37), przy jednoczesnym braku różnicy w ogólnym wskaźniku funkcji seksualnych kobiet (Female Sexual Function Index – FSFI; MD = -0,06; 95% CI, -0,51 do 0,38), co sugeruje specyficzne upośledzenie wybranych komponentów funkcji seksualnej, a nie ich globalne zaburzenie [35][38][39].

ZABURZENIA ODŻYWIANIA

Zaburzenia odżywiania stanowią istotny problem kliniczny w populacji kobiet z zespołem policystycznych jajników, wykazując wyraźnie podwyższoną częstość występowania w porównaniu do populacji ogólnej. Istnieją przesłanki wskazujące na istotne interakcje pomiędzy dysregulacją osi podwzgórze–przysadka–jajniki, hiperandrogenemią, a neuropsychologicznymi komponentami zaburzeń łaknienia. W badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Szwecji z udziałem 11 503 kobiet wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy zaburzeniami odżywiania a występowaniem zaburzeń miesiączkowania, takich jak brak miesiączki (amenorrhoea) oraz oligomenorrhoea ($p < 0,001$) [40]. W analizie Cesty i wsp. [2] odnotowano, że kobiety z PCOS charakteryzowały się średnio

o 35% wyższym ryzykiem rozwoju bulimia nervosa (OR = 1,35) w porównaniu z populacją kontrolną. Wskazuje to na istotne powiązanie fenotypu hiperandrogenicznego z objawami niekontrolowanego przyjmowania pokarmu oraz kompensacyjnymi zachowaniami oczyszczającymi. W badaniu z 2017 roku przeanalizowano próbę 148 kobiet z PCOS oraz 106 zdrowych kobiet, wykorzystując jako narzędzie diagnostyczne kwestionariusz Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q) [41]. Wyniki wykazały, że pacjentki z PCOS, zwłaszcza te z towarzyszącą symptomatologią lękową niezależną od wskaźnika masy ciała (BMI), prezentowały istotnie podwyższone wartości EDE-Q, co wskazuje na silne zaburzenia postrzegania własnego ciała oraz patologiczne wzorce żywieniowe. Kompleksowa metaanaliza obejmująca 36 badań z udziałem 349 529 kobiet dodatkowo potwierdziła, że u pacjentek z PCOS istotnie częściej diagnozowano bulimię (OR = 1,37; 95% CI: 1,17–1,60), epizody kompulsywnego objadania się (binge eating disorder, BED) (OR = 2,95; 95% CI: 1,61–5,42) oraz ogólnie rozumiane zaburzenia odżywiania (OR = 1,96; 95% CI: 1,18–3,24). Co istotne, nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania jadłowstrętu psychicznego (anorexia nervosa) pomiędzy grupami (OR = 0,92; 95% CI: 0,78–1,10). Zebrane dane wskazują na potrzebę wdrażania zintegrowanych procedur przesiewowych w kierunku zaburzeń odżywiania u kobiet z PCOS, szczególnie w kontekście współistnienia objawów afektywnych i lękowych. Wczesna identyfikacja ryzykownych wzorców zachowań żywieniowych oraz ich odpowiednia modyfikacja terapeutyczna mogą mieć kluczowe znaczenie dla poprawy ogólnego stanu psychofizycznego i jakości życia pacjentek.

PODSUMOWANIE

Badania jednoznacznie ukazują wieloaspektowe powiązania między zespołem policystycznych jajników (PCOS) a zaburzeniami psychicznymi, podkreślając znaczące obciążenie psychologiczne i społeczne u dotkniętych nim kobiet. PCOS nie jest wyłącznie zaburzeniem hormonalnym, lecz stanem systemowym, obejmującym nieprawidłowości metaboliczne, neurologiczne i emocjonalne. Dane wskazują, że pacjentki z PCOS są czterokrotnie bardziej narażone na depresję i sześciokrotnie częściej doświadczają zaburzeń lękowych (np. uogólnionego zaburzenia lękowego) w porównaniu do populacji ogólnej. Przewlekła depresja często współistnieje z insulinoopornością, otyłością i trudnościami w zajściu w ciążę, co wskazuje na współdziałanie czynników biologicznych i psychospołecznych. W kontekście lęku, kluczową rolę odgrywa hiperandrogenizm oraz stres związany

z objawami somatycznymi (np. nadmierne owłosienie, trądzik). Ponadto, PCOS koreluje ze zwiększonym ryzykiem cięższych zaburzeń psychicznych, takich jak choroba afektywna dwubiegunowa czy schizofrenia. Mechanizmy te mogą wynikać ze wspólnych zaburzeń w funkcjonowaniu osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, nieprawidłowości w metabolizmie glukozy oraz nadmiernej ekspozycji na androgeny, oddziałujących na układ nerwowy i neuroprzekązniki (np. serotoninę, dopaminę). Istotnym odkryciem jest również związek PCOS z zaburzeniami neurorozwojowymi u dzieci (ADHD, spektrum autyzmu), co wskazuje wpływ podwyższonego poziomu androgenów u matki na rozwój mózgu płodu. U samych pacjentek częściej obserwuje się deficyty koncentracji i nadpobudliwość, prawdopodobnie związane z dysfunkcjami układu dopaminergicznego. W obszarze funkcjonowania psychoseksualnego, objawy PCOS (np. hirsutyzm) mogą prowadzić do obniżonej samoakceptacji i trudności w relacjach intymnych, mimo braku jednoznacznych dowodów na globalne zaburzenia seksualne. Jednocześnie, zaburzenia odżywiania (np. napady objadania) są częstsze w tej grupie, co podkreśla zależność między zaburzeniami hormonalnymi a strategiami radzenia sobie ze stresem. Współpraca między ginekologami, endokrynologami i psychiatrami jest kluczowa dla poprawy jakości życia pacjentek. Pilne pozostają badania nad biomarkerami łączącymi zaburzenia metaboliczne z psychicznymi oraz analiza długofalowych efektów leczenia. Podsumowując, PCOS należy postrzegać jako zaburzenie ogólnoustrojowe, wymagające interdyscyplinarnego podejścia, aby ograniczyć stygmatyzację i skutecznie adresować zarówno fizyczne, jak i psychiczne aspekty choroby. Dalsze badania powinny skupić się na precyzyjnym określeniu mechanizmów łączących te sfery, co umożliwi personalizację terapii. [1][2]

DYSKUSJA

Dostępne badania wskazują na jednoznaczny związek PCOS z różnymi zaburzeniami psychicznymi, jednak interpretacja tych wyników wymaga ostrożności. Znaczna część prac opiera się na badaniach obserwacyjnych, które nie pozwalają na wnioskowanie przyczynowo-skutkowe. Podwyższone ryzyko depresji czy zaburzeń lękowych u pacjentek z PCOS może wynikać zarówno z czynników biologicznych (hiperandrogenizm, insulinooporność, zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-jajniki), jak i psychospołecznych (stygmatyzacja, obniżona jakość życia, niepłodność). Oddzielenie wspomnianych mechanizmów jest trudne, ponieważ nakładają się one i wzajemnie wzmacniają. Część badań charakteryzuje się niewielką liczebnością próby lub opiera się na samoopisowych narzędziach

psychometrycznych, co ogranicza możliwość uogólnienia wyników. Istotnym ograniczeniem pozostaje także brak standaryzacji metod diagnostycznych, zarówno w zakresie PCOS, jak i zaburzeń psychicznych w wielu badaniach stosowano odmienne kryteria, co utrudnia porównanie rezultatów. Kolejnym problemem jest niedostateczna liczba badań podłużnych, które mogłyby ocenić długofalowe skutki PCOS dla zdrowia psychicznego. Większość dostępnych danych dotyczy młodych kobiet, tymczasem brak jest badań obejmujących populację w wieku okołomenopauzalnym i starszym, co nie pozwala określić pełnego spektrum ryzyka. Wreszcie, potencjalny wpływ leczenia farmakologicznego (zarówno stosowanych w PCOS leków hormonalnych, jak i terapii metabolicznych) na stan psychiczny pacjentek pozostaje niewystarczająco zbadany. Krytyczna analiza dostępnych dowodów wskazuje, że konieczne są wielośrodkowe badania prospektywne, oparte na dużych populacjach i spójnych kryteriach diagnostycznych, aby jednoznacznie potwierdzić obserwowane zależności i określić mechanizmy patofizjologiczne leżące u ich podstaw. Tylko takie podejście umożliwi opracowanie skutecznych, spersonalizowanych strategii terapeutycznych, integrujących aspekt endokrynologiczny, metaboliczny i psychiatryczny w opiece nad kobietami z PCOS.

REFERENCJE

1. Edward Szczeklik, Andrzej Szczeklik: Interna Szczeklika. Wyd. VII. Warszawa: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich,
2. Cesta CE, Månsson M, Palm C, Lichtenstein P, Iliadou AN, Landén M. Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: Co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 73: 196–203.
3. Rasgon NL, Rao RC, Hwang S, Altshuler LL, Elman S, Zuckerbrow-Miller J i wsp. Depression in women with polycystic ovary syndrome: Clinical and biochemical correlates. *J. Affect. Disord.* 2003; 74(3): 299–304.
4. Hollinrake E, Abreu A, Maifeld M, Van Voorhis BJ, Dokras A. Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2007; 87(6): 1369–1376.
5. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2011; 117(1): 145–152.

6. Glowinska A, Zielona-Jenek M, Pawelczyk A, Banaszewska BE. Determinants of emotional problems and mood disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Ginekol. Pol.* 2016; 87(6): 405–410.
7. Greenwood EA, Pasch LA, Shinkai K, Cedars MI, Huddleston HG. Putative role for insulin resistance in depression risk in polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2015; 104(3): 707–714.e1.
8. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(3): 911–919.
9. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2017; 32(5): 1075–1091.
10. Isojärvi JT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med.* 1993;329(19):1383–1388. doi:10.1056/NEJM199311043291904.
11. Klipstein KG, Goldberg JF. Screening for bipolar disorder in women with polycystic ovary syndrome: A pilot study. *J Affect Disord.* 2006;91(2–3):205–209. doi:10.1016/j.jad.2005.12.045.
12. Soleimani A, Kasaeian A, Ataei S, et al. The prevalence of bipolar disorder in women with polycystic ovary syndrome. *Iran J Psychiatry.* 2017;12(2):133–138. PMID: 28670327.
13. Hung JH, Hu LY, Tsai SJ, Yang AC, Huang MW, Chen PM, et al. Risk of psychiatric disorders following polycystic ovary syndrome: a nationwide population-based cohort study. *PLoS One.* 2014;9(5):e97041. doi:10.1371/journal.pone.0097041.
14. Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2015;7:745–763.
15. Kosidou K, Dalman C, Widman L, Arver S, Landén M, Magnusson C. Maternal polycystic ovary syndrome and risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *Biol Psychiatry.* 2017;82(9):651–659.

16. Hergüner S, Hergüner A, Cicek E. Attention deficit-hyperactivity disorder symptoms in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Psychiatry Med.* 2015;50(3):317–325.
17. Johnson S, Marlow N, Wolke D. Early maternal and family predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children at age 5 years. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55(2):149–157.
18. Mansson M, Jonsdottir IH, Hellgren C, Landen M. Sexual and mental health in women with polycystic ovary syndrome compared with controls. *Hum Reprod.* 2011;26(11):3076–3084.
19. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med.* 2006;36(2):159–165.
20. McBurnett K, Pfiffner LJ, Frick PJ. Symptom properties as a function of ADHD type: an argument for continued study of sluggish cognitive tempo. *J Abnorm Child Psychol.* 2001;29(3):207–213.
21. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5 Pt 1):995–1007.
22. Banaschewski T, Becker K, Döpfner M, Holtmann M, Rösler M. ADHD bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(9):141–148.
23. Cherskov A, Pohl A, Allison C, Zhang H, Payne RA, Baron-Cohen S. Polycystic ovary syndrome and autism: A test of the prenatal sex steroid theory. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):136.
24. Cesta CE, Öberg AS, Ibrahimson A, et al. Polycystic ovary syndrome and risk of psychiatric disorders: a population-based cohort study. *J Affect Disord.* 2016;205:282–288.
25. Ingudomnukul E, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Knickmeyer R. Elevated rates of testosterone-related disorders in women with autism spectrum conditions. *Horm. Behav.* 2007; 51(5): 597–604.
26. Kosidou K, Dalman C, Widman L, Arver S, Lee BK, Magnusson C i wsp. Maternal polycystic ovary syndrome and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: A population-based nationwide study in Sweden. *Mol. Psychiatry* 2016. 21(10): 1441–1448.

27. Matsunaga H, Sarai M. Elevated serum LH and androgens in affective disorder related to the menstrual cycle: With reference to polycystic ovary syndrome. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 1993; 47(4): 825–842.
28. Matevosyan NR. Schizophrenia and Stein-Leventhal syndrome: Comorbidity features. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 284(4): 1035–1041.
29. Taiwan Ministry of Health and Welfare Clinical Trial Center (MOHW109-TDU-B-212-114004); MOST Clinical Trial Consortium for Stroke, Taiwan (MOST 108-2321-B-039-003);
30. Davari-Tanha F, Rashidi BH, Ghajarzadeh M, Noorbala AA. Bipolar disorder in women with polycystic ovarian syndrome (PCO). *Acta Med. Iran.* 2014; 52(1): 46–48.
31. Hung JH, Hu LY, Tsai SJ, Yang AC, Huang MW, Chen PM i wsp. Risk of psychiatric disorders following polycystic ovary syndrome: a nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 2014; 9(5): e97041
32. Elsenbruch S, Hahn S, Kowalsky D, Offner AH, Schedlowski M, Mann K i wsp. Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(12): 5801–5807.
33. Niet de JE, Koning de CM, Pastoor H, Duivenvoorden HJ, Valkenburg O, Ramakers MJ i wsp. Psychological well-being and sexarche in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2010; 25(6): 1497–1503.
34. Stovall DW, Scriver JL, Clayton AH, Williams CD, Pastore LM. Sexual function in women with polycystic ovary syndrome. *J. Sex. Med.* 2012; 9(1): 224–230.
35. Lizneva D, Walker WJ, Gavrilova-Jordan L, Diamond MP, Azziz R, Suturina L i wsp. Sexual function and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2016; 106(3): e261.
36. Agrawal R, Sharma S, Bekir J, Conway G, Bailey J, Balen AH i wsp. Prevalence of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome in lesbian women compared with heterosexual women. *Fertil. Steril.* 2004; 82(5): 1352–1357.

37. Smith HA, Markovic N, Matthews AK, Danielson ME, Kalro BN, Youk AO i wsp. A comparison of polycystic ovary syndrome and related factors between lesbian and heterosexual women. *Women's Health Issues* 2011; 21(3): 191–198.
38. Karacan E, Caglar GS, Gürsoy AY, Yilmaz MB. Body satisfaction and eating attitudes among girls and young women with and without polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014; 27(2): 72-77.
39. Elsenbruch S, Hahn S, Kowalsky D, et al. Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12): 5801-5807.
40. Ałgars M, Huang L, Von Holle AF, Peat CM, Thornton L, Lichtenstein P i wsp. Binge eating and menstrual dysfunction. *J. Psychosom. Res.* 2014; 76(1): 19–22.
41. Lee I, Cooney LG, Saini S, Smith ME, Sammel MD, Allison KC i wsp. Increased risk of disordered eating in polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2017; 107(3): 796–802.

PORÓWNANIE DZIAŁANIA SUZETRYGINY DO INNYCH METOD LECZENIA BÓLU

Jakub Warecki, Magdalena Trólka, Mateusz Faryniarz

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

Abstrakt: Ból jest nieodłącznym elementem życia każdego organizmu. Efektywne zarządzanie jego negatywnymi konsekwencjami od wielu lat stanowi spore wyzwanie dla świata medycyny. W obliczu kryzysu opioidowego, który dotyczy coraz większej części społeczeństwa i niewystarczającej ilości bezpiecznych i skutecznych leków przeciwbólowych niezbędne jest odkrycie innowacyjnych środków terapeutycznych. Szczegółowa analiza patogenezy i etiologii bólu ostrego pozwoliła zaobserwować istotną rolę kanałów sodowych w mechanizmach jego powstawania. Nową drogę wydają się wyznaczać leki, których mechanizm działania opiera się o specyficzne blokowanie kanałów sodowych bramkowanych napięciem. Potrzeba ograniczenia skutków ubocznych towarzyszących leczeniu bólu za pomocą opioidów i badania z nią związane przyczyniły się do syntezy innowacyjnego leku nieopiodowego - suzetryginy.

Słowa kluczowe: kanały sodowe, leczenie bólu, NaV 1.8, ostry ból, suzetrygina

Abstract: Pain is an integral part of every organism's life. Effective management of its negative consequences has been quite a challenge for the medical world for many years. In the face of the opioid crisis, which affects an increasing part of the population, and the insufficient number of safe and effective analgesics, the discovery of innovative therapeutic agents is essential. A detailed analysis of the pathogenesis and etiology of acute pain has observed the important role of sodium channels in its mechanisms. Drugs whose mechanism of action is based on specific blockade of voltage-gated sodium channels seem to be setting a new path. The need to reduce the side effects accompanying the treatment of pain with opioids and related research contributed to the synthesis of an innovative non-opioid drug - suzetrigine.

Keywords: acute pain, NaV 1.8, pain management, sodium channels, suzetrigine.

1.

CZYM JEST BÓL?

Zgodnie z definicją ustaloną w 2020 roku przez IASP (ang. International Association for the Study of Pain) ból to nieprzyjemne doznanie zmysłowe i emocjonalne, powiązane lub przypominające to powiązanie z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanki. [1] Ból jest naturalnym elementem funkcjonowania ludzkiego organizmu, często jest korzystny, gdyż pełni funkcję ochronną, przekazuje informacje o: uszkodzeniu tkanek, narażeniu ich na skrajne wartości temperatur bądź urazach. Ostry lub długotrwały ból może jednak prowadzić do nadmiernego cierpienia organizmu mogącego wywołać szereg negatywnych skutków, w takich sytuacjach zalecane jest stosowanie skutecznych i bezpiecznych leków przeciwbólowych. [2, 3]

MECHANIZM POWSTAWANIA BÓLU

W odpowiedzi na szkodliwe bodźce, nocyceptory będące receptorami bólowymi występującymi w postaci wolnych zakończeń nerwowych neuronów generują w obwodowym układzie nerwowym sygnały bólowe w postaci potencjałów czynnościowych. Wyróżniamy dwie podstawowe klasy nocyceptorów. Pierwsza obejmuje średnio progowe mielinowane włókna A δ , które przekazują szybkie sygnały bólowe, działają zarówno jako nocyceptory mechaniczne, jak i termiczne. [4] Druga klasa składa się z wysokoprogowych niemylinowanych włókien C, odpowiedzialnych za powolną transmisję bólu, włókna te w szczególności pełnią funkcje nocyceptywne. [5] Nocycepcja, czyli odczuwanie i odbieranie bólu przez organizm obejmuje cztery etapy: transdukcję, transmisję, modulację i percepcję. Transdukcja to etap, podczas którego bodziec fizyczny przekształcany jest w bodziec chemiczny a ten następnie staje się sygnałem elektrycznym, dalej zachodzi etap transmisji, wzdłuż ścieżek neuronalnych neuroprzekaźniki w szczelinie synaptycznej przekazują informacje z zakończenia postsynaptycznego jednego komórki do zakończenia presynaptycznego kolejnego neuronu, następnie może dojść do zmiany aktywności neuronów na drodze modulacji, odbywa się ona na wszystkich poziomach szlaków nocyceptywnych poprzez pierwotny neuron aferentny, róg grzbietowy i wyższe ośrodki w mózgu takie jak wzgórze, kora somatosensoryczna czy układ limbiczny, finalnie ma miejsce percepcja skutkująca subiektywnym odczuwaniem bólu. [6, 7] Percepcja bólu pozwala na interpretację bólu i jego cech przez organizm, wpływ na nią mają złożone interakcje czynników: biologicznych, psychologicznych i społecznych. [8] Charakterystyka bólu

pacjenta daje wskazówki dotyczące jego patogenezy. Rozpoznanie klasy bólu jest zatem istotne klinicznie, gdyż pozwala leczyć ból będący objawem choroby podstawowej, może także pomóc w ustaleniu dalszej diagnozy. Wyróżniamy kilka klas bólu, są to między innymi: przewlekły, ostry, somatyczny, trzewny czy rzutowany. [9] Choroby współistniejące związane z bólem zwiększają obciążenie pacjentów i ich rodzin, nieodpowiednie leczenie bólu dodatkowo może powodować dotkliwe skutki uboczne takie jak: przedawkowanie, uzależnienie, depresję, wadliwe relacje społeczne i trudności finansowe. [10] Do określenia intensywności bólu stosuje różnego rodzaju skale, które uznawane są za najdokładniejszą i najbardziej wiarygodną miarę oceny bólu przez pacjenta. Do najczęściej stosowanych i najlepiej zweryfikowanych jednostopniowych skal bólu należą: skala numeryczna, wzrokowo-analogowa i słowna. Skala numeryczna (*ang. NRS – Numerical Rating Scale*) to pojedyncza jedenasto punktowa skala numeryczna oznaczona wartościami od 0 do 10, dane uzyskane za pomocą NRS są intuicyjne, interpretowalne i ułatwiają dokumentację bólu. Określona przez pacjenta wartość bólu jest interpretowana jako: 0 = brak bólu, 1-3 = łagodny ból, 4-6 = umiarkowany ból, 7-10 = silny ból. [11] Skala wzrokowo-analogowa (*ang. VAS – Visual Analogue Scale*) przedstawiona w postaci poziomej osi, na lewym jej końcu znajduje się podpis brak bólu a na prawym najgorszy wyobraźalny ból, zadaniem pacjenta jest określenie, w którym miejscu na osi znajduje się natężenie jego aktualnego bólu. [12] Skala słowna (*ang. VRS – Verbal Rating Scale*) korzystając z niej pacjent jest proszony o wybranie słowa, które najlepiej opisuje intensywność jego bólu, najczęściej skala jest pięciostopniowa opisana takimi stopniami bólu jak: brak, łagodny, umiarkowany, silny, ostry. [13]

ETIOLOGIA BÓLU

Ze względu na etiologię ból można sklasyfikować jako nocyceptywny, neuropatyczny oraz nocyplastyczny. Ból nocyceptywny obejmujący ból somatyczny i trzewny. Można go opisać jako ostry, gorący lub kłujący, zazwyczaj dobrze zlokalizowany, związany z miejscową natomiast drugi wydaje się być tępy, skurczowy lub kolkowy, często bez uchwytnej lokalizacji. Rodzaj bólu neuropatycznego, może pojawić się po urazie lub chorobie prowadzącej do uszkodzenia obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego np: w przebiegu cukrzycy. [6] Ten rodzaj bólu może mieć charakter napadowy i wiązać się z dysestezją czyli nieprzyjemnym, nieprawidłowym odczuciem, spontanicznym lub wywołanym, hiperalgezą objawiającą się zwiększonym bólem wywołany bodźcem, który fizjologicznie

wywołuje ból, allodynią będącą bólem wywołanym bodźcem fizjologicznie nie wywołującym bólu, obszarami hipostezji cechującej się zmniejszoną wrażliwością na stymulację czy zjawiskami fantomowymi. Natomiast, ból nocyplastyczny, wynikający ze zmienionej nocycepcji, w jego przebiegu nie dochodzi do uszkodzenia tkanek ani zmian somatosensorycznych, przykładem tego bólu jest fibromialgia - przewlekła choroba, objawiająca się bólem całego ciała, zmęczeniem i zaburzeniami snu. [14] Nierzadko zdarza się, że dany przypadek bólowy wykracza poza jedną kategorię bólu. Podczas silnych i złożonych urazów wystąpić może kilka różnych dolegliwości bólowych jednocześnie np.: otwarte złamaniem może powodować ból nocyceptywny, uszkodzony rdzeń kręgowy będzie predysponować do długotrwałego bólu neuropatycznego natomiast po wypadku u poszkodowanego wystąpić może zespół stresu pourazowego dający objawy bólu nocyplastycznego. [15]

EPIDEMIOLOGIA BÓLU

Ostry i przewlekły ból stanowią znaczne obciążenie kliniczne, ekonomiczne i społeczne dla ludzkości. [16] Szacuje się, że na całym świecie 1 na 5 osób dorosłych cierpi z powodu bólu, a u kolejnych 1 na 10 osób dorosłych każdego roku diagnozuje się ból przewlekły. [17] Ból jest najczęstszą przyczyną, z powodu której pacjenci potrzebują opieki medycznej, najczęstszą przyczyną niepełnosprawności, a także niezależnym czynnikiem ryzyka zwiększonej śmiertelności [18] Całkowite bezpośrednie i pośrednie koszty leczenia bólu za rok 2022 na podstawie danych z bazy Merative™ MarketScan® i statystyk opublikowanych przez Narodowy Instytut Zdrowia (ang. National Institutes of Health) w samych tylko Stanach Zjednoczonych oszacowano na 735 miliardów dolarów, co znacznie przewyższa wydatki każdej z pozostałych 6 głównych grup chorób takich jak: choroby układu krążenia, nowotwory, urazy i zatrucia, choroby endokrynologiczne, żywieniowe i metaboliczne, żołądkowo-jelitowe i płucne. [10, 19, 20] Ulepszenia i postęp w metodologii a także w prowadzeniu badań epidemiologicznych są niezbędne do pełnego zrozumienia złożonych wyzwań jakimi są: ograniczenie negatywnych skutków bólu i opracowanie skutecznych strategii radzenia sobie z nimi na drodze wyboru odpowiedniego leczenia. [21] Każdego roku ponad 80 milionom mieszkańców Stanów Zjednoczonych przepisywane są leki w celu leczenia ostrego bólu o nasileniu od umiarkowanego do silnego, połowa z nich będzie leczona opioidami. Co dziesiąty pacjent z ostrym bólem leczony

początkowo opioidami będzie stosować je przewlekłe, a u około 85 tysięcy rozwinie się zaburzenie związane z używaniem opioidów (*ang. Opioid Use Disorder*). [22]

WYBRANE METODY LECZENIA BÓLU

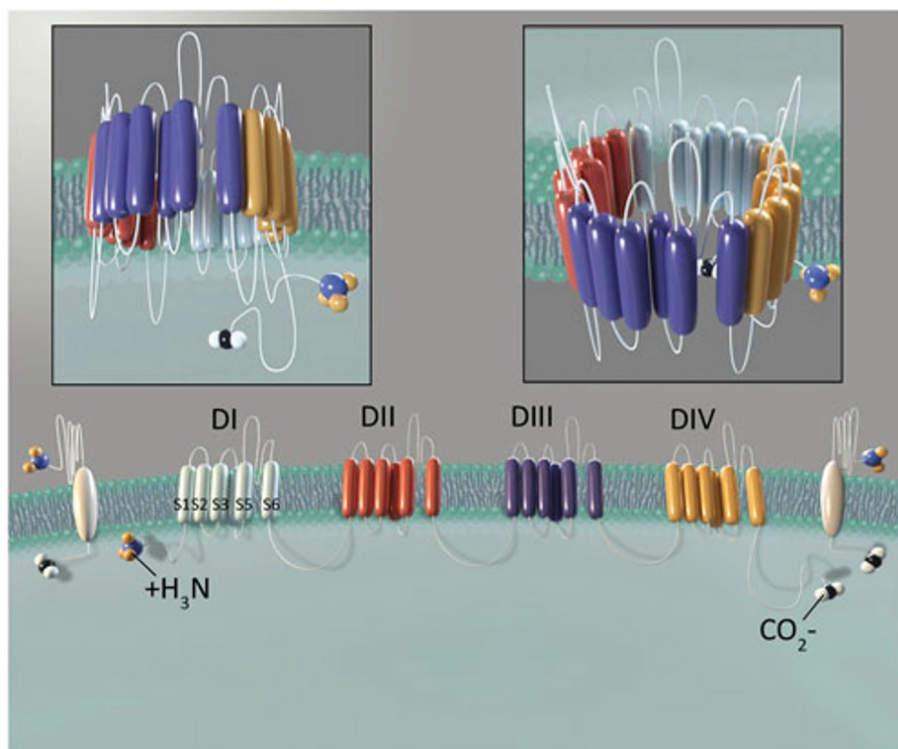
Leczenie bólu lub ograniczanie dolegliwości bólowych jest złożonym i zróżnicowanym procesem, w zależności od wielu zmiennych dotyczących stanu zdrowia, wieku czy rodzaju bólu u chorego podejmuje się odpowiednie kroki terapeutyczne, aby jak najskuteczniej ograniczyć ból a w razie możliwości w pełni go wyeliminować. Zasady postępowania w terapii leczenia bólu opierają się na wykorzystaniu drabiny analgetycznej ustanowionej przez Światową Organizację Zdrowia. Jej trzystopniowe zasady kładą nacisk na regularne, stopniowe podawanie odpowiedniej, skutecznej analgezji podczas której dawki leków można zarówno zwiększać jak i zmniejszać. [23] Podejście multimodalne łączy leki, działające na różnych etapach nocyciepcji, w celu osiągnięcia synergii farmakologicznej oraz maksymalizacji korzystnych efektów pojedynczego leku przy jednoczesnym zminimalizowaniu ich skutków ubocznych, głównie poprzez ograniczenie podaży opioidów. [24] Spośród wielu różnych metod leczenia bólu wybrane zostały te odgrywające najbardziej znaczącą rolę:

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)	Głównym działaniem tej grupy jest hamowanie syntezy prostaglandyn w tkankach obwodowych i ośrodkowym układzie nerwowym. Leki te mają działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe są więc najbardziej kompleksowe w leczeniu bólu o niskim do umiarkowanego nasilenia. [23]
Leki opioidowe	Ich działanie skupione jest głównie na byciu antagonistami receptorów związanych z białkiem G, wykazują wysoką skuteczność w leczeniu bólu o umiarkowanej do wysokiej intensywności, wpływają one również na emocjonalne aspekty bólu poprzez zmniejszenie niepokoju czy lęku. Leki z tej grupy wywołują jednak szereg skutków ubocznych takich jak: dysforia, sedacja, depresja oddechowa, po dłuższym stosowaniu może wystąpić tolerancja powodująca konieczność zwiększenia dawki leku co prowadzić może do uzależnienia. [24]
Antydepresanty	Najbardziej skuteczne właściwości przeciwbólowe wykazuje amitryptylina i duloksetyna, ich główne działanie przeciwbólowe polega na hamowaniu wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny, wykazują skuteczność w leczeniu bólu neuropatycznego, fibromialgii, przewlekłego bólu mięśniowo-szkieletowym, profilaktyce migreny i napięciowych bólach głowy. [25]

Leki przeciwdrgawkowe	Niektóre leki z tej grupy np.: gabapentyna i pregabalina wykazują właściwości przeciwbólowe poprzez zmniejszenie uwalniania neuropeptydów, stosowane są w leczeniu neuralgii popółpaścowej a także w przypadku obwodowego bólu neuropatycznego, ich działania niepożądane obejmują: zaburzenia widzenia, zawroty głowy, przyrost masy ciała czy obrzęki obwodowe.
Antagoniści receptora NMDA	Grupę tą reprezentują między innymi: ketaminę i metadon, leki te w badaniach klinicznych wykazały znaczną skuteczność w leczeniu zespołów bólu neuropatycznego i bólu związanego z tolerancją opioidów. [26]
Metody niefarmakologiczne	Metody te mogą wspomagać i wzmacniać działanie leków lub stanowić samodzielną metodę terapii, wśród metod tych wyróżnić możemy między innymi: relaksację, odwracanie uwagi, interwencje poznawczo-behawioralne, przeszskorną elektryczną stymulację nerwów, biofeedback, ćwiczenia ruchowe, akupunkturę, terapie manualne, termoterapię, hydroterapię czy fizjoterapię. [14, 27, 28, 29]

KANAŁY SODOWE A LECZENIE BÓLU

NaV czyli kanały sodowe bramkowane napięciem są białkami błonowymi, dzięki którym jony sodu przemieszczają się przez błony komórkowe, w ten sposób w komórkach mogą powstawać potencjały czynnościowe odpowiedzialne za sygnały elektryczne przesyłane do mózgu. U ssaków występuje dziewięć podtypów NaV oznaczonych kolejno od NaV1.1 do NaV1.9. Mają one zróżnicowane role i występują w określonych typach komórek między innymi w: układzie nerwowym, sercu, mięśniach szkieletowych czy gładkich. [30] Niektóre miejscowe środki znieczulające czy leki przeciwdrgawkowe, których jednym z mechanizmów działania jest bycie inhibitorami kanałów sodowych są stosowane od wielu lat w terapii leczenia bólu. Działają one nieselektywnie blokując przenikanie sodu przez pory kilku a nawet wszystkich NaV [31], przez co mogą powodować różne skutki uboczne takie jak: niewydolność serca, zaburzenia OUN czy wstrząs anafilaktyczny.[32] Na Rycinie 1. możemy zobaczyć model kanału NaV 1.8, ulega on ekspresji szczególnie w zwoju korzenia grzbietowego (DRG), w niemielinowanych neuronach czuciowych o małej średnicy zwanych włóknami C i jest zaangażowany w nocycepcję. NaV1.8 wykazuje kilka charakterystycznych cech biofizycznych takich jak: aktywację w bardziej wyraźnym stanie depolaryzacji komórkowej czy wolniejszą inaktywację, cechy te sprawiają, że NaV1.8 jest głównym czynnikiem przyczyniającym się do fazy depolaryzacji w potencjałach czynnościowych neuronów nocyceptywnych. [33]



Rycina 1. przedstawiająca model kanału NaV1.8. Podjednostka alfa składa się z czterech domen oznaczonych (DI-DIV), różne domen kolory oznaczają ich niezależną, lecz podobną strukturę. Każda domena składa się z sześciu segmentów transbłonowych (S1-S6). [33]

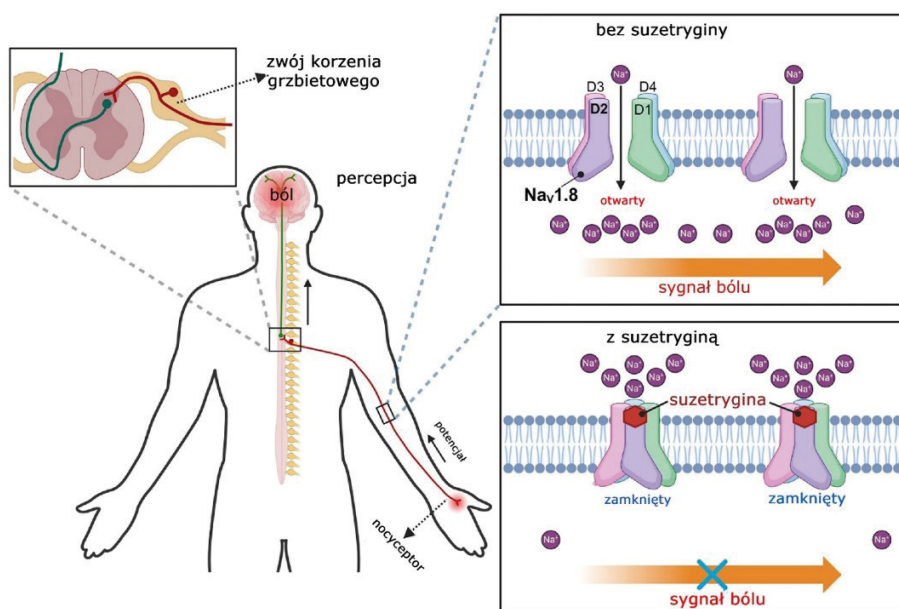
SUZETRYGINA – INFORMACJE OGÓLNE

Suzetrygina (Journavx, VX-548), będąca produktem amerykańskiej firmy biofarmaceutycznej Vertex Pharmaceuticals to innowacyjny, nieopiodowy lek przeciwbólowy stosowany w leczeniu ostrego bólu o średnim do mocnego nasileniu u dorosłych. Został zatwierdzony 30 stycznia 2025 roku przez FDA (ang. *Food and Drug Administration*). Suzetrygina reprezentuje nową klasę nieopiodowych leków przeciwbólowych, które są selektywnymi inhibitorami kanałów sodowych bramkowanych napięciem typu NaV1.8.

SUZETRYGINA – MECHANIZM DZIAŁANIA

Lek ten wiąże się z unikalnym miejscem (sekwencja KKGS) w drugiej domenie wyczuwającej napięcie D2 w kanale sodowym NaV1.8, stabilizując w ten

sposób jego zamknięcie, mechanizm ukazano na rycinie 2. Ten innowacyjny mechanizm allosteryczny prowadzi do zahamowania napływu sodu przez błonę komórkową w nerwach obwodowych, obniżając w ten sposób pobudliwość neuronów i transmisję sygnałów bólowych z obwodowego układu nerwowego do mózgu. Mechanizm ten powoduje, że suzetrygina skutecznie radzi sobie z bólem, zanim informacja o nim w postaci dotrze do mózgu. [34] Złożona analiza sekwencji RNA w ponad tysiącu próbek pośmiertnych i ponad 190 tkanek pochodzących z OUN nie wykazała żadnej, ekspresji SCN10A - genu kodującego NaV1.8 w tkankach OUN co potwierdza wpływ suzetryginy na obwodowy układ nerwowy zamiast bezpośrednio na ośrodkowy układ nerwowy nie wykazując potencjału uzależniającego. [35, 36, 37] Suzetrygina jest addytywna i nie wykazuje niepożądanych interakcji z miejscowymi środkami znieczulającymi, które także wpływają na działanie między innymi NaV1.8, wiąże się z NaV1.8 z 31 000 razy większą selektywnością niż z innymi podtypami NaV. [38, 39]



Rycina 2. Mechanizm działania suzetryginy. [34,40]

SKUTECZNOŚĆ SUZETRYGINY

Zatwierdzenie Journavx przez FDA zostało zweryfikowane dwoma badaniami klinicznymi fazy 3, w których brało udział łącznie ponad dwa tysiące osób dorosłych mających ostre dolegliwości bólowe o nasileniu od umiarkowanego do silnego. Badani przeszli zabiegi pełnej abdominoplastyki - badanie pierwsze lub bunionektomii (chirurgicznym usunięciu haluksów) - badanie drugie. Poprzez wykonanie badań chciano poznać możliwe korzyści a także zagrożenia związane z leczeniem suzetryginą w porównaniu z placebo (tabletką cukrową) lub bitartanem hydrokodonu i paracetamolu, czyli połączenia powszechnie przepisywanego opioidu i NLPZ. Głównym celem badań było określenie, w jakim stopniu ból u pacjentów obniżył się w ciągu 48 godzin od zastosowania leku Journavx w porównaniu do placebo natomiast celem drugorzędnym było określenie, stopnia obniżenia się ból u pacjentów w tym samym czasie po zastosowaniu leku Journavx w porównaniu z połączeniem bitartanu hydrokodonu i ibuprofenu. [41] Główny cel został osiągnięty w obu badaniach, gdyż suzetrygina wykazała statystycznie wyższe zmniejszenie bólu w porównaniu do placebo. Ważona w czasie suma różnicy natężenia bólu (SPID) zarejestrowana w numerycznej skali oceny bólu od 0 do 48 godzin była wyższa dla suzetryginy zarówno w pierwszym jak i drugim badaniu i wynosiła odpowiednio: 118,4 i 99,9 punktów w porównaniu do 70,1 i 70,6 punktów dla placebo co oznacza wyższą skuteczność w obniżeniu bólu dla suzetryginy. Cel poboczny badania nie został osiągnięty w obu badaniach, suzetrygina okazała się nieznacznie mniej skuteczna od połączenia bitartanu hydrokodonu z paracetamolem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u uczestników badania otrzymujących Journavx były: świąd, skurcze mięśni, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi i wysypka. Journavx jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A. [41,42,43] Vertex Pharmaceuticals planuje poszerzyć zastosowanie suzetryginy w leczeniu innych jednostek chorobowych, obecnie prowadzone są badania fazy 3 dotyczące zastosowania suzetryginy w leczeniu pacjentów z bolesną obwodową neuropatią cukrzycową. [44]

INNE INNOWACYJNE METODY LECZENIA BÓLU

Na przestrzeni kilku ostatnich lat prowadzono badania nad wieloma innowacyjnymi metodami leczenia, znaczna część z nich wydaje się wykazywać istotną skuteczność analgetyczną. Poza opisaną wyżej suzetryginą innymi nowatorskimi

środkami terapeutycznymi wartymi uwagi są m. in. kannabidiol (CBD) oraz cebranopadol. Wyniki badań nad skutecznością CBD sugerują, że CBD może być skuteczne w łagodzeniu przewlekłego bólu, wykazano niewiele niepożądanych działań takich jak: nudności, bóle głowy, zmęczenie i suchość w ustach. Dowody wskazują, że CBD może pomóc złagodzić przewlekły ból jako terapia wspomagająca lub samodzielnie, należy jednak wziąć pod uwagę niewielką liczbę przeprowadzonych badań klinicznych a wyniki tych dostępnych interpretować z ostrożnością. [45] Cebranopadol jest innowacyjnym lekiem o złożonym mechanizmie działania, poza byciem opioidem, jest też agonistą receptora peptydu opioidowego. Lek ten poza aktywnością przeciwbólową, wykazuje działanie protekcyjne wobec skutków ubocznych typowych dla opioidów, Lek ten wpływał także w mniejszym stopniu niż morfina na koordynację ruchową i parametry oddychowe. Cechy te odróżniają cebranopadol od typowych opioidów, dzięki czemu może on mieć potencjalnie szeroki zakres zastosowań takich jak np.: przeciwdziałanie uzależnieniom. Wydaje się zatem, że cebranopadol, jako lek przeciwbólowy nowej generacji, może stać się alternatywą dla klasycznych opioidów. [46]

PODSUMOWANIE

Badania kliniczne przeprowadzone w celu oceny działania i bezpieczeństwa stosowania suzetryginy w leczeniu ostrego bólu udowodniły, że lek ten jest skuteczny i dobrze tolerowany. Suzetrygina z pewnością podniesie komfort życia wielu pacjentów, u których leczenie innymi środkami nie przynosiło oczekiwanych efektów lub niosło ze sobą dotkliwe skutki uboczne. Niezbędny jest ciągły rozwój w zakresie badań nad innowacyjnymi lekami przeciwbólowymi, gdyż wciąż dla wielu jednostek chorobowych istnieją jedynie ograniczone metody terapeutyczne.

REFERENCJE

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939
2. Kent ML, Tighe PJ, Belfer I, et al. The ACTION-APS-AAPM Pain Taxonomy (AAAPT) Multidimensional Approach to Classifying Acute Pain Conditions. *The Journal of Pain*. 2017;18(5):479-489. doi:10.1016/j.jpain.2017.02.421

3. Yong RJ, Mullins PM, Bhattacharyya N. Prevalence of chronic pain among adults in the United States. *Pain*. 2021;163(2):e328-e332. doi:10.1097/j.pain.0000000000002291
4. Lee GI, Neumeister MW. *Pain. Clinics in Plastic Surgery*. 2020;47(2):173-180. doi:10.1016/j.cps.2019.11.001
5. Schaible HG. Peripheral and Central Mechanisms of Pain Generation. *Handbook of Experimental Pharmacology*.:3-28. doi:10.1007/978-3-540-33823-9_1
6. Karcz M, Abd-Elseyed A, Chakravarthy K, et al. Pathophysiology of Pain and Mechanisms of Neuromodulation: A Narrative Review (A Neuron Project). *JPR*. 2024;Volume 17:3757-3790. doi:10.2147/jpr.s475351
7. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *IJMS*. 2018;19(8):2164. doi:10.3390/ijms19082164
8. Marco Cascella, Nicholas Simonds Thompson, Maria Rosaria Muzio, Cira Antonietta Forte, Arturo Cuomo. The underestimated role of psychological and rehabilitation approaches for management of cancer pain. A brief commentary. *Recenti Progressi in Medicina*. 2016;(2016Agosto). doi:10.1701/2332.25064
9. Chen JS, Kandle PF, Murray IV, et al. Physiology, Pain. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539789/>
10. Dinakar P, Stillman AM. Pathogenesis of Pain. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2016;23(3):201-208. doi:10.1016/j.spen.2016.10.003
11. Marco CA, Marco AP. Assessment of pain. *Emergency Department Analgesia*. Published online September 25, 2008:10-18. doi:10.1017/cbo9780511544835.004
12. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short

- Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care & Research*. 2011;63(S11). doi:10.1002/acr.20543
13. Karcioğlu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *The American Journal of Emergency Medicine*. 2018;36(4):707-714. doi:10.1016/j.ajem.2018.01.008
14. Smith J, Ng L. The management of acute pain – an update. *Medicine*. 2025;53(2):102-108. doi:10.1016/j.mpmed.2024.11.007
15. Cao B, X Cao B, Xu Q, Shi Y, et al. Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. *Sig Transduct Target Ther*. 2024;9(1). doi:10.1038/s41392-024-01845
16. Malik NA. Revised definition of pain by ‘International Association for the Study of Pain’: Concepts, challenges and compromises. *APIC*. 2020;24(5). doi:10.35975/apic.v24i5.1352
17. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011;11(1). doi:10.1186/1471-2458-11-770
18. Lurie JM, Javaid A. Visualizing Global Chronic Pain. *Anesthesia & Analgesia*. 2024;138(4):918-919. doi:10.1213/ane.0000000000006564
19. Gaskin DJ, Richard P. The Economic Costs of Pain in the United States. *The Journal of Pain*. 2012;13(8):715-724. doi:10.1016/j.jpain.2012.03.009
20. Schoenfeld A, Geiger J, Princic N, et al. EE359 Economic Burden of Managing Acute and Chronic Pain in the United States: National Estimates from 2022 Data. *Value in Health*. 2024;27(6):S123-S124. doi:10.1016/j.jval.2024.03.657
21. Henschke N, Kamper SJ, Maher CG. The Epidemiology and Economic Consequences of Pain. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015;90(1):139-147. doi:10.1016/j.mayocp.2014.09.010
22. <https://news.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-announces-fda-approval-journavxtm-suzetrigine-first-class>
23. Smith J, Ng L. The management of acute pain – an update. *Medicine*. 2025;53(2):102-108. doi:10.1016/j.mpmed.2024.11.007

24. Kaye A, Urman R, Rappaport Y, et al. Multimodal analgesia as an essential part of enhanced recovery protocols in the ambulatory settings. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2019;35(5):40. doi:10.4103/joacp.joacp_51_18
25. Finnerup NB. Nonnarcotic Methods of Pain Management. Ropper AH, ed. *N Engl J Med.* 2019;380(25):2440-2448. doi:10.1056/nejmra1807061
26. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The Role of N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptors in Pain: A Review. *Anesthesia & Analgesia.* Published online October 2003:1108-1116. doi:10.1213/01.ane.0000081061.12235.55
27. Hijma HJ, Groeneveld GJ. Analgesic drug development: proof-of-mechanism and proof-of-concept in early phase clinical studies. *Medicine in Drug Discovery.* 2021;10:100083. doi:10.1016/j.medidd.2021.100083
28. Queremel Milani DA, Davis DD. Pain Management Medications. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560692/>
29. Castroman P, Quiroga O, Mayoral Rojals V, et al. Reimagining How We Treat Acute Pain: A Narrative Review. *Cureus.* Published online April 9, 2022. doi:10.7759/cureus.23992
30. Catterall WA. Voltage-gated sodium channels at 60: structure, function and pathophysiology. *The Journal of Physiology.* 2012;590(11):2577-2589. doi:10.1113/jphysiol.2011.224204
31. Ahern CA, Payandeh J, Bosmans F, Chanda B. The hitchhiker's guide to the voltage-gated sodium channel galaxy. *Journal of General Physiology.* 2015;147(1):1-24. doi:10.1085/jgp.201511492
32. Maher AJ, Metcalfe SA, Parr S. Local anaesthetic toxicity. *The Foot.* 2008;18(4):192-197. doi:10.1016/j.foot.2008.05.002
33. Heinle JW, Dalessio S, Janicki P, et al. Insights into the voltage-gated sodium channel, NaV1.8, and its role in visceral pain perception. *Front Pharmacol.* 2024;15. doi:10.3389/fphar.2024.1398409
34. Cho EB, Jiang C, Wang Z, Yu Y, Jiang J. Suzetrigine for moderate to severe acute pain. *Trends in Pharmacological Sciences.* Published online March 2025. doi:10.1016/j.tips.2025.02.008

35. Aguet F, Anand S, et al. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318-1330. doi:10.1126/science.aaz1776
36. Digre A, Lindskog C. The human protein atlas—Integrated omics for single cell mapping of the human proteome. *Protein Science*. 2023;32(2). doi:10.1002/pro.4562
37. <https://www.proteinatlas.org/search/scn10a>
38. Becker DE, Reed KL. Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. *Anesthesia Progress*. 2012;59(2):90-102. doi:10.2344/0003-3006-59.2.90
39. Jones J, Correll DJ, Lechner SM, et al. Selective Inhibition of Na V 1.8 with VX-548 for Acute Pain. *N Engl J Med*. 2023;389(5):393-405. doi:10.1056/nejmoa2209870
40. https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0165614725000288-fx2_lrg.jpg
41. <https://www.journavx.com/results-with-journavx#2440176428-1198235104>
42. <https://www.journavxhcp.com/mechanism-of-action>
43. <https://www.journavxhcp.com/clinical-trials>
44. <https://news.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-present-phase-3-data-highlighting-suzetrigines-potential>
45. Mohammed SYM, Leis K, Mercado RE, Castillo MaMS, Miranda KJ, Carandang RR. Effectiveness of Cannabidiol to Manage Chronic Pain: A Systematic Review. *Pain Management Nursing*. 2024;25(2):e76-e86. doi:10.1016/j.pmn.2023.10.002
46. Ziemichod W, Kotlinska J, Gibula-Tarlowska E, Karkoszka N, Kedzierska E. Cebranopadol as a Novel Promising Agent for the Treatment of Pain. *Molecules*. 2022;27(13):3987. doi:10.3390/molecules27133987

KRIONEUROLIZA - PRZEGLĄD AKTUALNEJ WIEDZY I INNOWACJE

Jakub Kołodziej, Aleksandra Skowronek, Zofia Graca

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

Abstrakt: Krioneuroliza to nowoczesna metoda interwencyjna, której celem jest zniesienie bólu neuropatycznego poprzez precyzyjne oddziaływanie bardzo niską (kriogeniczną) temperaturą na wybrany nerw obwodowy. W trakcie zabiegu najczęściej dochodzi do przerwania ciągłości aksonów przy jednoczesnym zachowaniu integralności osłonek mielinowych, dzięki czemu włókna nerwowe zachowują zdolność do samoistnej regeneracji. Z uwagi na selektywne i dokładne oddziaływanie na poszczególne elementy obwodowego układu nerwowego, technika krioneurolizy wykazuje wysoką skuteczność w zwalczaniu bólu, przy zachowaniu niskiego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Specjaliści zajmujący się zabiegami stosują tę metodę głównie w zwalczaniu bólu pooperacyjnego, m.in. po zabiegach ortopedycznych, torakochirurgicznych czy z zakresu chirurgii onkologicznej. Wprowadzenie tej terapii u pacjentów onkologicznych umożliwiło skuteczne leczenie bólu przewlekłego, spowodowanego zarówno postępem choroby zasadniczej, jak i powikłaniami po leczeniu. Dodatkowo udokumentowano przypadki pacjentów opornych na leczenie farmakologiczne, u których krioneuroliza doprowadziła do skutecznej redukcji dolegliwości bólowych. Pomimo obiecujących wstępnych wyników terapeutycznych, krioneuroliza pozostaje metodą, która wciąż wymaga dalszych badań nad jej skutecznością, optymalizacją wskazań do jej zastosowania oraz długofalowymi skutkami jej działania. W niniejszej pracy omówiono sposób przeprowadzania zabiegu, rolę krioneurolizy we współczesnej medycynie oraz innowacje i możliwe kierunki zastosowania tej metody w przyszłości.

Słowa kluczowe: ból, chirurgia, krioneuroliza, onkologia,

Abstract: Cryoneurolysis is a modern interventional method aimed at alleviating neuropathic pain by precisely applying very low (cryogenic) temperatures to a selected peripheral nerve. During the procedure, the continuity of the axons is most often disrupted while the integrity of the myelin sheaths is preserved, allowing the nerve fibers to retain the ability for spontaneous regeneration. Due to its selective and precise action on specific elements of the peripheral nervous system, the cryoneurolysis technique demonstrates high effectiveness in pain management, with a low risk of adverse effects. Specialists in interventional procedures primarily use this method to treat postoperative pain, including after orthopedic, thoracic, and oncological surgery. The introduction of this therapy in oncological patients has enabled effective management of chronic pain caused by

both the progression of the primary disease and complications following treatment. Additionally, cases have been documented where patients resistant to pharmacological treatment experienced significant pain relief following cryoneurolysis. Despite promising initial therapeutic results, cryoneurolysis remains a method requiring further research into its effectiveness, optimization of indications for its use, and long-term effects. This paper discusses the procedure, the role of cryoneurolysis in modern medicine, as well as innovations and potential future applications of this technique.

Keywords: cryoneurolysis, oncology, pain, surgery

WSTĘP

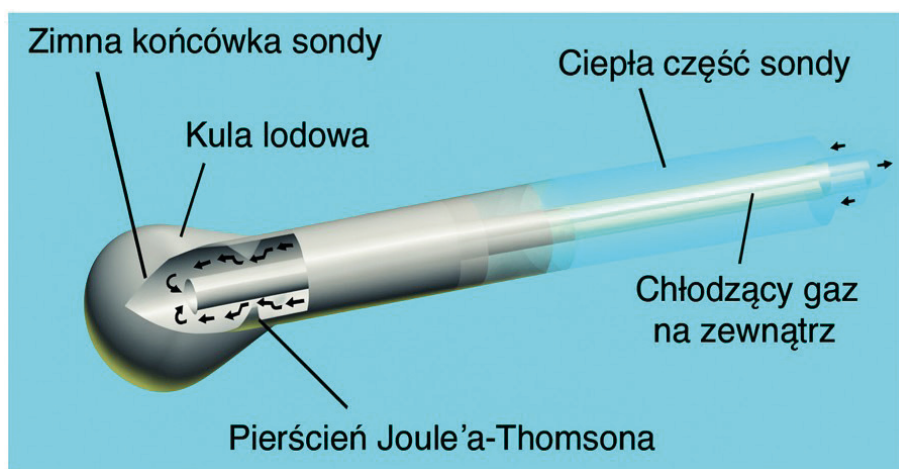
Ogólnym terminem wykorzystywanym do opisu stosowania bardzo niskich temperatur w medycynie jest krioterapia. Bazuje ona na użyciu ekstremalnie zimna w celu destrukcji konkretnych tkanek, w tym również tkanki nerwowej [1, 2]. W kontekście krioterapii pojawiają się terminy takie jak: krioanalgezia, krioablacja, czy krioneuroliza będąca głównym przedmiotem zainteresowania niniejszego artykułu. Choć często są używane zamiennie, istnieje kilka różnic między nimi. O krioneurolizie mówi się w momencie, gdy wykorzystywane jest działanie niskich temperatur bezpośrednio na nerwy. Jeśli natomiast opisywany jest konkretnie jej efekt przeciwbólowy - można posłużyć się terminem krioanalgezji [3]. Krioablacja dotyczy procesu niszczenia tkanek za pomocą zimna i znajduje zastosowanie np. w kardiologii, czy onkologii [4]. Pierwsze wzmianki o wykorzystaniu niskich temperatur w celach terapeutycznych sięgają czasów starożytnej Grecji i Egiptu. Już Hipokrates w 460 r. p.n.e. opisywał aplikowanie lodu i śniegu na rany w celu zmniejszania bólu i stanu zapalnego. W XIX wieku, Arnott zastosował zimno o temperaturze -20 stopni Celsjusza w leczeniu bólu neuropatycznego oraz nowotworowego, a w 1866 roku wprowadzono spray eteryowy jako środek znieczulający miejscowo [5, 6]. Krioneurolizę opisano po raz pierwszy w 1961 roku, kiedy użyto ciekłego azotu w temperaturze -190 stopni Celsjusza bezpośrednio na nerwy, natomiast termin krioanalgezji dotyczący *stricte* leczenia bólu został wprowadzony 15 lat później [7]. Rozwój współczesnej krioneurolizy przypada na lata 70. i 80. XX wieku i dotyczy ówczesnych zabiegów torakotomii, po której pacjenci dzięki zastosowanej technice zgłaszali mniejsze zapotrzebowanie na opioidowe środki przeciwbólowe oraz niższe poziomy bólu po zabiegu operacyjnym [8]. Innymi procedurami, podczas których posiłkowano się krioneurolizą w celu zapewnienia analgezji były tonsilektomie czy operacje przepuklin. Odwracalne uszkodzenie nerwów za pomocą niskich temperatur

wymagało wtedy wykonania nacięcia chirurgicznego, natomiast wraz z upływem czasu pojawiały się coraz to nowocześniejsze i mniej inwazyjne techniki [9]. Renesans krioneurolizy przypada na ostatnią dekadę i wciąż trwa. Rozwój metod obrazowania (np. ultrasonografii) umożliwił przezskórne aplikowanie zimna, co znacznie rozszerzyło zakres wykorzystania opisywanej metody w medycynie. Przeprowadzanie zabiegu pod kontrolą ultrasonografu pozwala precyzyjnie oddziaływać na konkretne nerwy oraz dotrzeć do głębiej położonych struktur układu nerwowego. Do kolejnych zalet krioneurolizy stosowanej razem z ultrasonografią w czasie rzeczywistym można zaliczyć: wyższą skuteczność i bezpieczeństwo zabiegu, długo utrzymujące się, miejscowe działanie przeciwbólowe oraz zmniejszenie liczby powikłań [10]. Obecnie krioneuroliza znajduje zastosowanie w leczeniu zarówno bólu ostrego, jak i przewlekłego. Jest wykorzystywana w medycynie zabiegowej, gdzie skutecznie łagodzi ból pooperacyjny, a także w terapii przewlekłego bólu u pacjentów onkologicznych i paliatywnych, którzy nie reagują na inne terapie przeciwbólowe [11]. Rola krioneurolizy w codziennej praktyce jest nadal ograniczona, ale współczesna medycyna stale szuka nowych wskazań do wykorzystania właściwości ekstremalnego zimna. Spektrum użycia krioneurolizy może w przyszłości ulec rozszerzeniu, stając się atrakcyjną alternatywą dla opioidowych leków przeciwbólowych ze względu na mniejszą toksyczność, szeroki margines bezpieczeństwa oraz możliwość uzyskania długotrwałego efektu analgetycznego [5]. Niniejszy artykuł ma na celu omówienie mechanizmu działania, współczesnych zastosowań klinicznych oraz przyszłości krioneurolizy jako nowoczesnej i skutecznej metody leczenia bólu.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Obecnie krioneurolizę można przeprowadzić za pomocą nowoczesnych krioaplikatorów. Składają się one z większego, pustego przewodu zewnętrznego, mniejszego przewodu wewnętrznego zakończonego cienką końcówką, stymulatora nerwowego oraz czujnika temperatury. Mechanizm działania urządzenia polega na podaniu przez przewód zewnętrzny tlenu azotu lub dwutlenku węgla pod ciśnieniem 4,14-5,52 MPa. Następnie, sprężony gaz zostaje uwolniony z przewodu zewnętrznego i rozpręża się w końcówce aplikatora. Następuje gwałtowny spadek ciśnienia skutkujący obniżeniem temperatury do -70 stopni Celsjusza i utworzeniem kuli lodowej na końcu aplikatora - jest to efekt Joule'a Thomsona [5, 12-13]. Gaz o obniżonym ciśnieniu jest odprowadzany na zewnątrz przez rurkę wewnętrzną do konsoli. Proces prowadzi do uszkodzenia naczyń

krwionośnych danego nerwu oraz powstania obrzęku tkanki nerwowej, a to determinuje osiągnięcie długotrwałego efektu przeciwbólowego przy zachowaniu wysokiego poziomu bezpieczeństwa. Zabieg ten jest bezpieczny ze względu na szczelność aplikatora, która zapobiega przedostawaniu się gazu do innych tkanek pacjenta. Skuteczność krioanalgezji zależy od temperatury krioaplikatora. Temperatury w zakresie od -20 do -100 stopni Celsjusza prowadzą do odwracalnej destrukcji aksonu - zjawisko to jest znane jako degeneracja Walleriana [14, 15]. Proces dotyczy tylko aksonu i osłonki mielinowej i zachodzi dystalnie od miejsca krioabłacji. Działanie przeciwbólowe utrzymuje się aż do regeneracji aksonu, która postępuje w tempie 1-2 mm na dobę. Dzięki zastosowaniu tlenu azotu oraz dwutlenku węgla znacząco redukuje się ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia nerwu, które następuje po przekroczeniu -100 stopni Celsjusza. Aktualnie stosowany schemat zabiegu polega na zamrażaniu nerwu przez 2-3 minuty oraz rozmrażaniu między cyklami. Dzięki rozmrażaniu trwającym około 20-40 sekund uzyskuje się stopniowe zwiększanie strefy zamrożenia oraz lepszy efekt terapeutyczny [5, 16]. Krioneuroliza jest współcześnie wykonywana przezskórnie pod kontrolą ultrasonografii. Mimo dużego bezpieczeństwa zabiegu, możliwe są powikłania takie jak: podbiegnięcia krwawe i ból w okolicy wkłucia, infekcje oraz uszkodzenia naczyń [17].



Rycina 1. Nowoczesny krioaplikator (od lewej: zimna końcówka sondy, kula lodowa, pierścień Joule'a-Thomsona, ciepły trzon, chłodny gaz przenoszony na zewnątrz) [Źródło: https://www.researchgate.net/figure/A-modern-cryoneurolysis-probe-cannula-produces-extremely-cold-temperatures-at-its-tip_fig1_320622193].

KRIONEUROLIZA W DZIEDZINACH ZABIEGOWYCH - TERAPIA BÓLU OSTREGO

Wykorzystanie właściwości ekstremalnego zimna w leczeniu bólu ostrego stale się rozszerza, obejmując coraz większą liczbę różnych zabiegów chirurgicznych. Początkowo, krioanalgezja dotyczyła głównie procedur torakochirurgicznych - a dokładniej krioablacji nerwów międzyżebrowych w celu łagodzenia bólu pooperacyjnego po torakotomii. Już badania z lat osiemdziesiątych XX wieku wykazały, że zastosowanie krioneurolizy w torakochirurgii pozwala z powodzeniem zmniejszyć dawki opioidów podawanych pooperacyjnie [18-20]. Nowe badania sugerują, że krioneuroliza nerwów międzyżebrowych może wykazywać skuteczność zbliżoną do znieczulenia zewnątrzoponowego odcinka piersiowego i efektywnie zapobiegać ostremu bólowi po torakotomii. Ta metoda może się zatem sprawdzić jako alternatywa w okresie okołoperacyjnym u chorych, u których znieczulenie epiduralne jest z różnych względów przeciwwskazane [21, 22]. Wraz z upływem lat, rozwojem technologii i rozpowszechnieniem ultrasonografii zakres wskazań do krioneurolizy ulega wzbogaceniu. Dzięki możliwości precyzyjnego lokalizowania nerwów i kontrolowanego aplikowania niskiej temperatury, technika ta jest obecnie wykorzystywana w zabiegach operacyjnych z zakresu chirurgii onkologicznej czy ortopedii [23].

Zaczynając od ortopedii, badania nad krioneurolizą dotyczyły uśmierzania bólu po m.in. endoprotezoplastyce stawu ramiennego, kolanowego czy biodrowego. Opisano przypadki pacjentów, u których przed operacją barku wykonano przezskórną krioneurolizę pod kontrolą ultrasonografii. Krioanalgezji poddano nerw nadłopatkowy, który unerwia mięsień nadgrzebieniowy, podgrzebieniowy oraz staw ramienny [24]. Działanie przeciwbólowe okazało się skuteczne, a pacjenci ocenili ból pooperacyjny w skali NRS (*NRS - ang. Numerical Rating Scale*) na nieprzekraczający 2 (skala 0-10). Opisywana technika również w tym przypadku pozwoliła istotnie zmniejszyć zapotrzebowanie na opioidowe leki przeciwbólowe. Możliwym zagrożeniem wynikającym z aplikowania zimna w leczeniu bólu po endoprotezoplastyce barku jest całkowita blokada ruchowa i czuciowa stawu o trudnym do przewidzenia czasie trwania. Kolejnym aspektem godnym obserwacji jest potencjalne utrudnienie rehabilitacji po zabiegu w związku z porażeniem mięśnia podgrzebieniowego i nadgrzebieniowego. Dotychczasowe badania nie wykazały jednak negatywnego wpływu na proces powrotu pacjentów do sprawności [25, 26]. Inny zabieg ortopedyczny, w którym krioneuroliza jest coraz częściej wykorzystywana to endoprotezoplastyka stawu kolanowego. Procedurze

poddawane są: nerw skórny przedni uda oraz gałąź podrzępkowa nerwu udowego. Dwa badania obejmujące odpowiednio 180 i 100 pacjentów wykazały, że przedoperacyjna analgezja za pomocą ekstremalnego zimna osiągnęła lepsze wyniki kliniczne niż standardowe schematy leczenia bólu [27, 28]. W grupie poddanej krioneurolizie zużycie opioidów w okresie 12 tygodni po operacji było o 45% mniejsze, a pacjenci zgłaszali mniej zakłóceń w codziennych czynnościach [29].

Inną dziedziną, w której krioneuroliza zyskuje na znaczeniu jako nowatorska, bezpieczna i skuteczna metoda analgezji jest chirurgia piersi. Ból po mastektomii to często wyzwanie mogące prowadzić do przewlekłego bólu pooperacyjnego, który będzie się utrzymywał przez wiele tygodni. W dotychczas opisanych przypadkach, krioneuroliza została przeprowadzona na nerwach międzyżebrowych na wysokości Th2-Th5 pod kontrolą ultrasonografii. Zastosowanie przezskórnej krioanalgezji udokumentowano zarówno w jednostronnym, jak i obustronnym leczeniu bólu po amputacji piersi. Wszystkie pacjentki poddane procedurze zgłaszały w skali NRS poziom nasilenia bólu wynoszący 0 w każdej dobie po operacji. W okresie pooperacyjnym żadna chora nie wymagała dodatkowego podania leków opioidowych. Dużą zaletą opisywanej technologii w przypadku mastektomii jest długość działania przeciwbólowego krioneurolizy, która w przybliżeniu odpowiada czasowi utrzymywania się bólu po mastektomii. Daje to istotną przewagę nad infuzjami miejscowych środków znieczulających czy pojedynczymi blokadami nerwów, których efekt działania jest krótszy [30]. Do potwierdzenia wszystkich teoretycznych korzyści i ograniczeń omawianej techniki niezbędne będą dalsze badania na większych grupach pacjentów, ponieważ aktualne doniesienia dostarczają niewystarczającą liczbę dowodów w tych kwestiach. Należy jednak zaznaczyć, że krioneuroliza wydaje się być obiecującą alternatywą znajdującą zastosowanie w leczeniu bólu ostrego po różnych zabiegach chirurgicznych [31].



Rycina 2. Torakotomia ze śródoperacyjną krioneurolizą nerwów międzyżebrowych. Na fotografii po prawej stronie widoczne formowanie się kuli lodowej [32]

KRIONEUROLIZA W ONKOLOGII

Krioneuroliza jest szczególnie wskazana w leczeniu bólu neuropatycznego, który wynika z ucisku lub nacieku nowotworowego na nerwy. W przypadkach zaawansowanych nowotworów, takie jak guzy tkanek miękkich, nowotwory kostne (w tym przerzuty do kości) czy rozprzestrzenianie się nowotworu do innych narządów (metastaza), może dojść do ucisku lub bezpośredniego naciekania nerwów, co prowadzi do powstawania bólów neuropatycznych. Przykładem takich dolegliwości są pleksopatie (zaburzenia nerwów w splotach), radikulopatie (ucisk korzeni nerwowych) i neuropatie obwodowe (uszkodzenia nerwów obwodowych). Krioneuroliza jest rozwiązaniem oszczędzającym opioidy, ponieważ zapewnia skuteczną kontrolę bólu poprzez ablację (usunięcie lub uszkodzenie) nerwów, które są odpowiedzialne za odczuwanie bólu. Jest to szczególnie przydatne w przypadku pacjentów, którzy nie mogą być leczeni chirurgicznie lub w sytuacjach, gdy lokalizacja nowotworu uniemożliwia przeprowadzenie tradycyjnych zabiegów resekcyjnych [33, 34].

Krioneuroliza znajduje również zastosowanie w leczeniu bólu pooperacyjnego, który może pojawić się po zabiegach chirurgicznych związanych z nowotworami. Często podczas operacji onkologicznych dochodzi do uszkodzenia nerwów lub ich manipulacji, co prowadzi do bólu nerwowego. Krioneuroliza pozwala na zmniejszenie bólu neuropatycznego poprzez miejscowe zniszczenie nerwów odpowiedzialnych za przekazywanie sygnałów bólowych, co sprzyja rehabilitacji i zmniejsza zapotrzebowanie na leki opioidowe, które wiążą się z ryzykiem uzależnienia i innymi skutkami ubocznymi [35].

W zaawansowanych stadiach chorób nowotworowych, gdy leczenie ma charakter paliatywny (ma na celu złagodzenie objawów, a nie wyleczenie), krioneuroliza jest szczególnie użyteczna w kontrolowaniu przewlekłego bólu. Powtarzane sesje krioneurolizy mogą być stosowane w celu długotrwałej kontroli bólu, szczególnie u pacjentów z bólem neuropatycznym wywołanym przez przerzuty nowotworowe do kości, kręgosłupa lub nerwów obwodowych. Dzięki tej metodzie można zmniejszyć lub całkowicie uniknąć uzależnienia od opioidów, które są często stosowane w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego, ale wiążą się z wieloma działaniami niepożądanymi [35-37].

Przezskórna krioneuroliza to minimalnie inwazyjna technika, która umożliwia dostęp do nerwów dotkniętych nowotworem bez konieczności wykonywania dużych zabiegów chirurgicznych. W przypadkach, gdy guz nowotworowy znajduje się w trudno dostępnych miejscach, takich jak kręgosłup czy głęboka

miednica, krioneuroliza jest skutecznym rozwiązaniem, które pozwala na dokładne celowanie w nerwy odpowiedzialne za ból [36, 37].

Aby zwiększyć precyzję i skuteczność terapii wykorzystuje się ultrasonografię, natomiast w sytuacjach, gdy obrazowanie za pomocą USG jest utrudnione (np. z powodu obecności przerzutów w trudno dostępnych miejscach), stosuje się tzw. krioneurolizę opartą na punktach orientacyjnych. W tym przypadku nie używa się zaawansowanych metod obrazowania, lecz posługuje się punktami anatomicznymi, które pomagają w precyzyjnym wykonaniu procedury w miejscach takich jak kręgosłup czy głęboko umiejscowione struktury miednicy [35-37].

KRIONEUROLIZA - INNOWACJE I PERSPEKTYWY

Leczenie otyłości

W badaniach przeprowadzonych przez Prologo i wsp. oceniano bezpieczeństwo i wykonalność przezskórnej krioablacji tylnego pnia nerwu błędnego u pacjentów z otyłością o łagodnym do umiarkowanego stopnia (BMI 30–37 kg/m²). Procedura była wykonywana przy użyciu tomografii komputerowej, a celem było zniszczenie tylnego pnia nerwu błędnego, który przebiega wzdłuż przełyku, pomiędzy krtanią a złączem żołądkowo-przełykowym [38]. Badanie wykazało, że zabieg jest bezpieczny, a pacjenci, którzy uczestniczyli w próbie pilotażowej, stracili średnio 5,6% masy ciała i 22,7% nadmiaru BMI. Co ważne, po zabiegu wszyscy uczestnicy zgłaszali zmniejszenie apetytu w różnych stopniach – 15,8% stwierdziło „nieco mniejszy apetyt”, 68,4% zauważyło „znaczne zmniejszenie apetytu”, a 10,5% „bardzo duży spadek apetytu” [38, 39].

Podczas 6-miesięcznego okresu obserwacji nie wystąpiły żadne powikłania związane z zabiegiem. Procedura, choć nowatorska, została uznana za skuteczną w kontrolowaniu apetytu i wspomaganiu redukcji masy ciała. Kluczowe znaczenie w zapewnieniu bezpieczeństwa zabiegu mają dwa czynniki. Po pierwsze, pobliska aorta pełni rolę naturalnego źródła ciepła, które chroni przełyk i inne sąsiednie struktury przed nadmiernym zimnem. Po drugie, nowoczesne sondy kriogenne są zaprojektowane w taki sposób, aby minimalizować ryzyko niezamierzonego zamrażania tkanek – lód rozwija się głównie w obrębie tylnej części sondy, ograniczając ryzyko zamrażania przedniej części [38, 40].

Leczenie bólu zlokalizowanego w nadbrzuszu górnym

Splot trzewny to sieć nerwów znajdująca się za otrzewną, która łączy różne zwoje nerwowe, takie jak zwoje aortalno-nerkowe, górne kręzkowe i trzewne. Otacza ona brzuszną część aorty i biegnie w górę przez przeponę, a następnie kontynuuje jako włókna nerwowe wzdłuż kręgow. W praktyce medycznej splot trzewny jest często celem leczenia bólu, szczególnie w przypadkach, gdy ból pochodzi z górnych narządów jamy brzusznej, na przykład w chorobach nowotworowych [38]. Zastosowanie krioabłacji w tym obszarze daje lepsze wyniki niż tradycyjne metody, ponieważ wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych, szczególnie ze strony układu pokarmowego [41]. Jest to szczególnie przydatne w sytuacjach, gdy blizny po wcześniejszych zabiegach, takich jak leczenie etanolem czy radioterapia, mogą utrudniać odpowiednie rozprzestrzenianie się leku. Metoda ta jest również skuteczna w przypadku guzów nowotworowych, które naciekają sąsiednie tkanki, ponieważ pozwala na lepszą kontrolę bólu i poprawia długotrwałe efekty leczenia (rys. 5). Warto jednak pamiętać, że podczas zabiegu istnieje ryzyko przypadkowego uszkodzenia nadnerczy, co może prowadzić do kryzysu nadciśnieniowego, zwłaszcza w trakcie pierwszego etapu rozmrażania [38, 42].

PODSUMOWANIE

Krioneuroliza to nowoczesna i obiecująca metoda leczenia zarówno ostrych dolegliwości bólowych, towarzyszących procedurom chirurgicznym, jak i przewlekłych zespołów bólowych, zwłaszcza o podłożu neuropatycznym. Jej zastosowanie wykazuje wysoką skuteczność w terapii pacjentów, którzy nie reagowali na dotychczas stosowane leczenie farmakologiczne. Omawiana technika może stać się wartościową alternatywą dla opioidów dzięki korzystnemu profilowi bezpieczeństwa, zdolności do zapewnienia długotrwałej analgezji oraz małej toksyczności. Jej zastosowanie może przyczynić się do ograniczenia przewlekłych terapii opioidami, zmniejszając ryzyko działań niepożądanych i rozwoju uzależnienia od leków. Szczególną zaletą tej metody jest możliwość precyzyjnego namierzenia i leczenia wybranych struktur nerwowych dzięki wykorzystaniu ultrasonografii, co zwiększa skuteczność zabiegu oraz minimalizuje ryzyko działań niepożądanych. Współczesna medycyna coraz częściej korzysta z technik obrazowania w celu poprawy dokładności i bezpieczeństwa interwencji terapeutycznych, co otwiera szerokie możliwości zastosowania krioneurolizy w różnych dziedzinach

klinicznych. Mimo że obecne dane wskazują na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo krioneurolizy, potrzebne są dalsze, dobrze zaprojektowane badania kliniczne na większych grupach pacjentów, które pozwolą na dokładniejsze określenie długoterminowych efektów leczenia oraz optymalnych wskazań do jej stosowania. Niemniej jednak, dotychczasowe obserwacje potwierdzają, że krioneuroliza może odegrać istotną rolę w nowoczesnym podejściu do leczenia bólu, zwłaszcza w przypadkach opornych na konwencjonalne formy terapii.

REFERENCJE

1. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cryotherapy>. www.cancer.gov. Published February 2, 2011. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cryotherapy>
2. Swenson C, Swärd L, Karlsson J. Cryotherapy in sports medicine. *Scand J Med Sci Sports*. 1996;6(4):193-200. doi:10.1111/j.1600-0838.1996.tb00090.x
3. Ilfeld BM, Finneran JJ. Cryoneurolysis and Percutaneous Peripheral Nerve Stimulation to Treat Acute Pain. *Anesthesiology*. 2020;133(5):1127-1149. doi:10.1097/ALN.0000000000003532
4. Baust JG, Snyder KK, Santucci KL, Robilotto AT, Van Buskirk RG, Baust JM. Cryoablation: physical and molecular basis with putative immunological consequences. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(sup1):10-16. doi:10.1080/02656736.2019.1647355
5. Trescot AM. Cryoanalgesia in interventional pain management. *Pain Physician*. 2003;6(3):345-360.
6. Vinod Dasa, Lensing G, Parsons M, et al. An ancient treatment for present-day surgery: Percutaneously freezing sensory nerves for treatment of postsurgical knee pain. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2014;18(4):145-149. doi:<https://doi.org/10.1053/j.trap.2015.10.014>
7. Lloyd JW, Barnard JD, Glynn CJ. Cryoanalgesia. A new approach to pain relief. *Lancet*. 1976;2(7992):932-934. doi:10.1016/s0140-6736(76)90893-x
8. Cha PI, Min JG, Patil A, Choi J, Kothary NN, Forrester JD. Efficacy of intercostal cryoneurolysis as an analgesic adjunct for chest wall pain after

- surgery or trauma: systematic review. *Trauma Surgery & Acute Care Open*. 2021;6(1):e000690. doi:<https://doi.org/10.1136/tsaco-2021-000690>
9. Wood GJ, Lloyd JW, Bullingham RE, Britton BJ, Finch DR. Postoperative analgesia for day-case herniorrhaphy patients. A comparison of cryoanalgesia, paravertebral blockade and oral analgesia. *Anaesthesia*. 1981;36(6):603-610. doi:10.1111/j.1365-2044.1981.tb10324.x
 10. Ilfeld BM, Gabriel RA, Trescot AM. Ultrasound-guided percutaneous cryoneurolysis for treatment of acute pain: could cryoanalgesia replace continuous peripheral nerve blocks? *British Journal of Anaesthesia*. 2017;119(4):709-712. doi:<https://doi.org/10.1093/bja/aex142>
 11. Urban JA, Dolesh K, Martin E. A Multimodal Pain Management Protocol Including Preoperative Cryoneurolysis for Total Knee Arthroplasty to Reduce Pain, Opioid Consumption, and Length of Stay. *Arthroplast Today*. 2021;10:87-92. Published 2021 Jul 12. doi:10.1016/j.artd.2021.06.008
 12. Ilfeld BM. Continuous Peripheral Nerve Blocks: An Update of the Published Evidence and Comparison With Novel, Alternative Analgesic Modalities. *Anesth Analg*. 2017;124(1):308-335. doi:10.1213/ANE.0000000000001581
 13. Amoils SP. The Joule Thomson cryoprobe. *Arch Ophthalmol*. 1967;78(2):201-207. doi:10.1001/archophth.1967.00980030203014
 14. Shaikh S, Khan AR, Saini S, et al. Cryoneurolysis: A Comprehensive Review of Applications in Pain Management. *Cureus*. 2025;17(2):e79448. Published 2025 Feb 22. doi:10.7759/cureus.79448
 15. Kossmann T, Freedman I, Morganti-Kossmann C. SPINAL TRAUMA. *Neurology and Clinical Neuroscience*. Published online January 1, 2007:1397-1408. doi:<https://doi.org/10.1016/b978-0-323-03354-1.50108-5>
 16. Ilfeld BM, Preciado J, Trescot AM. Novel cryoneurolysis device for the treatment of sensory and motor peripheral nerves. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13(8):713-725. doi:10.1080/17434440.2016.1204229
 17. Patient Information Factsheet [Www.uhs.nhs.uk](http://www.uhs.nhs.uk) Nerve Cryoablation. Accessed March 26, 2025. <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Patientinformation/Scansandx-rays/Nerve-cryoablation-patient-information.pdf>

18. Law L, Rayi A, Hendrix JM, Derian A. Cryoanalgesia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 14, 2024.
19. Nelson KM, Vincent RG, Bourke RS, et al. Intraoperative intercostal nerve freezing to prevent postthoracotomy pain. *Ann Thorac Surg.* 1974;18(3):280-285. doi:10.1016/s0003-4975(10)64357-3
20. Roberts D, Pizzarelli G, Lepore V, al-Khaja N, Belboul A, Dernevik L. Reduction of post-thoracotomy pain by cryotherapy of intercostal nerves. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;22(2):127-130. doi:10.3109/14017438809105942
21. Both thoracic epidural analgesia and intercostal nerve cryoanalgesia showed satisfactory analgesia for post-thoracotomy acute pain.
22. Clemence J Jr, Malik A, Farhat L, et al. Cryoablation of Intercostal Nerves Decreased Narcotic Usage After Thoracic or Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Repair. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;32(3):404-412. doi:10.1053/j.semtcvs.2020.01.008
23. Winston P, Vincent D. Cryoneurolysis as a Novel Treatment for Spasticity, Associated Pain and Presumed Contracture. *Adv Rehabil Sci Pract.* 2024;13:27536351241285198. Published 2024 Sep 30. doi:10.1177/27536351241285198
24. Elsevier. [www.elsevier.com](https://www.elsevier.com/resources/anatomy/nervous-system/peripheral-nervous-system/suprascapular-nerve/17554). Published 2025. Accessed March 29, 2025. <https://www.elsevier.com/resources/anatomy/nervous-system/peripheral-nervous-system/suprascapular-nerve/17554>
25. Ilfeld BM, Gabriel RA, Trescot AM. Ultrasound-guided percutaneous cryoneurolysis providing postoperative analgesia lasting many weeks following a single administration: a replacement for continuous peripheral nerve blocks?: a case report. *Korean J Anesthesiol.* 2017;70(5):567-570. doi:10.4097/kjae.2017.70.5.567
26. Ilfeld BM, Morey TE, Wright TW, Chidgey LK, Enneking FK. Continuous interscalene brachial plexus block for postoperative pain control at home: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2003;96(4):1089-1095. doi:10.1213/01.ANE.0000049824.51036.EF
27. Dasa V, Lensing G, Parsons M, Harris J, Volaufova J, Bliss R. Percutaneous freezing of sensory nerves prior to total knee arthroplasty. *Knee.* 2016;23(3):523-528. doi:10.1016/j.knee.2016.01.011

28. Radnovich R, Scott D, Patel AT, et al. Cryoneurolysis to treat the pain and symptoms of knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(8):1247-1256. doi:10.1016/j.joca.2017.03.006
29. Mihalko WM, Kerkhof AL, Ford MC, Crockarell JR Jr, Harkess JW, Guyton JL. Cryoneurolysis before Total Knee Arthroplasty in Patients With Severe Osteoarthritis for Reduction of Postoperative Pain and Opioid Use in a Single-Center Randomized Controlled Trial. *J Arthroplasty*. 2021;36(5):1590-1598. doi:10.1016/j.arth.2020.11.013
30. Gabriel RA, Finneran JJ, Swisher MW, et al. Ultrasound-guided percutaneous intercostal cryoanalgesia for multiple weeks of analgesia following mastectomy: a case series. *Korean J Anesthesiol*. 2020;73(2):163-168. doi:10.4097/kja.19332
31. DesRochers J, Fry S, Khadr A, Rana N, Siu G. Cryoneurolysis for management of post-mastectomy pain: a systematic review. *Pain Manag*. 2024;14(12):665-671. doi:10.1080/17581869.2024.2443380
32. Xiaowei L, Ning M, Sandra O, Andrew M. Intraoperative Intercostal Nerve Cryoneurolysis for Post-Thoracotomy Pain Control: A Case Discussion. *Translational Perioperative and Pain Medicine*. 2022;9(3). doi:https://doi.org/10.31480/2330-4871/159
33. Ferrer-Mileo L, Luque Blanco AI, González-Barboteo J. Efficacy of Cryoablation to Control Cancer Pain: A Systematic Review. *Pain Pract*. 2018;18(8):1083-1098. doi:10.1111/papr.12707
34. Sag AA, Barral E, Ronald J, et al. Cryoablation of bone, soft tissue, and nerve in the setting of uninterrupted systemic cancer therapies. *Clin Imaging*. Published online March 31, 2025. doi:10.1016/j.clinimag.2025.110467
35. Daubié S, Garrouste C, Pialat J-B, et al. Cryoneurolysis in patients with dorsal neuropathic pain secondary to tumor invasion. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(6):917-924. doi:10.1016/j.jvir.2020.02.007
36. Rhame EE, Debonet AF, Simopoulos TT. Ultrasonographic guidance and characterization of cryoanalgesic lesions in treating a case of refractory sural neuroma. *Case Rep Anesthesiol*. 2011;2011:691478. doi:10.1155/2011/691478

37. Fouladirad S, Yoo J, Homayoon B, Wang J, Lourenço P. Quadratus lumborum block for procedural and postprocedural analgesia in renal cell carcinoma percutaneous cryoablation. *Diagn Interv Radiol*. Published online September 2, 2024. doi:10.4274/dir.2024.232100
38. Sag AA, Bittman R, Prologo F, et al. Percutaneous Image-guided Cryoneurolysis: Applications and Techniques. *Radiographics*. 2022;42(6):1776-1794. doi:10.1148/rg.220082
39. Prologo JD, Lin E, Horesh Bergquist S, et al. Percutaneous CT-Guided Cryovagotomy in Patients with Class I or Class II Obesity: A Pilot Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(8):1255-1265. doi:10.1002/oby.22523
40. Prologo JD. Percutaneous CT-Guided Cryovagotomy. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2020;23(1):100660. doi:10.1016/j.tvir.2020.100660
41. Behbahani K, Chary A, Patel S, Mitchell JW, Fleishon H, Prologo JD. Percutaneous CT-Guided Cryoablation of the Celiac Plexus: A Retrospective Cohort Comparison with Ethanol. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(8):1216-1220. doi:10.1016/j.jvir.2020.04.008
42. Atwell TD, Wass CT, Charboneau JW, Callstrom MR, Farrell MA, Sengupta S. Malignant hypertension during cryoablation of an adrenal gland tumor. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(3):573-575. doi:10.1097/01.RVI.0000197370.83569.33

ZESZTYWNIAJĄCE ZAPALENIE STAWÓW KRĘGOSŁUPA: PRZEGLĄD FARMAKOLOGICZNYCH METOD LECZENIA

Klaudia Zinkowska¹, Julia Wróbel²

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 Ośrodku Medycyny Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Wydział Nauk Medycznych w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Abstrakt: Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) to przewlekła choroba zapalna, która atakuje głównie kręgosłup i stawy krzyżowo-biodrowe. Patogeneza choroby nie jest do końca poznana. Na obraz kliniczny pacjenta składa się ból i sztywność pleców (zwłaszcza po długich okresach bezruchu), a także objawy pozastawowe, jak zapalenie błony naczyniowej oka i zmiany sercowo-naczyniowe. W ostatnich latach zatwierdzono nowe wskazania do leczenia ZZSK wśród leków stosowanych wcześniej w innych chorobach reumatoidalnych. W tym opracowaniu przedstawiony został obraz kliniczny pacjenta, diagnostyka ZZSK, a także przegląd dostępnych metod farmakologicznego leczenia uwzględniający leczenie inhibitorami TNF-alfa, inhibitorami IL-17 oraz nowe możliwości terapeutyczne, jakimi są inhibitory JAK.

Słowa kluczowe: axSpa, spondyloartralia osiowa, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, ZZSK

Abstract: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease that mainly affects the spine and sacroiliac joints. The pathogenesis of the disease is not yet fully understood. The clinical picture of the patient consists of back pain and stiffness (especially after long periods of immobility), as well as extra-articular symptoms, such as uveitis and cardiovascular changes. In recent years, new indications for the treatment of AS have been approved among drugs previously used in other rheumatoid diseases. This study presents the clinical picture of the patient, the diagnosis of AS, as well as a review of available pharmacological treatment methods, including treatment with TNF-alpha inhibitors, IL-17 inhibitors and new therapeutic options such as JAK inhibitors.

Keywords: axSpa, axial spondylarthropathy, ankylosing spondylitis, AS

WPROWADZENIE

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK, ang. *ankylosing spondylitis* – AS) to przewlekła i postępująca choroba zapalna zaliczana do grupy spondyloartropatii osiowych. Występuje u około 1 na 200 osób. ZZSK zazwyczaj ujawnia przed ukończeniem 40. roku życia. Wśród czynników zwiększających ryzyko zachorowania wymienia się HLA-B27. Dokładny patomechanizm ZZSK nie jest znany- najprawdopodobniej jest złożony i wieloczynnikowy [1,2].

Obraz kliniczny

Choroba najczęściej dotyczy kręgosłupa oraz stawów krzyżowo-biodrowych. U około 33% pacjentów mogą pojawić się asymetryczne zmiany również w innych dużych stawach obwodowych: kolanowych i biodrowych [1,3]. Chorzy zgłaszają przewlekły ból kręgosłupa nasilający się po dłuższym okresie bezruchu i ustępujący po aktywności fizycznej. Charakterystyczna jest występująca poranna sztywność utrzymująca się ponad 30 minut [1]. Postęp choroby może prowadzić do zeszywnienia kręgosłupa oraz niewłaściwego ukształtowania postawy, głównie w formie hiperkifozy odcinka piersiowo-lędźwiowego. Wraz z postępem choroby zmniejsza się jakość życia chorego: utrudnione jest wykonywanie podstawowych ruchów. Może wystąpić zmniejszenie pola widzenia [3]. U chorych występuje większe ryzyko zachorowania na osteoporozę oraz większe ryzyko złamań [4]. Do najczęstszych manifestacji pozastawowych ZZSK należy ostre przednie zapalenie błony naczyniowej oka (AAU), które występuje nawet u 40% chorych i często przyjmuje nawrotowy charakter [5]. Z ZZSK może współwystępować łuszczyca (łuszcycowe zapalenie stawów kręgosłupa) i nieswoiste zapalenie jelit (IBD) [6].

Diagnostyka

Diagnostyka ZZSK stanowi istotne wyzwanie dla lekarzy wynikające z niespecyficznych objawów klinicznych i ograniczonej wiedzy na temat mechanizmów patogenetycznych choroby. Rozpoznanie ZZSK opiera się na zmodyfikowanych kryteriach nowojorskich (Tab 1.). Rozpoznanie pewne stawia się, gdy spełnione jest kryterium radiologiczne i ≥ 1 kryterium kliniczne, a rozpoznanie prawdopodobne, gdy spełnione są 3 kryteria kliniczne lub tylko kryterium radiologiczne [7].

Tabela 1. Zmodyfikowane nowojorskie kryteria diagnostyczne zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa [7]

Kryteria radiologiczne	Kryteria kliniczne
obustronne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych 2–4 stopnia lub jednostronne 3–4 stopnia	ból w okolicy krzyżowo-lędźwiowej utrzymujący się przez ≥ 3 mies., zmniejszający się po ćwiczeniach, nieustępujący w spoczynku
	ograniczenie ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa zarówno w płaszczyźnie strzałkowej, jak i czołowej
	ograniczenie ruchomości klatki piersiowej w porównaniu ze stanem prawidłowym dla wieku i płci

W badaniach obrazowych często uwidaczniany jest obraz tzw. „bambusowego kija”, będącego wynikiem tworzenia syndesmofitów i kostnienia więzadeł kręgosłupa [8]. Bardziej szczegółowe badania, takie jak tomografia komputerowa (TK) oraz rezonans magnetyczny (MRI), pozwalają stwierdzić kostnienie więzadeł przykręgowych, erozje przednich krawędzi trzonów kręgowych czy obrzęk szpiku kostnego [8]. Szczególnie istotnym badaniem w diagnostyce ZZSK jest MRI, które pozwala uwidocznć wczesne zmiany, niewidoczne w RTG. W badaniach laboratoryjnych chorzy mają podwyższone wskaźniki stanu zapalnego (OB i CRP) [1]. Innym narzędziem wspomagającym diagnozę ZZSK jest oznaczenie obecności antygeny HLA-B27, którego obecność zwiększa ryzyko zachorowania około 50-100-krotnie w porównaniu do populacji ogólnej. Identyfikacja biomarkerów, takich jak periostyna, może w przyszłości wspierać proces diagnostyczny i ocenę aktywności choroby [9]. W diagnostyce różnicowej ZZSK od reumatoidalnego zapalenia stawów istotny jest brak obecności czynników reumatoidalnych (RF) oraz przeciwciał anty-CCP. Dodatni wynik RF u pacjentów z AS może wystąpić, jednak nie wiąże się z typowymi zmianami destrukcyjnymi w stawach [1]. U chorych czasami występują nietypowe i trudne w diagnostyce powikłania, takie jak przepuklina rdzenia kręgowego czy uszkodzenia krążka międzykręgowego, widoczne w badaniach MRI [8]. Pacjenci z ZZSK mają zwiększone ryzyko zachorowania na raka kości, raka tarczycy, szpiczaka mnogiego, białaczkę, raka nerki, raka prostaty i chłoniaka nieziarnicznego [10].

LECZENIE

Ze względu na niejasną etiologię ZZSK, głównym celem leczenia jest złagodzenie objawów i poprawę/opóźnienie postępu uszkodzeń strukturalnych układu

kostnego prowadzącego do upośledzonej motoryki [11].

Kryteria odpowiedzi na leczenie zastosowane w tym opracowaniu:

-Kryteria ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) obejmują cztery domeny: globalny stan pacjenta, ból, funkcję (ocenianą przez BASFI) i stan zapalny (pytania BASDAI 5 i 6). Odpowiedź ASAS20 oznacza poprawę o co najmniej 20% i co najmniej jedną jednostkę (w skali od 1 do 10) w trzech z czterech domen. W czwartej domenie nie może wystąpić pogorszenie przekraczające 20% i co najmniej jedną jednostkę (w skali 0-10). Odpowiedź ASAS40 oznacza poprawę o co najmniej 40% i co najmniej dwie jednostki (w skali 1-10) w trzech z czterech domen. W czwartej domenie nie może wystąpić pogorszenie przekraczające 20% i jedną jednostkę (w skali 0-10).

Częściową remisję ASAS definiuje bardzo niska aktywność choroby. Osiągnięcie wartości co najwyżej 2 (w skali od 0 do 10) jest wymagane we wszystkich czterech domenach.

Pozostałe wskaźniki odpowiedzi na leczenie obejmują skalę:

- BASDAI, która zawiera sześć pytań dotyczących zmęczenia (1), bólu kręgosłupa (2), stawów obwodowych (3), przyczepów ścięgniastych (4), intensywności sztywności porannej (5) i czasu trwania sztywności porannej (6).
- BASDAI 50, która definiuje poprawę o co najmniej 50% w skali BASDAI lub bezwzględny wzrost o 2 jednostki (w skali od 0 do 10) po trzech miesiącach leczenia udokumentowaną opinią eksperta [12].

Początkowe leczenie ZZSK

Pierwszym krokiem w postępowaniu z pacjentem chorym na ZZSK jest jego edukacja w zakresie wiedzy o AS. W pierwszej kolejności chory powinien zadbać o siebie poprzez odpowiednią dietę, zaprzestanie palenia tytoniu i odpowiednie ćwiczenia fizyczne połączone z fizjoterapią. Leczenie farmakologiczne rozpoczyna się od stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSLPZ). Zaleca się spożywanie NSLPZ w dawce maksymalnej lub największej tolerowanej przez 4 tygodnie. W razie nieskuteczności po 2 tygodniach lek należy zmienić na inny NSLPZ. Gdy leczenie NSLPZ nie daje wystarczającej odpowiedzi, pacjentowi zleca się terapię inhibitorami TNF-alfa, inhibitorami IL-17 lub inhibitorem JAK [13,14].

Inhibitory TNF-alfa

Czynnik martwicy nowotworów (TNF-alfa) jest cytokiną wydzielaną przez monocyty, makrofagi, komórki NK, limfocyty T, neutrofile, a także inne komórki nieimmunologiczne jak fibroblasty. Aktywuje wiele szlaków sygnałowych, pobudzając uwalnianie mediatorów zapalnych: IL-1, IL-6, a także aktywując makrofagi, limfocyty T i B. Badania wykazały, że pacjenci z ZZSK mają większe stężenie TNF-alfa w surowicy. Inhibitory TNF- α wiążą się z TNF- α , hamują jego działanie, a w konsekwencji zmniejszają nasilenie objawów klinicznych, takich jak ból, tkiwość i obrzęk stawów. Inhibitory TNF-alfa używane do leczenia ZZSK to infliksimab (IFX), adalimumab (ADA), etanercept (ETN), golimumab (GLM) i cetrolizumab pegol (CZP). Ich budowę, a także efekty leczenia przedstawiono w Tab.2 [11,16].

Tabela 2. Budowa, dawkowanie, sposób podania oraz wyniki badań wybranych inhibitorów-alfa stosowanych w ZZSK [10, 16-33]

Inhibitor TNF- α	Budowa	Dawkowanie (sposób podania)	Wyniki badań: grupa przyjmująca lek vs grupa przyjmująca placebo (w %)
infliksimab	chimeryczne przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 (75% komponentów ludzkich i 25% mysich)	5 mg/kg m.c. (<i>i.v.</i>)	12 tydzień: BASDAI 50: 53 vs 9 54 tydzień: BASDAI 50: 47 (dla chorych kontynuujących leczenie IFX) vs 50 (dla chorych z grupy placebo, u których po 3 msc włączono IFX)
adalimumab	rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne	40 mg co drugi tydzień (<i>s.c.</i>)	12 tydzień: ASAS 20: 58,2 vs 20,6 BASDAI 50: 45,2 vs 15,9 2 rok (grupie placebo włączono ADA): ASAS 20: 64,5 ASAS 40: 50,6 5 rok: wszystkie wyniki nadal się poprawiały
etanercept	rekombinowane białko receptorowe p75 Fc powiązane z fragmentem Fc ludzkiej IgG1	25 mg (<i>s.c.</i>) dwa razy w tygodniu	12 tydzień: ASAS 20: 60 vs 23 ASAS 50: 50% pacjentów więcej niż w grupie placebo 5 rok: poprawa utrzymała się

golimumab	ludzkie przeciwciała monoklonalne	50 mg (<i>s.c.</i>) raz w miesiącu	12 tydzień: ASAS 20: 59,4 vs 21,8 24 tydzień: ASAS 40: 43,5 vs 54,3 BASDAI: 50,8 vs 14,7
cetrolizumab pegol	humanizowany fragment wiążący antygen (Fab') przeciwciała monoklonalnego połączony z glikolem polietylenowym	Początkowa dawka: 400mg (<i>s.c.</i>); dawka podtrzymująca 200 mg (<i>s.c.</i>) co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie	24 tydzień: ASAS 40: 47,7 (dawka 200 mg co 2 tyg) vs 58,9 (dawka 400 mg co 4 tyg) vs 15,8 (placebo), 97 tydzień: poprawa utrzymywała się u chorych leczonych CZP

Blokada TNF hamuje skutki nadmiernej ekspresji TNF: niszczenie chrząstki i kości następujące w wyniku nieprawidłowej regulacji dojrzewania i aktywacji osteoklastów [34]. Badania pokazały, że pierwsze 2 lata stosowania TNFów sprzyja tworzeniu kolagenu i ułatwia mineralizację [35]. Leki anty-TNF zmniejszają stan zapalny i łagodzą zmiany w mięśniu sercowym, a szereg badań wykazało zmniejszenie podklinicznej miażdżycy u pacjentów ze SpA leczonych inhibitorami TNF [36]. 18-letnia obserwacja pacjentów udowodniła, że terapia inhibitorami TNF- α spowalnia postęp radiologiczny zmian w AS. Do analizy oceny zmian u 338 pacjentów zastosowano *Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score* (mSASSS). W analizie statystycznej użyto marginalny model strukturalny z odwrotnym prawdopodobieństwem ważenia leczenia. Tempo zmian mSASSS istotnie zmniejszyło się po stosowaniu inhibitorów TNF- α ($\beta=0,112$, $p=0,004$), a skorygowane zmian mSASSS wynosiło 0,848/rok w czasie stosowania TNF i 0,960/rok w czasie zaprzestania leczenia [37]. Zidentyfikowano czynniki jako predyktory pozytywnych wyników odpowiedzi na TNFy: młody wiek, krótki czas trwania choroby, płeć męska, dodatni wynik HLA-B27 i podwyższone markery zapalne [38]. IFX obniża poziom ekspresji TNF alfa i IL-33 w surowicy, obniża stan zapalny, hamuje erozję kości i zmniejsza pogrubienie ścięgien, a także poprawia jakość życia pacjentów [39]. Rekomendacje opowiadają się za zmniejszeniem dawki leku w przypadku remisji [40]. W przypadku IFX jedno z badań pokazało, że leczenie nie należy przerywać po uzyskaniu remisji, ponieważ może dochodzić do nawrotu choroby. Ponowne włączenie leczenia może skutkować gorszą odpowiedzią kliniczną niż leczenie przed odstawieniem od stosowania TNF [41]. Leczenie TNF-alfa może powodować głównie łagodne działania niepożądane (np. reakcje w miejscu wstrzyknięcia). Zdarzają się poważne zdarzenia niepożądane (wyższe ryzyko złośliwości hematologicznej, pogorszenie niewydolności serca, ryzyko gruźlicy i reaktywacji zapalenia wątroby) dlatego ważne jest, aby pacjentów regularnie monitorować podczas leczenia [42]. Chorzy poddani

terapii mają zwiększone ryzyko zakażeń grzybiczych [43]. W przypadku kobiet w ciąży w remisji sugeruje się odstawienie przyjmowania leku w 20. tygodniu ciąży w celu zmniejszenia ilości leku obecnego u noworodka przy urodzeniu. Natomiast w przypadku pacjentek z aktywną chorobą kontynuuje się stosowanie leku. Wczesne przerwanie leczenia mogłoby spowodować zaostrzenie choroby, przedwczesny poród, a także uodpornienie matki na lek. TNFy przenikają do mleka matki w minimalnych ilościach, dlatego nie trzeba rezygnować z karmienia dziecka piersią [44]. 40% pacjentów nie reaguje wystarczająco na inhibitor czynnika martwicy nowotworu (TNF) [45].

Inhibitory IL-17

Chorzy na ZZSK mają zwiększoną liczbę komórek wytwarzających prozapalną interleukinę-17. Badania wskazują szlak interleukiny-17 (IL-17) jako obiecujący cel terapeutyczny w spondyloartropatii [45].

Sekukinumab jest rekombinowanym, w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko interleukinie-17A. Należy do klasy IgG1/κ i jest wytwarzany przez komórki jajnika chomika chińskiego (CHO) [46].

Iksekizumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, wytwarzanym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego skierowane przeciwko IL-17 [47,48]. Połączona analiza 6 badań mających na celu ocenę leczenia pacjentów z ZZSK secukinumabem (4 badania) i ixekizumabem (2 badania) wykazała w 16 tyg. zwiększony wskaźnik odpowiedzi ASAS20 u osób leczonych inhibitorem IL-17. W podgrupach wyniki prezentowały się następująco: wskaźnik ASAS20 u osób leczonych secukinumabem wynosił 58,4% (w grupie 777 chorych) w porównaniu do 35,7% w grupie osób przyjmującej placebo (35,7% u 389 chorych). W przypadku pacjentów leczonych ixekizumabem ASAS20 wyniósł 55,9% w grupie otrzymującej lek (376 osób) i 34,6% w grupie otrzymującej placebo (191 osób). Najczęściej zgłaszane objawy niepożądane miały łagodny lub umiarkowany charakter: zakażenia górnych dróg oddechowych i zapalenia nosogardła. Zdarzały się poważne zdarzenia niepożądane: reaktywacja gruźlicy, posocznica bakteryjna lub zakażenia grzybicze u 2,3% leczonych chorych [49].

Bimekizumab to przeciwciało monoklonalne, które selektywnie hamuje IL-17A i IL-17F. Przeprowadzone badanie kliniczne 3 fazy (BE MOBILE 2) wykazało znaczną poprawę odpowiedzi ASAS, a także poprawę jakości życia chorych. Przez 16 tygodni 111 chorych otrzymywało placebo, a 221 chorych

było leczonych BKZ w dawce 160 mg co 4 tygodnie. Po tym czasie wskaźnik odpowiedzi ASAS40 wyniósł 25% dla przyjmujących placebo i 44,8% w grupie przyjmującej BKZ. Następnie obie grupy przyjmowały BZK i w 24 tygodniu wskaźnik odpowiedzi ASAS40 wyniósł 56,8% dla grupy wcześniej przyjmującej placebo i 53,5% dla grupy kontynuującej przyjmowanie BZK. Prawie wszyscy pacjenci objęci badaniem mieli wysoką lub bardzo wysoką aktywność choroby mierzoną na początku badania za pomocą ASDAS-CRP. Pod koniec badania ponad połowa pacjentów przyjmujących przez całe badanie BZK miała aktywność choroby mierzoną ASDAS poniżej 2,1 (niska aktywność choroby lub choroba nieaktywna, jeśli ASDAS < 1,3). Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było zapalenie nosogardła. Odnotowano tylko 1 poważne zdarzenie niepożądane. U 6,4% leczonych BZK doszło do zakażenia grzybicznego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Nie odnotowano przypadków aktywnej gruźlicy [50].

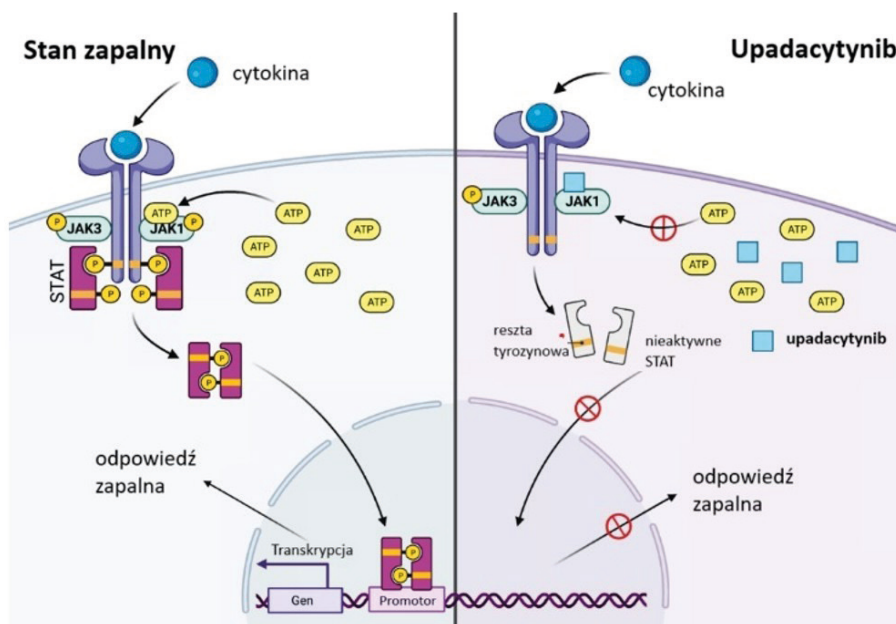
Brodalumab to ludzkie monoklonalne przeciwciało IgG2 skierowane przeciwko receptorowi IL-17, które potencjalnie może być skuteczne w leczeniu ZZSK. Blokując receptor IL-17RA hamuje aktywność IL-17A, IL-17F, IL-17A/F, IL-17C i IL-17E, dzięki czemu jego działanie blokujące powstawanie stanu zapalnego ma szersze spektrum działania niż selektywnych inhibitorów IL-17A [51,52]. Badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w Japonii na 159 pacjentach wykazało większy wskaźnik odpowiedzi ASAS40 w grupie leczonych lekiem (43,8%) niż w grupie przyjmującej placebo (24,1%). Również wskaźnik ASAS40 okazał się większy w grupie przyjmującej brodalumab: 67,5% w porównaniu do 41,8% w grupie placebo. Uczestnicy przyjmowali lek w dawce 210 mg *s.c.*. Pierwsze dwie dawki otrzymali w tygodniowym odstępie, a następne przyjmowali co drugi tydzień. Wskaźnik ASAS20 i ASAS40 oceniono w 16. tygodniu trwania badania. Następnie badanie kontynuowano i dokonano ponownej oceny w 68. tygodniu, która potwierdziła utrzymanie się efektów leczenia- wskaźnik ASAS40 wyniósł 56,3% dla grupy przyjmującej brodalumab i 57,4% w grupie, która od 16 tygodnia badania zaczęła otrzymywać lek zamiast placebo. Brodalumab miał dobry profil bezpieczeństwa, a częstotliwość zgłaszanych działań niepożądanych o łagodnym (najczęściej zapalenie nosogardła) i poważnym charakterze była porównywalna między badanymi grupami. Zaobserwowano również poprawę wyników MRI [53].

Przerwanie leczenia inhibitorami IL-17 należy rozważyć u pacjentów, którzy nie wykazują żadnej odpowiedzi w okresie do 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia [46,48].

Inhibitory JAK

Szlak JAK-STAT tworzą 4 kinazy JAK i 7 kinaz STAT. Aktywacja szlaku sygnałowego rozpoczyna się od związania cytokiny z danym receptorem. Wówczas dochodzi do przegrupowania jego podjednostek, przyłączenia grupy fosforanowej z ATP i aktywacji JAK. Dzięki aktywacji JAK dochodzi do fosforylacji receptorów, a w konsekwencji wiązaniu i aktywacji białek STAT, które w takiej formie są w stanie tworzyć homo- lub heterodimery mogące przedostać się do jądra. Tam wiążą się z odpowiednimi elementami promotorowymi, regulując transkrypcję genów docelowych odpowiedzialnych za odpowiedź zapalną.

Upadacytynib (UPA) jest inhibitorem kompetecyjnym JAK. Blokuje wiązanie ATP z JAK1, dzięki czemu dochodzi do zahamowania kaskady fosforylacji szlaku JAK-STAT i niewytworzenia dimerów STAT. Jego działanie zostało przedstawione na Rycinie 1 (Ryc.1) [54].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono działanie upadacytynibu [54]

Skuteczność upadacytynibu w leczeniu ZZSK wykazano w badaniach klinicznych 3 fazy. Wskaźnik ASAS40 w 14 tygodniu badania był wyższy w grupie otrzymującej lek (45%) niż w grupie otrzymującej placebo (18%). Upadacytynib

poprawił wskaźniki stanu zapalnego (mierzone przy użyciu obiektywnych hsCRP i SPARCC MRI) kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych, zwiększył ruchomość kręgosłupa i jakość życia pacjentów [55]. W innym przeprowadzonym badaniu w 104. tygodniu ASAS40 wynosił 64% dla chorych leczonych w sposób ciągły UPA przy imputacji pacjentów nieodpowiadających na leczenie [56]. Leczenie upadacitinibem było ogólnie bezpieczne i dobrze tolerowane [55,56].

Drugim dostępnym w leczeniu ZZSK inhibitorem kinazy JAK jest tofacytynib.

Badanie kliniczne 3 fazy przeprowadzone na 269 dorosłych chorych na AS wykazało zwiększony wskaźnik odpowiedzi ASAS20 w 16 tygodniu badania w grupie pacjentów przyjmujących tofacytynib (56,4%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (29,%). Również wskaźnik ASAS40 był większy w grupie przyjmującej lek (40,6%) niż placebo (12,5%). Pacjenci przyjmujący tofacytynib otrzymywali dawkę 5 mg 2 razy dziennie. Po 16 tygodniu badania wszyscy pacjenci otrzymywali lek w celu oceny jego bezpieczeństwa. Do końca badania (48 tydzień) większość niepożądanych zdarzeń miała charakter łagodny. Najczęściej zgłaszano: zakażenie dróg oddechowych o podobnej ilości w grupie przyjmującej lek i w grupie placebo, zapalenie nosogardła, biegunkę i ból stawów. Nie odnotowano zgonów, wystąpienia nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zakażeń oportunistycznych [57].

W przypadku chorych na ZZSK mających 65 lat i więcej, palących, mającym zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów, EMA zaleca stosowanie inhibitorów JAK tylko w przypadku braku odpowiednich alternatyw i w zmniejszonej dawce. Przeprowadzony przegląd dostępnych badań potwierdził, że inhibitory JAK stosowane w przewlekłych chorobach zapalnych, zwiększają ryzyko poważnych problemów sercowo-naczyniowych, raka, VTE, poważnych infekcji i śmierci z dowolnej przyczyny w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa [58].

PODSUMOWANIE

ZZSK jest przewlekłą i postępującą chorobą, która w przypadku opóźnionej diagnozy i braku odpowiedniego leczenia, może prowadzić do znacznego ograniczenia sprawności, trwałych deformacji kręgosłupa oraz istotnego pogorszenia jakości życia pacjenta. Diagnostyka ZZSK stanowi istotne wyzwanie dla lekarzy wynikające z niespecyficznych objawów klinicznych i niejasnej patogenetyki choroby. Leczenie ZZSK wciąż się rozwija i obecnie jest wiele możliwych metod

farmakoterapii, wspomaganych przez działania nefarmakologiczne, takie jak regularna aktywność fizyczna, fizjoterapia oraz edukacja pacjenta. Podstawą leczenia farmakologicznego są NLPZ, stosowane jako pierwsza linia terapii. W przypadku niewystarczającej skuteczności wdraża się leczenie biologiczne- głównie inhibitory TNF- α (np. infliksimab, adalimumab, etanercept), inhibitory IL-17A (sekukinumab, iksekizumab) oraz inhibitory JAK (np. tofacetynyb, upadacyty-nib). Różnią się one mechanizmem działania, czasem reakcji oraz zastosowaniem. Ocena poprawy klinicznej pacjenta opierająca się na ASAS i BASDAI jest bardzo subiektywna. Leczenie dobiera się indywidualnie do pacjenta, zwracając uwagę na profil bezpieczeństwa i działania niepożądane, a także uwzględniając aktywność choroby, choroby współistniejące, preferencje pacjenta i wcześniejsze odpowiedzi na terapię. Potrzeba dalszych badań nad wpływem wymienionych leków na poprawę leczenia chorych, a także wskazana byłaby większa edukacja personelu medycznego w zakresie wiedzy o ZZSK, aby ścieżka diagnostyczna chorego była szybsza i skutkowała wcześniejszym włączeniem leczenia.

REFERENCJE

1. Akhondi H, Varacallo MA. Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025. Accessed April 14, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532288/>
2. Hwang MC, Ridley L, Reveille JD. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. Clin Rheumatol. 2021;40(8):3079-3093. doi:10.1007/s10067-021-05679-7
3. Samalia PD, Brodie J, Sims JL, Niederer RL. Seasonal Variation in HLA-B27 Associated Uveitis. Clin Exp Ophthalmol. Published online February 9, 2025. doi:10.1111/ceo.14503
4. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis | The BMJ. Accessed April 14, 2025. <https://www.bmj.com/content/333/7568/581>
5. Kopplin LJ, Mount G, Suhler EB. Review for Disease of the Year: Epidemiology of HLA-B27 Associated Ocular Disorders. Ocul Immunol Inflamm. 2016;24(4):470-475. doi:10.1080/09273948.2016.1175642
6. Keat A. Ankylosing spondylitis. Medicine. 2010;38(4):185-189. doi:10.1016/j.mpmed.2009.12.007

7. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.*
8. Li J, Yang Z, Zhang X, et al. Distal Pedicle Subtraction Osteotomy for Ankylosing Spondylitis With the Dual Complications of Andersson Lesions and Idiopathic Spinal Cord Hernia: A Rare Case Report. *Orthop Surg.* 2025;17(3):971-978. doi:10.1111/os.14344
9. Solmaz D, Uslu S, Kozacı D, et al. Evaluation of periostin and factors associated with new bone formation in ankylosing spondylitis: Periostin may be associated with the Wnt pathway. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(2):502-509. doi:10.1111/1756-185X.13186
10. Su ST, Lee YH, Shih PC, Wei JCC. Ankylosing Spondylitis and Cancer Risk. *Int J Rheum Dis.* 2025;28(1):e70085. doi:10.1111/1756-185X.70085
11. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(4):CD005468. doi:10.1002/14651858.CD005468.pub2
12. Landewé R, van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(7):47. doi:10.1007/s11926-015-0522-3
13. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2006;65(4):442-452. doi:10.1136/ard.2005.041137
14. Goncerz G., Tuchocka-Kaczmarek A., Zimmermann-Górska I. Choroby reumatyczne. W: Szczeklik A, Gajewski P (red.). *Choroby wewnętrzne.* Kraków: Medycyna Praktyczna; 2023. 1298-1304
15. Zouris G, Evangelopoulos DS, Benetos IS, Vlamis J. The Use of TNF- α Inhibitors in Active Ankylosing Spondylitis Treatment. *Cureus.* 16(6):e61500. doi:10.7759/cureus.61500
16. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. *Lancet.* Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomised controlled multicentre trial. 2002;359:1187–1193. doi: 10.1016/s0140-6736(02)08215-6.

17. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. *Arthritis Rheum.* Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: An open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. 2003;48:2224–2233. doi: 10.1002/art.11104.
18. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, et al. *Rheumatology (Oxford)* Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. 2005;44:670–676. doi: 10.1093/rheumatology/keh584.
19. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. *Arthritis Rheum.* Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2006;54:2136–2146. doi: 10.1002/art.21913.
20. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, et al. *Ann Rheum Dis.* Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: Long-term results from the ATLAS trial. 2009;68:922–929. doi: 10.1136/ard.2007.087270.
21. van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, et al. *Arthritis Res Ther.* Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. 2009;11:0. doi: 10.1186/ar2790.
22. van der Heijde D, Breban M, Halter D, et al. *Rheumatology (Oxford).* Maintenance of improvement in spinal mobility, physical function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis after 5 years in a clinical trial of adalimumab 2015;54:1210–1219. doi: 10.1093/rheumatology/keu438.
23. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, et al. *Ann Rheum Dis.* Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. 2004;63:1594–1600. doi: 10.1136/ard.2004.020875.
24. Martín-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. et al. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20483046/> *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:238–245.
25. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde Dv, et al. *Arthritis Rheum.* Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results

- of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. 2008;58:3402–3412. doi: 10.1002/art.23969.
26. Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Ann Rheum Dis. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. 2014;73:39–47. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204231.
27. Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, et al. Arthritis Rheumatol. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: Results from a phase III randomized trial 2015;67:668–677. doi: 10.1002/art.38973.
28. Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, Landewé R. Arthritis Care Res (Hoboken) Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in patients with axial spondyloarthritis. 2015;67:1475–1480. doi: 10.1002/acr.22594.
29. European Commission. Remsima 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Anek I. Charakterystyka Produktu Leczniczego. 2018. Dostępne na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180621141216/anx_141216_pl.pdf. Dostęp: 14 kwietnia 2025.
30. CHPL European Medicines Agency. Hyrimoz (adalimumab) [Charakterystyka Produktu Leczniczego]. Dostępne na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hyrimoz>. Dostęp: 14 kwietnia 2025.
31. CHPL European Medicines Agency. Erelzi (etanercept) [Charakterystyka Produktu Leczniczego]. Dostępne na: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/erelzi-epar-product-information_pl.pdf. Dostęp: 14 kwietnia 2025.
32. Janssen-Cilag Sp. z o.o. Simponi 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu [Charakterystyka Produktu Leczniczego]. 2018. Dostępne na: <https://www.termedia.pl/f/f/813933457ca3ceacf657e79b421331aa.pdf>. Dostęp: 14 kwietnia 2025.

33. European Medicines Agency. Cimzia (certolizumab pegol) [Charakterystyka Produktu Leczniczego]. Dostępne na: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf. Dostęp: 14 kwietnia 2025.
34. Park S, Yoon K, Hong E, et al. Tm4sf19 inhibition ameliorates inflammation and bone destruction in collagen-induced arthritis by suppressing TLR4-mediated inflammatory signaling and abnormal osteoclast activation. *Bone Res.* 2025;13:40. doi:10.1038/s41413-025-00419-y
35. Siderius M, Spoorenberg A, Kroese FGM, van der Veer E, Arends S. After an initial balance favoring collagen formation and mineralization, bone turnover markers return to pre-treatment levels during long-term TNF- α inhibition in patients with ankylosing spondylitis. *PLoS One.* 2023;18(3):e0283579. doi:10.1371/journal.pone.0283579
36. Atzeni F, Nucera ,Valeria, Galloway ,James, Zoltán ,Szekanecz, and Nurmohamed M. Cardiovascular risk in ankylosing spondylitis and the effect of anti-TNF drugs: a narrative review. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2020;20(5):517-524. doi:10.1080/14712598.2020.1704727
37. Koo BS, Oh JS, Park SY, et al. Tumour necrosis factor inhibitors slow radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: 18-year real-world evidence. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1327-1332. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216741
38. Venetsanopoulou AI, Anagnostou NE, Tziortzioti Z, et al. “Long-term MRI findings in Ankylosing spondylitis patients treated with TNF inhibitors for a decade.” *Rheumatol Int.* 2024;44(11):2583-2589. doi:10.1007/s00296-023-05530-z
39. Li L, Chen B, Zhao H, Wang G. Bone changes and curative effect of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2020;20(3):437-443.
40. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):19-34. doi:10.1136/ard-2022-223296

41. Moreno M, Gratacós J, Torrente-Segarra V, et al. Withdrawal of infliximab therapy in ankylosing spondylitis in persistent clinical remission, results from the REMINEA study. *Arthritis Research & Therapy*. 2019;21(1):88. doi:10.1186/s13075-019-1873-3
42. Klavdianou K, Tsiami S, Baraliakos X. New developments in ankylosing spondylitis—status in 2021. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(Suppl 6):vi29-vi37. doi:10.1093/rheumatology/keab523
43. Barbosa LS de P, Ely MM, Salomé TM, et al. Fungal Infections Associated With TNF-Inhibitors: A 20-Year of a Systematic Review Fungal Infections and TNF-Inhibitors. *Mycoses*. 2025;68(3):e70040. doi:10.1111/myc.70040
44. Melo AT, Campanilho-Marques R, Fonseca JE. Golimumab (anti-TNF monoclonal antibody): where we stand today. *Hum Vaccin Immunother*. 17(6):1586-1598. doi:10.1080/21645515.2020.1836919
45. Yan M, Fang X, Guo J, Yin W. Effectiveness of interleukin-17A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(49):e32224. doi:10.1097/MD.0000000000003224
46. Komisja Europejska. Aneks I: Charakterystyka produktu leczniczego. W: Decyzja wykonawcza Komisji (UE) 2015/44 z dnia 15 stycznia 2015 r. w sprawie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Cosentyx. Opublikowano 15 stycznia 2015. Dostępne na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_pl.pdf.
47. Medycyna Praktyczna. Taltz – roztwór do wstrzykiwań. Medycyna Praktyczna. Dostępne na: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/95766,Taltz-roztwor-do-wstrzykiwan>
48. Komisja Europejska. Aneks I: Charakterystyka produktu leczniczego. W: Decyzja wykonawcza Komisji (UE) 2017/1388 z dnia 7 września 2017 r. w sprawie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Taltz. Opublikowano 7 września 2017. Dostępne na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170907138842/anx_138842_pl.pdf

49. Yin Y, Wang M, Liu M, et al. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy*. 2020;22(1):111. doi:10.1186/s13075-020-02208-w
50. van der Heijde D, Deodhar A, Baraliakos X, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(4):515-526. doi:10.1136/ard-2022-223595
51. Golbari NM, Basehore BM, Zito PM. Brodalumab. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025. Accessed April 14, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470324/>
52. Huang JX, Zhang LJ, Wei JCC. Interleukin-17 Inhibitors for the Treatment of Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Immunol Res*. 2020;1(1):25-29. doi:10.2478/rir-2020-0004
53. Wei JCC, Kim TH, Kishimoto M, Morishige T, Ogusu N, Kobayashi S. OP0234 Efficacy and safety of brodalumab, an anti-interleukin-17 receptor a monoclonal antibody, in patients with axial spondyloarthritis: a 16 week results of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78:195. doi:10.1136/annrheumdis-2019-eular.6888
54. Mohamed MF, Bhatnagar S, Parmentier JM, Nakasato P, Wung P. Upadacitinib: Mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci*. 2023;17(1):e13688. doi:10.1111/cts.13688
55. van der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(11):1515-1523. doi:10.1136/ard-2022-222608
56. Heijde D van der, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Upadacitinib in active ankylosing spondylitis: results of the 2-year, double-blind, placebo-controlled SELECT-AXIS 1 study and open-label extension. *RMD Open*. 2022;8(2). doi:10.1136/rmdopen-2022-002280

57. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004-1013. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219601
58. Posiedzenie uwag z Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) 24 - 27 października 2022 | Europejska Agencja Leków (EMA). October 28, 2022. Accessed April 15, 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-24-27-october-2022>

SPESOLIMAB – NOWE PODEJŚCIE LECZENIA ŁUSZCZYCY KROSTKOWEJ UOGÓLNIONEJ Z WYKORZYSTANIEM BLOKADY SZLAKU SYGNAŁOWEGO INTERLEUKINY – 36

Anna Adamczyk, Mikołaj Bochniarz, Aleksandra Ahtelik

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

Abstrakt: Łuszczyca krostkowa uogólniona (GPP) to ciężka, zagrażająca życiu postać łuszczycy, charakteryzująca się wysypem jałowych, neutrofilowych krost, często z towarzyszącym stanem zapalnym. Kluczowym czynnikiem w patogeniezie tej choroby jest zaburzona równowaga sygnalizacji interleukiny – 36, która prowadzi do nadmiernej aktywacji szlaków prozapalnych. Spesolimab, humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw receptorowi dla interleukiny – 36, jest badane jako nowe leczenie dla pacjentów doświadczających zaostrzeń GPP. Spesolimab to przełomowa terapia; może ona zmienić sposób leczenia GPP, oferując nowe możliwości pacjentom, którzy wcześniej nie otrzymali satysfakcjonujących efektów leczenia. Zaletą tego leku jest jego mechanizm działania, polegający na blokowaniu receptora dla interleukiny – 36, co odróżnia go od tradycyjnych, immunosupresyjnych terapii i oferuje bardziej celowane podejście do leczenia.

Słowa kluczowe: łuszczyca krostkowa uogólniona, spesolimab, inhibitor interleukiny – 36, szlak interleukiny - 36

Abstract: Generalized pustular psoriasis (GPP) is a severe, life-threatening form of psoriasis characterized by an eruption of sterile, neutrophilic pustules, often accompanied by inflammatory symptoms. A key factor in the pathogenesis of this disease is the disturbed balance of interleukin-36 signaling, which leads to excessive activation of pro-inflammatory pathways. Spesolimab, a humanized monoclonal antibody targeting the interleukin-36 receptor, is being studied as a new treatment for patients experiencing GPP flares. Spesolimab is a groundbreaking therapy that has the potential to change the management of GPP, offering new options for patients who have previously not achieved satisfactory treatment outcomes. The advantage of this drug lies in its mechanism of action, which involves blocking the interleukin-36 receptor, distinguishing it from traditional immunosuppressive therapies and providing a more targeted approach to treatment.

Keywords: generalized pustular psoriasis, spesolimab, interleukin – 36 inhibitor, interleukin – 36 signaling pathway

CHARAKTERYSTYKA ŁUSZCZYCY KROSTKOWEJ UOGÓLNIONEJ

Definicja

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną skóry dotyczącą ok. 1–3% ogólnej populacji. Dla łuszczycy charakterystyczne są rumieniowe, wyraźne odgraniczone zmiany, pokryte łuską. Obraz kliniczny łuszczycy jest zróżnicowany, jednak możemy podzielić jej postacie na ograniczone i uogólnione [1]. Najczęściej diagnozowana jest łuszczyca plackowata, która charakteryzuje się łuszczącymi, ostro odgraniczonymi blaszkami, pojawiającymi się na wyprostnych powierzchniach ciała [2]. Łuszczyca krostkowa uogólniona (GPP) jest uznawana za najcięższy rodzaj łuszczycy, o zwiększonym odsetku śmiertelności [3].

Obraz kliniczny

Łuszczyca krostkowa, rzadsza postać łuszczycy, stanowiąca około 1% wszystkich przypadków klinicznych, jest to układowa choroba skóry o podłożu immunologicznym, której charakterystycznym objawem jest obecność licznych, jałowych, bogatych w neutrofile krost na skórze [2].

Łuszczyca krostkowa manifestuje się w sposób nagły i zróżnicowany. Początkowo pojawia się rumień, następnie obrzęk, o różnym stopniu intensywności, aż w końcu, wspomniane wcześniej, jałowe krostki. Pojawiają się w ciągu kilku godzin i mają tendencję do łączenia się, tworząc tak zwane „jeziora ropy”. Skóra staje się tkliwa i bolesna [4]. Objawy skórne często są związane z poważnymi objawami ogólnoustrojowymi, takimi jak gorączka, dreszcze, leukocytoza oraz ogólne osłabienie organizmu. Ta rzadko występująca, ale zagrażająca życiu jednostka chorobowa wymaga skutecznego leczenia, ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań ogólnoustrojowych m.in. ostrej niewydolności oddechowej [4, 5].

Warianty kliniczne

GPP została podzielona na kilka wariantów klinicznych, które różnią się przebiegiem oraz objawami. Najcięższą postacią jest łuszczyca von Zumbuscha, charakteryzująca się nagłym wysypem licznych krost na ciele oraz objawami pozaskórnymi, takimi jak gorączka i dreszcze oraz rzadziej - język geograficzny, zapalenie błony naczyniowej oka oraz bóle stawów. Wśród łagodniejszych form wyróżnia się obrączkowatą łuszczycę krostkową, która objawia się pierścieniowymi

zmianami skórnymi i zazwyczaj nie towarzyszą jej poważne objawy ogólnoustrojowe [6, 7]. Miejscowa łuszczyca krostkowa występuje w obrębie istniejących zmian skórnych i najczęściej jest wywoływana przez infekcje bakteryjne [7]. Inny wariant, zwany wykwitem GPP, może wystąpić nagle u pacjentów bez wcześniejszej historii łuszczycy i zazwyczaj ustępuje samoistnie w ciągu kilku tygodni. Wykazano zależność między infekcją górnych dróg oddechowych a pojawieniem się wykwitu GPP [6]. Liszajec opryszczkowy, czyli łuszczyca krostkowa ciążyowa, najczęściej występuje w ostatnim trymestrze ciąży i objawia się licznymi jałowymi krostkami na rumieniowym tle, mogąc prowadzić do poważnych powikłań, takich jak niewydolność łożyska, urodzenie martwego dziecka oraz zgon matki. Po porodzie większość pacjentek doświadcza szybkiej remisji objawów, jednak każda następna ciąża będzie obciążona ryzykiem nawrotu i cięższym przebiegiem [7]. Należy również wymienić łuszczyce krostkową dłoni i/lub stóp, występującą z dużym nasileniem wokół kciuka, centralnej części dłoni i w różnych obszarach podeszw stóp. Japońskie badania szacują, że u 30% chorych na ten wariant GPP rozwijają się objawy ze strony układu mięśniowo - szkieletowego [7]. Do najrzadszych odmian GPP zalicza się ciągłe zapalenie skóry typu Hallopeau, z bolesnymi, jałowymi krostkami w obrębie palców dłoni i stóp oraz aparatu paznokciowego, stąd wśród powikłań tej odmiany wymienia się onychodystrofię oraz anonychię [3, 7].

Etiologia i czynniki wyzwalające

Etiologia oraz czynniki wyzwalające są różnorodne i mogą obejmować wiele aspektów klinicznych i środowiskowych [8]. W badaniach zgłoszono, że u 12 z 16 pacjentów z GPP czynnikami wyzwalającymi były infekcje. Do dominujących patogenów prowokujących GPP należą *Streptococcus*, wirus Epsteina Barr, ospy wietrznej i półpaśca, SARS - CoV-2, cytomegalowirus oraz *Trychophyton rubrum* [5, 8]. Kolejną istotną grupą wyzwalaczy są leki, a w szczególności kortykosteroidy. Zarówno odstawienie ogólnoustrojowych, jak i stosowanie miejscowych leków kortykosteroidowych przyczynia się do wystąpienia GPP lub jej zaostrzenia [8]. Hipokalcemia jest wyzwalaczem jak i skutkiem GPP. Zaburzenia poziomu witaminy D, a tym samym, zaburzenia poziomu wapnia wpływają na proliferację komórek naskórka, przyczyniając się do zaostrzenia choroby [4]. Z tego samego powodu, niedoczynność przytarczyc również jest zaliczana do wyzwalaczy GPP. Do pozostałych czynników wyzwalających, które mogą być związane z chorobą, zalicza się stres, ciążę, menstruację i różne szczepienia, w tym

szczepionkę przeciw COVID-19 [5]. Zgłaszane są przypadki rozwinięcia GPP u chorujących na łuszczycę plackowatą [8]. Obserwowana różnorodność czynników wyzwalających podkreśla złożony charakter choroby [5].

Epidemiologia

GPP jest chorobą o niskiej częstości występowania, stąd dane epidemiologiczne są ograniczone. Pomimo skąpego zasobu danych, w skali globalnej oszacowano częstość występowania GPP na 1–7 przypadków na milion osób, przy czym w poszczególnych krajach występują znaczne różnice: 1,76 przypadków na milion we Francji, 7,46 przypadków na milion w Japonii, 180 przypadków na milion we Włoszech oraz 88–124 przypadków na milion w Korei. GPP jest bardziej rozpowszechniona wśród osób pochodzenia azjatyckiego co sugeruje wpływ czynników etnicznych na ryzyko zachorowania [4, 5, 8].

GPP może wystąpić w każdym wieku, jednak najczęściej diagnozowana jest u osób w wieku od 40 do 59 lat, z przewagą płci żeńskiej [5]. Do chorób współistniejących, charakterystycznych dla GPP zalicza się zapalenie wielostawowe, zespół metaboliczny, nadciśnienie, dyslipidemie oraz cukrzyce [8].

Patofizjologia

GPP jest wynikiem złożonej interakcji czynników genetycznych i środowiskowych. W 2011 roku przeprowadzono badania ujawniające zależność między mutacją w genie IL36RN a rozwinięciem się choroby. Od tego czasu, predyspozycje genetyczne GPP powiększyły się o mutacje w genach CARD14, AP1S3, MPO i SERPIN. W wyniku tych zaburzeń dochodzi do nadmiernej aktywacji interleukiny – 36 (IL – 36), należącej do rodziny interleukin – 1 (IL – 1). IL36RN koduje antagonistę receptora IL – 36, IL – 36Ra, hamującego prozapalne działanie cytokin IL – 36 i uwalnianie mediatorów, które stymulują powstawanie jałowych kostek w GPP. Wpływ na wywołanie schorzenia ma również nadmierna aktywacja agonistów IL - 36 [9]. Geny kodujące rodzinę IL – 36 znajdują się na chromosomie 2q16 i są dziedziczone w sposób autosomalny recesywny, przy czym homozygoty charakteryzują się wcześniejszym i cięższym przebiegiem GPP niż heterozygoty [3, 4, 9]. Co więcej, mutacje w genie IL – 36RN były częściej wykazywane u pacjentów chorujących na GPP, bez współistniejącej łuszczycy plackowatej, co podkreśla odrębność patomechanizmów tych chorób [3]. Odkrycie kluczowej roli IL – 36 w immunogenetyce GPP pozwoliło na rozpoczęcie

prac w celu stworzenia nowych terapii celowanych GPP [9].

Diagnostyka

Uogólniona łuszczycza krostkowa została po raz pierwszy opisana przez Leopolda von Zumbuscha w 1910 roku. Obecnie istnieją dwie główne szkoły diagnostyczne: japońska oraz europejska, każda z własnymi kryteriami [4].

Zgodnie z wytycznymi Japońskiego Towarzystwa Dermatologicznego (JDA), GPP diagnozuje się na podstawie obecności objawów ogólnych, takich jak gorączka i zmęczenie, oraz rozległego rumienia z towarzyszącymi jałowymi krostami, które mogą łączyć się w „jeziora ropy”. Kluczowe są również neutrofilowe gąbczaste krosty Kogoja. Cechy te powinny występować wielokrotnie, co jest istotnym elementem diagnozy.

Konsensus Europejskiej Sieci Ekspertów ds. Rzadkiej i Ciężkiej Łuszczycy (ERASPEN), definiuje GPP jako pierwotne jałowe krostki widoczne na skórze nieakralnej, które nie są ograniczone do plackowatej łuszczycy oraz zwraca się uwagę na nawracający lub przewlekły przebieg oraz objawy ogólne (gorączka, leukocytoza).

Jałowe krostki są zmianami pierwotnymi. Mogą się przekształcić w odpadające, brązowe strupy, będące dowodem krostkowania w przypadku braku świeżych krost.

W tabeli 1 porównano kryteria diagnostyczne JDA oraz ERASPEN [4].

Tabela 1. Porównanie kryteriów diagnostycznych JDA oraz ERASPEN

Kryteria	JDA (2018)	ERASPEN (2017)
Objawy ogólne	+	+/-
Krosty	+	+
Odchylenia w biopsji	+	-
Odchylenia w badaniach laboratoryjnych	-	-
Nawracający charakter	+	+
Współistniejąca łuszczycza plackowata	+/-	+/-

Badania laboratoryjne są niezbędne podczas pełnej diagnostyki GPP. Tabela 2 podsumowuje wspomniane badania [10].

Tabela 2. Badania laboratoryjne wykonywane podczas diagnostyki GPP i ich wyniki przy pozytywnej diagnozie

Pełna morfologia krwi	Leukocytoza Limfopenia
Szybkość sedimentacji erytrocytów	Podwyższona
CRP	Podwyższone
IgG lub IgA	Podwyższone
Chemia krwi	Hipoproteinemia Hipokalcemia Wzrost stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi Podwyższone stężenie enzymów wątrobowych
Badanie ogólne moczu	Wzrost albumin
Posiew bakteryjny	Pozytywny

Ostatnie badania wykazujące korelacje między mutacjami w genie IL36RN, a występowaniem choroby, wskazują na możliwe zastosowanie badań genetycznych podczas przyszłej diagnostyki GPP [10].

Diagnostyka różnicowa GPP opiera się głównie na ocenie klinicznej i histopatologicznej. Różnicowanie GPP i ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP) jest szczególnie trudne, ponieważ oba schorzenia mogą wykazywać podobne objawy. AGEP zazwyczaj występuje jako reakcja na leki, a krostki zawierają eozynofile, apoptyczne keratynocyty, znajdują się w obrębie niższych warstw naskórka i są mniej widoczne niż krostki w GPP [4, 5]. Szybkie ustąpienie objawów po odstawieniu podejrzanych leków jest kluczowym elementem w diagnostyce AGEP. Kliniczna diagnoza różnicowa GPP obejmuje także inne dermatozy krostkowe, takie jak pęcherzyca IgA i ropowica Sneddon-Wilkinsona [4]. Dodatkowo, w celu różnicowania GPP z innymi chorobami o podobnym obrazie klinicznym (np. grzybica ciała, kandydoza rozsiana) wykonuje się test z użyciem wodorotlenku potasu [5].

Leczenie GPP

Terapia GPP dostarcza wielu wyzwań z powodu rzadkości choroby i jej nieprzewidywalnego przebiegu. Ograniczona ilość dowodów naukowych dotyczących skuteczności terapii sprawia, że leczenie GPP staje się skomplikowane [5]. Postępowanie terapeutyczne w GPP opiera się na leczeniu miejscowym (sterydy, kalcypotriol, takrolimus) fototerapii oraz leczeniu systemowym biologicznym lub niebiologicznym. Leczenie miejscowe stosuje się w przypadku łagodnych

postaci choroby, jednak ich skuteczność w zaawansowanych przypadkach GPP jest ograniczona, co sprawia, że większość pacjentów wymaga terapii systemowej. Cyklosporyna ma najwyższy poziom dowodów na skuteczność w leczeniu tej choroby, co czyni ją preferowaną opcją w przypadkach wymagających szybkiego działania oraz zaostrzeń [11]. Podczas decydowania się na terapię za pomocą kortykosteroidów systemowych należy mieć na uwadze liczne nawroty choroby, po odstawieniu kortykosteroidów [4]. Stosowane są również inne leki, takie jak metotreksat, mykofenolan mofetylu i hydroksykarbamid [5]. W Japonii i niektórych krajach azjatyckich zostały zatwierdzone leki biologiczne do leczenia GPP, w tym inhibitory TNF (infliksimab, adalimumab i certolizumab pegol), a także inhibitory IL-17 (secukinumab, brodalumab, ixekizumab) oraz inhibitory IL-23 (risankizumab i guselkumab) [4]. Należy pamiętać, że gałąź terapii GPP związana z lekami biologicznymi, dalej budzi wątpliwości w świecie medycznym [5].

SPESOLIMAB

Definicja i mechanizm działania

Spesolimab to humanizowane monoklonalne przeciwciało klasy G1, które ma zdolność do specyficznego wiązania się z receptorem interleukiny-36 (IL-36R). W ten sposób hamuje szlak sygnalizacyjny związany z IL – 36, zapobiegając aktywacji receptorów poprzez pokrewne ligandy [12, 13, 14]. Naruszenie osi IL – 36 np. poprzez nadmierną aktywację agonistów IL – 36 lub upośledzoną aktywację antagonisty IL – 36 wywołuje GPP [15, 16]. Spesolimab łączy się z receptorem IL – 36R, blokując sygnalizację indukowaną przez agonistów IL - 36 [15]. W wyniku jego działania dochodzi do redukcji liczby komórek zapalnych w obrębie zmian skórnych i zmniejsza poziom substancji zapalnych we krwi, co jest efektem modulacji szlaków sygnalizacyjnych [14]. Końcowym efektem jest redukcja stanu zapalnego i zmian skórnych takich jak krosty i rumień oraz przywrócenie równowagi w odpowiedzi immunologicznej [14, 15, 17].

Badania nad mechanizmem działania spesolimabu pokazują, że hamowanie IL-36 nie tylko zmniejsza objawy kliniczne, ale również wpływa na zmiany histopatologiczne w skórze chorych na GPP, co potwierdza jego rolę jako obiecującej terapii celowanej w tej chorobie. Stanowi on pierwszą realną terapię ukierunkowaną na szlak IL – 36 [14, 18].

Farmakokinetyka i dawkowanie

Farmakokinetyka spesolimabu wykazuje liniowość w zakresie dawek od 0,3 do 20 mg/kg. Spesolimab ma całkowitą objętość dystrybucji wynoszącą 6,4 l, a jego metabolizm prowadzi do rozkładu na mniejsze peptydy i aminokwasy. Czas półtrwania leku wynosi 25,5 dnia, a klirens u pacjenta o wadze 70 kg to 0,184 l/dzień [13]. Dodatkowo, wiek, płeć i rasa nie mają wpływu na farmakokinetykę spesolimabu, a zaburzenia czynności wątroby i nerek prawdopodobnie nie wpływają na jego wydalanie [6]. U osób z większą masą ciała stężenia spesolimabu w osoczu mogą być niższe, jednak kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest jasne [13].

Spesolimab występuje w postaci jednorazowych fiolek o objętości 7,5 ml z 450 mg substancji czynnej (60 mg/ml) [17]. Lek podawany jest dożylnie, a standardowa dawka dla dorosłych pacjentów wynosi 900 mg, które należy podać dożylnie w ciągu 90 minut [16, 18]. Obecnie brak jest danych na temat bezpieczeństwa stosowania spesolimabu u dzieci oraz kobiet w ciąży, dlatego nie jest on zalecany dla pacjentów poniżej osiemnastego roku życia ani dla kobiet w ciąży czy karmiących piersią [17].

Bezpieczeństwo i zatwierdzenie spesolimabu

Badania kliniczne, takie jak Effisayil 1 i Effisayil 2, dostarczyły istotnych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo tego leku w leczeniu pacjentów z GPP [19, 20, 21]

Bezpieczeństwo oraz skuteczność spesolimabu oceniono po raz pierwszy w badaniu klinicznym fazy I, przeprowadzonym na siedmiu pacjentach z aktywnym zaostrzeniem GPP, którym podano pojedynczą dawkę leku dożylnie. Początkowo każdy uczestnik otrzymał wynik 3 w skali Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA), co odpowiada umiarkowanemu nasileniu choroby. Po tygodniu terapii pięciu pacjentów uzyskało wynik 0 lub 1, wskazujący na czystą lub prawie czystą skórę. Po czterech tygodniach wszyscy badani osiągnęli ten poziom poprawy i utrzymali go do 20. tygodnia obserwacji. W trakcie badania nie odnotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych [21]

Badanie Effisayil 1 miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa spesolimabu. Było to wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie fazy II, w którym 53 pacjentów zostało przydzielonych losowo do grup: pierwsza otrzymała spesolimab w dawce 900 mg dożylnie druga dawkę placebo.

Głównym punktem końcowym było osiągnięcie wyniku GPPGA wynoszącego 0 (brak widocznych krost) w pierwszym tygodniu. W grupie pacjentów leczonych spesolimabem aż 62,5% osiągnęła wymagany wynik, a w grupie pacjentów przyjmujących placebo – 7,7%. Drugorzędowy punkt końcowy, GPPGA wynoszące 0 lub 1 (czysta lub prawie czysta skóra) został spełniony w grupie przyjmującej spesolimab przez 50% pacjentów, a w grupie placebo, przez 15,4%. Badanie wykazało, że spesolimab przyczynił się do osiągnięcia lepszych efektów leczenia GPP [19, 21, 22, 23].

Badanie Effisayil 2 kontynuowało ocenę spesolimabu, skupiając się na jego skuteczności i bezpieczeństwie w większej grupie pacjentów z GPP. Podobnie jak Effisayil 1, Effisayil 2 był badaniem podwójnie ślepy, które miało na celu porównanie skuteczności spesolimabu z placebo. Pacjentów, w liczbie 128 przydzielono losowo do czterech grup: trzy grupy otrzymały różne dawki spesolimabu, a jedna grupa placebo przez 48 tygodni. Trzy z tych grup otrzymały podskórne dawki nasycające spesolimabu: jedna grupa otrzymała 600 mg dawki nasycającej, a następnie 300 mg dawki podtrzymującej co 4 tygodnie, druga grupa przyjęła tę samą dawkę nasycającą, ale podtrzymującą co 12 tygodni, a trzecia grupa zaczęła od 300 mg, a następnie otrzymała 150 mg co 12 tygodni. Czwarta grupa była grupą kontrolną, która otrzymała placebo przez 48 tygodni. Głównym punktem końcowym badania była ocena czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia GPP [20, 21, 24]. Wśród pacjentów otrzymujących dawkę 900 mg leku w co 4 tygodnie, 63,3% uzyskało trwałą poprawę zmian skórnych, w porównaniu do 29,0% w grupie placebo, stąd wniosek, że spesolimab w takiej dawce skutkuje istotną i trwałą poprawą objawów skórnych oraz jakości życia u większego odsetka pacjentów z GPP w porównaniu z placebo [21, 24].

Na podstawie tych wyników, Europejska Agencja Leków (EMA) zatwierdziła spesolimab jako skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z GPP, co świadczy o jego znaczeniu w poprawie jakości życia oraz kontroli objawów tej wymagającej choroby [13, 20, 25]

W grudniu 2021 r. FDA przyjęła wniosek o licencję na lek biologiczny oraz nadała spesolimabowi status terapii przełomowej, a ostatecznie 1 września 2022 r. lek został zatwierdzony w USA do leczenia zaostrzeń GPP u dorosłych. 26 września 2022 r. spesolimab uzyskał również zatwierdzenie w Japonii do leczenia ostrych objawów GPP [13]. W październiku 2022 r. Komisja Europejska (KE) przyznała warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu spesolimabu jako pierwszego leku w swojej klasie na leczenie zaostrzeń GPP u dorosłych pacjentów. Decyzja KE opierała się na wynikach badania Effisayil 1, które wykazało,

że ponad połowa pacjentów leczonych spesolimabem nie miała widocznych krost po tygodniu od podania pojedynczej dawki [26].

Udowodniono skuteczność leczenia GPP spesolimabem u pacjenta bez mutacji IL36RN oraz u pacjenta ze współistniejącym pemfigoidem pęcherzowym, co wskazuje na potencjał terapeutyczny spesolimabu u chorych na GPP, z jednocześnie, innymi chorobami autoimmunologicznymi skóry. Spesolimab został zastosowany również w przypadku piodermii zgorzelinowej u pacjenta bez GPP, uzyskując pozytywny rezultat terapii. Wskazuje to na rozszerzenie zastosowania spesolimabu jako leku przeciw chorobom neutrofilowym. Konieczne są jednak dalsze badania w celu pełnej oceny jego skuteczności i bezpieczeństwa w tych wskazaniach [27].

Wyjątkowym przypadkiem okazał się pacjent z przerzutowym gruczolakorakiem esicy, poddawany chemioterapii, u którego zastosowano spesolimab. Cztery dni po infuzji, krostki ustąpiły w około 90%. Pacjenci z aktywną chorobą nowotworową lub historią choroby nowotworowej zostali wykluczeni z uczestnictwa w badaniach klinicznych, stąd przypadek znacznego zniwelowania objawów GPP po tylko jednej infuzji, u pacjenta z aktywną chorobą nowotworową, jest istotnym dowodem na bezpieczeństwo i skuteczność leku [28].

Działania niepożądane

Spesolimab został ogółem dobrze przyjęty przez pacjentów cierpiących na GPP. W badaniu Effisayil 1, w trakcie pierwszego tygodnia terapii, 66% osób leczonych spesolimabem zgłosiło wystąpienie działań niepożądanych, w przeciwieństwie do 56% pacjentów z grupy placebo. Wśród najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych znalazły się: infekcje, osłabienie oraz zmęczenie, nudności i wymioty, a także świąd. Dodatkowo, obserwowano rumień, krwiaki i siniaki w miejscu wstrzyknięcia oraz zakażenia dróg moczowych. Częstość działań niepożądanych określonych przez badacza była podobna w obu grupach. Do dwunastego tygodnia sześciu pacjentów (12%) stosujących spesolimab doświadczyło poważnych działań niepożądanych, takich jak reakcje na lek z eozynofilią, uszkodzenia wątroby, wirusowe zapalenie mózgu, kołatanie serca, obrzęk naczynioruchowy, zakażenia układu moczowego, zapalenia stawów oraz inne komplikacje [13, 19, 29]. Ponadto spesolimab może być immunogeny. W badaniu Effisayil 1 stwierdzono obecność przeciwciał przeciwnowotworowe (ADA) u 46% pacjentów [13]. W badaniu Effisayil 2 u 5,4% działania niepożądane doprowadziły do zakończenia leczenia [29].

PODSUMOWANIE

Spesolimab wprowadza nową jakość w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej, co jest szczególnie istotne w kontekście dotychczasowych ograniczeń terapeutycznych. Badania kliniczne, takie jak Effisayil 1 i Effisayil 2, dostarczyły przekonujących dowodów na skuteczność spesolimabu, wykazując, że znaczący odsetek pacjentów osiąga stan bez widocznych krost oraz zauważa poprawę objawów skórnych. Mechanizm działania leku, który polega na blokowaniu receptora interleukiny-36, skutkuje hamowaniem kaskady zapalnej, co prowadzi do zmniejszenia stanu zapalnego oraz obniżenia aktywności neutrofili. Ta celowana terapia wyróżnia się na tle tradycyjnych metod leczenia, które często mają charakter ogólnoustrojowy i mogą wiązać się z wieloma działaniami niepożądanymi. Choć spesolimab był ogółem dobrze tolerowany przez pacjentów, niektóre działania niepożądane, takie jak infekcje, osłabienie, nudności czy reakcje w miejscu wstrzyknięcia, wskazują na potrzebę dalszej obserwacji i badań nad bezpieczeństwem leku. Zatwierdzenie spesolimabu przez FDA oraz EMA potwierdza jego znaczenie jako innowacyjnej opcji terapeutycznej, która ma potencjał nie tylko w poprawie jakości życia pacjentów, ale także w efektywnej kontroli objawów GPP, co czyni go istotnym krokiem w kierunku lepszego zarządzania tą wymagającą chorobą. W miarę gromadzenia nowych danych, spesolimab może stać się kluczowym elementem strategii terapeutycznych, co otwiera nowe możliwości dla pacjentów, którzy do tej pory nie osiąkali zadowalających wyników leczenia.

REFERENCJE

1. Nowicki RJ, Majewski S, Dermatologia i choroby przenoszone drogą płciową. Warszawa, Polska: PWZL Wydawnictwo Lekarskie; 2022
2. Marrakchi S, Puig L. Pathophysiology of Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(Suppl 1):13-19. doi:10.1007/s40257-021-00655-y
3. Young KZ, Sarkar MK, Gudjonsson JE. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Exp Dermatol*. 2023;32(8):1194-1203. doi:10.1111/exd.14768
4. Romiti R, Hirayama ALDS, Arnone M, Magalhães RF. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch). *An Bras Dermatol*. 2022;97(1):63-74. doi:10.1016/j.abd.2021.05.011

5. Rivera-Díaz R, Daudén E, Carrascosa JM, Cueva P, Puig L. Generalized Pustular Psoriasis: A Review on Clinical Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(3):673-688. doi:10.1007/s13555-022-00881-0
6. Choon SE, Navarini AA, Pinter A. Clinical Course and Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(Suppl 1):21-29. doi:10.1007/s40257-021-00654-z
7. Genovese G, Moltrasio C, Cassano N, Maronese CA, Vena GA, Marzano AV. Pustular psoriasis: from pathophysiology to treatment. *Biomedicines*. 2024;9(12):1746. doi:10.3390/biomedicines9121746.
8. Huma N, Badri T, Kwan E. Generalized pustular psoriasis. NCBI Books. 2021;NBK493189.
9. Yang SF, Lin MH, Chou PC, et al. Genetics of Generalized Pustular Psoriasis: Current Understanding and Implications for Future Therapeutics. *Genes (Basel)*. 2023;14(6):1297. Published 2023 Jun 20. doi:10.3390/genes14061297
10. Fujita H, Gooderham M, Romiti R. Diagnosis of Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(Suppl 1):31-38. doi:10.1007/s40257-021-00652-1
11. Bachelez H. Pustular psoriasis: the dawn of a new era. *Acta Derm Venereol*. 2024;104(1): doi:10.2340/00015555-3388.
12. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, Navarini AA, et al. Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385(26):2431-2440. doi:10.1056/NEJMoa2111563.
13. Blair HA. Spesolimab: First Approval. *Skin Therapy Letter*. 2022;27(1):1-4. PMCID: PMC9744699. PMID: 36418672
14. Baum P, Visvanathan S, Garcet S, Roy J, Schmid R, Bossert S, Lang B, Bachelez H, Bissonnette R, Thoma C, Krueger JG. Pustular psoriasis: Molecular pathways and effects of spesolimab in generalized pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(4):1402-1412.
15. Burden AD. Spesolimab, an interleukin-36 receptor monoclonal antibody, for the treatment of generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(4):1-4. doi:10.1080/1744666X.2023.2195165

16. Hawkes JE, Visvanathan S, Krueger JG. The role of the interleukin-36 axis in generalized pustular psoriasis: a review of the mechanism of action of spesolimab. *Front Immunol.* 2023;14:1292941. doi:10.3389/fimmu.2023.1292941.
17. Bukhari T, Markovina M, Abduehula A, Rankin BD, Vender R, Yeung J, Devani AR, Prajapati VH. Spesolimab, a novel interleukin-36 inhibitor for the treatment of generalized pustular psoriasis flares in adult patients. *Skin Therapy Letter.* 2024;29(1):1-29.
18. Rega F, Trovato F, Bortone G, Pellacani G, Richetta AG, Dattola A. Therapeutic potential of spesolimab-Sbzo in the management of generalized pustular psoriasis flares in adults: evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:123-134. doi:10.2147/PTT.S393978.
19. Tsai TF, Zheng M, Ding Y, et al. Efficacy and Safety of Spesolimab in Patients with Generalized Pustular Psoriasis: A Subgroup Analysis of Chinese Patients in the Effisayil 1 Trial. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(12):3097-3110. doi:10.1007/s13555-023-01037-4
20. Morita A, Choon SE, Bachelez H, et al. Design of Effisayil™ 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Spesolimab in Preventing Flares in Patients with Generalized Pustular Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(1):347-359. doi:10.1007/s13555-022-00835-6
21. Vilaça J, Yilmaz O, Torres T. New and Emerging Treatments for Generalized Pustular Psoriasis: Focus on IL-36 Receptor Inhibitors. *Pharmaceutics.* 2024;16(7):908. Published 2024 Jul 6. doi:10.3390/pharmaceutics16070908
22. Gwillim EC, Nichols AJ. Spesolimab for generalized pustular psoriasis: a review of two key clinical trials supporting initial US regulatory approval. *Front Immunol.* 2024;15:1359481. Published 2024 Jul 22. doi:10.3389/fimmu.2024.1359481
23. Morita A, Tsai TF, Yee EYW, et al. Efficacy and safety of spesolimab in Asian patients with a generalized pustular psoriasis flare: Results from the randomized, double-blind, placebo-controlled Effisayil™ 1 study. *J Dermatol.* 2023;50(2):183-194. doi:10.1111/1346-8138.16609

24. Gordon KB, Augustin M, Barker J i in. Effect of spesolimab on sustained disease control in patients with generalized pustular psoriasis: Post hoc analysis of the EFFISAYIL 2 study. *J Am Acad Dermatol.* 2025. doi:10.1016/j.jaad.2025.01.089
25. Lessenich L. European Commission approves SPEVIGO® (spesolimab) for generalized pustular psoriasis flares. 13.12.2022. Accessed 19.07.2025. <https://www.boehringer-ingelheim.com/human-health/skin-and-inflammatory-diseases/gpp/european-commission-approves-spevigo-spesolimab-generalized-pustular-psoriasis-flares>
26. European Medicines Agency. Spevigo (spesolimab): European Public Assessment Report. First published February 8, 2023; last updated October 10, 2024. Accessed July 19, 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spevigo>
27. Zafriou E, Karampinis E, Giannoulis G, Gravani A, Gampeta S, Zachou K. Effective Management of Life-Threatening Generalized Pustular Psoriasis Flare With Spesolimab. *Cureus.* 2024;16(7):e64474. Published 2024 Jul 13. doi:10.7759/cureus.64474
28. Guy DR, DeVore S, Kirtani V, Duffy N. Generalized pustular psoriasis successfully treated with spesolimab in the setting of metastatic colon cancer. *JAAD Case Rep.* 2024;50:6-8. Published 2024 May 19. doi:10.1016/j.jdcr.2024.05.016
29. Bernardo D, Thaçi D, Torres T. Spesolimab for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. *Drugs.* 2024;84(1):45-58. doi:10.1007/s40265-023-01988-0

POSTĘPY W LECZENIU CHOROBY FABRY'EGO

Klaudia Zinkowska¹, Anna Häcker²

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Akademia Kultury Społecznej i Medialnej w Toruniu

Abstrakt: Choroba Fabry'ego (FD) to rzadka choroba lizosomalna spichrzeniowa sprzężona z chromosomem X. U chorych dochodzi do zmniejszonej aktywności α -galaktozydazy, a w konsekwencji do odkładania się globotriaosylceramidu (Gb3) i innych glikosfingolipidów w płynach ustrojowych i lizosomach komórek całego ciała. U pacjentów często dochodzi do przerostu serca, arytmii, zaburzeń funkcjonowania nerek, objawów żołądkowo-jelitowych, silnych bóli neuropatycznych. Choroba ma postępujący przebieg i prowadzi do niewydolności narządowej. W tym opracowaniu przedstawimy obraz kliniczny pacjenta, diagnostykę FD, a także dostępne metody leczenia obejmujące enzymatyczną terapię zastępczą i terapię chaperonową migalastatem.

Słowa kluczowe: choroba Fabry'ego, enzymatyczna terapia zastępcza, migalastat, terapia chaperonowa

Abstract: Fabry disease (FD) is a rare X-linked lysosomal storage disorder. Patients have reduced α -galactosidase activity, which leads to the deposition of globotriaosylceramide (Gb3) and other glycosphingolipids in body fluids and lysosomes of cells throughout the body. Patients often experience cardiac hypertrophy, arrhythmia, renal dysfunction, gastrointestinal symptoms, and severe neuropathic pain. The disease has a progressive course and leads to organ failure. In this paper, we will present the patient's clinical picture, FD diagnostics, and available treatment methods, including enzyme replacement therapy and migalastat chaperone therapy.

Keywords: Fabry disease, enzyme replacement therapy, migalastat, chaperone therapy

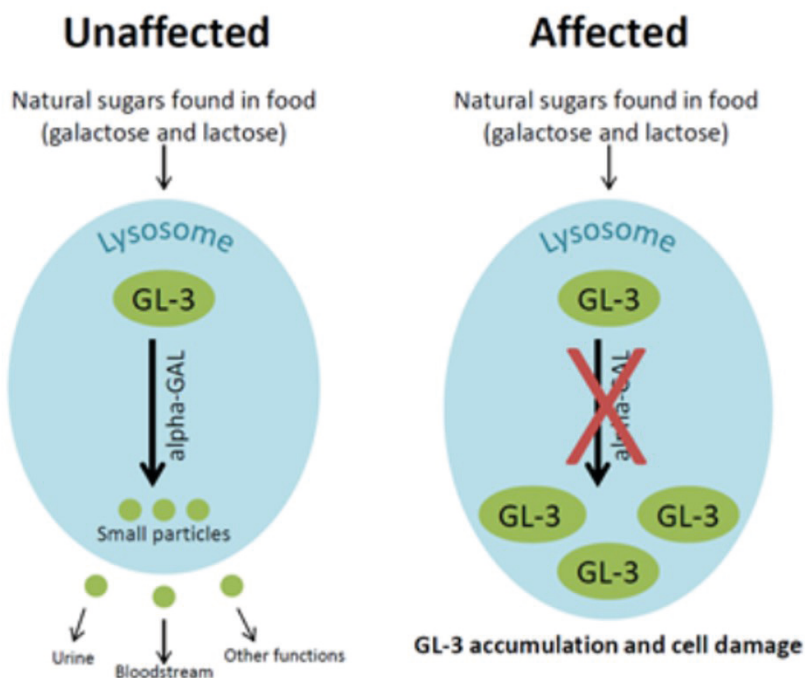
WPROWADZENIE

Choroba Fabry'ego (FB) należy do rzadkich lizosomalnych chorób spichrzeniowych sprzężonych z chromosomem X. Chorują zarówno mężczyźni, jak i kobiety. Pacjentki heterozygotyczne mogą nie mieć objawów lub rozwinąć pełnoobjawową postać choroby. U chorych dochodzi do zmniejszonej aktywności α -galaktozydazy, a w konsekwencji do odkładania się globotriaosyloceramidu (Gb3) i innych glikosfingolipidów w płynach ustrojowych i lizosomach komórek całego ciała. Choroba manifestuje się objawami klinicznymi związanymi z narządami najbardziej narażonymi na gromadzenie się Gb3. Do takich miejsc należą: serce, nerki, układ nerwowy, mięśnie gładkie i śródbłonek naczyń. U pacjentów często dochodzi do przerostu serca, arytmii, zaburzeń funkcjonowania nerek, objawów żołądkowo-jelitowych (biegunek i bólów brzucha), silnych bóli neuropatycznych. Choroba ma charakter postępujący. U pacjentów rozwijają się powikłania sercowo-naczyniowe (zwiększone ryzyko udarów i przemijających ataków niedokrwiennych), dochodzi do przewlekłej choroby nerek, a także zmian neurologicznych. Powikłania mogą doprowadzić do przedwczesnej śmierci (u mężczyzn o około 20 lat wcześniej, u kobiet o około 15 lat wcześniej niż w populacji ogólnej) spowodowanej niewydolnością narządową. Dzięki wprowadzeniu badań przesiewowych szacuje się, że częstość występowania FD wynosi 1:8800 noworodków [1,2]. U chorych na FD rozwija się przewlekły, ciągły stan zapalny spowodowany dysfunkcją lizosomów, wtórną do akumulacji Gb3 [3]. Obserwuje się również wyższe stężenia prozapalnych cytokin (IL-6, TNF- α), melanodialdehydu oraz zmniejszoną zdolność do obrony antyoksydacyjnej [4]. W klasycznej postaci FD aktywność α -galaktozydazy A w leukocytach jest zerowa lub poniżej 1%, a objawy pojawiają się w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania. Choroba Fabry'ego może mieć również późny początek, który wiąże się z aktywnością α Gal poniżej 30% [5].

DIAGNOSTYKA

W chorobie Fabry'ego wczesna diagnoza jest kluczowa dla opóźnienia rozwoju choroby poprzez jak najwcześniejsze wdrożenie leczenia, zanim dojdzie do nieodwracalnych uszkodzeń narządowych. Postawienie właściwej diagnozy, ze względu na heterogenność obrazu klinicznego oraz objawy przypominające inne jednostki chorobowe (LVH, arytmie, albuminuria, niewydolność nerkowa), jest trudne [7]. W diagnostyce najczęściej stosuje się analizę biochemiczną i analizę

Fabry Disease



Rycina 1. Patomechanizm choroby Fabry'ego [6]

molekularną. Analizę biochemiczną można przeprowadzić testem “suchej kropli krwi” (ang. *dried blood spot*, DBS). Analiza molekularna polega na sekwencjonowaniu całego genu lub wykryciu mutacji występującej w danej rodzinie. Pomiar aktywności α -Gal A jest zazwyczaj pierwszym krokiem w diagnostyce laboratoryjnej przy badaniu pacjenta w kierunku FD. U mężczyzn z FD aktywność α -Gal A jest zawsze obniżona, także w przypadkach fenotypów choroby o późniejszym początku objawów klinicznych. Obniżona aktywność α -Gal A u mężczyzn jest wystarczającym kryterium do potwierdzenia FD. Jednak występujące u mężczyzn inne niż klasyczne patogenne warianty genu GLA, przez które aktywność α -Gal A może być obniżona w osoczu, ale zbliżona do prawidłowych wartości, są wskazaniem do wykonania badania molekularnego potwierdzającego diagnozę FD [8]. U kobiet z FD aktywność α -Gal A może również być obniżona, lecz może także znajdować się w zakresie prawidłowych wartości ze względu na różne wzorce inaktywacji chromosomu X, dlatego u kobiet pomiar aktywności α -Gal A nie

jest wystarczającym kryterium diagnostycznym [9]. Istotnym wskaźnikiem FD w diagnostyce, a także w późniejszym monitorowaniu leczenia, może być pomiar akumulacji Gb3 lub lyso-Gb3. Lyso-Gb3 powstaje w wyniku degradacji Gb3 i preferowane jest częste oznaczanie jego poziomu, ponieważ wykazano, że odznacza się większą czułością i specyficznością niż Gb3 [4]. U mężczyzn z klasycznym fenotypem choroby poziom lyso-Gb3 jest zawsze podwyższony. U mężczyzn z fenotypami choroby o późniejszym początku objawów poziom akumulacji lyso-Gb3 może być podwyższony lub znajdować się w zakresie prawidłowych wartości. U kobiet poziom lyso-Gb3 może być podwyższony lub znajdować się w zakresie prawidłowych wartości [10]. Oznaczanie biomarkerów narządowych (np. nerkowych czy sercowych) jest szczególnie użytecznym narzędziem w monitorowaniu powikłań narządowych w FD [11]. Biopsja nie jest konieczna do postawienia diagnozy, lecz może wskazać wzorce akumulacji glikosfingolipidów w tkankach pacjenta i pomóc zidentyfikować możliwe powikłania FD [8]. Systematyczny screening w przypadku członków rodziny jest kluczowy, ponieważ może pomóc we wczesnym wykryciu choroby u osób potencjalnie dotkniętych mutacją [12].

OBRAZ KLINICZNY

Choroba Fabry'ego należy do chorób, w których niewłaściwe i opóźnione diagnozy są bardzo częste. Wynika to z niespecyficznych objawów klinicznych, a także braku świadomości wśród klinicystów na temat tej choroby, co prowadzi do opóźnień w diagnozie o średnio 7 lat i w konsekwencji do często nieodwracalnych szkód dla pacjenta. [12]. FD cechuje się często szerokim spektrum objawów klinicznych, aczkolwiek istnieją też warianty choroby obejmujące głównie jeden układ. Najczęstszym atypowym wariantem choroby jest wariant manifestujący się głównie przez powikłania układu sercowo-naczyniowego [13]. Heterogenność manifestacji klinicznych wynika między innymi z dużej liczby różnych mutacji w genie GLA. Do dzisiaj zidentyfikowano ponad 1000 różnych wariantów genu, klasyfikowanych dalej na warianty patogenne (P), łagodne (B) oraz warianty o nieznanym znaczeniu patogennym (VUS) [14]. Obraz kliniczny będzie po części wynikał z rodzaju mutacji, jednak zarejestrowano również istotne różnice osobnicze, jeśli chodzi np. o wiek, w którym pojawiają się pierwsze manifestacje kliniczne FD u chorych z tej samej rodziny [8]. Pierwsze opisy choroby Fabry'ego pochodzą z obserwacji u mężczyzn objawów typowych dla fenotypu klasycznego, określanego również jako ciężki fenotyp FD, który występuje u zdecydowanej

większości chorych mężczyzn. Klasyczny fenotyp jest związany z całkowitym brakiem aktywności α -Gal A lub jego występowaniem w bardzo zredukowanym stopniu (poniżej 1% średniej aktywności α -Gal A) [13,15]. Wyróżnia się również fenotypy z późniejszym początkiem objawów klinicznych (ang. *later-onset phenotype*) z poziomem aktywności α -Gal A do 30%. U kobiet choroba może się objawiać mimo prawidłowego poziomu α -Gal A, a jej przebieg jest bardzo heterogen- może występować w ciężkiej postaci, bez poważniejszych objawów lub bardzo łagodnie [16]. Jednak zaklasyfikowanie kobiet chorych na FD często nie jest jednoznaczne. Heterogenność objawów u kobiet wynika z losowego wzorca inaktywacji chromosomu X, który u wielu kobiet jest asymetryczny. Przebieg choroby będzie zależał od stopnia ekspresji allelu, czy będzie przeważał allel dziki (ang. *wild-type GLA*), czy zmutowany typ allelu, w przypadku heterozygotycznej kobiety [9]. U pacjentów z klasycznym fenotypem FD ból kończyn jest jednym z najwcześniejszych objawów. Powstaje na skutek neuropatii cienkich włókien w obwodowym i autonomicznym układzie nerwowym. Objawy dotyczą 60-80% dziewcząt i chłopców, przy czym u chłopców występują kilka lat wcześniej. Ból może mieć charakter przewlekły, objawiając się jako pieczenie, mrowienie lub drętwienie, lub mieć charakter epizodyczny (tzw. *Fabry crises*) objawiający się w napadach przeszywającego bólu. Innym wczesnym objawem uszkodzeń układu nerwowego jest ograniczona zdolność pocenia się (hipohidroza), z której wynika zła tolerancja wysokich temperatur. Pacjentom towarzyszyć mogą częste stany gorączkowe, zmęczenie i słaba wydolność wysiłkowa. Jakość życia młodych pacjentów jest często obniżona przez zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunki, bóle brzucha, nudności, wymioty) lub ubytki słuchu. Wśród objawów dermatologicznych towarzyszących FD można wymienić zmiany skórne w postaci czerwono-fioletowych gródek (łac. *angiokeratoma*) występujących najczęściej w okolicy pępka, pachwiny, na udach oraz pośladkach, które powstają w wyniku uszkodzenia nabłonka naczyń w warstwie skóry właściwej. Zmiany mogą być obecne w rogówce oka, gdzie będą widoczne w badaniu okulistycznym pod postacią charakterystycznych wirów (łac. *cornea verticillata*) [13]. Powikłania narządowe dotyczące nerek często pojawiają się w dzieciństwie i obejmują albuminurię i obniżony wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) [17]. U mężczyzn z klasycznym fenotypem FD nieleczona choroba w trzeciej dekadzie życia prowadzi do rozwoju postępującego upośledzenia wielonarządowego [18]. U kobiet postępujące upośledzenie wielonarządowe rozwija się zazwyczaj dekadę później, obejmując nieodwracalne zmiany przede wszystkim układu sercowo-naczyniowego, nerek oraz ośrodkowego układu nerwowego [13]. Objawy kardiologiczne obejmują

m.in. pogrubienie ścian serca, w tym komory lewej (LVH), włóknienie mięśnia sercowego czy arytmie. Powikłania nerkowe są często ukryte i prowadzą do progresji przewlekłej choroby nerek, a w konsekwencji do niewydolności nerek. Powikłania dotyczące ośrodkowego układu nerwowego obejmują przemijające ataki niedokrwienne (TIA) i udary mózgu, które są często przyczyną przedwczesnej śmierci pacjentów z FD [4]. Niewydolność nerkowa w stadium końcowym oraz powikłania sercowo- i mózgowo-naczyniowe odpowiadają za skrócenie średniej długości życia o 20 lat u mężczyzn i o 10 lat u kobiet w stosunku do populacji ogólnej [13].

LECZENIE

Pacjenci chorzy na FD mają możliwość skorzystania z enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ; ang. *enzyme replacement therapy*- ERT) oraz terapii chaperonowej (migalastat). Trwają badania nad terapią genową.

Enzymatyczna terapia zastępcza

Pierwszy sukces w leczeniu choroby Fabry'ego nastąpił w 2001 roku. Zaproponowana została wówczas enzymatyczna terapia zastępcza polegająca na substytucji naturalnego enzymu alfa-glukozydazy A jego rekombinowanym analogiem. Do 2023 roku dostępne były w leczeniu dwa analogi: agalzydaza alfa i agalzydaza beta. Agalzydaza alfa jest pozyskiwana z ludzkiej linii komórkowej fibroblastów HEK3 i podawana w dawce 0,2mg/kg m.c. Agalzydaza beta jest pozyskiwana z komórek jajnika chomika i podawana w dawce 1,0m/kg m.c. Oba leki stosuje się co 2 tygodnie w postaci powolnego wlewu dożylnego [18].

W 2023 r. FDA i EMA zatwierdziły pegunigalzydazę alfa, która jest rekombinowanym enzymem alfa-galaktozydazą A sprzężonym z glikolem polietylenowym (tzw. enzym pegylowany). Enzym można pozyskać z genetycznie zmodyfikowanych komórek roślinnych *Nicotiana tabacum* [19]. ETZ jest leczeniem objawowym o potwierdzonej skuteczności klinicznej. Spowalnia postęp choroby nerek i kardiomiopatii. Odpowiednio szybko wdrożona terapia zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych, takich jak niewydolność serca lub konieczność dializ [20]. Badania wykazały brak progresji przerostu lewej komory, a nawet jej lekki spadek u niektórych pacjentów [20]. Dodatkowo wykazano poprawę funkcji słuchowych i zmniejszenie incydentów jelitowo-żołądkowych po stosowaniu agalzydazy alfa [22, 23]. Warto podkreślić, że mediana przeżycia pacjentów płci męskiej leczonych ETZ po 5 latach była o 17,5 roku dłuższa

niż pacjentów płci męskiej nieleczonych [24]. Pierwsza ocena długoterminowego podawania pegunigalidazy alfa pokazała, że ma korzystny profil bezpieczeństwa na co wskazuje niski wskaźnik TEAE, podobna lub niższa immunogenność niż w przypadku innych obecnie dostępnych ETZ i przemijający charakter pojawiających się przeciwciał przeciwciekowych (ADA) skierowanych przeciwko ERT [25,26]. Wykazano, że stosowanie u mężczyzn ETZ u mężczyzn (agalzydazy alfy lub bety) prowadzi do zmniejszenia poziomu Gb3 w osoczu, moczu i a także lizo-Gb3 w moczu. Ponadto zmniejsza złogi Gb3, spowalnia szacowany spadek eGFR, zmniejsza lub stabilizuje masę i grubość lewej komory serca, zmniejsza występowanie objawów żołądkowo-jelitowych, zmniejsza ból i poprawia jakość życia pacjentów. W przypadku kobiet leczonych ETZ również dochodzi do poprawy stanu klinicznego. Podczas stosowania ERT każdy pacjent powinien mieć monitorowany eGFR, ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia błoniastego zapalenia nerek spowodowanego odkładaniem się kompleksów immunologicznych. Główne wady i zalety terapii ERT przedstawiono w Tabeli 1 [27]. Leczenie należy wdrożyć możliwie jak najwcześniej, ponieważ wykazano, że przynosi ono lepsze efekty terapeutyczne. Dzieci z mutacjami FD powinny być leczone natychmiast po pojawieniu się objawów. W przypadku chłopców z klasyczną mutacją FD leczenie powinno się rozpocząć w wieku 8–10 lat, nawet w przypadku braku wystąpienia objawów [28]. U pacjentów płci męskiej leczonych agalzydazą alfa lub beta występuje duże ryzyko wytworzenia przeciwciał przeciwciekowych, co może się przekładać na gorsze wyniki kliniczne. Na ten moment nie opracowano jeszcze dokładnych protokołów, które odpowiedziałyby na pytanie jak zapobiegać/zmniejszać poziom ADA u chorych na FD [29,30].

Odpowiedź pacjenta na ERT rzadko jest kompletna [27].

Tabela 1. Wady i zalety stosowania ETZ u chorych na FD, [opracowanie własne], [27,31]

Wady ETZ	Zalety ETZ
ograniczona penetracja tkankowa	obniżenie poziomów Gb3 i lizo-gb3 w osoczu
brak możliwości przeniknięcia przez barierę krew-mózg	obniżenie poziomu Gb3 w moczu
rozwój przeciwciał przeciwciekowych	zmniejszenie odkładania się Gb3 w nerkach
niepożądane reakcje infuzyjne	stabilizacja/zmniejszenie redukcji eGFR
rzadkie występowanie kompletnej odpowiedzi na leczenie	stabilizacja/zmniejszenie masy lewej komory serca
terapia trwająca całe życie	zmniejszenie bólów neuropatycznych
	zmniejszenie objawów jelitowych
	zmniejszenie bólu
	poprawa jakości życia

Terapia chaperonowa: migalastat

W 2016 r. do leczenia FD został zarejestrowany nowy lek - migalastat (1-deoksygalaktonojirimycyna - DGJ). Jego działanie opiera się na stosunkowo nowej metodzie leczenia- terapii chaperonowej. Chaperonem farmakologicznym nazywamy cząsteczki o niskiej MW (ang. *Molecular Weight*), które selektywnie wiążą nieprawidłowo sfałdowane białko, przywracając peptydowi właściwą konformację. Migalastat jest chaperonem farmakologicznym, który jako inhibitor kompetycyjny alfa-galaktozydazy A wiąże się w sposób odwracalny i selektywny ze zmutowanym miejscem aktywnym AGAL, przywracając prawidłową konformację AGAL [32].

Migalastat to iminocukier wyizolowany jako produkt fermentacji bakterii *Streptomyces lydicus* (szczep PA-5726) w 1988 roku [33]. Stosuje się go w leczeniu FD w przypadku wystąpienia u chorego mutacji, przy których AGAL zachowuje pewną resztkową aktywność katalityczną, pomimo nieprawidłowego fałdowania białka. W takim przypadku mutacja powoduje błędne pofałdowanie białka AGAL, co uniemożliwia mu przejście z siateczki śródplazmatycznej do aparatu Golgiego, a w następnie do lizosomu. DGJ łączy się w sposób selektywny i odwracalny z miejscem aktywnym białka AGAL, korygując błędne pofałdowanie. Funkcjonalny enzym może przeniknąć do lizosomu, gdzie przy kwaśnym pH dochodzi do dysocjacji migalastatu od enzymu, umożliwiając AGAL katabolizowanie zgromadzonych substratów, w tym Gb3, zapobiegając jego kumulacji w narządach [34,35]. W badaniach in vitro rozpoznano ponad 1300 mutacji odpowiadających na leczenie migalastatem. Aby ułatwić specjalistom rozeznanie, czy dana mutacja odpowiada na leczenie, stworzono specjalną witrynę internetową: <http://www.galafoldamenabilitytable.com/>. Badania kliniczne pokazały jednak, że nie zawsze odpowiedź danej mutacji na leczenie w badaniach in vitro odpowiada klinicznej odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo sama odpowiedź u pacjentów z różnymi mutacjami jest inna w zależności od stanu pacjenta (inne choroby współistniejące, zaawansowanie choroby w momencie włączenia leczenia, indywidualny poziom aktywności AGAL), a także przestrzegania zasad zażywania leku [30]. Migalastat obniża poziom Gb3 co potencjalnie korzystnie wpływa na funkcjonowanie nerek (poprawa eGFR). Zaobserwowano również poprawę masy lewej komory serca. Badanie kliniczne III fazy ATTRACT wykazało długoterminową stabilność czynności nerek w całej grupie pacjentów i zmniejszenie LVMi u pacjentów z przerostem lewej komory. Należy dalej kontynuować badania

nad działaniem leku [36,37]. Korzyści stosowania DGJ nad ETZ przedstawiono w Tabeli 2. (Tab.2).

Tabela 2. Korzyści stosowania DGJ nad ETZ, [opracowanie własne], [35].

Korzyści stosowania DGJ nad ETZ
jest nieimmunogeny
powstający enzym bardziej przypomina endogeny enzym
potencjalnie poprawia dystrybucję komórkową
potencjalnie ma zdolność do przenikania bariery krew-mózg
potencjalnie ma szeroką dystrybucję tkankową w sercu, nerkach, jelicie cienkim
może być dystrybuowany do tkanek o ograniczonym dostępie dla agalazydy beta
doustna podaż

Przeprowadzone badania potwierdzają, że lek jest bezpieczny. W badaniach klinicznych III fazy oceniających długotrwałe leczeniem migalastatem zaobserwowano niską częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych, zarówno u pacjentów nie leczonych wcześniej ETZ, jak i leczonych wcześniej ETZ. Wykazano, że zachowanie odpowiedniej funkcji nerek i odpowiednio wcześniej wdrożone leczenie mogą stanowić ważne czynniki zmniejszające ryzyko ich wystąpienia [38]. Lek jest podawany doustnie co drugi dzień w dawce 123 mg u osób dorosłych od 12 r.ż. Nie zaleca się podawania leku kobietom w ciąży. Podczas badań na zwierzętach zaobserwowano toksyczność rozwojową jedynie w dawkach toksycznych dla matki. Obecność migalastatu stwierdzono w mleku szczurów w trakcie laktacji. Nie badano wpływu leku na płodność u ludzi. U samców szczurów migalastat powodował przemijającą, ale całkowicie odwracalną niepłodność, która ustępowała po 4 tygodniach od odstawienia leczenia. U samic nie stwierdzono wpływu leku na płodność [39].

Przyszłość leczenia- terapia genowa?

Obecnie trwają badania nad terapią genową dla chorych na FD. Opublikowano pierwsze obiecujące wyniki badania klinicznego FACTs. Pięciu mężczyzn z klasyczną FD poddano autoprzeszczepowi komórek macierzystych. Do ich komórek progenitorowych układu krwiotwórczego CD34+ za pomocą wektora lentiwirusowego przeniesiono kodonowo zoptymalizowane cDNA α -gal A, a następnie komórki macierzyste z powrotem wprowadzono do organizmu. Badania wykazały, że pacjenci syntetyzowali brakujący enzym i między 6. a 8. dniem

po infuzji aktywność krążącego enzymu α -gal A osiągnęła poziom referencyjny u wszystkich pacjentów. Poziom lizo-Gb3 w osoczu był istotnie niższy u 4 z 5 pacjentów. Nie stwierdzono trwałego podwyższenia przeciwciała ADA skierowanych przeciwko α -gal A. Objawy ze strony nerek ustabilizowały się. Leczenie było dobrze tolerowane, a wszystkie zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego nie były związane z leczeniem, ale były związane z procedurami badania. Terapia genowa może być skuteczną opcją leczenia u pacjentów z chorobą Fabry'ego, ale wymaga dalszych badań [40].

PODSUMOWANIE

W Polsce żyje co najmniej 380 pacjentów z chorobą Fabry'ego, jednak rozpoznanych pacjentów jest tylko 70 [41]. Mają refundowane leczenie ETZ (agalzydaza beta/agalzydaza alfa) i migalastatem [42]. FD to ciężka choroba, która znacząco obniża jakość i długość życia chorego. Występujące znaczne trudności z wczesnym wykryciem tego schorzenia wynikają z różnorodnego obrazu klinicznego pacjentów. Wcześniej wdrożone leczenie przynosi więcej korzyści klinicznych, dlatego warto zastanowić się nad wdrożeniem diagnostykę FD do panelu badań przesiewowych noworodków. Obecne dostępne metody leczenia są bezpieczne i skuteczne, choć odpowiedź danego pacjenta na leczenie jest osobnicza, dlatego leczenie należy dobierać indywidualnie do pacjenta. Obecnie stosowane leki mają pewne ograniczenia, jak brak możliwości przekroczenia bariery krew-mózg czy wytwarzanie przeciwciał ADA w odpowiedzi na leczenie. Doustne stosowanie migalastatu stanowi alternatywę dożylnego leczenia EZT. Nadzieją dla pacjentów z FD może stać się terapia genowa, której pierwsze wyniki badań klinicznych są bardzo optymistyczne.

REFERENCJE

1. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease. *JACC*. 2021;77(7):922-936. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.024
2. Saeed S, Imazio M. Fabry disease: Definition, Incidence, Clinical presentations and Treatment - Focus on cardiac involvement. *Pak J Med Sci*. 2022;38(8):2337-2344. doi:10.12669/pjms.38.8.7063
3. Turkmen K, Baloglu I. Fabry disease: where are we now? *Int Urol Nephrol*. 2020;52(11):2113-2122. doi:10.1007/s11255-020-02546-3

4. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, et al. When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2020;360(6):641-649. doi:10.1016/j.amjms.2020.07.011
5. Azevedo O, Cordeiro F, Gago MF, et al. Fabry Disease and the Heart: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4434. doi:10.3390/ijms22094434
6. <https://www.newbornscreening.info/fabry-disease/>
7. Marian AJ. Challenges in the Diagnosis of Anderson-Fabry Disease: A Deceptively Simple and Yet Complicated Genetic Disease□. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(10):1051-1053. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.026
8. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, et al. Fabry Disease Practice Guidelines: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel*. 2013;22(5):555-564. doi:10.1007/s10897-013-9613-3
9. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clinical Genetics*. 2016;89(1):44-54. doi:10.1111/cge.12613
10. Delarosa-Rodríguez R, Santotoribio JD, Paula HA, et al. Accuracy diagnosis improvement of Fabry disease from dried blood spots: Enzyme activity, lyso-Gb3 accumulation and gene sequencing. *Clinical Genetics*. 2021;99(6):761-771. doi:10.1111/cge.13936
11. Simonetta I, Tuttolomondo A, Daidone M, Pinto A. Biomarkers in Anderson–Fabry Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21):8080. doi:10.3390/ijms21218080
12. Church Smith CL, Roy A, Steeds S, et al. Retrospective assessment of family screening in Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2024;141(2):107797. doi:10.1016/j.ymgme.2023.107797
13. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1):30. doi:10.1186/1750-1172-5-30
14. Umer M, Motwani M, Jefferies JL, Nagueh SF, Kalra DK. Cardiac Involvement in Fabry Disease and the Role of Multimodality Imaging in Diagnosis and Disease Monitoring. *Current Problems in Cardiology*. 2023;48(1):101439. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101439

15. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018;123(4):416-427. doi:10.1016/j.ymgme.2018.02.014
16. Issabekova A, Mashkunova O. Clinical heterogeneity in Fabry disease: A clinical case. *J CLIN MED KAZ*. 2023;20(4):68-70. doi:10.23950/jcmk/13486
17. Ramaswami U, Najafian B, Schieppati A, Mauer M, Bichet DG. Assessment of renal pathology and dysfunction in children with Fabry disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):365-370. doi:10.2215/CJN.08091109
18. Veldman BCF, Schoenmakers DH, van Dussen L, Datema MR, Langeveld M. Establishing Treatment Effectiveness in Fabry Disease: Observation-Based Recommendations for Improvement. *Int J Mol Sci*. 2024;25(17):9752. doi:10.3390/ijms25179752
19. Germain DP, Linhart A. Pegunigalsidase alfa: a novel, pegylated recombinant alpha-galactosidase enzyme for the treatment of Fabry disease. *Front Genet*. 2024;15:1395287. doi:10.3389/fgene.2024.1395287
20. Beck M, Ramaswami U, Hernberg-Ståhl E, et al. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:238. doi:10.1186/s13023-022-02392-9
21. Figliozzi S, Kollia E, Simistiras A, et al. Effects of Enzyme Replacement Therapy on Cardiac MRI Findings in Fabry Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2024;6(3):e230154. doi:10.1148/ryct.230154
22. Sergi B, Conti G, Paludetti G, et al. Inner ear involvement in Anderson-Fabry disease: long-term follow-up during enzyme replacement therapy. Interdisciplinary Study Group On FD. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2010;30(2):87-93
23. Feriozzi S, Chimenti C, Reisin RC. Updated Evaluation of Agalsidase Alfa Enzyme Replacement Therapy for Patients with Fabry Disease: Insights from Real-World Data. *Drug Des Devel Ther*. 2024;18:1083-1101. doi:10.2147/DDDT.S365885

24. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G, et al. Fabry Outcome Survey Study Group. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: a Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep.* 2015;3:21–7. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.02.002.
25. Hughes D, Gonzalez D, Maegawa G, et al. Long-term safety and efficacy of pegunigalsidase alfa: A multicenter extension study in adult patients with Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2022;135(2):S58. doi:10.1016/j.ymgme.2021.11.143
26. Mignani R, Biagini E, Cianci V, et al. Effects of Current Therapies on Disease Progression in Fabry Disease: A Narrative Review for Better Patient Management in Clinical Practice. *Adv Ther.* 2025;42(2):597-635. doi:10.1007/s12325-024-03041-2
27. Azevedo O, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, Sousa N, Cunha D. Fabry Disease Therapy: State-of-the-Art and Current Challenges. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):206. doi:10.3390/ijms22010206
28. Umer M, Kalra DK. Treatment of Fabry Disease: Established and Emerging Therapies. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(2):320. doi:10.3390/ph16020320
29. Lenders M, Brand E. Effects of Enzyme Replacement Therapy and Antidrug Antibodies in Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(9):2265-2278. doi:10.1681/ASN.2018030329
30. Lenders M, Brand E. Mechanisms of Neutralizing Anti-drug Antibody Formation and Clinical Relevance on Therapeutic Efficacy of Enzyme Replacement Therapies in Fabry Disease. *Drugs.* 2021;81(17):1969-1981. doi:10.1007/s40265-021-01621-y
31. Feriozzi S, Hughes DA. New drugs for the treatment of Anderson–Fabry disease. *J Nephrol.* 2021;34(1):221-230. doi:10.1007/s40620-020-00721-4
32. Lipiński P, Jezela-Stanek A, Tylki-Szymańska A. Stosowanie farmakologicznych chaperonów w leczeniu wrodzonych chorób metabolicznych. *Postępy Biochemii.* 2022;68(3):255-263. doi:10.18388/pb.2021_451

33. Wikipedia contributors. Migalastat. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Last modified July 15, 2024. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Migalastat>
34. Palaiodimou L, Kokotis P, Zompola C, et al. Fabry Disease: Current and Novel Therapeutic Strategies. A Narrative Review. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21(3):440-456. doi:10.2174/1570159X20666220601124117
35. Weidemann F, Jovanovic A, Herrmann K, Vardarli I. Chaperone Therapy in Fabry Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1887. doi:10.3390/ijms23031887
36. Majid H, Verma ,Neharika, Bhandari ,Shivani, Gupta ,Sparsh, and Nidhi. A Systematic Review on Safety and Efficacy of Migalastat for the treatment of Fabry's Disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2024;25(6):769-782. doi:10.1080/14656566.2024.2354466
37. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2020;131(1):219-228. doi:10.1016/j.ymgme.2020.07.007
38. Hughes DA, Bichet DG, Giugliani R, et al. Long-term multisystemic efficacy of migalastat on Fabry-associated clinical events, including renal, cardiac and cerebrovascular outcomes. *J Med Genet*. 2023;60(7):722-731. doi:10.1136/jmg-2022-108669
39. European Medicines Agency. Galafold EPAR – Product Information. European Medicines Agency; 2023 May 25. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galafold-epar-product-information_en.pdf
40. Khan A, Barber DL, Huang J, et al. Lentivirus-mediated gene therapy for Fabry disease. *Nat Commun*. 2021;12:1178. doi:10.1038/s41467-021-21371-5
41. Polscy pacjenci z chorobą Fabry'ego od wielu lat bez leczenia. Accessed April 15, 2025. <http://www.mp.pl/social/article/189625>
42. Leczenie choroby Fabry'ego. Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego. May 28, 2020. Accessed April 15, 2025. <https://fabry.org.pl/leczenie-choroby-fabryego/>

ACHONDROPLAZJA – PRZEGLĄD AKTUALNEJ WIEDZY I ROLA WOSORYTYDU W TERAPII CELOWANEJ

Zuzanna Kolanko, Aleksandra Kotapka,
Adam Iwanicki, Julia Jeziorna, Kinga Krzywonos

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

Abstrakt: Achondroplazja, to najczęstsza przyczyna karłowatości na świecie. Jest rzadką chorobą o podłożu genetycznym, która związana jest z mutacją w genie receptora dla czynnika wzrostu fibroblastów 3 (FGFR3). Zaburzenie to prowadzi do nieprawidłowego różnicowania chondrocytów i upośledzenia wzrostu chrząstki nasadowej, co skutkuje charakterystycznym obrazem klinicznym. Niski wzrost, skrócenie kończyn, makrocefalia oraz deformacje kostne – to główne cechy achondroplazji. Tradycyjne podejście terapeutyczne obejmuje głównie leczenie objawowe, w tym interwencje ortopedyczne i nie ma wpływu na przyczynę choroby, a więc nie poprawia tempa wzrostu u dzieci. W ostatnich latach dynamiczny rozwój terapii celowanych przyniósł również przełom w leczeniu achondroplazji. Wosorytyd – to rekombinowany ludzki peptyd natriuretyczny typu C (rCNP), który działa jako pozytywny regulator wewnątrzchrząstkowego wzrostu kości i ułatwia proliferację, a także różnicowanie chondrocytów. Maskuje przez to negatywny wpływ zmutowanego receptora FGFR3. Lek w znacznym stopniu poprawia wzrost kości długich, a z tym tempo wzrostu u dzieci z achondroplazją. W niniejszym rozdziale zostanie przedstawiony aktualny stan wiedzy na temat leczenia i opieki nad pacjentem z achondroplazją oraz rola wosorytydu jako terapii celowanej. Omówione zostaną również aspekty etyczne i społeczne związane z tak wczesną interwencją terapeutyczną, a także perspektywy innych metod leczenia oraz diagnostyki.

Słowa kluczowe: achondroplazja, FGFR3, wosorytyd

Abstract: Achondroplasia is the most common cause of dwarfism worldwide. It is a rare genetic disorder associated with a mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) gene. This condition leads to abnormal chondrocyte differentiation and impaired growth of the growth plate cartilage, resulting in a characteristic clinical presentation. Short stature, limb shortening, macrocephaly, and skeletal deformities are the main features of achondroplasia. Traditional therapeutic approaches are primarily symptomatic, including orthopedic interventions, and do not address the underlying cause of the disorder, thus having no effect on growth rate in children. In recent years, the dynamic development of targeted therapies has also brought a breakthrough in the treatment of achondroplasia. Vosoritide is a recombinant human C-type natriuretic peptide

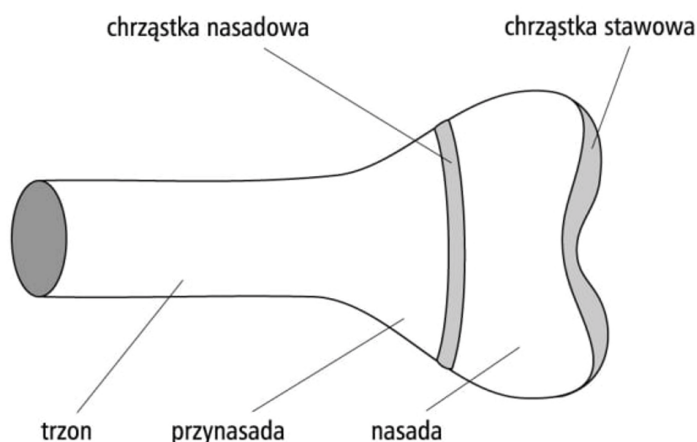
(rCNP) that acts as a positive regulator of endochondral bone growth, facilitating chondrocyte proliferation and differentiation. It thereby masks the negative effects of the mutated FGFR3 receptor. The drug significantly improves the growth of long bones and, consequently, the growth rate in children with achondroplasia. This chapter will present the current state of knowledge regarding the treatment and care of patients with achondroplasia, as well as the role of vosoritide as a targeted therapy. Ethical and social aspects related to such early therapeutic intervention will also be discussed, along with the prospects of other treatment methods and diagnostic approaches.

Keywords: achondroplasia, FGFR3, vosoritide

WPROWADZENIE

Achondroplazja, jest najczęstszą przyczyną karłowatości na świecie. Szacuje się, że częstość występowania tej choroby wynosi około 1/25 000 żywych urodzeń na świecie, czyli dotyczy 360 tysięcy osób. W Polsce zmaga się z nią około 560 dzieci.

Jest to choroba genetyczna, o dziedziczeniu autosomalnym dominującym, która związana jest z genem dla receptora czynnika wzrostu fibroblastów 3 (FGFR3). Achondroplazja jest zaliczana do dysplazji nasadowych, czyli chorób z grupy dysplazji kostno-stawowych, które dotyczą chrząstki nasadowej (ryc.1). Pojęcie achondroplazja po raz pierwszy zostało użyte w 1878r. Słowo pochodzi z greckiego *a-* (brak), *chondros* (chrząstka) i *plasis* (tworzenie), ale w rzeczywistości nie oznacza braku tworzenia chrząstki. Odnosi się natomiast do procesu związanego z kostnieniem nasad chrzęstnych [1].



Rycina 1. Budowa kości długiej. Achondroplazja jest chorobą z grupy dysplazji nasadowych, czyli dotyczących chrząstki nasadowej, która jest widoczna na rycinie [2]

OBRAZ KLINICZNY CHOROBY

Osoby chorujące na achondroplazję cechuje nieproporcjonalnie niski wzrost. Chorzy mężczyźni zazwyczaj osiągają wzrost około 131cm a kobiety 124 cm. Charakterystyczne jest skrócenie kończyn, szczególnie ich bliższych odcinków, czyli ud i ramion tzw.rizomelia (ryc.2), przy zachowanej prawidłowej wielkości tułowia. Klatka piersiowa jest wąska. U wszystkich chorych już w okresie niemowlęcym lub wczesnego dzieciństwa rozwija się i postępuje kifoza piersiowa, a wraz z pionizacją ciała podczas chodzenia rozwija się hiperlordoza lędźwiowa. Obserwuje się również skrócenie palców dłoni (brachydaktylia) i ich trójkątny układ (ryc.3). Inne cechy fenotypowe to duża, nieproporcjonalna do reszty ciała głowa z wydatnymi guzami czołowymi. Charakterystyczny jest też układ twarzy z hipoplazją w jej środkowej części oraz zapadniętą nasadą nosa. Niektóre z tych cech mogą być już widoczne w badaniu USG od 3. trymestru ciąży, co pozwala na rozpoznanie kliniczne i wczesne zaplanowanie leczenia.

Chorzy ponadto obciążeni są wieloma powikłaniami, które mogą ujawniać się już w wieku dziecięcym, bądź w późniejszym. Związane są one głównie z nieproporcjonalną sylwetką ciała oraz nieprawidłową budową kości, szczególnie czaszki i kręgosłupa, które są przyczyną poważnych powikłań neurologicznych. Do takich możemy zaliczyć m.in. zwężenie otworu wielkiego, co prowadzi do ucisku rdzenia kręgowego i nerwów czaszkowych. Wiąże się to także z utrudnionym odpływem płynu mózgowo rdzeniowego, co może skutkować rozwojem wodogłowa.

Ponadto, chorzy często borykają się z problemami otolarynologicznymi, takimi jak: bezdech senny, częste zapalenia ucha środkowego, niedosłuch przewodzeniowy lub odbiorczy, problemy z oddychaniem, które wynikają z nieprawidłowej budowy czaszki, nosa i dróg oddechowych.

Częste są również powikłania ortopedyczne, takie jak: zwichnięcia stawów, skrzywienia kręgosłupa, które uniemożliwiają normalne funkcjonowanie, a także poruszanie się.

Powikłania są nieodłącznym elementem choroby oraz znacznie pogarszają jakość życia i sprawiają, że chorzy na achondroplazję muszą być pod stałą opieką wielu specjalistów z różnych dziedzin. Praktycznie wszystkie objawy kliniczne oraz powikłania medyczne achondroplazji są spowodowane nieprawidłowościami w rozwoju tkanki chrzęstnej i kostnej. [3]



Rycina 2. Fenotyp kliniczny w różnych okresach życia. Od lewa do prawa – okres niemowlęcy, wczesne dzieciństwo, dzieciństwo i dorosłość. Cecha charakterystyczna widoczna na wszystkich zdjęciach to rizomeliczne skrócenie kończyn [4]



Rycina 3. Zdjęcie przedstawia charakterystyczny wygląd dłoni w achondroplazji. Widoczne jest skrócenie palców (brachydaktylia) oraz układ dłoni w formie trójkąta (rozdzielenie palca trzeciego oraz czwartego) [4]

ETIOLOGIA

Achondroplazja rozwija się na podłożu mutacji punktowej w genie kodującym transbłonową część receptora dla czynnika wzrostu fibroblastów 3 (FGFR3), który znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 4 (4p16.3). Mutacja w achondroplazji jest mutacją „zysku funkcji”, a nie „utruty funkcji”.

W 80% przypadków mutacja powstaje *de novo*, to znaczy, że nie jest ona dziedziczona, a więc chore dziecko może urodzić się zdrowym rodzicom, którzy nie są obciążeni rodzinnym wywiadem achondroplazji. Udowodniono, że głównym czynnikiem ryzyka przy mutacjach *de novo* w achondroplazji jest zaawansowany wiek ojca, a mutacja ta najprawdopodobniej powstaje podczas spermatogenezy. Warto wspomnieć, że wiek matki nie ma znaczenia i nie zwiększa prawdopodobieństwa urodzenia się chorego dziecka.

Pozostałe 20% chorych ma przynajmniej jednego chorego rodzica. U ponad 99% osób występuje mutacja punktowa z podstawieniem zasad, która prowadzi do zastąpienia glicyny arginina, co wywołuje zmiany w transbłonowej domenie FGFR3 (tab.1). U pozostałych osób wykryto inne patologiczne warianty sekwencji nukleotydów, które powodują taki sam efekt kliniczny. [5]

Tak jak wcześniej wspomniano, co piąta osoba z achondroplazją dziedziczy mutację od rodziców. Mutacja ta jest w pełni penetrująca, co oznacza, że każda osoba z tą mutacją, będzie prezentować taki sam fenotyp, dlatego też nie obserwujemy heterogenności wśród chorych. Ryzyko odziedziczenia mutacji od jednego chorego rodzica ocenia się na 50%. Natomiast, gdy obydwie rodzice są chorzy, szacuje się, że 50% dzieci urodzi się z achondroplazją, 25% jako zdrowe, a 25% z postacią homozygotyczną choroby, która jest postacią letalną i prowadzi do śmierci noworodka, z powodu niewydolności oddechowej, wynikającą z nieprawidłowej małej klatki piersiowej oraz deficytów neurologicznych wynikających ze zwężenia tętnic doprowadzających krew do mózgu. [6]

Tabela 1. Tabela przedstawia najczęstsze warianty mutacji w achondroplazji

Zamiana nukleotydów DNA	Przewidywana zmiana białka
c.1138G>A	str.Gly380Arg
c.1138G>C	str.Gly380Arg

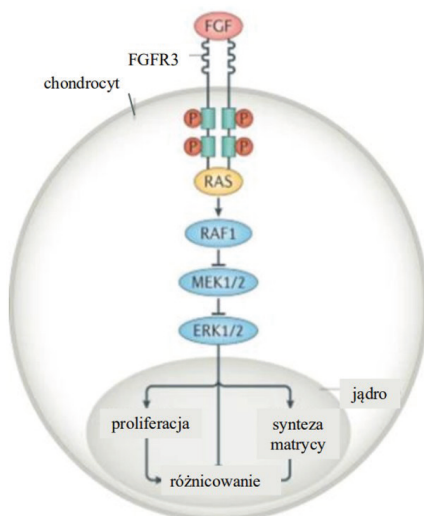
FUNKCJA FGFR3

FGFR3 to receptor kinazy tyrozynowej aktywowany przez różne czynniki wzrostu fibroblastów i przekazujący sygnały wewnątrzkomórkowe przez szlaki STAT i MAPK (ryc.4). Funkcją FGFR3 jest regulacja wzrostu kości i przebudowy tkanki chrzęstnej i kostnej. FGFR3 reguluje kostnienie śródrzęstne na zasadzie negatywnego mechanizmu, czyli ograniczając osteogenezę. Receptor ten znajduje się w chrząstce nasadowej, czyli inaczej płycie wzrostowej i jej strefach spoczynkowych oraz proliferacyjnych.

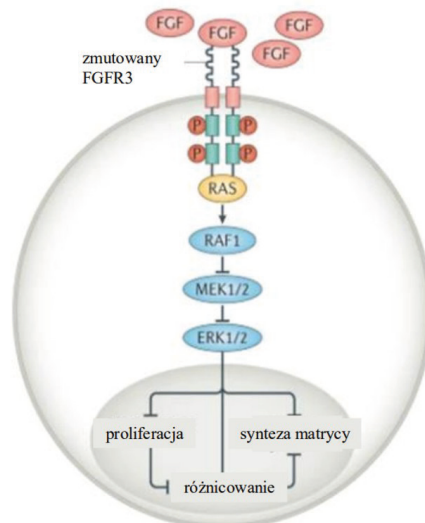
Mutacje *missense* linii zarodkowej FGFR3 obserwowane w chorobach szkieletu powodują konstytutywną aktywację receptora i zahamowanie jego degradacji i prowadzą do całkowitego zahamowania proliferacji chondrocytów za pośrednictwem STAT1, prawdopodobnie przedwczesnej apoptozy i do zahamowania różnicowania hipertroficznego za pośrednictwem MEK i ERK [7,8]. Z mutacjami typu *missense* w FGFR3 związane są również inne rodzaje dysplazji szkieletowych, różniące się lokalizacją zmian w obrębie domeny kinazy tyrozynowej. Mają one przebieg od łagodnych po bardzo ciężkie. Przykładami takich chorób są hipocondroplazja, dysplazja tanatoforyczna.

Mutacje tego receptora również związane są z chorobami niezwiązanymi ze szkieletem i kośćmi, gdyż FGFR3 jest powszechnie występującym w organizmie receptorem. Do tej pory zidentyfikowano 3500 mutacji w obrębie genu FGFR3 z czego 700 zlokalizowanych w jego części kodującej. Mutacje te najczęściej dotyczą zewnątrzkomórkowej domeny immunoglobulinopodobnej (IgII-IgIII), domeny transbłonowej oraz kinazowej domeny wewnątrzkomórkowej. Niektóre z tych mutacji obserwujemy w różnych chorobach nowotworowych m.in. pęcherza moczowego, szyjki macicy, głowy, szyi, płuca, a także w szpiczaku mnogim. [9]

a) FGFR3 prawidłowy: aktywacja szlaku hamującego zależna wyłącznie od ligandu



b) mutacja FGFR3: aktywacja szlaku hamującego niezależna i zależna od ligandu



Rycina 4. Rycina przedstawia molekularny mechanizm działania (a) prawidłowego receptora FGFR3 oraz (b) zmutowanego FGFR3 [10]

DIAGNOSTYKA

Diagnostyka prenatalna

Achondroplazję w okresie prenatalnym można podejrzewać od 22.tyg ciąży w rutynowym badaniu USG. Choć w praktyce ciężko jest ją wykryć przed 26.tyg ciąży. Objawy, które mogą nasuwać podejrzenie tej rzadkiej choroby genetycznej w USG to m.in.: nieprawidłowo krótkie kończyny, mała długość ciała z rizomelią, wygięcie kości udowej oraz spowolnienie jej wzrostu od 26.tygodnia ciąży. Oprócz tego można zauważyć brachydaktylię z trójkębnym układem dłoni, charakterystyczny wygląd twarzy, wąską klatkę piersiową, kwadratowe skrzydełka kości biodrowych oraz wielowodzie.

Istnieje możliwość także wykonania prenatalnych badań genetycznych. Wykonuje się w tym celu biopsję kosmówki już od 12.tyg ciąży, bądź amniopunkcję od 16.tyg ciąży. Badania te zazwyczaj wykonuje się w przypadku, kiedy jedno z rodziców bądź obydwoje są chorzy na achondroplazję albo gdy zdrowym rodzicom już urodziło się dziecko z achondroplazją.

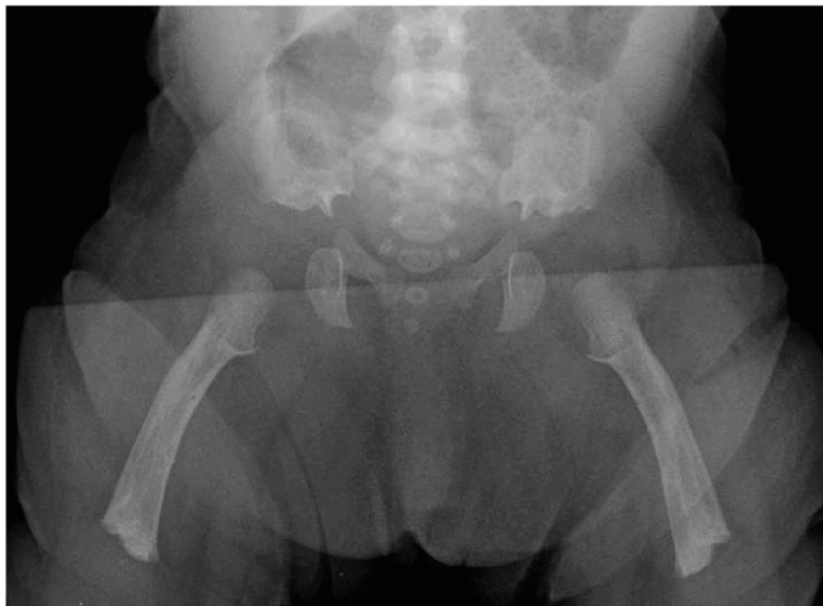
Obecnie szuka się alternatywnych metod, które pozwolą na nieinwazyjne badanie materiału genetycznego płodu. Jednym z kierunków badań jest wykrywanie mutacji FGFR3 w DNA płodu, które pobierane jest z krwi zdrowej matki.

Postawienie diagnozy już w okresie prenatalnym jest niezwykle istotne, gdyż pozwala na odpowiednie przygotowanie i opiekę specjalistyczną przed, w trakcie i po narodzinach dziecka. Bardzo ważnym aspektem jest opracowanie planu porodu. Ze względu na obecność wad w układzie kostno-szkieletowym i nieproporcjonalną budowę ciała, poród siłami natury i przechodzenie dziecka przez kanał rodny, mógłby być dla niego sporym zagrożeniem. Dlatego też zaleca się planowe cesarskie cięcie, które zmniejsza ryzyko powikłań poporodowych u noworodka. [11]

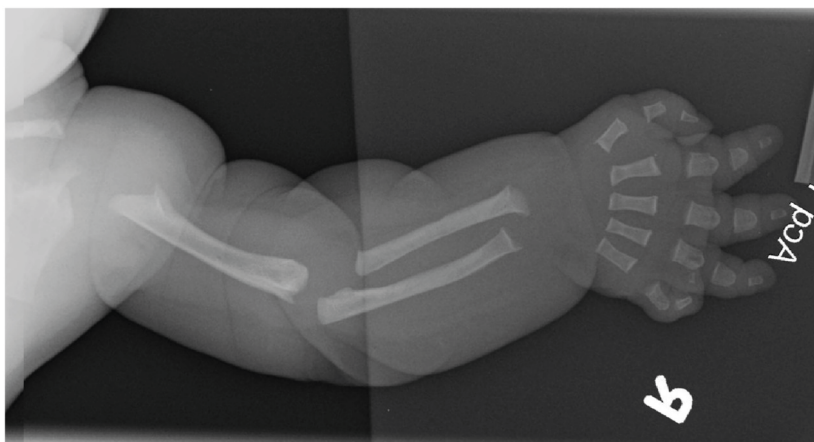
Diagnostyka u noworodka

Rozpoznanie achondroplazji u noworodka stawia się na podstawie cech klinicznych oraz radiologicznych. O ile u dzieci urodzonych w terminie rozpoznanie raczej nie sprawia kłopotów, tak u tych urodzonych przedwcześnie może być to nieco trudne. Warto zauważyć, że noworodki chore mają taką samą długość tułowia jak noworodki zdrowe, natomiast zauważalne jest skrócenie kończyn, makrocefalia, dysmorfia twarzy i inne.

Radiogramy układu kostnego wykazują rizomelię, uogólnione nieprawidłowości części przynasadowych kości, zmniejszenie przestrzeni międzywyrostkowej dolnych kręgów lędźwiowych i nieprawidłową miednicę z małymi kwadratowymi skrzydłami kości biodrowej i wąskim wcięciem kulszowym (ryc.5 i 6). [4]



Rycina 5. Zdjęcie RTG w projekcji AP miednicy i kości udowych u niemowlęcia z achondroplazją. Widoczne cechy charakterystyczne to: kwadratowa miednica, bardzo wąskie wcięcie krzyżowo-kulszowe, krótkie i mocne kości udowe oraz charakterystyczna przezierność kości udowej [4]



Rycina 6. Zdjęcie RTG kończyny górnej prawej u noworodka z achondroplazją. Dobrze widoczne skrócenie wszystkich kości długich [4]

DOTYCHCZASOWE LECZENIE

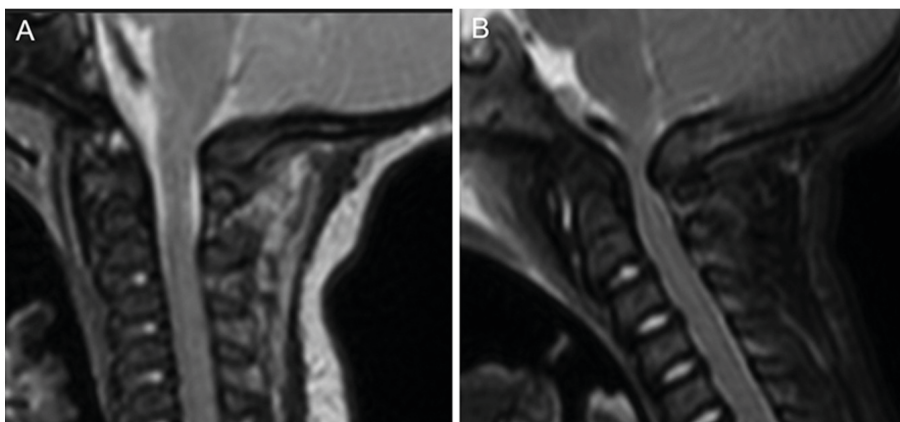
Obecnie leczenie achondroplazji opiera się na redukowaniu powikłań i objawów związanych z chorobą. Niezwykle ważna jest opieka interdyscyplinarna nad chorym pacjentem, który dodatkowo wymaga zindywidualizowanego podejścia do jego stanu zdrowia. Poza powikłaniami kostnymi, chorzy są znacznie bardziej, niż populacja zdrowa, narażeni na rozwój atypowej otyłości trzewnej, która znacznie pogarsza objawy kostne m.in. te związane z kręgosłupem lędźwiowym, nasila bóle stawów oraz deformacje kończyn dolnych. Otyłość jest też jednym z czynników prowadzących do bezdechu sennego oraz chorób układu krążenia. Dlatego otyłość należy traktować jako chorobę przewlekłą u osób z achondroplazją i należy ją leczyć zarówno farmakologicznie jak i niefarmakologicznie za pomocą diety i dopasowanej aktywności fizycznej. Niezwykle ważnym aspektem w całym procesie leczenia jest także wsparcie psychologiczne.

Leczenie ortopedyczne

Leczenie objawowe głównie koncentruje się na leczeniu ortopedycznym, które obejmuje korekcję zdeformowanych kończyn, stabilizację kręgosłupa oraz wydłużanie kończyn. Achondroplasia Natural History Study (CLARITY) to największe badanie, w którym retrospektywnie przedstawiono historyczne dane ortopedyczne 1374 pacjentów z achondroplazją z czterech ośrodków. Według tego badania 29,7% pacjentów przeszło co najmniej jedną interwencję ortopedyczną w obrębie kończyn dolnych lub kręgosłupa w ciągu swojego życia (operacja kręgosłupa (12,7%) i operacja kończyn dolnych (21,2%)). [12, 13].

Zwężenie otworu wielkiego (FMS)

Śmiertelność związana z tym powikłaniem wynosi 2-5%. Podstawa czaszki rozwija się na podłożu kostnienia chrzęstnego i dlatego jest dotknięta mutacją, prowadzącą do zwężenia otworu wielkiego, a następnie do kompresji rdzenia w odcinku szyjnym kręgosłupa, zwiększając ryzyko śmierci. Objawy zwężenia otworu wielkiego obejmują trudności z oddychaniem, chrapanie, bezdech senny, a także problemy neurologiczne związane z połykaniem i napięciem mięśni. Objawowe FMS jest leczone chirurgicznie i polega na poszerzeniu otworu wielkiego i laminektomii szyjnej, poszerzenia kanału kręgowego i dekompresji tego odcinka.



Rycina 7. Postępujące zwężenie otworu wielkiego. Strzałkowy obraz MR w projekcji T2 u dziecka z achondroplazją. Zdjęcie (A) wykonane w 3. miesiącu życia, zdjęcie (B) w 15 miesiącu życia [14]

Stenoza kanału kręgowego

Stenoza kanału kręgowego jest często występującym powikłaniem. Lokalizuje się najczęściej w odcinku szyjnym i lędźwiowym, powodując objawy neurologiczne związane z uciskiem rdzenia kręgowego. Chorzy cierpią na silne bóle, osłabienie napięcia mięśniowego i parestezje kończyn, problemy z poruszaniem się, bezdech senny, a w zaawansowanej stenozie lędźwiowej nawet nietrzymanie moczu i stolca. Wczesna diagnostyka i leczenie pozwalają na zapobieganie trwałym neurologicznym uszkodzeniom. Leczenie zachowawcze opiera się na stosowaniu leków przeciwbólowych, przeciwzapalnych oraz fizjoterapii, która ukierunkowana jest na wzmacnianie mięśni przykręgosłupowych oraz utrwalaniu prawidłowych wzorców ruchowych. W zaawansowanych przypadkach zalecane jest leczenie chirurgiczne w tym laminektomię oraz stabilizację kręgosłupa za pomocą implantów.

Kifoza piersiowo-lędźwiowa (TLK)

Nieprawidłowe kostnienie śródchrzęstne prowadzi do skrócenia trzonów kręgów, a z tym do zaburzeń w strukturze kręgosłupa. U dzieci kifoza rozwija się już w pierwszych latach życia i pogłębia się w wyniku niewłaściwego obciążenia kręgosłupa, które spowodowane jest nieproporcjonalną sylwetką ciała oraz osłabieniem mięśni przykręgosłupowych. Tak jak w przypadku pozostałych zmian kostnych, bardzo ważna jest regularna obserwacja, a także leczenie zachowawcze,

które opiera się głównie na fizjoterapii i rehabilitacji. U dzieci w okresie wzrostu często stosuje się gorsety, które pomagają ukształtować prawidłową postawę ciała. Ostatecznym rozwiązaniem jest leczenie operacyjne.

Wydłużanie kończyn – kontrowersje

Wydłużanie kończyn do niedawna było jedynym sposobem zwiększenia wzrostu u chorych na achondroplazję (ryc.8). Obecnie dostępne metody farmakologiczne wpłyną z pewnością na mniejsze zapotrzebowanie na tego typu zabiegi. Wydłużanie kości jest operacją złożoną, polegającą na „rozciąganiu” kości długich – kości udowej i piszczelowej, po ich wcześniejszym kontrolowanym przecięciu. Operacja ta obciążona jest wieloma powikłaniami a ryzyko zwiększa się wraz z długością. W zależności od zakresu interwencji ortopedycznej wyróżnia się wydłużanie 2-segmentowe, które dotyczy wydłużania dwóch kości piszczelowych lub dwóch kości udowych, bądź 4-segmentowe, w którym wydłużane są zarówno kości piszczelowe jak i udowe. Wydłużanie 2-segmentowe jest mniej obciążające i pozwala uzyskać wzrost ok.6-8cm a 4-segmentowe, bardziej obciążające, wzrost 10-15cm. Kwang-Won Park i in. stwierdzili mniej powikłań przy wydłużaniu kości piszczelowych aniżeli kości udowych [15]. Warto zaznaczyć, że kość wydłużana nie ma takiej wytrzymałości jak kość prawidłowa. W pierwszych tygodniach/miesiącach (6.tyg-6.msc.) po zabiegu kość jest słabsza o 40-60%, a wytrzymałość prawidłową osiąga po ok.2latach. Związane z tym są powikłania pooperacyjne, które manifestują się częstymi złamaniami w miejscu osteotomii. Paley wspominał w swojej pracy, że znaczne wydłużanie kości ograniczane jest przez tkanki miękkie [16]. Natomiast u pacjentów z achondroplazją nie jest to znaczną przeszkodą, gdyż ich więzadła i tkanki miękkie są na tyle wiotkie, a długość mięśni większa niż długość kości przed wydłużeniem, że taki zabieg jest dobrze przez nich tolerowany. Jeśli chodzi o powikłania związane z wydłużaniem kości udowej i piszczelowej, to zostały one opisane w pracy Kwang-Won Park i in.. Były to m.in.: zakażenia szpiku, które nie wymagały interwencji chirurgicznej, końska stopa, koślawość kolan i zbyt szybka konsolidacja kości strzałkowej przy wydłużaniu kości piszczelowej, które już wymagały interwencji chirurgicznej. W przypadku kości udowej były to przykurcz zgięciowy stawu biodrowego, przykurcz zgięciowy stawu kolanowego, głęboka infekcja miejsca operowanego.

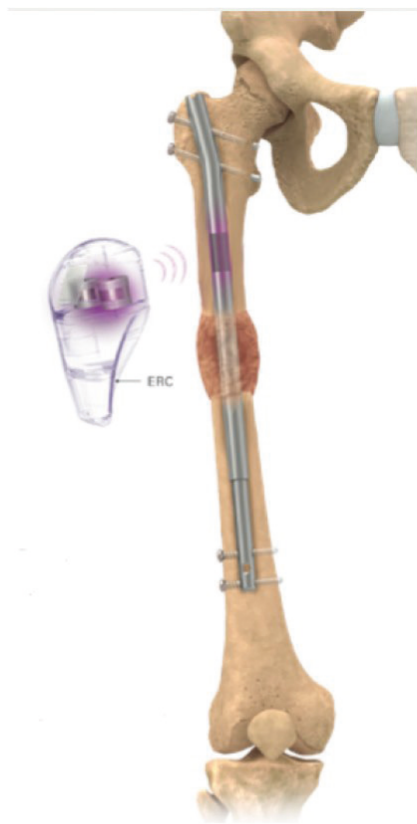
Wydłużanie kości oparte jest na różnych technikach m.in. technice Ilizarowa, który wykorzystuje zewnętrzny stabilizator albo na systemie śródszpikowym (PRECICE).



Rycina 8. Zdjęcia przedstawiają pacjenta płci męskiej z achondroplazją stojącego obok swojej matki. Zdjęcie po lewej stronie zostało wykonane w wieku 10 lat, a zdjęcie po prawej stronie w wieku 16 lat. Jego wzrost zwiększył się ze 114 cm przed wydłużeniem do 165 cm po trzech 4-segmentowych młodzieńczych wydłużeniach kończyn dolnych o łącznej długości 40 cm. Wykonane u niego zostało również wydłużenie kości ramiennych o 12cm [23]

W latach 50-tych XXw. prof. Gawrił Ilizarow w Kurganiu na Syberii opracował metodę wydłużania kości na zasadzie osteogenezy dystrykcyjnej – tak powstała metoda Ilizarowa, która następnie została udoskonalona we Włoszech i USA. Metoda polega na przecięciu kości (osteotomii), a następnie zamocowaniu na kości długiej stabilizatora zewnętrznego z powolną dystrykcją kości po ok. pięciosiedmiodniowym okresie opóźnienia z prędkością ok. 1 mm na dobę w 4 cyklach ($4 \times 0,25\text{mm}$). W miejscu złamania pod wpływem dystrykcji, tworzy się szczelina, w której zaczyna dochodzić do procesów naprawczych i powstawania regeneratu, czyli młodej, niedojrzałej tkanki kostnej. Po okresie dystrykcji ważny jest okres stabilizacji, kiedy to regenerat osiąga postać dojrzałej i wytrzymałej tkanki kostnej. Stabilizator zewnętrzny pełni jeszcze jedną bardzo ważną funkcję – pozwala na korekcję deformacji kostnych, które są tak częste w przypadku achondroplazji. Metoda Ilizarowa jest dość bezpieczną i efektywną metodą wydłużania kości [17].

Wydłużanie PRECICE, to wydłużanie wewnętrzne polegające na umieszczeniu wewnątrz kości specjalnego rosnącego gwoździa (ryc.9). Posiada on mały silnik napędzany polem magnetycznym, który jest aktywowany przez sterownik zewnętrzny. Ruch magnesu w sterowniku powoduje powolne rozsuwanie gwoździa i wydłużanie kości. Zakres wydłużenia zależy od rozmiaru użytego gwoździa. Te najkrótsze, pozwalają wydłużyć kość o 3cm, natomiast te dłuższe już o 5-8cm. Urządzenie można stosować już u dzieci od 8 roku życia, w przypadku kości udowej. Wszczepienie do kości piszczelowej zaleca się nieco później, w okresie dojrzewania. [18]



Rycina 9. Wydłużanie kości systemem śródszpikowym (PRECICE)

Christoph Beger i in. Przeprowadzili międzynarodową ankietę online w 24 krajach (467osób z achondroplazją lub ich opiekunów) na temat oceny doświadczeń związanych z operacją wydłużania kończyn. 19,5% ankietowanych zostało poddanych operacji. Osoby poddane operacji zgłaszały znaczną poprawę

w podstawowych czynnościach życiowych, które przyczyniały się również do większej samodzielności. Natomiast wyniki ankiety wskazują, że jedynie 23% respondentów poleca wydłużanie kończyn, 28% nie poleca, a pozostali nie są pewni swojej odpowiedzi. Ankieta ta pokazuje, że podejście do tej formy leczenia jest różnorodne i zależy za pewne od osobistych doświadczeń, nastawienia i oczekiwań chorych. Wydawać by się mogło, że zwiększenie wzrostu u tych osób znacznie poprawi ich komfort życia oraz komfort psychiczny. Natomiast należy sobie uświadomić, że zabieg ten nie rozwiązuje pozostałych problemów tych osób. Poza tym zabieg ten nie jest wolny od powikłań i wymaga bardzo dużego zaangażowania i pracy zarówno samego chorego jak i osób z jego otoczenia. Poza tym tak jak w przypadku pozostałych form leczenia, nie jest to forma leczenia przyczynowego a jedynie objawowego. [19-23]

WOSORYTYD – NOWA NADZIEJA

Jak wcześniej wspomniano, leczenie achondroplazji jeszcze do niedawna opierało się jedynie na leczeniu objawowym. Przeciwdziałanie mutacji FGFR3 nie było możliwe. Jednak rozwój terapii celowanych w medycynie doprowadził również do uzyskania takiej możliwości w leczeniu achondroplazji.

27 sierpnia 2021r. wosorytyd otrzymał pierwszą zgodę na leczenie achondroplazji w UE, u pacjentów ≥ 2 lat, u których nasady kostne jeszcze nie zostały zarośnięte, a choroba została potwierdzona badaniem genetycznym. [24]

Lek ten stał się rewolucją i dał nadzieję na lepsze życie dla chorych dzieci i ich rodzin. Mimo, że choroba ta należy do rzadkich, to trudności z jakimi muszą się mierzyć chorzy i ich najbliższe otoczenie są ogromne. Sam niski wzrost, mimo tego, że wbrew pozorom nie jest największym problemem tych osób, prowadzi do znacznych wyzwań psychospołecznych, z którymi muszą sobie radzić od najmłodszych lat. Większym problemem są wszelkie powikłania związane z chorobą, i które znacznie zmniejszają komfort życia. Dlatego wosorytyd, który jest lekiem przyczynowym w achondroplazji, nie tylko zwiększa wzrost, ale także przeciwdziała wszelkim powikłaniom wynikającym z mutacji receptora FGFR3.

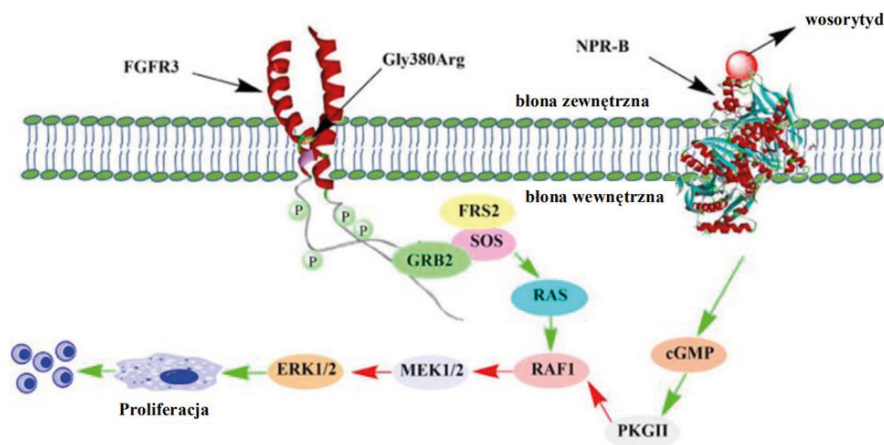
MECHANIZM DZIAŁANIA

Wosorytyd (masa cząsteczkowa 4,1kD) jest obecnie jedynym lekiem zatwierdzonym do leczenia achondroplazji, który w sposób bezpośredni działa na molekularne mechanizmy choroby. Jest to rekombinowany peptyd natriuretyczny

typu C, który za pośrednictwem receptora peptydu natriuretycznego (NPR-B), stymuluje kostnienie śródchrzęstne. Do peptydów natriuretycznych naturalnie występujących w organizmie człowieka zaliczamy: przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP), mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP) oraz peptyd natriuretyczny typu C (CNP).

Tak jak naturalnie występujący w organizmie CNP, wosorytyd poprzez stymulację receptora NPR-B zwiększa produkcję wewnątrzkomórkowego cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP), który hamuje szlaki sygnałowe receptora FGFR3. Kinazy 1 i 2 (ERK1/2) w szlaku kinaz białkowych aktywowanych mitogenem (MAPK), są hamowane na etapie specyficznej kinazy serynowo-treoninowej (RAF-1) przez antagonizujący sygnał z receptora NPR-B (ryc.10).

Wosorytyd podawany jest raz dziennie podskórnie. Taka forma podania jest uzasadniona, gdyż wosorytyd który jest białkiem, ulegałby rozkładowi w przewodzie pokarmowym. Ponadto endogenne CNP jest rozkładany przez wewnątrzkomórkową proteazę NEP, co powoduje, że okres jego półtrwania wynosi 2,6min w organizmie człowieka. Dlatego, aby lek mógł działać dłużej w organizmie, zmieniono strukturę wosorytydu w taki sposób, że stał się on niewrażliwy na działanie proteaz.



Rycina 10. Mechanizm działania wosorytydu w achondroplazji. Zielone strzałki pokazują inicjację; Czerwone strzałki pokazują hamowanie. FGFR3: receptor czynnika wzrostu fibroblastów 3, Gly380Arg: zmutowany aminokwas, GRB2: białko wiążące receptor czynnika wzrostu 2, FRS2: substrat receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2, RAF1: kinaza raf-1, MEK1/2: kinazy kinazy białkowej aktywowanej mitogenem 1 i 2, ERK1/2: kinazy związane z sygnałem pozakomórkowym 1 i 2, cGMP: cykliczny monofosforan guanozyny [25]

BEZPIECZEŃSTWO I SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA WOSORYTYDU

W 52-tygodniowym badaniu randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (badanie 111-301 achondroplazji) oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo wosorytydu. Przed rozpoczęciem badania docelowego, przeprowadzono początkowe pomiary wzrostu i inne parametry w badaniu obserwacyjnym (badanie 1111-901 achondroplazji), które trwało co najmniej 6-miesięcy.

W badaniu docelowym brało udział 121 dzieci w wieku od 5 do <18 lat, które zostały zrandomizowane w stosunku 1:1 (placebo n=61, przyjmujące wosorytyd n=60) przez okres 52 tygodni. Dzieciom podawano podskórnie raz na dobę dawkę 15 µg/kg masy ciała wosorytydu. W badaniu tym wykazano poprawę wartości AGV oraz wskaźnika Z wzrostu w porównaniu do wartości wyjściowych u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Voxzogo 15 µg/kg/dobę w porównaniu z grupą placebo. Wyniki skuteczności przedstawiono w tabeli (tab.2.).

Wykazano również w trakcie leczenia wosorytydem, że średni wiek kostny u dzieci przyjmujących lek był porównywalny do średniego wieku chronologicznego, a więc brak było charakterystycznego dla achondroplazji, przyspieszonego dojrzewania kostnego.

Oprócz pozytywnego wpływu na wzrost i proporcje ciała nie zaobserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych. Najczęściej obserwowano odczyn w miejscu wstrzyknięcia (85%), wymioty (27%) oraz obniżone ciśnienie tętnicze krwi (13%), które samo ustępowało i nie wymagało interwencji. Odczyn w miejscu wstrzyknięcia dotyczył 85% leczonych, przy placebo 82%. Stopień ciężkości tych zmian oceniono na łagodne i umiarkowane, które również nie wymagały specjalnej interwencji i ustępowały samoistnie. (tabela 3.) Badano również immunogenność, poprzez ocenę przeciwciał przeciwlękowych (ang.anti-drug antibodies, ADA). Wykryto je u 35% leczonych w okresie do 240tyg. Natomiast nie wykazano u tych pacjentów ADA-dodatnich przeciwciał, które neutralizowałyby wosorytyd, dlatego nie było też związku między wartością przeciwciał a zmniejszeniem wzrostu u dzieci leczonych i ADA-dodatnich. [26]

Tabela 2. Wyniki badania klinicznego kontrolowanego placebo

	Placebo (N=61)			Voxzogo 15 µg/kg na dobę (N=60c)			Voxzogo w porównaniu z placebo
	Wartość wyjściowa	Tydzień 52	Zmiana	Wartość wyjściowa	Tydzień 52	Zmiana	Średnia zmian oszacowana metodą LS (95% CI)
Roczna szybkość wzrostu (cm/rok)							
Średnia ± SD	4,06 ± 1,20	3,94 ± 1,07	-0,12 ± 1,74	4,26 ± 1,53	5,61 ± 1,05	1,35 ± 1,71	1,57 ^a (1,22; 1,93) (p = <0,0001) ^b
Wskaźnik Z wzrostu							
Średnia ± SD	-5,14 ± 1,07	-5,14 ± 1,09	0,00 ± 0,28	-5,13 ± 1,11	-4,89 ± 1,09	0,24 ± 0,32	0,28 ^a (0,17; 0,39) (p = <0,0001) ^b

AGV, roczna szybkość wzrostu; 95% CI, 95% przedział ufności; LS, najmniejszych kwadratów; SD, odchylenie standardowe.

^a Różnica wynosi 15 µg/kg Voxzogo minus placebo.

^b Dwustronna wartość p.

^c Dwóch pacjentów w grupie Voxzogo wycofało się z badania przed tygodniem 52. Wartości dla tych 2 pacjentów przypisano do analizy.

Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów z modelu ANCOVA (analiza kowariancji) skorygowana o różnice wyjściowe między dwiema grupami, analiza kowariancji.

Tabela 3. Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych produktem leczniczym Voxzogo

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste (≥ 1/10)	Częste (≥ 1/100 do < 1/10)
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenie
		Stan przedomdleniowy
		Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze ^a	
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Nudności
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^b	Zmęczenie
Badania diagnostyczne		Podwyższona aktywność fosfatazy alkaicznej

^a Niedociśnienie tętnicze obejmuje zarówno bezobjawowe, jak i objawowe reakcje niepożądane.

^b Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują preferowane pojęcia: rumień w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia oraz stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia.

MONITOROWANIE LECZENIA WOSORYTYDEM – KOLAGEN TYPU X (CMX) ORAZ CGMP

W trakcie leczenia wosorytydem zaobserwowano zależny od ekspozycji wzrost stężenia cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) w moczu oraz wzrost stężenia markera kolagenu typu X (CMX) w surowicy, w porównaniu do wartości wyjściowych.

Cykliczny monofosforan guanozyny (cGMP) jest markerem wskazującym na aktywność receptora NPR-B. Receptor ten sprzężony jest z cyklazą gualnylową i jego aktywacja pod wpływem CNP lub wosorytydu powoduje gwałtowny wewnątrzkomórkowy wzrost cGMP. Częsteczka ta z komórek przenika do krwi a następnie jest wydalana wraz z moczem. Wzrost cGMP w moczu zaobserwowano już po 4 godzinach od podania dawki wosorytydu, w stosunku do wartości wyjściowych. W badaniach klinicznych (fazy II i fazy III) wykazano, że wzrost korelował w czasie z podaniem dawki oraz wiązał się z poprawą tempa wzrostu u dzieci. A więc jest on uważany za bardzo przydatny, nieinwazyjny marker aktywności NPR-B oraz marker skuteczności leczenia. [27].

Kolagen typu X jest z kolei biomarkerem kostnienia wewnątrzchrząstkowego. Jest on produkowany przez hipertroficzne chondrocyty i uwalniany jest do przestrzeni wewnątrzkomórkowej. Gromadzi on składniki macierzy w strefie hipertroficznej chrząstki nasadowej, a przez to moduluje mineralizację i kostnienie chrząstki i kości. Kolagen typu X ma budowę homotrimerycznego białka, który posiada domenę C-kończową (NC1) oraz domenę N-kończową (NC2). Domena NC1 odłącza się od cząsteczki kolagenu podczas procesów kostnienia śródchrzęstnego i przechodzi do krwi. Zauważono przez to korelację pomiędzy wzrostem CMX w surowicy a szybkością wzrostu szkieletu u ludzi. [28,29]

PODEJŚCIE CHORYCH I ICH RODZIN DO TEJ FORMY LECZENIA

Nowe terapie dostępne w leczeniu achondroplazji wymagają uważnego zastanowienia się nad aspektami etycznymi i społecznymi.

Kluczowym dylematem etycznym jest decydowanie przez rodziców bądź prawnych opiekunów, o leczeniu dziecka. Chociaż wiadomo, że leki np. wosorytyd mają korzystny wpływ na wzrost oraz znacznie poprawiają jakość życia, wciąż należy brać pod uwagę potencjalne skutki uboczne i podchodzić niepewnie co do długofalowego bezpieczeństwa terapii, która jest nadal badana

i obserwowana. Ingerencje w proces wzrostu u dzieci niesie ze sobą pewne ryzyko, którego konsekwencji jeszcze nie znamy.

Wiele środowisk buntuje się przeciwko tego typu leczeniu, gdyż odbierają to jako brak akceptacji dla różnorodności i dążenie do normalizacji i standaryzacji, co może u osób chorych prowadzić do poczucia odosobnienia, zmniejszenia poczucia własnej wartości i zmiany postrzegania siebie. Ponadto dla wielu osób z achondroplazją ich wygląd i odmienność są powodem dumy i nie popierają przez to nowoczesnych form terapii.

Ważnym aspektem jest również kosztowność terapii, a jego refundacja budzi pytania o sprawiedliwość społeczną. Gdyż jak wiemy, achondroplazja jest chorobą rzadką. I tu rodzi się pytanie: czy przeznaczenie znacznych środków na leki sieroce, czyli takie które stosowane są w chorobie rzadkiej, ma sens? Czy nie lepiej byłoby przeznaczyć tych pieniędzy na większą liczbę pacjentów cierpiących na inne choroby częściej występujące?

Kolejnym aspektem są względy społeczne. Wprowadzenie terapii i powszechna dostępność leczenia, może doprowadzić do jeszcze większej stygmatyzacji osób z niskorosłością, którzy z różnych względów nie poddali się interwencji medycznej. Młode osoby również mogą odebrać taką formę pomocy jako nie akceptowanie ich wyglądu i choroby.

Poza tym ważny jest też aspekt oczekiwań względem terapii. Mimo bardzo dobrych wyników leczenia, nie ma na razie możliwości pełnego wyleczenia choroby, co może prowadzić do rozczarowania, frustracji i narastanie presji psychicznej u osób chorych.

Powyższe rozważania pokazują jak złożony jest problem leczenia achondroplazji, który nie jest spowodowany już aspektami medycznymi, a aspektami natury etycznej i społecznej. Dlatego tak ważna jest współpraca pacjentów, ich rodzin i personelu medycznego, wzajemne zrozumienie i szanowanie decyzji. Należy dążyć do zapewnienia równowagi pomiędzy postępem medycznym a szacunkiem dla różnorodności i decyzji podejmowanych przez pacjentów bądź ich rodziny.

WOSORYTYD W POLSCE

Od 1 stycznia 2025r., na nowej liście leków refundowanych zaistniał, tak długo wyczekiwany przez polskich pacjentów i ich rodziny, lek wosorytyd (nazwa handlowa: Voxzogo).

Po kilkuletnich staraniach pacjentów, ich rodzin oraz stowarzyszeń na rzecz dzieci z achondroplazją, udało się osiągnąć cel. Mimo, że lek ten był już

zarejestrowany w UE od 2021r., polscy pacjenci musieli czekać aż 4 lata, aby mieć dostęp do jedynej skutecznej metody leczenia achondroplazji. A jak wiadomo, czas rozpoczęcia terapii ma tutaj ogromne znaczenie. Nie można rozpocząć leczenia u osób, u których doszło już do zarośnięcia płytek wzrostowych.

Marta Skierkowska, Prezeska Zarządu Stowarzyszenia na rzecz dzieci z achondroplazją w apelu do Ministra Zdrowia i producenta leku, w lipcu 2024r. kieruje słowa:

„Najgorsza w obecnej sytuacji jest niemoc. Bezduszne prawo zabiera możliwość leczenia dzieci, które nie mają dostępu do innej skutecznej terapii. Jesteśmy zależni również od woli producenta, który musi wykazać się inicjatywą i złożyć wniosek refundacyjny. Odnosimy wrażenie impasu, w którym stawia się nas w roli zakładników. Nie potrafimy zrozumieć, że procedury, przepisy i decyzje mają pierwszeństwo nad zdrowiem i życiem dzieci”. [30]

INNE CELE LECZENIA (INFIGRATYNIB)

Kiedy odkryto, że za rozwój achondroplazji odpowiada mutacja w genie dla receptora FGFR3, naukowcy zaczęli zastanawiać się nad możliwościami leczenia przyczynowego choroby. Wosorytyd jest jednym z takich leków, jako rekombinowana forma endogennego CNP. Natomiast prace nad innymi lekami o innych punktach uchwytu, nadal trwają. Kilka z nich zostanie opisanych poniżej. [31]

Recifercept

To rozpuszczalna forma receptora FGFR3. Lek ten wiąże ligandy, które aktywują zmutowany receptor FGFR3. Badania wskazują na wysokie powinowactwo reciferceptu do FGF2, FGF9, FGF18 i znacznie poprawiają przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych poprzez FGFR3.

Obecnie trwają badania kliniczne II fazy z udziałem dzieci z achondroplazją w wieku 3-18lat. Badanie ocenia bezpieczeństwo i skuteczność leczenia i jak na razie lek jest dobrze tolerowany i spełnia oczekiwania, natomiast potrzebne są kolejne wyniki, aby można było potwierdzić dobry wpływ leku. [32]

Infigratynib

Infigratinib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej, badanym pod kątem potencjalnej poprawy tempa wzrostu i proporcji ciała u dzieci

z achondroplazją. Jest cząsteczką bardziej selektywną dla FGFR3 niż FGF. W badaniu fazy II, w której wzięło udział 72 dzieci w wieku od 3 do 11 lat, oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo leku. Infigratynib nie powodował u tych dzieci żadnych poważnych działań niepożądanych, które zmusiłyby do zaprzestania stosowania leku. Zaobserwowano zwiększenie rocznej prędkości wzrostu [33].

Warto zauważyć, że infigratynib stosowany jest doustnie. Poprawia to znacznie komfort terapii, gdyż podawanie podskórne nie zawsze jest łatwe szczególnie u młodszych dzieci.

TransCon CNP

TransCon CNP jest formą CNP o przedłużonym uwalnianiu, która zapewnia stały poziom substancji w płycie wzrostu, wspomagając wzrost kości u pacjentów z achondroplazją. Wyniki badań fazy II wskazują na dobrą skuteczność leku i jego dobrą tolerancję, podobnie jak wosorytydu. [34].

Meklozyna

Meklozyna jest antagonistą receptora histaminowego. Zatwierdzona przez FDA do objawowego leczenia choroby lokomocyjnej. Meklozyna hamuje szlak FGFR3-RAS-ERK, zapobiegając aktywacji ERK przez kinazę MEK. U myszy transgeniczných z achondroplazją, meklozyna zwiększała długość ciała i przywróciła prawidłową strukturę w kościach długich, czaszce i kręgach, w dawkach stosowanych w leczeniu choroby lokomocyjnej [35]. W badaniu fazy I meklozyna była dobrze tolerowana przez dzieci z achondroplazją i nie zaobserwowano u nich żadnych poważnych działań niepożądanych [36].

PODSUMOWANIE

Achondroplazja, to rzadka choroba genetyczna, której obraz kliniczny nie ogranicza się tylko do niskiego wzrostu. Chorzy cierpią na wiele powikłań, które są wynikiem mutacji receptora FGFR3. Obraz kliniczny obejmuje zaburzenia neurologiczne, związane najczęściej ze stenozą kanału kręgowego, zwężeniem otworu wielkiego i innych zwyrodnień w obrębie szkieletu osiowego, a także zaburzenia ortopedyczne oraz zaburzenia oddechowe.

Rozwój genetyki molekularnej w ostatnich latach umożliwił zrozumienie mechanizmu choroby i pozwolił na stworzenie odpowiednio dobranej terapii

celowanej, która w przeciwieństwie do tradycyjnych metod leczenia, działa przyczynowo, a nie jedynie objawowo. Leczenie celowane dało wiele nadziei pacjentom i ich rodzinom, jednak jak wspomniano wyżej, leczenie to nie jest prostym tematem dla wielu osób, a w niektórych środowiskach wywołuje kontrowersje.

W ostatnich latach wprowadzono pierwszy lek do leczenia achondroplazji. Wosorytyd, czyli rekombinowany analog peptydu natriuretycznego C (rCNP), zwiększa wzrost u dzieci, wpływając na szlaki komórkowe chondrocytów w chrząstkach nasadowych.

Obecnie trwają badania nad innymi lekami o różnych punktach uchwytu, tj. infigratynib, czyli inhibitor kinazy tyrozynowej, który wykazuje większe powinowactwo do FGFR3 niż FGF, recifercept – rozpuszczalny receptor FGFR3, który wiąże różne podtypy FGF, zapobiegając tym samym nadmiernej aktywacji zmutowanego receptora oraz inne leki przytoczone w rozdziale. Jak na razie wyniki badań są bardzo obiecujące i dają nadzieję na poszerzenie możliwości terapeutycznych w przypadku chorych na tę rzadką chorobę.

W rozdziale ujęte zostały najważniejsze aspekty związane z achondroplazją, od diagnostyki po leczenie, a także aspekty psychologiczne, które stanowią nieodłączny element obrazu klinicznego. Pacjenci z achondroplazją ze względu na swój odmienny wygląd oraz schorzenia współistniejące często czują się odosobnieni i „inni”. Niektórzy w chorobie odnajdują siłę, akceptują swoją odmienność, która ich po części definiuje. Jak widać podejścia do choroby wśród pacjentów są różne, dlatego tak ważne jest rozumienie i szanowanie ich decyzji odnośnie leczenia.

Tak jak też wspomniano leczenie wymaga współpracy wielu specjalistów z różnych dziedzin: genetyki, ortopedii, neurologii, kardiologii oraz psychologii. Tylko interdyscyplinarne podejście może zagwarantować pacjentowi najlepszą opiekę.

W leczeniu achondroplazji poza postępem medycznym bardzo ważna jest gotowość społeczeństwa do otwartej i świadomej dyskusji na temat granic ingerencji medycznej.

REFERENCJE

1. McDonald EJ, De Jesus O. Achondroplasia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 23, 2023.
2. Medycyna Praktyczna, dysplazje kostno-stawowe <https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/142564,dysplazje-kostno-stawowe>

3. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/15?name=Achondroplasia&mode=name>
4. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1. Published 2019 Jan 3. doi:10.1186/s13023-018-0972-6
5. Legare JM. Achondroplasia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; October 12, 1998.
6. Waller DK, Correa A, Vo TM, et al. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(18):2385-2389. doi:10.1002/ajmg.a.32485
7. L'Hôte CG, Knowles MA. Cell responses to FGFR3 signalling: growth, differentiation and apoptosis. *Exp Cell Res.* 2005;304(2):417-431. doi:10.1016/j.yexcr.2004.11.012
8. Legeai-Mallet L, Savarirayan R. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia. *Bone.* 2020;141:115579. doi:10.1016/j.bone.2020.
9. Paulina Gapska, Paweł Stajno, Roman Sosnowski, Tomasz Demkow, Maciej Wiecezorek, Aleksandra Stańczak Wykorzystanie nowoczesnych biomarkerów w diagnostyce i leczeniu raka pęcherza moczowego na przykładzie szlaku FGFR3
10. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(3):173-189. doi:10.1038/s41574-021-00595-x
11. Leiva-Gea A, Martos Lirio MF, Barreda Bonis AC, et al. Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment. *An Pediatr (Engl Ed).* 2022;97(6):423.e1-423.e11. doi:10.1016/j.anpede.2022.10.004
12. Mindler GT, Stauffer A, Chiari C, Mladenov K, Horn J. Achondroplasia current concept of orthopaedic management. *J Child Orthop.* 2024;18(5):461-476. Published 2024 Aug 27. doi:10.1177/18632521241269340

13. Hoover-Fong JE, Alade AY, Hashmi SS, et al. Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): a multicenter retrospective cohort study of achondroplasia in the United States. *Genet Med*. 2021;23(8):1498-1505. doi:10.1038/s41436-021-01165-2
14. Akinnusotu O, Isaacs AM, Stone M, Bonfield CM. Neurosurgical management of cervicomedullary compression, spinal stenosis, and hydrocephalus in pediatric achondroplasia: a systematic review. *J Neurosurg Pediatr*. 2023;32(5):597-606. Published 2023 Aug 18. doi:10.3171/2023.6.PEDS23162
15. Park KW, Garcia RA, Rejuso CA, Choi JW, Song HR. Limb Lengthening in Patients with Achondroplasia. *Yonsei Med J*. 2015;56(6):1656-1662. doi:10.3349/ymj.2015.56.6.1656
16. Paley D. Problems, obstacles, and complications of limb lengthening by the Ilizarov technique. *Clin Orthop Relat Res*. 1990;(250):81-104.
17. Korekcje zniekształceń kończyn dolnych u chorych z dysplazjami kostnymi z zastosowaniem stabilizatorów zewnętrznych Paweł Koczewski, Milud Shadi Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii Dziecięcej Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
18. <https://wydluzaniekonczyn.pl/techniki-leczenia/wydluzanie-wewnetrzne/>
19. Hosny GA. Humeral lengthening and deformity correction. *J Child Orthop*. 2016;10(6):585-592. doi:10.1007/s11832-016-0789-6
20. Beger C, Alves I, Carl-Innig P, Sessa M, Mohnike K, Cheung MS. Limb lengthening in individuals with achondroplasia: Analysis of an international survey. *Bone*. 2025;195:117462. doi:10.1016/j.bone.2025.117462
21. Batıbay, S.G., Balcı, H.İ., Bayram, S. et al. Quality of Life Evaluation Following Limb Lengthening Surgery in Patients with Achondroplasia. *JOIO* 54 (Suppl 1), 39–46 (2020). <https://doi.org/10.1007/s43465-020-00127-1>
22. Leiva-Gea, A., Delgado-Rufino, F.B., Queipo-de-Llano, A. et al. Staged upper and lower limb lengthening performing bilateral simultaneous surgery of the femur and tibia in achondroplastic patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 140, 1665–1676 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00402-020-03360-3>

23. Paley D. Extensive Limb Lengthening for Achondroplasia and Hypochondroplasia. *Children (Basel)*. 2021;8(7):540. Published 2021 Jun 24. doi:10.3390/children8070540
24. Duggan S. Vosoritide: First Approval. *Drugs*. 2021;81(17):2057-2062. doi:10.1007/s40265-021-01623-w
25. Simran, S KDS, Dushantrao SC, Joga R, Kumar S. Vosoritide, a miracle drug, covering unmet need in achondroplasia: A regulatory update. *Intractable Rare Dis Res*. 2023;12(4):257-261. doi:10.5582/irdr.2023.01055
26. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210826152503/anx_152503_pl.pdf CHPL
27. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, et al. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. *N Engl J Med*. 2019;381(1):25-35. doi:10.1056/NEJMoa1813446
28. Shen G. The role of type X collagen in facilitating and regulating endochondral ossification of articular cartilage. *Orthod Craniofac Res*. 2005;8(1):11-17. doi:10.1111/j.1601-6343.2004.00308.x
29. Chan ML, Qi Y, Larimore K, et al. Pharmacokinetics and Exposure-Response of Vosoritide in Children with Achondroplasia. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(2):263-280. doi:10.1007/s40262-021-01059-1
30. <https://www.termedia.pl/mz/Dzieci-z-achondroplazja-nadal-bez-leczenia-apel-do-Ministerstwa-Zdrowia,57108.html>
31. Kumble S, Savarirayan R. Emerging therapies for Achondroplasia: changing the rules of the game. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2021;26(4):425-431. doi:10.1080/14728214.2021.2005577
32. Gonçalves D, Rignol G, Dellugat P, et al. In vitro and in vivo characterization of Recifercept, a soluble fibroblast growth factor receptor 3, as treatment for achondroplasia. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244368. Published 2020 Dec 28. doi:10.1371/journal.pone.0244368
33. Savarirayan R, De Bergua JM, Arundel P, et al. Oral Infigratinib Therapy in Children with Achondroplasia. *N Engl J Med*. 2025;392(9):865-874. doi:10.1056/NEJMoa2411790

34. Savarirayan R, Hoernschemeyer DG, Ljungberg M, et al. Once-weekly TransCon CNP (navepegritide) in children with achondroplasia (ACcomplisH): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *EClinicalMedicine*. 2023;65:102258. Published 2023 Oct 2. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102258
35. Matsushita M, Esaki R, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Clinical dosage of meclozine promotes longitudinal bone growth, bone volume, and trabecular bone quality in transgenic mice with achondroplasia. *Sci Rep*. 2017;7(1):7371. Published 2017 Aug 7. doi:10.1038/s41598-017-07044-8
36. Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, et al. Pharmacokinetics and safety after once and twice a day doses of meclizine hydrochloride administered to children with achondroplasia. *PLoS One*. 2020;15(4):e0229639. Published 2020 Apr 13. doi:10.1371/journal.pone.0229639

TERAPIA GENOWA W ZAKRESIE LECZENIA CHORÓB SIATKÓWKI

**Zuzanna Michalak, Gabriela Najdek, Martyna Miśkiewicz,
Sara Rakotoarison, Agnieszka Sawina, Martyna Żurek**

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

Abstrakt: Terapie genowe w leczeniu genetycznych schorzeń siatkówki stanowią obiecującą i przełomową metodę leczenia schorzeń, które do tej pory nie miały skutecznych opcji terapeutycznych. Schorzenia takie jak amauroza Lebera, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) oraz choroideremia są wynikiem mutacji w specyficznych genach siatkówki. W ciągu ostatnich kilku lat nastąpił znaczący postęp w rozwoju terapii genowych, które wykorzystują wektory wirusowe, takie jak wirus adenoasocjacyjny (AAV), do dostarczenia funkcjonalnych kopii genów do komórek siatkówki. Przykładem takiej terapii jest Luxturna (Voretigene Neparvovec), zatwierdzona przez FDA, która skutecznie poprawia widzenie u pacjentów z amaurozą Lebera spowodowaną mutacjami w genie RPE65. Inne podejścia obejmują terapię mającą na celu długotrwałe uwalnianie inhibitorów VEGF w leczeniu AMD, a także innowacyjne podejścia do leczenia choroideremii i ślepoty barwnej. Choć wyniki kliniczne terapii genowej są obiecujące, wciąż istnieje wiele wyzwań związanych z długoterminowym bezpieczeństwem, skutecznością i optymalizacją metod dostarczania genów. Dalsze badania kliniczne oraz rozwój nowych technologii terapeutycznych mogą umożliwić skuteczne leczenie wielu innych dziedzicznych schorzeń siatkówki. Terapie genowe mają potencjał, by zrewolucjonizować leczenie ślepoty i zachować lub przywrócić wzrok pacjentom na całym świecie.

Słowa kluczowe: amauroza Lebera, choroideremia, regeneracja siatkówki, terapia AAV, terapia genowa, VEGF, zwyrodnienie plamki.

Abstrakt: Gene therapies for the treatment of genetic retinal disorders represent a promising and groundbreaking method for treating conditions that have previously lacked effective therapeutic options. Conditions such as Leber's amaurosis, age-related macular degeneration (AMD) and choroideremia are the result of mutations in specific retinal genes. Over the past few years, there have been significant advances in the development of gene therapies that use viral vectors, such as adenoassociation virus (AAV), to deliver functional copies of genes to retinal cells. Other

approaches include therapies aimed at long-term release of VEGF inhibitors to treat AMD, as well as innovative approaches to treat choroideremia and color blindness. While the clinical results of gene therapy are promising, there are still many challenges related to long-term safety, efficacy and optimization of gene delivery methods. Further clinical trials and the development of new therapeutic technologies may enable effective treatments for many other inherited retinal disorders. Gene therapies have the potential to revolutionize the treatment of blindness and preserve or restore vision to patients worldwide.

Keywords: AAV therapy, choroideremia, gene therapy, Leber's amaurosis, macular degeneration, retinal regeneration, VEGF.

WSTĘP

Siatkówka (retina) to cienka, przejrzysta warstwa tkanki nerwowej wyścielająca tylną ścianę gałki ocznej. Jej podstawowym zadaniem jest odbiór bodźców światła oraz ich konwersja w sygnały elektryczne, które następnie przesyłane są przez nerw wzrokowy do ośrodka wzrokowego mózgu [1]. Głównymi komórkami odpowiedzialnymi za ten proces są fotoreceptory: pręciki (widzenie przy słabym oświetleniu) oraz czopki (widzenie dzienne i barwne). Utrzymanie integralności strukturalnej i funkcjonalnej siatkówki zależy od precyzyjnego działania licznych białek kodowanych przez setki genów.

Dziedziczne choroby siatkówki (ang. *Inherited Retinal Diseases*, IRDs) to zespół rzadkich, lecz znacznie upośledzających jednostek chorobowych, w których mutacje genetyczne prowadzi do postępującej degeneracji fotoreceptorów lub komórek nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) [2]. Najczęściej występujące IRDs to: retinitis pigmentosa (RP), wrodzona ślepota Lebera (LCA), choroba Stargarda (STGD), achromatopsja, choroideremia oraz zespoły o charakterze syndromicznym jak zespół Ushera czy Bardet–Biedl. Wiele z tych schorzeń prowadzi do znacznego lub całkowitego upośledzenia widzenia, nierzadko już w dzieciństwie [1, 2].

Szacuje się, że IRDs dotyczą około 1 na 3000-4000 osób [1]. Ze względu na ogromne zróżnicowanie genetyczne i rzadkość występowania każdej pojedynczej jednostki chorobowej, klasyczne metody leczenia są najczęściej nieskuteczne lub niedostępne. Przez wiele lat leczenie IRDs miało wyłącznie charakter objawowy i rehabilitacyjny, obejmujący m.in. suplementację witamin, terapie wspomagające oraz leczenie powikłań, takich jak obrzęk płamki czy zaćma.

Wraz z rozwojem biologii molekularnej oraz inżynierii genetycznej pojawiła się nowa nadzieja dla pacjentów z IRDs: terapia genowa. Jej celem jest dostarczenie

do komórek docelowych prawidłowego genu kodującego defektywne białko, którego funkcjonalność została utracona wskutek mutacji.

Terapia genowa może mieć charakter:

- uzupełniający (gene augmentation),
- wyciszający (gene silencing),
- edytujący (gene editing),
- lub modyfikujący szlaki metaboliczne (modifier therapy) [2, 3].

W zależności od rodzaju mutacji i mechanizmu patogenezy, wybór odpowiedniej strategii może być decydujący dla skuteczności leczenia. Na przykład w chorobach o dziedziczeniu recesywnym najczęściej stosuje się terapię uzupełniającą, podczas gdy dominujące mutacje często wymagają technik edycji genu lub jego wyciszenia [2].

Szczególne cechy anatomiczne oka, takie jak jego niewielka objętość, zamknięta przestrzeń, immunoprzywilejowanie oraz możliwość bezpośredniego monitorowania zmian, czynią siatkówkę idealnym celem dla terapii genowej [1–3]. Co więcej, techniki obrazowania, takie jak optyczna koherentna tomografia (OCT), autofluorescencja czy angiografia fluoresceinowa, pozwalają na średnio-terminowe i długoterminowe monitorowanie efektów terapii *in vivo* [2, 3].

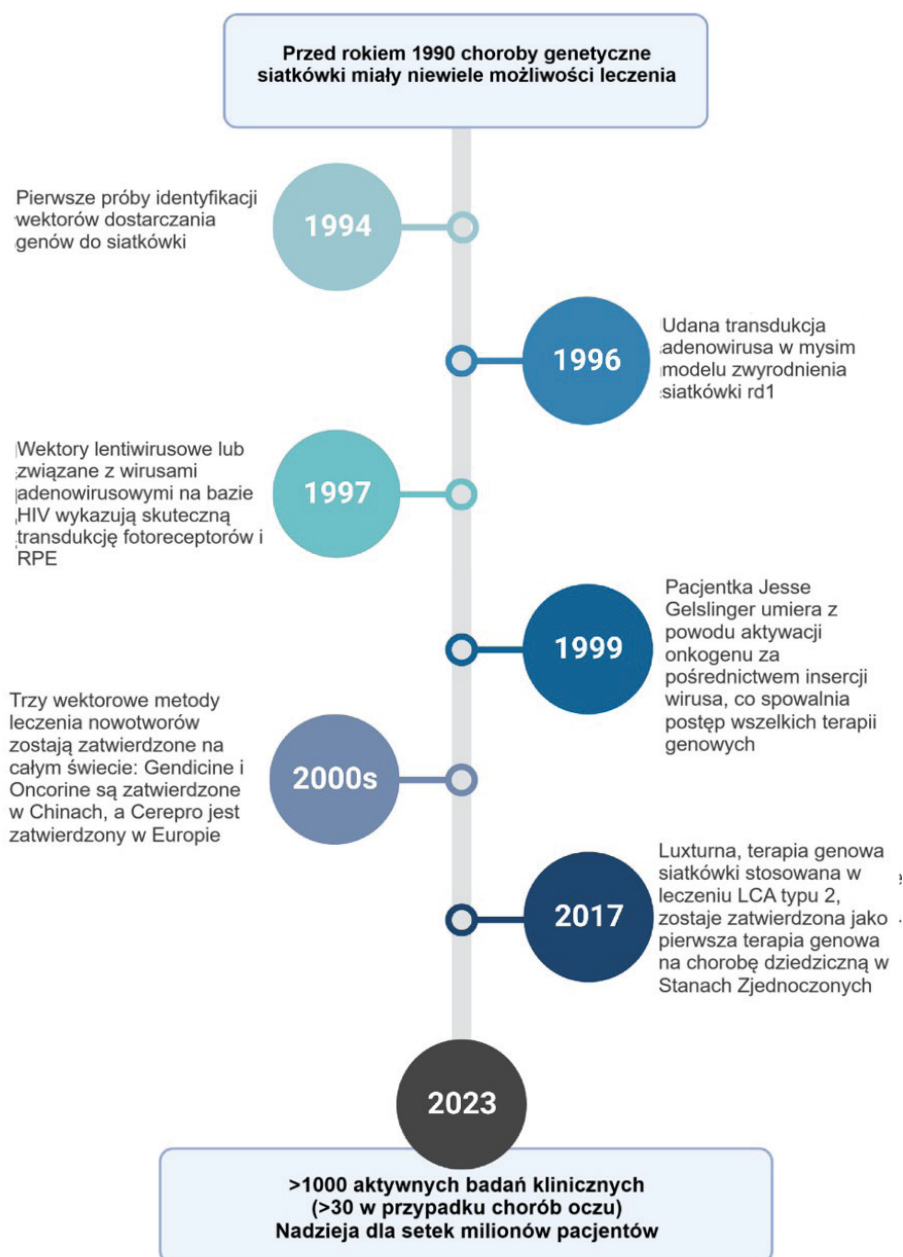
Przełomem w okulistyce była rejestracja przez FDA i EMA preparatu LUXTURN[®] (voretigene neparvovec-rzyl) do leczenia pacjentów z białelicznymi mutacjami genu RPE65, odpowiedzialnymi za LCA typu 2. Terapia ta oparta jest na wektorze rAAV2, który dostarcza prawidłowy gen do przestrzeni podsiatkówkowej. W badaniach klinicznych wykazano istotną poprawę widzenia u pacjentów, a jej bezpieczeństwo zostało potwierdzone nawet w długoterminowej obserwacji [1, 2].

Obecnie trwają prace nad rozszerzeniem zastosowania terapii genowej na inne choroby siatkówki, w tym Stargarda, RP, achromatopsję, czy zespół Ushera. Stosowane są coraz bardziej zaawansowane technologie, jak CRISPR/Cas9, a także strategie ukierunkowane na leczenie chorób wielogenowych. W przyszłości istotną rolę mogą odegrać terapie oparte na modyfikatorach genetycznych, które działają niezależnie od mutacji [2].

W niniejszej pracy dokonano przeglądu aktualnego stanu wiedzy na temat terapii genowej w leczeniu chorób siatkówki. Przedstawiono podstawy biologiczne i techniczne omawianej metody, przykładowe jednostki chorobowe podlegające terapii genowej, wyzwania związane z jej stosowaniem oraz możliwe kierunki dalszego rozwoju.

Tabela 1. Cztery podejścia stosowane w terapii genowej siatkówki: terapia uzupełniająca, inaktywacja, edycja genu, terapia genowa modyfikująca. [2]

Podejście	Opis	Zalety	Ograniczenia	Kiedy może być stosowane	Przykłady
Terapia uzupełniająca	Dodanie funkcjonalnej kopii w celu wzmocnienia lub zastąpienia dysfunkcyjnego genu (pojedynczy gen i pojedyncza terapia)	Proste, nieskomplikowane podejście	Mutacja genetyczna musi być znana. Nieprzydatne w przypadku chorób wielogenowych. Kosztowna produkcja pojedynczej terapii genowej dla każdego dotkniętego genu.	monogenne zaburzenia dziedziczone recesywnie. Genetyczne podłoże choroby jest znane	Luxturna
Inaktywacja	Wykorzystanie siRNA do degradacji mrna o określonej sekwencji, skutecznie usuwając produkt wadliwego genu	Wykorzystuje naturalny proces w celu zmniejszenia nieprawidłowej ekspresji genów	RNA jest niestabilny i podlega degradacji w komórkach. siRNA ma słabą biodostępność. Niespecyficzne celowanie może powodować efekty poza celem i immunogenność	Choroby dziedziczne, które wiążą się z nadekspresją patogennych genów lub dziedziczonymi dominującymi formami mutacji.	4D-150 (4D molecular therapeutics) na wet AMD RGX-314 (REGENXBIO Inc.) wykorzystuje AAVS do kodowania anty-VEGF Fab QPI-1007 siRNA (Quark Pharmaceuticals) na niearterytną przednią neuropatię nerwu wzrokowego Tivansiran (Sylentis) na ból oka i chorobę suchego oka
Edycja genu	Korekta poszczególnych mutacji lub zmniejszenie ekspresji zmutowanego białka w ukierunkowany sposób.	Ukierunkowane, specyficzne podejście do zwalczania mutacji. Trwała, precyzyjna modyfikacja DNA	Mutacja genetyczna musi być znana. Nieprzydatne w przypadku chorób poligenowych. Opłacalność produkcji pojedynczej terapii genowej dla każdego chorego genu.	Zaburzenia monogenowe punktowe lub małe mutacje, defekty splicingu. Genetyczne podłoże choroby jest znane.	EDIT-101 (CRISPR/ Cas9, Editas Medicine)
Terapia genowa modyfikująca	Geny modyfikujące są wykorzystywane do wpływania na szlaki przed i za uszkodzonym genem	Podejście niezależne od mutacji. Pojedyncza terapia wpływa na wiele genów	Identyfikacja odpowiednich genów modyfikujących dla określonego fenotypu choroby	Wielogenowe i wieloczynnikowe choroby genetyczne	OCU400 (AAV5-hNR2E3, Ocugen, Inc.)



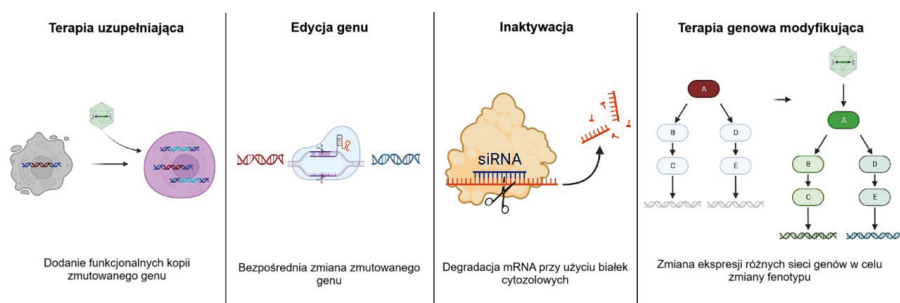
Rycina 1. Historia rozwoju terapii genowej siatkówki od lat 90. XX wieku do zatwierdzenia LUXTURNY i dalszych terapii eksperymentalnych [2].

TERAPIA GENOWA – PODSTAWY BIOLOGICZNE I TECHNICZNE

Mechanizmy działania terapii genowej

Terapia genowa może oddziaływać na różne sposoby, w zależności od typu mutacji genetycznej oraz mechanizmu patofizjologicznego choroby. W przypadku dziedzicznych chorób siatkówki wyróżnia się trzy główne strategie terapeutyczne [2]:

- Terapia uzupełniająca (gene augmentation therapy). Polega na dostarczeniu prawidłowego egzogennie wprowadzanego genu do komórek siatkówki, w celu kompensacji utraconej funkcji spowodowanej mutacją. Jest to podejście najczęściej stosowane w chorobach o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym, takich jak LCA2 (mutacja w genie RPE65) czy niektóre postaci RP.
- Inaktywacja (gene silencing). Stosowana w przypadkach chorób dominujących, gdzie produkt błędnego genu ma działanie toksyczne. Poprzez zastosowanie technik takich jak RNA interference (RNAi) lub antysensownych oligonukleotydów (AONs), możliwe jest zablokowanie translacji nieprawidłowego RNA [3].
- Edycja genu (gene editing). Umożliwia bezpośrednią korekcję mutacji w materiale genetycznym komórki przy pomocy narzędzi takich jak CRISPR/Cas9. Chociaż ta technologia jest obiecująca, znajduje się obecnie głównie w fazie badań przedklinicznych i wymaga dalszego doskonalenia
- Terapia genowa modyfikująca (modifier gene therapy). Dzięki jednemu zabiegowi można zapewnić gen modyfikujący, który może wpływać na szlaki w obie strony od uszkodzonego genu, umożliwiając ekspresję wielu genów [2, 4].



Rycina 2. Mechanizmy terapii genowej stosowane w chorobach siatkówki: (1) uzupełnianie genu, (2) edycja, (3) wyciszenie ekspresji, (4) modyfikacja szlaku sygnałowego [2].

Wektory stosowane w terapii chorób siatkówki

Skuteczne dostarczenie terapeutycznego genu do odpowiednich komórek siatkówki stanowi jedno z kluczowych wyzwań terapii genowej. Obecnie najczęściej wykorzystywanymi nośnikami są wektory wirusowe [1–2, 5]:

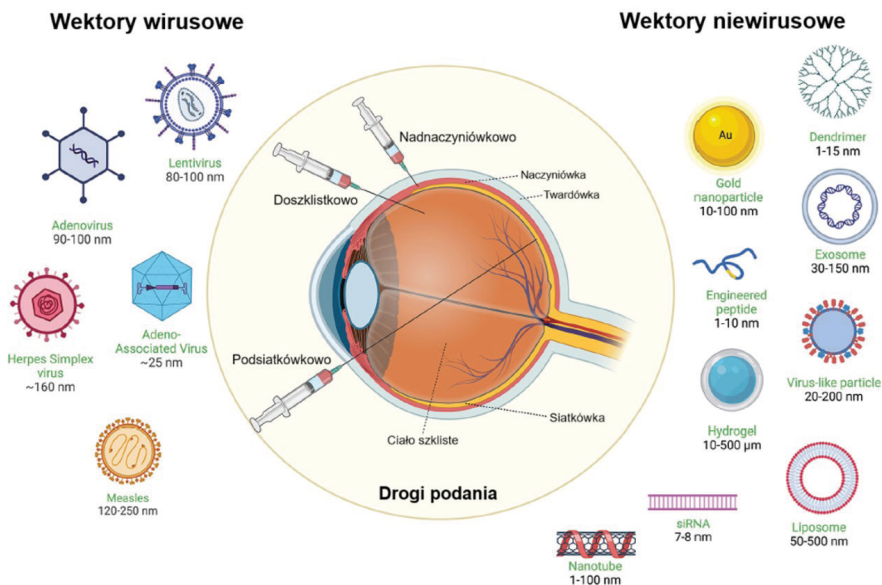
- rAAV (rekombinowany wirus adeno-asocjowany): najczęściej używany w terapii siatkówki ze względu na małą immunogenność, zdolność do transdukcji komórek nie dzielących się oraz trwałą ekspresję transgenu. Ograniczeniem jest mała pojemność (~4,7 kb).
- Lentiwirusy: mogą przenosić większe sekwencje (do 8 kb), integrują się z genomem gospodarza, ale są bardziej immunogenne i mniej efektywne w transdukcji fotoreceptorów.
- Adenowirusy: charakteryzują się dużą pojemnością (~36 kb), ale wykazują silniejszą odpowiedź immunologiczną, co ogranicza ich zastosowanie kliniczne.

Alternatywą pozostają wektory niewirusowe (liposomy, nanocząstki), jednak obecnie mają one głównie zastosowanie eksperymentalne.

Sposoby podania wektorów

Trzy główne drogi podania stosowane w terapii genowej siatkówki to [2]:

- Iniekcja podsiatkówkowa
 1. Zaletą jest bezpośredni kontakt z fotoreceptorami i komórkami RPE.
 2. Wymaga procedury chirurgicznej, może prowokować odwarstwienie siatkówki.
- Iniekcja do ciała szklistego/doszklistkowo (intravitrealna)
 1. Mniej inwazyjna i technicznie prostsza.
 2. Ograniczona przez barierę wewnętrznej warstwy granicznej siatkówki, co zmniejsza skuteczność transdukcji.
- Iniekcja do przestrzeni nadnaczyniówkowej (suprachoroidalnej)
 1. Obiecująca nowa metoda z dobrym profilem bezpieczeństwa.
 2. Pozwala na szerokie rozprowadzenie leku w obrębie siatkówki bez konieczności naruszenia jej struktury.



Rycina 3. Klasyfikacja wektorów terapii genowej i różnych dróg dostarczania; ilustracja stworzona przez Biorender.com [1]

Modele zwierzęce w badaniach nad terapią genową

Modele zwierzęce są nieodzownym elementem rozwoju terapii genowej. Umożliwiają ocenę skuteczności i bezpieczeństwa nowych strategii terapeutycznych zanim zostaną zastosowane u ludzi. W badaniach nad chorobami siatkówki stosuje się [1, 2, 5]:

- Myszy transgeniczne (np. rd1, RPE65^{-/-}): są szeroko stosowane ze względu na krótki czas rozrodu i dobrze znany genom.
- Psy (np. rasy Briard z mutacją RPE65): odgrywały kluczową rolę w rozwoju LUXTURNY®. Oko psa jest zbliżone anatomicznie do ludzkiego.
- Małpy: ze względu na podobieństwo anatomiczne i fizjologiczne, stanowią idealny model do testów translacyjnych i toksykologicznych.

CHOROBY SIATKÓWKI OBJĘTE BADANIAM NAD TERAPIĄ GENOWĄ

Leber congenital amaurosis (LCA)

Etiologia: Leber congenital amaurosis (LCA) to rzadka, dziedziczna choroba siatkówki, która objawia się we wczesnym dzieciństwie ślepotą lub bardzo poważnym upośledzeniem widzenia. Jej etiologia związana jest z mutacjami w ponad 25 genach, z czego najczęściej spotykane dotyczą genu RPE65, odpowiedzialnego za kodowanie izomerazy retinalu niezbędnej w cyklu widzenia [1].

Terapia z wykorzystaniem genu RPE65: Pierwszą zatwierdzoną terapią genową dla chorób siatkówki była LUXTRNA™ (voretigene neparvovec-rzyl), oparta na dostarczeniu prawidłowego genu RPE65 do komórek RPE przy użyciu wektora AAV2. Terapia podawana jest podsiatkówkowo i prowadzi do przywrócenia funkcji szlaku widzenia [2, 6].

Wyniki badań klinicznych: W badaniu fazy 3, przeprowadzonym przez Russell i wsp., wykazano znamienne poprawę ostrości wzroku oraz zdolności orientacji przestrzennej u pacjentów leczonych LUXTRNĄ w porównaniu z grupą kontrolną [6]. Wyniki badań potwierdziły także aktywację cyklu retinoidowego oraz poprawę widzenia przy słabym oświetleniu [14, 15]. Efekty utrzymywały się przez co najmniej 3 lata od podania leku.

Retinitis pigmentosa (RP)

Najczęstsze mutacje genetyczne RP stanowi grupę heterogennych genetycznie schorzeń, w których dochodzi do postępującej degeneracji pręcików i czopków. Najczęstszymi mutacjami są te występujące w genach: RHO (rodopsyna), RPGR (retinitis pigmentosa GTPase regulator), PDE6A i PDE6B [1, 3]. Choroba może być dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, recesywny lub poprzez chromosom X.

W terapii RP stosowane są różne strategie. Wszystkie są na etapie terapii eksperymentalnych:

- Dla RPGR: zastosowano terapię AAV-RPGR, która w badaniach I/II fazy wykazała poprawę funkcji wzrokowych.
- Dla RHO: trwają badania nad jednoczesnym wyciszeniem zmutowanego genu i uzupełnieniem prawidłowego allelu.

- Dla PDE6: testowane są terapie lentiwirusowe oraz oparte na CRISPR/Cas9 [3].

Choroba Stargardta

Patofizjologia i gen ABCA4: Choroba Stargardta to najczęstsza dystrofia plamki o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym. Spowodowana jest mutacjami w genie ABCA4, który koduje transporter zaangażowany w usuwanie toksycznych produktów cyklu widzenia z fotoreceptorów. Nagromadzenie tych metabolitów prowadzi do uszkodzenia komórek RPE i wtórnej degeneracji czopków [2, 4].

Możliwości terapeutyczne i wyzwania: Głównym ograniczeniem terapii genowej w STGD1 jest duży rozmiar genu ABCA4 (~6.8 kb), przekraczający pojemność klasycznych wektorów AAV. Obecnie testowane są:

- wektory podzielone (dual AAV), Przegląd aktualnych osiągnięć terapii genowej potwierdza jej dynamiczny rozwój i skuteczność w różnych jednostkach chorobowych, mimo technicznych i genetycznych ograniczeń [13].
- lentiwirusy,
- oraz terapie niegenowe, np. hamowanie odkładania A2E (toksyczny produkt metabolizmu retinalu) [2].

Zespół Ushera

Mutacje i objawy: Zespół Ushera to schorzenie łączące postępującą utratę wzroku (RP) z niedosłuchem czuciowo-nerwowym. Zidentyfikowano wiele genów odpowiedzialnych za różne typy zespołu, m.in. MYO7A (typ 1B), USH2A (typ 2A) i CLRN1 (typ 3A) [2].

Postępy w leczeniu genowym: Postępy w terapii genowej zespołu Ushera są ograniczone przez znaczny rozmiar niektórych genów (np. USH2A ma ponad 15 kb). Rozwijane są techniki split-intein, pozwalające na podział genu na dwa oddzielne wektory oraz terapie oparte na AONs w celu wyciszenia nieprawidłowych izoform [2, 5].

Achromatopsja i inne rzadkie dystrofie

Achromatopsja to wrodzone zaburzenie funkcji czopków prowadzi do braku widzenia barwnego, fotofobii i niskiej ostrości wzroku. Najczęściej związana jest z mutacjami w genach CNGA3 i CNGB3. W modelach zwierzęcych oraz w badaniach I/II fazy wykazano skuteczność terapii genowej z wykorzystaniem AAV8-CNGA3 oraz AAV8-CNGB3 [2, 7]. Skuteczność terapii została potwierdzona m.in. w badaniach na modelach psów z achromatopsją, gdzie obserwowano istotne przywrócenie funkcji czopków [16].

Do innych dystrofii objętych badaniami należą: choroideremia (mutacja w CHM), x-linked retinoschisis (RS1), czy syndrom Bardet-Biedla (BBS1, BBS10) [1, 2].

NOWE STRATEGIE I TECHNOLOGIE W TERAPII GENOWEJ SIATKÓWKI

Terapie oparte na CRISPR/Cas9 i edycji genomu

Technologia CRISPR/Cas9 zrewolucjonizowała medycynę molekularną, umożliwiając precyzyjną edycję genomu. W kontekście chorób siatkówki, CRISPR/Cas9 pozwala na bezpośrednie usunięcie, naprawę lub wymianę zmutowanych sekwencji DNA w komórkach docelowych. W odróżnieniu od klasycznej terapii genowej, która jedynie uzupełnia funkcję uszkodzonego genu, edycja genomu może prowadzić do trwałego wyleczenia choroby [1,2].

Najbardziej zaawansowaną klinicznie aplikacją CRISPR w okulistyce jest terapia EDIT-101, opracowana przez firmę Editas Medicine, która celuje w mutację c.2991+1655A>G w genie CEP290 u pacjentów z LCA10. W badaniu BRILLIANCE (faza I/II) wykazano bezpieczeństwo i pierwsze sygnały skuteczności tej strategii [2].

Ponadto, opracowywane są alternatywne systemy edycji, takie jak CRISPR-Cas12a oraz edytory zasad (base editors), które wykazują większą precyzję i mniejsze ryzyko efektów ubocznych. Technologie te znajdują się w fazie wczesnych badań nad ich zastosowaniem w dystrofiach siatkówki, w tym RP i chorobie Stargardta [3].

Terapia genowa w chorobach o dziedziczeniu dominującym

Choroby o dziedziczeniu autosomalnym dominującym, takie jak dominująca forma RP związana z mutacjami w genie RHO, stanowią szczególne wyzwanie w terapii genowej. W przeciwieństwie do chorób recesywnych, prosta ekspresja prawidłowego allelu nie jest wystarczająca – konieczne jest jednocześnie wyciszenie mutacji dominującej [4,5].

Strategie „silencing and replacement” opierają się na wykorzystaniu sekwencji RNAi lub AONs do zahamowania ekspresji zmutowanego genu oraz dostarczeniu prawidłowego transgenu za pomocą wektorów AAV. Technologia ta wykazała skuteczność w modelach zwierzęcych RP i jest w fazie wczesnych badań klinicznych [5,6].

Zastosowanie terapii AON testowane jest także w leczeniu chorób takich jak zespół Ushera i choroba Stargarda. AON mogą modulować składanie mRNA, wyciszać nieprawidłowe transkrypty lub przywracać ramkę odczytu [7].

Terapia antyangiogenna i neuroprotektoryjna – perspektywy zastosowania

Oprócz terapii ukierunkowanych na mutacje, rozwijane są również strategie mające na celu ochronę struktur siatkówki przed wtórną degeneracją. Terapie antyangiogenne oparte na wektorach AAV, kodujących np. przeciwciała anty-VEGF, testowane są w leczeniu neowaskularyzacji naczyńiówkowej (np. w zwyrodnieniu plamki związanym z wiekiem) [8].

Z kolei neuroprotektoryjne terapie genowe mają na celu przedłużenie przeżycia fotoreceptorów niezależnie od mutacji genetycznej. Przykładowe cząsteczki stosowane w tym celu to czynniki neurotroficzne, np. CNTF, GDNF oraz BDNF. Podanie ich do siatkówki za pomocą AAV lub enkapsulowanych nośników wykazało poprawę przeżywalności komórek siatkówki w modelach RP [6,9].

W badaniach *in vivo* wykazano, że kombinacja neuroprotektoryjnych czynników z edycją genetyczną może synergistycznie zwiększać efektywność terapii, co stanowi obiecujący kierunek rozwoju [9].

Terapie wielogenowe i zastosowanie syntetycznych promotorów

Wielogenowa patogeneza niektórych dystrofii siatkówki lub obecność różnych mutacji w tej samej jednostce chorobowej sprawiają, że terapie ukierunkowane na jeden gen mogą być niewystarczające. Nowoczesne podejścia obejmują

zastosowanie syntetycznych promotorów umożliwiających ekspresję wielu transgenów w jednej konstrukcji wektorowej [10].

Kolejnym kierunkiem jest stosowanie promotorów specyficznych tkankowo, np. GRK1 dla fotoreceptorów, VMD2 dla RPE, czy GFAP dla komórek gąglowych. Takie rozwiązania zwiększają bezpieczeństwo terapii i zmniejszają ryzyko niepożądanego ekspresji pozaspecyficznej [10,11].

Zastosowanie podwójnych wektorów AAV (dual-AAV) pozwala na dostarczenie dużych genów, takich jak ABCA4 czy MYO7A, których rozmiar przekracza klasyczny limit pakowania pojedynczego AAV (~4,7 kb). W badaniach przedklinicznych testowane są też systemy „inteinowe”, umożliwiające ponowne złożenie genu po jego podzieleniu i transdukcji [11].

Tabela 2. Charakterystyka najczęściej stosowanych wektorów wirusowych w terapii genowej siatkówki. Opracowanie własne na podstawie [1, 4, 5].

Typ wektora	Pojemność (kb)	Integracja z genomem	Immunogenność	Czas trwania ekspresji
AAV	~4.7	Brak	Niska	Wysoka (miesiące – lata)
Lentiwirus	~8	Tak	Średnia	Trwała
Adenowirus	~36	Brak	Wysoka	Krótką (dni – tygodnie)

WYZWANIA I OGRANICZENIA TERAPII GENOWEJ

Odpowiedź immunologiczna i bezpieczeństwo długoterminowe

Jednym z głównych wyzwań związanych z terapią genową siatkówki jest odpowiedź immunologiczna organizmu na zastosowane wektory wirusowe, szczególnie AAV i adenowirusy. Chociaż oko jest uważane za immunologicznie uprzywilejowany narząd, pojawiają się przypadki reakcji zapalnych po podaniu terapii, zwłaszcza przy iniekcji do ciała szklistego [1, 2]. Odpowiedź immunologiczna może prowadzić do utraty efektu terapeutycznego, zmniejszenia ekspresji transgenu lub w skrajnych przypadkach do uszkodzenia struktur siatkówki.

W badaniach klinicznych odnotowano przypadki uveitis, zapalenia ciała szklistego, retinopatii oraz wzrostu poziomu przeciwciał neutralizujących wektory, co może wpływać na skuteczność kolejnych iniekcji [2, 3]. Immunogenność zależy również od dawki wektora, drogi podania (podsiatkówkowa vs. intravitrealna) oraz obecności wcześniejszego narażenia pacjenta na wirusa (seropozytywność).

W niektórych przypadkach obserwowano aktywację odpowiedzi limfocytów T skierowanych przeciwko kapsydom wirusowym [4].

Bezpieczeństwo długoterminowe terapii genowej pozostaje nie do końca poznane. Większość obecnych danych dotyczy okresu obserwacji od 1 do 3 lat. Chociaż efekty terapeutyczne, np. w leczeniu RPE65, utrzymują się przez ten czas, konieczne są dalsze badania nad stabilnością ekspresji transgenu oraz ryzykiem późnych działań niepożądanych, takich jak transformacje nowotworowe czy reakcje autoimmunologiczne [2, 4, 5]. Potencjalne długofalowe skutki mogą pojawić się dopiero po wielu latach od terapii, co rodzi potrzebę stworzenia międzynarodowych rejestrów pacjentów poddanych terapii genowej.

Ograniczenia technologiczne

Pojemność wektorów

Najczęściej stosowane wektory AAV mają ograniczoną pojemność do około 4,7 kb. W przypadku większych genów, takich jak ABCA4 (~6,8 kb), MYO7A (>8 kb), czy USH2A, klasyczne podejścia są niewystarczające [2, 4]. Stosuje się rozwiązania takie jak:

- systemy dual AAV,
- techniki split-intein,
- alternatywne wektory (np. lentiwirusy, adenowirusy typu helper-dependent).

Każde z tych podejść niesie jednak ryzyko mniejszej efektywności, problemów z rekombinacją oraz większej immunogenności. Szczególnym wyzwaniem jest również zachowanie równowagi pomiędzy skutecznością ekspresji a bezpieczeństwem konstrukcji genetycznych.

Stabilność transgenu i kontrola ekspresji

Długotrwała ekspresja transgenu zależy od stabilności konstrukcji genetycznej, mechanizmu ekspresji oraz stanu zdrowia komórek docelowych. Komórki siatkówki, szczególnie fotoreceptory i RPE, cechują się niską proliferacją, co sprzyja utrzymywaniu ekspresji przez długi czas. Jednakże nadmierna lub niekontrolowana ekspresja może prowadzić do efektów toksycznych, degeneracji komórek lub odpowiedzi zapalnej [6].

Kolejnym problemem jest brak pełnej kontroli nad miejscem i poziomem ekspresji. Użycie promotorów tkankowo-specyficznych (np. GRK1, VMD2) może zmniejszyć ryzyko niepożądanych efektów, ale nadal wymaga doskonalenia. Obecnie trwają prace nad promotorami syntetycznymi, umożliwiającymi bardziej precyzyjne dostosowanie ekspresji do potrzeb terapeutycznych [6, 7].

Dostępność terapii i aspekty etyczne

Terapia genowa, mimo potencjalnych korzyści, wiąże się z bardzo wysokimi kosztami. Przykładem jest zatwierdzona terapia LUXTURN[™], której cena jednostkowa przekracza 800 000 USD za obustronne leczenie [2, 7]. Tak wysokie koszty ograniczają dostępność leczenia, szczególnie w krajach rozwijających się lub słabiej finansowanych systemach opieki zdrowotnej. Dodatkowym problemem jest konieczność zapewnienia odpowiedniej infrastruktury do przechowywania, przygotowywania i podawania leków genowych.

Zastosowanie terapii u dzieci, które nie są w stanie świadomie wyrazić zgody, budzi kontrowersje etyczne, szczególnie gdy terapia niesie nieznane ryzyko długoterminowe. Dylematy pojawiają się również przy terapii chorób o łagodnym przebiegu – czy ryzyko terapii genowej jest wtedy uzasadnione? [7, 8]

Podobne wątpliwości dotyczą także terapii germlinalnej, która mogłaby prowadzić do dziedzicznego modyfikowania cech genetycznych, mimo że obecnie nie jest dopuszczona w praktyce klinicznej. Konieczne jest wyraźne rozróżnienie między terapią somatyczną a germlinalną, oraz zapewnienie odpowiednich ram prawnych i etycznych [8].

Istnieje również ryzyko społecznej nierówności w dostępie do nowoczesnych technologii oraz nacisków komercyjnych ze strony firm biotechnologicznych. Wprowadzenie terapii genowej jako standardowej metody leczenia może prowadzić do marginalizacji pacjentów, którzy nie mają do niej dostępu. Kluczowe staje się wypracowanie transparentnych regulacji, nadzoru etycznego oraz mechanizmów refundacyjnych na poziomie międzynarodowym.

PERSPEKTYWY ROZWOJU TERAPII GENOWEJ W OKULISTYCE

Terapia genowa w leczeniu chorób o podłożu niezwiązanym z mutacjami genetycznymi

Terapia genowa, mimo że historycznie skupiona na chorobach o znanej mutacji genetycznej, zaczyna obejmować także schorzenia o podłożu złożonym i środowiskowym. W chorobach takich jak AMD czy retinopatia cukrzycowa nie występuje jedna konkretna mutacja, lecz kaskada nieprawidłowych mechanizmów biologicznych prowadzących do degeneracji siatkówki. Z tego względu strategie terapeutyczne skupiają się na oddziaływaniu na szlaki biologiczne, takie jak angiogeneza, stres oksydacyjny i stan zapalny. W przyszłości możliwe może być nawet personalizowanie terapii w oparciu o biomarkery epigenetyczne lub ekspresję określonych genów u danego pacjenta.

Chociaż terapia genowa kojarzy się przede wszystkim z leczeniem chorób dziedzicznych, coraz więcej badań wskazuje na jej potencjalne zastosowanie w chorobach siatkówki o charakterze nabytym, takich jak zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) czy retinopatia cukrzycowa. Obie jednostki chorobowe należą do najczęstszych przyczyn utraty widzenia w krajach rozwiniętych i dotyczą milionów pacjentów na całym świecie [29, 30].

W terapii AMD rozwijane są wektorowe terapie antyangiogenne, polegające na dostarczeniu genu kodującego przeciwciało anty-VEGF (np. aflibercept) za pomocą AAV. Jednym z zaawansowanych projektów jest badanie nad terapią RGX-314, prowadzoną przez firmę Regenxbio, które zakłada podanie AAV-8-RS1 drogą podsiatkówkową lub nadnaczyniówkową [30]. Celem jest zapewnienie długoterminowej ekspresji czynnika terapeutycznego, co może ograniczyć potrzebę częstych iniekcji doszklistkowych [30, 31].

Alternatywne podejścia obejmują również zastosowanie syntetycznych form białek anty-VEGF lub regulatorów szlaku angiogenezy, które mogą być ekspresjonowane długoterminowo po jednorazowym podaniu. Terapia genowa mogłaby zmniejszyć obciążenie pacjenta leczeniem, poprawiając jakość życia i redukując koszty systemowe.

W retinopatii cukrzycowej podejmowane są próby zastosowania genów kodujących czynniki neuroprotekcyjne lub hamujące angiogenezę, takie jak PEDF (pigment epithelium-derived factor), angiostatyna czy angiopoetyny. Badania nad zastosowaniem terapii genowej w cukrzycowym obrzęku plamki obejmują również wektory kodujące białka przeciwzapalne i antyoksydacyjne [30].

Rola badań klinicznych i postęp w Polsce i na świecie

Postęp terapii genowej w okulistyce jest ściśle powiązany z intensywnym rozwojem badań klinicznych. W ostatnich latach liczba badań klinicznych dotyczących terapii siatkówki wzrosła kilkukrotnie. W bazie ClinicalTrials.gov odnotowano ponad 70 aktywnych lub zakończonych badań z użyciem wektorów AAV, lentiwirusowych czy opartych na edycji genów [33].

Największe postępy odnotowano w USA, Wielkiej Brytanii, Niemczech oraz Japonii. W USA zatwierdzono już pierwszą terapię genową (LUXTURNa), a kolejne są na etapie rejestracji. W Europie coraz więcej ośrodków włącza się w badania, m.in. Moorfields Eye Hospital w Londynie oraz Uniwersytet w Tübingen. Do aktywnych programów klinicznych należą m.in. badania EDIT-101 (Editas Medicine), AGTC-501 (AGTC), oraz badania genów RS1, RPGR i CHM [31].

W Polsce badania kliniczne terapii genowej dopiero się rozwijają, jednak pierwsze próby podejmowane są m.in. w ramach badań nad dystrofiami siatkówki prowadzonymi w Warszawie, Poznaniu i Lublinie. Potencjał rozwoju zwiększają nowoczesne zaplecza okulistyczne, dostęp do diagnostyki genetycznej oraz współpraca międzynarodowa.

Efektywne wdrożenie terapii genowej wymaga wieloetapowego podejścia: od badań podstawowych, przez testy na modelach zwierzęcych, po badania I–III fazy. Równie istotna jest długofalowa obserwacja pacjentów po terapii oraz rozwój baz danych i biobanków, które umożliwią lepsze zrozumienie efektów terapii w populacjach zróżnicowanych genetycznie.

Rosnąca liczba programów wspierających badania translacyjne oraz wzrost zaangażowania prywatnych firm biotechnologicznych wskazują na dynamiczny rozwój tej dziedziny. W przyszłości można spodziewać się dalszej globalizacji terapii genowej, w tym zwiększenia dostępu do terapii w krajach o średnich i niskich dochodach.

Możliwość terapii spersonalizowanej

W ostatnich latach rozwój narzędzi diagnostycznych, w tym paneli NGS i metod CRISPR-screeningowych, pozwolił na znacznie dokładniejsze określenie defektów molekularnych leżących u podstaw chorób siatkówki. Dzięki temu możliwe staje się projektowanie terapii „na miarę” – nie tylko w kontekście danego genu, ale wręcz konkretnej mutacji i typu komórki docelowej. Nowoczesne techniki obejmują również edytory zasad (base editors) oraz prime editing,

które w przyszłości mogą umożliwić korekcję mutacji bez wprowadzania przerwy dwuniciowej w DNA. Ich potencjalne zastosowanie w okulistyce jest już badane w modelach zwierzęcych i kulturach komórkowych.

Jedną z najbardziej obiecujących perspektyw terapii genowej jest możliwość jej personalizacji. Rozwój technologii sekwencjonowania nowej generacji (NGS) umożliwia szybkie i dokładne rozpoznanie mutacji u konkretnego pacjenta, co otwiera drogę do dostosowania terapii do indywidualnego profilu genetycznego [32].

Rozwijane są wektory zawierające konkretne transgeny lub terapie antysensowne dopasowane do unikalnych mutacji. Przykładem może być zastosowanie AONs w mutacji c.2991+1655A>G w genie CEP290 (LCA10), gdzie terapia EDIT-101 została zaprojektowana specjalnie dla tej mutacji [31]. Terapie te mogą działać w sposób selektywny, zmniejszając ryzyko działań niepożądanych.

Terapia spersonalizowana może także obejmować dobór drogi podania (np. podsiatkówkowa, nadnaczyniówkowa, do ciała szklistego), typu wektora (AAV, lenti), zastosowanego promotora oraz poziomu ekspresji, zależnie od stadium choroby i charakterystyki pacjenta. W dłuższej perspektywie pojawiają się również technologie bioinformatyczne wspierające wybór strategii leczenia na podstawie danych genomowych, transkryptomicznych i klinicznych [32, 33].

Wyzwanie stanowi integracja terapii genowej z systemem ochrony zdrowia – od diagnostyki genetycznej, przez kwalifikację, po leczenie i opiekę długoterminową. Istotne jest także zapewnienie dostępności testów genetycznych oraz edukacja pacjentów i lekarzy. Kluczową rolę mogą odegrać programy screeningu genetycznego, prowadzone wśród osób z grupy ryzyka oraz chorych z niezdiagnozowanymi dystrofiami siatkówki.

Dalszy rozwój terapii spersonalizowanej będzie również wymagał zmian legislacyjnych umożliwiających szybsze zatwierdzanie preparatów przeznaczonych dla niewielkich grup pacjentów, tzw. terapii typu „n-of-1”.

DYSKUSJA

Podsumowanie aktualnego stanu wiedzy

W ostatnich dwóch dekadach terapia genowa przeszła transformację z koncepcji teoretycznej do praktycznego narzędzia leczenia w okulistyce. Dziedziczne dystrofie siatkówki, dzięki unikalnym cechom oka – m.in. zamkniętemu środowisku, małej objętości i immunologicznej uprzywilejowanej pozycji – stały się

idealnym polem do testowania innowacyjnych terapii. Sukces LUXTURNY™ był przełomem nie tylko w leczeniu chorób genetycznych, ale i w budowaniu zaufania do terapii genowej jako formy terapii ogólnomedycznej. Obecnie dostępne są setki wyników badań przedklinicznych, dziesiątki trwających badań klinicznych oraz rosnąca liczba kandydatów do rejestracji. Wraz z rozwojem technologii dostarczania transgenów oraz zwiększoną wiedzą na temat mechanizmów patofizjologicznych, możliwości terapeutyczne terapii genowej będą się sukcesywnie rozszerzać.

Terapia genowa stanowi jedno z najbardziej obiecujących narzędzi we współczesnej okulistyce, oferując realną możliwość leczenia schorzeń dotychczas uznawanych za nieuleczalne. Szczególny postęp obserwuje się w zakresie dziedzicznych dystrofii siatkówki, takich jak wrodzona ślepotą Lebera (LCA), retinitis pigmentosa (RP) czy choroba Stargarda. Dzięki wykorzystaniu wektorów wirusowych, takich jak AAV, możliwe jest wprowadzenie materiału genetycznego bezpośrednio do komórek siatkówki. Terapia genowa przeszła drogę od badań *in vitro* i na modelach zwierzęcych do skutecznych terapii zatwierdzonych klinicznie – czego przykładem jest LUXTURNY™ dla pacjentów z mutacją RPE65 [27, 31].

Rozwijane są także terapie obejmujące choroby nienależące do grupy dziedzicznych, jak zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) i retinopatia cukrzycowa. Podejścia te opierają się głównie na terapii antyangiogennej oraz neuroprotekcji, co znacząco poszerza zakres zastosowań terapii genowej [30].

Porównanie skuteczności różnych metod

Różne podejścia do terapii genowej różnią się mechanizmem działania, zakresem zastosowania oraz poziomem dojrzałości klinicznej. Terapia augmentacyjna (gene augmentation) jest obecnie najlepiej przebadaną strategią, stosowaną w chorobach recesywnych, takich jak LCA z mutacją RPE65. Cechuje się wysoką skutecznością kliniczną, niskim profilem toksyczności i stosunkowo łatwą konstrukcją wektorową. W przeciwieństwie do niej, terapie edycyjne, jak CRISPR/Cas9, pozwalają na trwałą korektę materiału genetycznego, ale wiążą się z większym ryzykiem mutacji niespecyficznych i wymagają dalszych badań bezpieczeństwa.

Porównując terapie antysensowne (np. AON) i edytorskie, warto zauważyć, że AON są często mniej trwałe, ale dają możliwość szybszego zastosowania przy niższym ryzyku immunologicznym. Wektor AAV, mimo ograniczeń ładowności, pozostaje złotym standardem, a nowe warianty, takie jak AAV8 i AAV9, oferują

lepsze parametry tropizmu i ekspresji. Z kolei badania nad wektorami nie-wirusowymi (np. nanopartikel lipidowe) są jeszcze na wczesnym etapie rozwoju, ale mogą być cenną alternatywą w przyszłości.

W zależności od typu choroby, stosuje się różne strategie terapeutyczne: augmentację genu, wyciszanie ekspresji (gene silencing), edycję genomu (np. CRISPR/Cas9), a także terapie transkrypcyjne i modifier-gene therapy [31].

Najlepiej poznana i oceniona w badaniach klinicznych pozostaje klasyczna augmentacja genu – jej skuteczność została potwierdzona w leczeniu RPE65-L-CA. Wyniki wykazały istotną poprawę ostrości wzroku oraz zdolności poruszania się w warunkach słabego oświetlenia [27]. Terapie antysensowne (np. AONs) oraz terapie edycyjne (EDIT-101) wykazują wysoką precyzję działania, jednak nadal znajdują się na wczesnym etapie oceny klinicznej i wymagają dalszych badań nad bezpieczeństwem i trwałością efektów [31, 32].

Również wybór drogi podania (podsiatkówkowa, nadnaczyniówkowa, do ciała szklatego) oraz rodzaju wektora ma istotny wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Wektory AAV są preferowane ze względu na relatywnie niską immunogenność i wysoką tropizm dla komórek siatkówki, choć ograniczona pojemność pozostaje barierą technologiczną [25, 30].

Wnioski z badań klinicznych i przedklinicznych

Zarówno badania przedkliniczne, jak i kliniczne dostarczają coraz mocniejszych dowodów na bezpieczeństwo i skuteczność terapii genowej w leczeniu chorób siatkówki. Przedkliniczne modele na myszach, psach czy małpach naczelnych wykazały trwałą ekspresję transgenu oraz poprawę funkcji fotoreceptorów. Dane te są podstawą do rozszerzenia badań na kolejne jednostki chorobowe, takie jak zespół Ushera, choroba Stargarda, czy achromatopsja.

Wyniki badań fazy I/II są obiecujące – wielu pacjentów zgłasza poprawę subiektywną, mierzalną w testach funkcjonalnych (np. FST, OCT, perymetrii). Niektóre projekty weszły już w fazę III, co pokazuje dojrzałość technologii. Jednak wciąż istnieją pytania o długofalową trwałość efektu, konieczność powtórnego leczenia oraz ryzyko immunizacji. Wreszcie – mimo obiecujących danych – wdrożenie terapii do praktyki klinicznej wymaga stworzenia infrastruktury, szkoleń personelu, regulacji prawnych i odpowiedniego finansowania.

Podsumowując, rozwój terapii genowej w okulistyce jest nie tylko wyrazem postępu naukowego, ale również wyzwaniem organizacyjnym i etycznym,

wymagającym współpracy między naukowcami, klinicystami, pacjentami i decydentami systemu ochrony zdrowia.

Badania kliniczne potwierdzają skuteczność terapii genowej w poprawie funkcji wzrokowych, szczególnie w przypadkach, gdzie zachowana jest struktura siatkówki mimo utraty jej funkcji. Przykładowo, pacjenci leczeni preparatem voretigene neparvovec wykazywali poprawę nie tylko w testach widzenia, ale również w jakości życia i samodzielności [27].

Badania przedkliniczne, prowadzone na modelach zwierzęcych (myszy, psy, naczelnie), pozwoliły zidentyfikować optymalne strategie terapeutyczne oraz wyznaczyły potencjalne ryzyka, w tym immunologiczne i związane z integracją genetyczną [4, 5, 21]. Rozwijane są również nowe technologie edycji, jak base editing i prime editing, które w przyszłości mogą zwiększyć precyzję i bezpieczeństwo terapii.

Mimo obiecujących wyników, istnieją istotne ograniczenia związane z kosztami terapii, potrzebą indywidualnego dopasowania i ograniczoną dostępnością. Wymagane są dalsze badania, które pozwolą ustalić długoletnie bezpieczeństwo, trwałość efektów oraz optymalizację protokołów leczenia.

Dyskusja nad przyszłością terapii genowej w okulistyce musi więc obejmować nie tylko aspekty biologiczne, ale również organizacyjne, ekonomiczne i etyczne. Integracja z systemami opieki zdrowotnej, tworzenie rejestrów pacjentów oraz współpraca międzynarodowa stanowią fundamenty dla dalszego rozwoju tej dynamicznie rozwijającej się dziedziny.

REFERENCJE

1. Khaparde A, Mathias GP, Poornachandra B, Thirumalesh MB, Shetty R, Ghosh A. Gene therapy for retinal diseases: From genetics to treatment. *Indian J Ophthalmol*. 2024;72(8):1091-1101. doi:10.4103/IJO.IJO_2902_23
2. Drag S, Dotiwala F, Upadhyay AK. Gene Therapy for Retinal Degenerative Diseases: Progress, Challenges, and Future Directions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(7):39. doi:10.1167/iops.64.7.39
3. Jain R, Daigavane S. Advances and Challenges in Gene Therapy for Inherited Retinal Dystrophies: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024;16(9):e69895. Published 2024 Sep 22. doi:10.7759/cureus.69895

4. Dhurandhar D, Sahoo NK, Mariappan I, Narayanan R. Gene therapy in retinal diseases: A review. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(9):2257-2265. doi:10.4103/ijo.IJO_3117_20
5. Trapani I, Auricchio A. Has retinal gene therapy come of age? From bench to bedside and back to bench. *Hum Mol Genet*. 2019;28(R1):R108-R118. doi:10.1093/hmg/ddz130
6. Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10097):849-860. doi:10.1016/S0140-6736(17)31868-8
7. Cideciyan AV, Jacobson SG, Beltran WA, et al. Human gene therapy for RPE65 isomerase deficiency activates the retinoid cycle of vision but with slow rod kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(39):15112-7.
8. Patel SR, MacLaren RE. Gene therapy for inherited retinal disease: The dawn of a new era. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(2):159-167.
9. Kansara V, Muya L, Wan CR, Ciulla TA. Suprachoroidal Delivery of Viral and Nonviral Gene Therapy for Retinal Diseases. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2020;36(6):384-392. doi:10.1089/jop.2019.0126
10. Komáromy AM, Alexander JJ, Rowlan JS, et al. Gene therapy rescues cone function in congenital achromatopsia. *Hum Mol Genet*. 2010;19(13):2581-2593. doi:10.1093/hmg/ddq136
11. Le Meur G, Stieger K, Smith AJ, et al. Restoration of vision in RPE65-deficient Briard dogs using an AAV serotype 4 vector that specifically targets the retinal pigmented epithelium. *Gene Ther*. 2007;14(4):292-303. doi:10.1038/sj.gt.3302861
12. Reichel FF, Peters T, Wilhelm B, et al. AAV8-mediated gene therapy in the retina of nonhuman primates: long-term expression, safety and efficacy. *Mol Ther*. 2017;25(7):1516-1530.
13. Gange WS, Sisk RA, Besirli CG, et al. Gene Therapy for Retinal Diseases: A Review of Recent Advancements. *Ophthalmol Ther*. 2023;12(1):1-22. doi:10.1007/s40123-022-00573-9.

14. Cideciyan AV, Aleman TS, Boye SL, et al. Human gene therapy for RPE65 isomerase deficiency activates the retinoid cycle of vision but with slow rod kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(39):15112-15117. doi:10.1073/pnas.0807027105
15. Maguire AM, Russell S, Bennett J. Gene therapy for RPE65-related retinal dystrophy. *Ophthalmology*. 2019;126(9):1273-1275.
16. Komáromy AM, Alexander JJ, Rowlan JS, et al. Gene therapy rescues cone function in congenital achromatopsia. *Hum Mol Genet*. 2010;19(13):2581-2593. doi:10.1093/hmg/ddq136
17. Maeder ML, Stefanidakis M, Wilson CJ, et al. Development of a gene-editing approach to restore vision loss in Leber congenital amaurosis type 10. *Nat Med*. 2019;25(2):229-233. doi:10.1038/s41591-018-0327-9
18. Pennesi ME, et al. Safety and preliminary efficacy of EDIT-101 in Leber congenital amaurosis 10: results from the BRILLIANCE trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(7):40.
19. Cideciyan AV, et al. Antisense oligonucleotide therapy for dominant retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(31):E7564-E7573.
20. Boye SE, Boye SL, Lewin AS, Hauswirth WW. A comprehensive review of retinal gene therapy. *Mol Ther*. 2013;21(3):509-519. doi:10.1038/mt.2012.280
21. Iqbal S, et al. AAV-based gene therapy for retinal diseases: Challenges and future directions. *Front Neurosci*. 2022;16:889413.
22. Trapani I. Dual AAV Vectors for Stargardt Disease. *Methods Mol Biol*. 2018;1715:153-175. doi:10.1007/978-1-4939-7522-8_11
23. Levin AV. Ethical considerations in gene therapy. *Ophthalmic Genet*. 2016;37(3):249-251. doi:10.3109/13816810.2015.1121501
24. Chung SH, Mollhoff IN, Mishra A, et al. Host Immune Responses after Suprachoroidal Delivery of AAV8 in Nonhuman Primate Eyes. *Hum Gene Ther*. 2021;32(13-14):682-693. doi:10.1089/hum.2020.281
25. Trapani I, Auricchio A. Has retinal gene therapy come of age? From bench to bedside and back to bench. *Hum Mol Genet*. 2019;28(R1):R108-R118. doi:10.1093/hmg/ddz130

26. Mingozi F, High KA. Immune responses to AAV in clinical trials. *Curr Gene Ther.* 2011;11(4):321-330. doi:10.2174/156652311796150354
27. Chen W, Hu Y, Ju D. Gene therapy for neurodegenerative disorders: advances, insights and prospects. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(8):1347-1359. doi:10.1016/j.apsb.2020.01.015
28. Wirth T, Parker N, Ylä-Herttuala S. History of gene therapy. *Gene.* 2013;525(2):162-169. doi:10.1016/j.gene.2013.03.137
29. Hu ML, Edwards TL, O'Hare F, et al. Gene therapy for inherited retinal diseases: progress and possibilities. *Clin Exp Optom.* 2021;104(4):444-454. doi:10.1080/08164622.2021.1880863
30. Georgiou M, Fujinami K, Michaelides M. Inherited retinal diseases: Therapeutics, clinical trials and end points-A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2021;49(3):270-288. doi:10.1111/ceo.13917
31. Rowe LW, Ciulla TA. Gene Therapy for Non-Hereditary Retinal Disease: Age-Related Macular Degeneration, Diabetic Retinopathy, and Beyond. *Genes (Basel).* 2024;15(6):720. Published 2024 Jun 1. doi:10.3390/genes15060720
32. Collins M, Thrasher A. Gene therapy: progress and predictions. *Proc Biol Sci.* 2015;282(1821):20143003. doi:10.1098/rspb.2014.3003
33. Carvalho C, Lemos L, Antas P, Seabra MC. Gene therapy for inherited retinal diseases: exploiting new tools in genome editing and nanotechnology. *Front Ophthalmol (Lausanne).* 2023;3:1270561. Published 2023 Sep 19. doi:10.3389/fopht.2023.1270561
34. Botto C, Rucli M, Tekinsoy MD, Pulman J, Sahel JA, Dalkara D. Early and late stage gene therapy interventions for inherited retinal degenerations. *Prog Retin Eye Res.* 2022;86:100975. doi:10.1016/j.preteyeres.2021.100975
35. Piottter E, McClements ME, MacLaren RE. Therapy Approaches for Stargardt Disease. *Biomolecules.* 2021;11(8):1179. Published 2021 Aug 9. doi:10.3390/biom11081179
36. Nanegrungsunk O, Au A, Sarraf D, Sadda SR. New frontiers of retinal therapeutic intervention: a critical analysis of novel approaches. *Ann Med.* 2022;54(1):1067-1080. doi:10.1080/07853890.2022.2066169

37. Tan TE, Fenner BJ, Barathi VA, et al. Gene-Based Therapeutics for Acquired Retinal Disease: Opportunities and Progress. *Front Genet.* 2021;12:795010. Published 2021 Dec 7. doi:10.3389/fgene.2021.795010
38. Hanany M, Rivolta C, Sharon D. Worldwide carrier frequency and genetic prevalence of autosomal recessive inherited retinal diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(5):2710-2716. doi:10.1073/pnas.1913179117
39. Tamura R, Toda M. Historic Overview of Genetic Engineering Technologies for Human Gene Therapy. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2020;60(10):483-491. doi:10.2176/nmc.ra.2020-0049
40. Wirth T, Parker N, Ylä-Herttuala S. History of gene therapy. *Gene.* 2013;525(2):162-169. doi:10.1016/j.gene.2013.03.137
41. Prosseda PP, Tran M, Kowal T, Wang B, Sun Y. Advances in Ophthalmic Optogenetics: Approaches and Applications. *Biomolecules.* 2022;12(2):269. Published 2022 Feb 8. doi:10.3390/biom12020269
42. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, et al. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. *Ophthalmology.* 2019;126(9):1273-1285. doi:10.1016/j.ophtha.2019.06.017
43. Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(9):1147-1154. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309975
44. Quinn J, Musa A, Kantor A, et al. Genome-Editing Strategies for Treating Human Retinal Degenerations. *Hum Gene Ther.* 2021;32(5-6):247-259. doi:10.1089/hum.2020.231
45. Salminen A, Kauppinen A, Hyttinen JM, Toropainen E, Kaarniranta K. Endoplasmic reticulum stress in age-related macular degeneration: trigger for neovascularization. *Mol Med.* 2010;16(11-12):535-542. doi:10.2119/molmed.2010.00070
46. Maeder ML, Stefanidakis M, Wilson CJ, et al. Development of a gene-editing approach to restore vision loss in Leber congenital amaurosis type 10. *Nat Med.* 2019;25(2):229-233. doi:10.1038/s41591-018-0327-9

47. Hamilton BA, Yu BD. Modifier genes and the plasticity of genetic networks in mice. *PLoS Genet.* 2012;8(4):e1002644. doi:10.1371/journal.pgen.1002644
48. Gonçalves GAR, Paiva RMA. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15(3):369-375. doi:10.1590/S1679-45082017RB4024
49. Gorziglia MI, Kadan MJ, Yei S, et al. Elimination of both E1 and E2 from adenovirus vectors further improves prospects for in vivo human gene therapy. *J Virol.* 1996;70(6):4173-4178. doi:10.1128/JVI.70.6.4173-4178.1996
50. Pascual-Pasto G, Bazan-Peregrino M, Olaciregui NG, et al. Therapeutic targeting of the RB1 pathway in retinoblastoma with the oncolytic adenovirus VCN-01. *Sci Transl Med.* 2019;11(476):eaat9321. doi:10.1126/scitranslmed.aat9321
51. Oliveira AV, Rosa da Costa AM, Silva GA. Non-viral strategies for ocular gene delivery. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;77:1275-1289. doi:10.1016/j.msec.2017.04.068
52. Farjo R, Skaggs J, Quiambao AB, Cooper MJ, Naash MI. Efficient non-viral ocular gene transfer with compacted DNA nanoparticles. *PLoS One.* 2006;1(1):e38. Published 2006 Dec 20. doi:10.1371/journal.pone.0000038
53. Rogers GL, Suzuki M, Zolotukhin I, et al. Unique Roles of TLR9- and MyD88-Dependent and -Independent Pathways in Adaptive Immune Responses to AAV-Mediated Gene Transfer. *J Innate Immun.* 2015;7(3):302-314. doi:10.1159/000369273
54. Ronzitti G, Gross DA, Mingozzi F. Human Immune Responses to Adeno-Associated Virus (AAV) Vectors. *Front Immunol.* 2020;11:670. Published 2020 Apr 17. doi:10.3389/fimmu.2020.00670
55. Mandal M, Banerjee I, Mandal M. Nanoparticle-mediated gene therapy as a novel strategy for the treatment of retinoblastoma. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2022;220:112899. doi:10.1016/j.colsurfb.2022.112899

MĄDROŚĆ MIĘCZAKÓW I STAWONOGÓW, CZYLI O EGZOSZKIELETACH ORAZ ICH WYKORZYSTANIU W MEDYCYNIE

**Bartłomiej Jurek, Paweł Łajczak, Kamil Józwik,
Krzysztof Żerdziński, Michał Gałuszewski, Julita Janiec**

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

Abstrakt: Praca ta traktuje o egzoszkieleciech, swego rodzaju urządzeniach, których zadaniem jest wkładającemu je na siebie człowiekowi umożliwić wykonywanie dotychczas niemożliwych dla niego czynności lub usprawnić te, które potrafi. Opisano w niej ich zalety oraz wady poparte przykładami prac opisującymi użycie i użyteczność szkieletów zewnętrznych w różnych obszarach medycyny. Przeanalizowane i przedstawione artykuły naukowe pochodzą z baz danych PubMed oraz Embase. Zawarte w pracy przykłady egzoszkieleatów sprawdzają się we wspomaganiu czynności manualnych u pacjentów ze schorzeniami narządu ruchu lub układu nerwowego, wtórnie powodującego zaburzenia pracy mięśni. Są ponadto używane przez pracowników, którzy w czasie wykonywania obowiązków przyjmują wymuszone, niewygodne pozycje oraz wykonują serię powtarzalnych ruchów. W tych przypadkach egzoszkieleaty odciążają najbardziej napięte i podatne na kontuzje punkty ciała. Istniejące mankamenty wychwytywane w czasie badań obejmują przede wszystkim: powiększenie obrysów ciała użytkownika, ryzyko obciążenia stawów, możliwość uszkodzenia ciała użytkownika poprzez nagrzewanie się materiałów lub powstawanie odleżyn na skutek ciągłego ucisku. Możliwość wdrożenia tej technologii na stałe do życia codziennego jest entuzjastycznie przyjmowana przez badanych. Od nowocześniejszych sprzętów oczekuje się eliminacji istniejących obecnie niedociągnięć oraz ich szerszego dostępu.

Słowa kluczowe: choroby nerwowo-mięśniowe, egzoszkieleat, ergonomia, wydajność, rehabilitacja

Abstract: This paper discusses exoskeletons, a type of device designed to enable the wearer to perform tasks that were previously impossible for them or to improve their ability to perform tasks they are already capable of. It describes their advantages and disadvantages, supported by examples of studies describing the use and usefulness of external skeletons in various areas of medicine. The scientific articles analyzed and presented come from the PubMed and Embase databases. The examples of exoskeletons included in the paper are effective in assisting manual activities in patients with musculoskeletal or nervous system disorders that secondarily cause muscle dysfunction. They

are also used by workers who, while performing their duties, assume forced, uncomfortable positions and perform a series of repetitive movements. In these cases, exoskeletons relieve the most strained and injury-prone parts of the body. The existing shortcomings identified during the research include, above all: enlargement of the user's body contours, risk of joint strain, possibility of injury to the user's body due to heating of materials or the formation of pressure sores as a result of constant pressure. The possibility of permanently implementing this technology into everyday life is enthusiastically welcomed by the respondents. More modern equipment is expected to eliminate the current shortcomings and make it more widely available.

Keywords: ergonomics, exoskeleton, neuromuscular disease, performance, rehabilitation

WSTĘP

Zwierzęcy szkielet stanowi odrębny układ organizmu pełniący rozmaite role: determinuje kształt ciała, do niego przyczepione są różne struktury, dla których spełnia on funkcję rusztowania, a także chroni narządy wewnętrzne. Na przestrzeni ewolucji przybierał on różne formy. W zoologii, ze względu na umiejscowienie szkieletu podzielić go można na wewnętrzny oraz zewnętrzny [1]. Tę właśnie ideę, a zatem umieszczenia nowego, odrębnego szkieletu na zewnątrz organizmu, wykorzystuje się w medycynie. Pierwszy bowiem z wymienionych typów szkieletu występujący u człowieka może być wspomagany tym drugim. Taki egzoskielet sprawdza się w wielu zadaniach wymagających zaangażowania kości lub mięśni – zaawansowanych, w których kluczowa jest sprawność organizmu, a zwłaszcza siła mięśni np. w dźwiganiu i przenoszeniu ciężkich przedmiotów, ale także w czynnościach podstawowych takich jak chodzenie czy poruszanie kończynami jako takie, których wykonywanie nierzadko ograniczone jest niepełnosprawnością lub chorobą. Pierwszych podejmowanych prób konstruowania egzoskieletów należy szukać w 1890 roku [2], kiedy to Nicholas Yang opatentował swój „Przyrząd Ułatwiający Chodzenie, Bieganie i Skakanie”. Z biegiem czasu dostrzeżono zalety takich konstrukcji i podobnych im urządzeń, zaczęto je doskonalić i wdrażać nowsze rozwiązania tak, że użycie egzoskieletów w medycynie stało się zjawiskiem powszechnym.

UŻYCIĘ EGZOSZKIELETÓW WE WRODZONYCH CHOROBAH NERWOWO-MIĘŚNIOWYCH

Fundamentalnym zastosowaniem tego typu urządzeń jest przywracanie maksymalnie możliwej sprawności osobom dotkniętym chorobami zaburzającymi działanie układu mięśniowego lub nerwowego, które współgrając ze sobą, warunkują ruch. Przykładami chorób powodujących niepełnosprawność wskazanych

układów są schorzenia uwarunkowane genetycznie m.in. atrofie mięśniowe, choroby mitochondrialne, neuropatie i wiele innych. W badaniu [3] weryfikującym użyteczność egzoszkieleatów w tego typu chorobach wzięto pod uwagę dzieci cierpiące na dystrofię mięśniową Duchenne’a oraz Beckera, a także na rdzeniowy zanik mięśni. Pierwsza grupa chorób polega na braku określonych białek strukturalnych warunkujących prawidłową pracę komórki mięśniowej. Wynikiem takiej jakościowej zmiany jest postępująca destrukcja tkanki mięśniowej z zastępowaniem jej przez tkankę tłuszczową [4]. Efektem są objawy spowolnienia ruchowego, osłabienia, szybkiej męczliwości lub niemożność poruszania się do tego stopnia, że w jednej z chorób – dystrofii Duchenne’a większość dotkniętych nią chłopców musi poruszać się na wózku od 12 roku życia [5]. Występujące także zaburzenia pracy serca i oddychania są częstą przyczyną zgonów w tej grupie chorych [6]. Przyczyną drugiej choroby również jest, spowodowany genetycznie, niedobór białka – SMN [7]. Molekuła ta warunkuje żywotność motoneuronów. Gdy te obumierają, dochodzi do manifestacji objawów choroby: słabości, hipotonii mięśni, skoliozy czy zagrażającej życiu niewydolności oddechowej [8, 9]. Spośród 17 dzieci uczestniczących w badaniu, 14 stanowili chłopcy, 3 zaś – dziewczynki. 7 pacjentów chorowało na dystrofię mięśniową Duchenne’a, 1 na dystrofię mięśniową Beckera, 4 na rdzeniowy zanik mięśni oraz 5 na wrodzoną dystrofię mięśniową. Wśród uczestników w wieku od 4 do 20 lat każdy był praworęczny, poruszał się na wózku inwalidzkim, a w manualnym teście mięśniowym otrzymał wynik poniżej 5 [10]. Wszyscy pacjenci doświadczali namacalnych trudności w zakresie motoryki, które, oprócz poruszania się na wózku, wyraźnie objawiały się w podstawowych czynnościach takich jak jedzenie (pacjenci wymagali pomocy innej osoby w karmieniu lub, w przypadku jednego z pacjentów, wymagali żywienia dojelitowego). Kłopoty w uniesieniu sztućców do ust były kompensowane pomocą drugiej ręki, „wdrapywaniem” się ręki po ciele i innymi metodami, nikt jednak nie wspomagał się przyrządami ani urządzeniami zewnętrznymi. Przed przystąpieniem do właściwych testów ortezę WREX dopasowano do każdego z pacjentów. Następnie wystandaryzowanym testem [11] oceniono sprawność ręki dominującej, ten test powtórzono również po dwóch tygodniach posługiwania się WREX. Badanych nauczono korzystać z urządzenia, a w czasie 14 dni spędzonych w domu zachęcano do jak najczęstszego używania ortezy (z ankiety przeprowadzonej na koniec badania wynikało, że czas ten był bardzo różny, wynosił w przypadku większości badanych 2 – 6 godzin dziennie, inni natomiast nie używali go prawie wcale). Zadania testu [11] weryfikujące sprawność ręki obejmowały: napisanie zdania składającego się z 6 – 8 słów na kartce ustawionej

przed badanym, odwróceniu pięciu, ułożonych obok siebie kart, jedna po drugiej; przenoszeniu niewielkich przedmiotów (np. klips biurowy, zakrętka) do pojemnika; karmienie; ułożenie jeden na drugim czterech pionków do warcabów; przenoszenie dużych, lekkich obiektów, w tym przypadku pustych puszek, oraz dużych, ciężkich obiektów, tych samych, lecz wypełnionych, ważących 500 gramów puszek. W obu testach (bez oraz z ortezą) mierzono czas wykonania poszczególnych zadań, który następnie porównano. Z wyjątkiem pisania oraz zadania z kartami wszystkie testy były wykonywane szybciej z użyciem ortezy niż bez niej. Dokładnie wyniki pomiarów czasu przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Porównanie całkowitej liczby uczestników, która zdołała wykonać zadanie oraz czasów potrzebnych do wykonania zadania bez pomocy ortezy WREX oraz z jej pomocą [3]

Rodzaj zadania	Liczba uczestników, która ukończyła zadanie		Średni czas wykonania zadania [s]	
	Bez WREX	Z WREX	Bez WREX	Z WREX
Pisane	9	9	19,0 ($\pm 7,3$)	21,9 ($\pm 4,1$)
Obracanie kart	11	13	11,4 ($\pm 3,5$)	12,9 ($\pm 5,5$)
Małe przedmioty	8	12	21,8 ($\pm 11,9$)	16,2 ($\pm 7,5$)
Karmienie	5	9	28,0 ($\pm 6,9$)	24,0 ($\pm 15,9$)
Warcaby	10	12	13,0 ($\pm 6,1$)	11,3 ($\pm 5,2$)
Lekkie przedmioty	9	11	11,9 ($\pm 4,9$)	10,8 ($\pm 4,1$)
Ciężkie przedmioty	5	6	21,1 ($\pm 16,8$)	15,5 ($\pm 11,8$)

Co istotne, oprócz poprawy czasu w większości zadań, odnotowano ogólną możliwość realizacji polecenia, które bez użycia ortezy było dla pacjenta niemożliwe. Dotyczyło to 2 osób w zadaniu z kartami, 4 z niewielkimi przedmiotami oraz 4 w zadaniu z karmieniem. 4 pacjentów, którzy wykonali test bez ortezy, nie podjęło się wykonania go z ortezą. Powody obejmowały dokuczliwe przykurcze barku, kolidowanie z dżojstikiem wózka oraz brak wystarczającej pomocy w montażu i demontażu ortezy. Spośród ankiet odesłanych przez 11 uczestników wyłoniono inne istotne wnioski. Urządzenie dobrze sprawdziło się, pomagając przy jedzeniu, podnoszeniu ręki, rozciąganiu oraz zwiększaniu zakresu ruchu. Ponadto ułatwiało wiele codziennych aktywności. Czynnością, przy której WREX nie sprawdził się, było pisanie. Ponadto urządzenie kolidowało z wózkiem (w tym z dżojstikiem wózka co spowodowało niedokończenie badania przez 2 użytkowników). Skarżono się również na kłopoty z ograniczeniem ruchomości w obrębie stawu ramiennego i nadgarstka. Spośród wszystkich użytkowników, tylko dla jednej osoby posługiwanie się WREX było męczące, a także tylko jedna osoba

nie chciałyby otrzymać go po badaniu na własność. Sam wygląd przyrządu został oceniony pozytywnie.

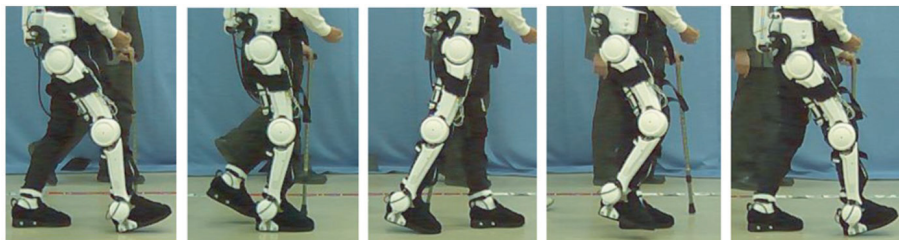


Rycina 1. Orteza WREX przymocowaną do wózka inwalidzkiego [3]

PRZYWRACANIE UTRACONYCH FUNKCJI

Egzoszkielecik może być również wykorzystany do zapewnienia mobilności kończyn dolnych. Umożliwia to wykonywanie tak podstawowej czynności jak chodzenie. Jest to szczególnie istotne wśród pacjentów przejawiających trudności w tej aktywności na skutek chorób, wypadków itp. W pracy [12] z 2009 roku poddano testowi hybrydową kończynę wspomagającą (Hybrid assistive limb – HAL), uczestnikiem badania był chory 59-latek cierpiący na porażenie połowiczne prawej strony będące skutkiem udaru. Przed przystąpieniem do eksperymentu pacjent poruszał się chodem koszącym wynikającym z trudności w zgięciu kończyny w stawie kolanowym z jednoczesną zachowaną mobilnością stawu biodrowego, ponadto wspierał się laską. Celem zespołu badawczego było zwiększenie ruchomości niesprawnego kolana. Aby to osiągnąć, wykorzystano modyfikację egzoszkielecik HAL (zestaw przeznaczony jest dla obu kończyn, modyfikacja

opierała się na przeznaczeniu sprzętu dla jednej, chorej kończyny pacjenta), zbudowanego z zasadniczej ramy przenoszącej generowany napęd na kończynę, jednostek motorycznych zlokalizowanych w obrębie stawów kolanowego i biodrowego, sensorów odpowiedzialnych przede wszystkim za wykrywanie aktywności mięśni poruszających stawem kolanowym (lecz także innych niezbędnych dla weryfikacji użyteczności eksperymentu omówionych dalej), głównego kontrolera (odpowiedzialnego za pracę układu napędowego) oraz panelu przeznaczonego do modyfikowania pracy urządzenia. Całość przyczepiana była pasami do uszkodzonej kończyny pacjenta. Sam egzoszkielec oparty był o cybernetyczne systemy kontroli autonomicznej i wolicjonalnej. W ten sposób pacjent współpracuje z urządzeniem, a nie wyłącznie na nim polega. Wzorcowa sekwencja ruchów osoby sprawnej została zainstalowana na urządzeniu, a wszystkie parametry dopasowano do fizjologii i anatomii chorego. Na pełny ruch składają się 4 następujące po sobie fazy. Począwszy od uniesienia prawej nogi i przemieszczenia jej do przodu (faza 1), poprzez ułożenie prawej nogi na ziemi z następnym jej wymachem ku tyłowi (faza 2), przemieszczeniem ku górze i ku przodowi nogi lewej (faza 3) na wymachu lewej nogi ku tyłowi (faza 4) kończąc. W ciągu badania, podczas którego pacjent chodził, mierzono kąty zgięcia i wyprostu w stawach biodrowym i kolanowym (za wartość odniesienia służyło ustawienie stawów w pozycji stojącej). Dodatkowe czujniki zanotowały zwiększoną możliwość zgięcia w obu stawach. W stawach biodrowym i kolanowym bez HAL osiągała wartości odpowiednio poniżej 25 i 20 stopni, z użyciem HAL wzrosła do prawie 60 stopni. Taka poprawa znacząco ułatwia wykonanie ruchu fazy 1. Ponadto czujniki zlokalizowane w podeszwie mierzyły siłę, jaka działa na przód oraz tył stopy przy kontakcie z podłożem (Floor Reaction Force). Ustalono, że bez wspomaganie egzoszkieletem, podczas kontaktu stopy z podłogą, zarówno jej przód, jak i tył były obciążone względnie równomiernie i z identyczną siłą na przestrzeni całego ruchu. Z użyciem egzoszkieletu natomiast, w początkowej części fazy 2 wyraźnie obciążony był tył stopy (bez obciążenia przedniej części), w kolejnych etapach tej fazy obciążenie sukcesywnie przenosiło się na przednią część stopy, odciążając tył. Ten płynny transfer ciężaru wynika przede wszystkim ze zwiększonej możliwości zginania kolana. Ponadto wydłużeniu uległa długość kroków pacjenta. Dla nogi lewej ze 115 cm do 157 cm, a dla nogi prawej ze 118 cm do 171 cm. Oprócz tego zmierzony czas przejścia odcinka długości 10 m uległ skróceniu z 33,2 sekundy do 13,4 sekundy.



Rycina 2. Idący ze wsparciem laski i egzoszkieletu pacjent z porażeniem połowicznym będącym wynikiem udaru. Kolejne zdjęcia przedstawiają najważniejsze momenty poszczególnych faz, począwszy od fazy 2 [12]

EGZOSZKIELETY JAKO PODPORA CIAŁA

Wsparcie ramion dla pracowników fizycznych

Egzoszkielety są również narzędziem ułatwiającym zadanie pracownikom fizycznym, zwłaszcza takim, których obowiązki wiążą się z dźwiganiem lub przenoszeniem ciężkich rzeczy, a także ustawianiem ciała w niewygodnej, napiętej pozycji. Wszystkie powyższe warunki zostały spełnione w eksperymencie z pracownikami zakładu produkcyjnego [13], który przeprowadzono po testach prototypu egzoszkieletu proto-MATE marki COMAU [14]. Wcześniej również podejmowano inne próby testowania różnych egzoszkieletoów o identycznej funkcji, wszystkie jednak oceniane były w warunkach symulowanych [14–26].

Głównymi celami zadania było sprawdzenie skuteczności (przy użyciu wskaźników elektromiograficznych), użyteczności, a także komfortu użytkowania sprzętu MATE w rzeczywistej pracy. W badaniu udział wzięło 7 pracowników zakładu produkcyjnego obudów w wieku 26 – 54 lata, zdolnych fizycznie do wykonywania danej aktywności. Wyznaczono 3 stanowiska pracy o innych zadaniach. Pierwszy – „montujący”, w którym rolą pracownika było wieszanie na hakach linii malowniczej drzwi od szafki. Drugi – „demontujący”, gdzie pomalowane już drzwi należało zdjąć z haków. Oraz trzeci, gdzie w symulowanych warunkach należało zarówno wieszać jak i zdejmować przedmioty z haków. Drzwiczki, każde ważące w przedziale 10 - 20 kg, należało unieść na wysokość 260 cm lub z tej wysokości zdjąć. Produkty pakowane były w zestawach po 30 – 40 sztuk, spośród których w ciągu minuty należało odmalować 4 – 5, co było tempem narzuconym przez zakład pracy. W celu porównania wyników pracy ze wspomaganie egzoszkieletem oraz bez niego pracownicy pracowali najpierw 30 minut bez pomocy sprzętu, następnie przez 1 godzinę z pomocą oraz powtórnie 30 minut

bez. Zadbano o to, aby w każdym z etapów wymiary oraz ciężar drzwiczek były takie same, a także o odpowiedni czas odpoczynku pracowników. W rezultacie sesja trwała około 3 godzin. W warunkach symulacyjnych pojedynczy pracownik zarówno przenosił, nakładał jak i po chwili przerwy zdejmował drzwiczki, 30 razy bez oraz 30 razy ze wspomaganiem sprzętu. Czas pracy również wyniósł około 3 godzin.

Na stanowiskach „montujących” oraz „demontujących” pracowało po 3 ochotników, a na stanowisku testowym – 4 (ochotnicy dobrowolnie zgłaszali się do dowolnych dwóch aktywności). Moc wspomagania egzoszkieletu była dopasowana do preferencji użytkownika i wynosiła od 50 – 70% obliczonego momentu siły grawitacji, jaki działał na środek stawu ramiennego użytkownika (ten parametr wyliczano, biorąc pod uwagę wzrost oraz wagę pracownika). Wystandardyzowany całkowity zintegrowany wskaźnik elektromiograficzny znormalizowany czasowo (TiEMG) biorący pod uwagę zaangażowanie mięśni jako procent jego maksymalnego wolicjonalnego skurczu, był niższy u wszystkich pracowników gdy wspomagali się egzoszkieletem, w porównaniu gdy ten im nie pomagał. Najniższa odnotowana wartość wskaźnika wyniosła 5% u pracownika na stanowisku „demontującym”, najwyższa zaś osiągnęła 49% na stanowisku symulacyjnym, natomiast dla prawdziwych warunków pracy było to 28%. W celu ustalenia powyższego parametru badano poszczególne mięśnie: naramienny (osobno części przednią – obojczykową środkową – barkową oraz tylną – łopatkową), czworoboczny (część górną), piersiowy większy, dwugłowy ramienia (głowę długą), trójgłowy ramienia (głowę długą) oraz mięsień prostownik grzbietu (mięsień najdłuższy). Chociaż sumaryczne zaangażowanie mięśni było niższe przy użyciu egzoszkieletu, to niektóre z nich okazywały się bardziej napięte. Dotyczyło to głównie mięśnia prostownika grzbietu (3 pracowników, u innego, jednego pracownika nie zaobserwowano redukcji napięcia), a także mięśni: dwugłowego (2 pracowników), czworobocznego (2 pracowników) i tylnej części mięśnia naramiennego (1 pracownik). Subiektywny wskaźnik określający lokalny wysiłek (obliczony przy użyciu skali Borg CR10) w trzech strefach ciała: ramię, ręk oraz pleców przy użyciu egzoszkieletu u żadnego z pracowników nie był wyższy niż bez niego. Jeden z pracowników odczuwał podobne zmęczenie ramion i rąk, a drugi wyłącznie ramion, w pracy ze wspomaganiem oraz bez niego. Zmierzona kwestionariuszem SUS (System Usability Scale), najniżej oceniona użyteczność produktu, wynosiła 61%, najwyższa zaś 87% (mediana 75%).

Każdy z uczestników badania wyraził chęć do korzystania z egzoszkieletu w czasie pracy, 6 jako pomoc w wykonywaniu konkretnych czynności lub przez

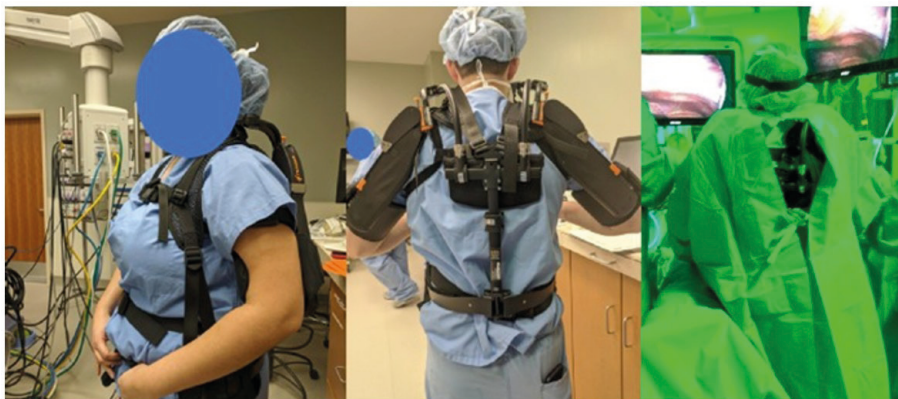
pewien czas trwania pracy, 1 jako nieustanna pomoc w ciągu całego dnia pracy. Co istotne wszyscy badani zaznaczyli, że zwiększone obrysy ciała mogą kolidować z otoczeniem i być przyczyną dyskomfortu.

Wsparcie ramion zespołu operacyjnego

Wspomaganie ramion jest również kluczowe w pracy lekarzy i pielęgniarów przy stole operacyjnym. Ponieważ procedury takie mogą trwać nawet kilkanaście godzin, istotne jest odciążenie ciągle napiętych rąk operatorów. W tym celu wykorzystuje się podobne do opisanych wyżej egzoszkielety. W opublikowanej w 2024 roku pracy [27] przedstawione zostały wyniki użytkowania sprzętu AIR-FRAME marki Levitate (widoczny na Rycinie 3.), stworzonego pierwotnie na potrzeby pracy w polu operacyjnym (z czasem został wdrożony do przemysłu produkcyjnego). Służy on jako podpora dla odwiedzionych od tułowia ramion operatora, redukując w ten sposób napięcie mięśni koniecznych do przyjęcia i utrzymania wymuszonej, niezbędnej do operowania pozycji. W badaniu wzięła udział pielęgniarka chirurgiczna, chirurg oraz trzech stażystów. U nikogo z badanych w ciągu ostatnich 12 miesięcy nie odnotowano kontuzji w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego. Uczestnicy zostali zaznajomieni z obsługą sprzętu oraz, przed przystąpieniem do badań, zmierzono ich maksymalny wolicjonalny skurcz w obrębie mięśni naramiennych, czworobocznych (ich części zstępującej) oraz prostowników grzbietu (na poziomie L4). W czasie przeprowadzania operacji, w tych miejscach analizowano napięcie odpowiednich mięśni. Odbyto 12 operacji stanowiących próbę kontrolną oraz 17 będących próbą badaną, w czasie której uczestnicy operacji ubrani byli dodatkowo w egzoszkielec.

Z istotnych dla badania wyników odnotowano znaczne skrócenie czasu (od 11,0% do 3,8%) ustawienia prawego ramienia w pozycji wymagającej. Ponadto zmniejszył się procent maksymalnego wolicjonalnego skurczu mięśni: naramiennego prawego z 15,4% do 7,5% (w 90. percentylu aktywacji), czworobocznego lewego z 1,0% do 0,6% (w 10. percentylu aktywacji), z 2,0% do 1,4% (w 50. percentylu aktywacji) oraz z 11,6% do 4,7% (w 90. percentylu aktywacji). Dla prawego mięśnia prostownika grzbietu był to spadek z 7,7% do 3,5% oraz 21,0% do 9,4% (odpowiednio dla 50. i 90. percentyla aktywacji). W wypełnionej po operacjach z egzoszkieletem skali użyteczności systemu SUS (System Usability Scale) został on (ten system tj. egzoszkielec) oceniony jako sprzęt użyteczny. Nie powodował dyskomfortu, nie rozpraszał, ani nie stanowił obciążenia dla używającego go operatora. Jako wadę wskazano trudności z poruszaniem nadgarstków,

spowodowane zwiększonym odczuwanym oporem w obrębie ramion, a także kłopoty z szyiem związane z trudniejszym ustawieniem ramion w optymalnej dla tej czynności pozycji.



Rycina 3. Egzoszkielet przeznaczony dla zespołu operującego [27]

Wsparcie innych punktów ciała

Innymi newralgicznymi punktami dla operujących chirurgów są: szyja, nadgarstki, odcinek lędźwiowy kręgosłupa. Zastyganie w wymuszonych pozycjach, ograniczenie ruchomości połączone z koniecznością wykonywania drobnych, precyzyjnych ruchów przez długi czas może znacząco wyczerpać chirurga. Z tego powodu odciążenie wymienionych części ciała może redukować dyskomfort, a tym samym przełożyć się na większą skuteczność operacji. W analizie przeprowadzonej w 2024 roku [28] weryfikowano użyteczność egzoszkieletu Paexo Shoulder, niemieckiego producenta Ottobock.

W badaniu udział wzięła grupa 25 chirurgów, spośród której każdy, w dwa osobne dni, przeprowadzał identyczną operację, pierwszą w sposób tradycyjny, drugą przy pomocy egzoszkieletu (po uprzednim, odpowiednim treningu poza salą operacyjną). Ramy czasowe w operacjach z użyciem egzoszkieletu uległy skróceniu. Najkrótsza operacja trwała 30 minut w porównaniu do operacji bez wspomagania, która trwała 45 minut. Najdłuższa 309 minut, w porównaniu do 409 minut bez sprzętu. Średni czas operacji również uległ skróceniu ze 144 minut do 138 minut. Spośród 50 operacji (po 25 w danym dniu) w trakcie 4 operator siedział, w pozostałej reszcie przybierał pozycję stojącą. Do oceny skuteczności sprzętu posłużyły wizualna skala analogowa oraz wskaźnik NDI (Neck Disability

Index) [29], które mierzyły ból szyi u operatorów. Wizualną skalą analogową oraz zmodyfikowanym wskaźnikiem ODI (Oswestry Disability Index) [30] oceniano ból pleców. Natomiast zmodyfikowanym wskaźnikiem SPADI (Shoulder Pain and Disability Index) [31] oceniano ból barków. Wszystkimi miernikami każdy z chirurgów oceniany był łącznie czterokrotnie w ciągu dwóch dni, przed oraz po operacjach. Wyniki z użytych skal zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 2. Porównanie wyników wskaźników oceny bólu i dyskomfortu [28]

	Bez egzozszkieletu			Z użyciem egzozszkieletu		
	Przed operacją	Po operacji	Różnica	Przed operacją	Po operacji	Różnica
VAS szyja	0,5	1,5	1,0	0,8	0,8	0,0
NDI [29]	8,8	13,6	4,8	10,6	8,0	-2,6
SPADI [31]	5,3	11,3	6,0	4,0	4,4	0,4
VAS plecy	0,6	1,3	0,7	0,5	0,4	0,1
ODI [30]	6,7	9,4	2,7	6,3	5,8	-0,4

Produkt został oceniony również kwestionariuszem UEQ (User Experience Questionnaire). Spośród 7 badanych cech ponadprzeciętnie oceniono 4: atrakcyjność (jako ogólne zadowolenie z użytkowania), zrozumiałość (jako łatwość zaznajomienia się z produktem), stymulację (jako radość z użytkowania) oraz nowatorskość. 2 cechy zostały ocenione poniżej przeciętnej: efektywność (którą mierzono pytaniem pomocniczym: „Czy użytkownicy mogą rozwiązywać swoje zadania bez zbędnego wysiłku? Czy reaguje szybko?”) oraz niezawodność (ocenianą poprzez pytanie: „Czy użytkownik ma poczucie kontroli nad interakcją? Czy jest ona bezpieczna i przewidywalna?”). Ponadto sprzęt został, w zdecydowanej większości, oceniony jako należycie reagujący, ułatwiający długotrwałą pracę w niewygodnych pozycjach, zmniejszający wysiłek fizyczny oraz niesprzysięgający problemów.

WADY I ZALETY

Do najistotniejszych zalet egzozszkieletów, z całą pewnością, należy zaliczyć poprawienie jakości życia wśród najbardziej chorych pacjentów. Dzięki tym urządzeniom nie tylko mogą oni ułatwić sobie wykonywanie codziennych czynności, zmniejszając wkładany w nie wysiłek lub redukując czas na nie przeznaczony, ale również zapewnić sobie możliwość ich podjęcia w ogóle. Takie rozwiązanie przesuwaa również chorego w stronę większej samodzielności, uniezależniając go

od otoczenia, dając tym samym narzędzia do radzenia sobie z chorobą. Również chorzy, którzy utracili pewne funkcje, mogą być beneficjentami tej technologii, powrót do zdrowia w formie rehabilitacji czy przywrócenie możliwości ruchu w stawach może pomóc chorym po zawale lub wypadku. U osób zdrowych, natomiast, zapewniają wsparcie w czynnościach szczególnie obciążających układ mięśniowo-szkieletowy. Do tej grupy osób zalicza się pracowników fizycznych, których zadania obejmują podnoszenie z ziemi, przenoszenie i układanie ciężkich przedmiotów. Z tej możliwości skorzystać mogą też osoby wykonujące czynności powtarzalne np. malarze wnętrz czy pracownicy produkcyjni lub wymagające przybrania pozycji niekomfortowej przez dłuższy czas np. zegarmistrzowie, chirurdzy, mechanicy. Można wówczas u takich pracowników zredukować dyskomfort w czasie pracy oraz po niej, zmniejszyć zmęczenie mięśni oraz bóle w stawach kończyn, kręgosłupa lub głowy.

Technologia ta nie jest jednak pozbawiona wad, które z biegiem czasu i doskonalenia urządzeń powinny być eliminowane lub minimalizowane. Przy niedoskonale działającym urządzeniu, które nie jest zaadaptowane do anatomii i fizjologii pacjenta, dochodzić może do przekraczania osobniczej ruchomości w stawie, powodując kontuzje. Urządzenia takie mogą okazać się również zbyt ciężkie i pomimo odciążenia określonych części ciała, nadmiernie obciążać mogą inne [32], taka sytuacja może również wystąpić w mechanizmie przeniesienia pracy z jednych grup mięśni na drugie, poprzez modyfikację biomechaniki ruchu [33]. Kolejnym problemem jest ciągle przyleganie, często sztywnych, twardych części do ciała pacjenta. Może to skutkować dyskomfortem, uciskiem (w obrębie klatki piersiowej) [34] a nawet odleżynami. Ponadto sprzęt taki wymieniany pomiędzy pracownikami może stać się źródłem zakażenia, zwłaszcza że ze względu na liczne drobne części, elementy ze złoženiami i zagłębienia jest trudny do dokładnego czyszczenia.

PLANY NA PRZYSZŁOŚĆ

Kierunki działań w rozwoju egzoszkieleatów, będą skupiały się przede wszystkim na niwelowaniu występujących niedogodności oraz optymalizacji mechaniki ruchu, poprzez jak najprecyzyjniejsze dopasowanie się do użytkownika. Kluczowe jest również wykorzystanie takich materiałów, które będą jednocześnie lekkie, wytrzymałe (odporne na otarcia, uderzenia) oraz przyjazne dla użytkownika (hipoalergiczne, nienagrzewające i nieochładzające się nadmiernie w zmiennych temperaturach otoczenia). Stopniowa miniaturyzacja poskutkuje wyeliminowaniem

problemu zwiększonych obrysów ciała, co zmniejszy dyskomfort w czasie pracy wynikający z konieczności zachowania ciągłej uważności, aby nie zaczepiać i nie trącać egzoszkieletem o inne przedmioty znajdujące się w miejscu pracy. Ponadto wraz z udoskonalaniem technologii będzie ona szerzej dostępna i częściej wykorzystywana poprawiając jakość życia większej części populacji. Zaawansowane egzoszkielety zaczną być częściej spotykane w obszarach pozamedycznych np. na potrzeby armii, gdzie wyposażony w taki „pancerz” żołnierz będzie lepiej chroniony, a ponadto szybszy, silniejszy i sprawniejszy w swoich działaniach.

PODSUMOWANIE

Szkielet zewnętrzny, choć ewolucyjnie jest „wynałazkiem” niezwykle starym [1], to w XXI wieku został odkryty na nowo. Jego wsparcie dla szkieletu wewnętrznego człowieka jest nieocenione nawet w czasach postępującej automatyzacji, obecności ciężkich lub skomplikowanych maszyn, których zadaniem jest ograniczenie wycieńczającej ciała pracy. Wciąż jednak, w wielu zawodach, organizm człowieka jest zbyt skomplikowany, aby mógł zostać w pełni zastąpiony maszyną. Może on jednak z nią współpracować, zwiększając swoje możliwości, a co za tym idzie, efektywność. Niestety, pomimo najnowocześniejszych terapii lub leków, wciąż dużą grupę chorób nieuleczalnych stanowią schorzenia genetyczne, w tym te dotyczące układów warunkujące ruch ciała. W tym wypadku ratunkiem jest wspomoczenie pacjenta egzoszkieletem, który zastąpi lub wesprze wadliwe elementy organizmu. Ze względu na obiecujące wyniki i ogólną skuteczność takich urządzeń, prawdopodobnym jest ich wejście na stałe do wachlarza opcji terapeutycznych, rehabilitacyjnych, prewencyjnych lub po prostu polepszających jakość życia człowieka. Zanim to jednak nastąpi konieczne jest przeprowadzenie większej ilości badań oraz dopracowania technologii, kładąc szczególnie nacisk na bezpieczeństwo użytkownika.

PODZIĘKOWANIA

Dziękujemy osobom, które przyczyniły się do poprawy wizualnych walorów niniejszego rozdziału. Składamy również serdeczne podziękowania Stanisławowi Buczkowskiemu.

REFERENCJE

1. Campbell NA, Reece JB, Michael Lee Cain, et al. Campbell Biologia. Poznań: Dom Wydawniczy Rebis; 2016.
2. US420179A-Apparatus for facilitating walking- Google Patents. Published January 28, 1890. <https://patents.google.com/patent/US420179A/en>. Opublikowano 28 stycznia 1890 r. Dostęp 19 sierpnia 2025 r.
3. Rahman T, Sample W, Seliktar R, et al. Design and testing of a functional arm orthosis in patients with neuromuscular diseases. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering. 2007;15(2):244-251. doi:10.1109/tnsre.2007.897026
4. Tomasz Michał Brzozowski, Stanisław Konturek, Urban E. Konturek Fizjologia Człowieka. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2021.
5. Hammer S, Toussaint M, Vollsæter M, et al. Exercise Training in Duchenne Muscular Dystrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Rehabilitation Medicine. Published online December 2, 2021. doi:10.2340/jrm.v53.985
6. Brussock CM, Haley SM, Munsat TL, Bernhardt DB. Measurement of Isometric Force in Children with and without Duchenne's Muscular Dystrophy. Physical Therapy. 1992;72(2):105-114. doi:10.1093/ptj/72.2.105
7. Pascual-Morena C, Martínez-Vizcaíno V, Cavero-Redondo I, et al. Efficacy of risdiplam in spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis. Pharmacotherapy the Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2023;44(1):97-105. doi:10.1002/phar.2866
8. Chaytow H, Huang YT, Gillingwater TH, Faller KME. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. Cellular and Molecular Life Sciences. 2018;75(21):3877-3894. doi:10.1007/s00018-018-2849-1
9. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscular Disorders. 2017;28(2):103-115. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.005

10. Kilmer DD, Abresch RT, Fowler WM. Serial manual muscle testing in Duchenne muscular dystrophy. PubMed. 1993;74(11):1168-1171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8239956>
11. Jebsen RH, Taylor N, Trieschmann RB, Trotter MJ, Howard LA. An objective and standardized test of hand function. PubMed. 1969;50(6):311-319. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5788487>
12. Kawamoto H, Hayashi T, Sakurai T, Eguchi K, Sankai Y. Development of single leg version of HAL for hemiplegia. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Published online September 1, 2009;5038-5043. doi:10.1109/iembs.2009.5333698
13. Pacifico I, Parri A, Taglione S, et al. Exoskeletons for workers: A case series study in an enclosures production line. Applied Ergonomics. 2022;101:103679. doi:10.1016/j.apergo.2022.103679
14. Pacifico I, Scano A, Guanziroli E, et al. An experimental evaluation of the Proto-MATE: a novel ergonomic Upper-Limb exoskeleton to reduce workers' physical strain. IEEE Robotics & Automation Magazine. 2020;27(1):54-65. doi:10.1109/mra.2019.2954105
15. Alabdulkarim S, Nussbaum MA. Influences of different exoskeleton designs and tool mass on physical demands and performance in a simulated overhead drilling task. Applied Ergonomics. 2018;74:55-66. doi:10.1016/j.apergo.2018.08.004
16. Blanco A, Catalán JM, Díez JA, García JV, Lobato E, García-Aracil N. Electromyography Assessment of the assistance provided by an Upper-Limb exoskeleton in maintenance tasks. Sensors. 2019;19(15):3391. doi:10.3390/s19153391
17. Huysamen K, Bosch T, De Looze M, Stadler KS, Graf E, O'Sullivan LW. Evaluation of a passive exoskeleton for static upper limb activities. Applied Ergonomics. 2018;70:148-155. doi:10.1016/j.apergo.2018.02.009
18. Hyun DJ, Bae K, Kim K, Nam S, Lee DH. A light-weight passive upper arm assistive exoskeleton based on multi-linkage spring-energy dissipation mechanism for overhead tasks. Robotics and Autonomous Systems. 2019;122:103309. doi:10.1016/j.robot.2019.103309

19. Kelson DM, Kim S, Nussbaum MA, Srinivasan D. Effects of passive Upper-Extremity exoskeleton use on motor performance in a precision task. *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting*. 2019;63(1):1084-1085. doi:10.1177/1071181319631437
20. Kim S, Nussbaum MA, Esfahani MIM, Alemi MM, Alabdulkarim S, Rashedi E. Assessing the influence of a passive, upper extremity exoskeletal vest for tasks requiring arm elevation: Part I – “Expected” effects on discomfort, shoulder muscle activity, and work task performance. *Applied Ergonomics*. 2018;70:315-322. doi:10.1016/j.apergo.2018.02.025
21. Kim S, Nussbaum MA, Esfahani MIM, Alemi MM, Jia B, Rashedi E. Assessing the influence of a passive, upper extremity exoskeletal vest for tasks requiring arm elevation: Part II – “Unexpected” effects on shoulder motion, balance, and spine loading. *Applied Ergonomics*. 2018;70:323-330. doi:10.1016/j.apergo.2018.02.024
22. Kim S, Nussbaum MA. A Follow-Up study of the effects of an arm support exoskeleton on physical demands and task performance during simulated overhead work. *IIESE Transactions on Occupational Ergonomics and Human Factors*. 2019;7(3-4):163-174. doi:10.1080/24725838.2018.1551255
23. Maurice P, Camernik J, Gorjan D, et al. Objective and subjective effects of a passive exoskeleton on overhead work. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2019;28(1):152-164. doi:10.1109/tnsre.2019.2945368
24. Otten BM, Weidner R, Argubi-Wollesen A. Evaluation of a novel active exoskeleton for tasks at or above head level. *IEEE Robotics and Automation Letters*. 2018;3(3):2408-2415. doi:10.1109/lra.2018.2812905
25. Schmalz T, Schändlinger J, Schuler M, et al. Biomechanical and metabolic effectiveness of an industrial exoskeleton for overhead work. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(23):4792. doi:10.3390/ijerph16234792
26. Theurel J, Desbrosses K, Roux T, Savescu A. Physiological consequences of using an upper limb exoskeleton during manual handling tasks. *Applied Ergonomics*. 2017;67:211-217. doi:10.1016/j.apergo.2017.10.008

27. Cha JS, Athanasiadis DI, Asadi H, Stefanidis D, Nussbaum MA, Yu D. Evaluation of a passive arm-support exoskeleton for surgical team members: Results from live surgeries. *Journal of Safety Research*. 2024;89:322-330. doi:10.1016/j.jsr.2024.02.003
28. Nutz E, Jarvers JS, Theopold J, Kleber C, Osterhoff G. Effect of an upper body exoskeleton for surgeons on postoperative neck, back and shoulder complaints. *Journal of Occupational Health*. Published online April 17, 2024. doi:10.1093/jocuh/uiae020
29. Vernon H. The Neck Disability Index: State-of-the-Art, 1991-2008. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 2008;31(7):491-502. doi:10.1016/j.jmpt.2008.08.006
30. Fairbank JCT, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. *Spine*. 2000;25(22):2940-2953. doi:10.1097/00007632-200011150-00017
31. Roach KE, Budiman-Mak E, Songsiridej N, Lertratanakul Y. Development of a shoulder pain and disability index. *Arthritis & Rheumatism*. 1991;4(4):143-149. doi:10.1002/art.1790040403
32. Weston EB, Alizadeh M, Knapik GG, Wang X, Marras WS. Biomechanical evaluation of exoskeleton use on loading of the lumbar spine. *Applied Ergonomics*. 2017;68:101-108. doi:10.1016/j.apergo.2017.11.006
33. Rashedi E, Kim S, Nussbaum MA, Agnew MJ. Ergonomic evaluation of a wearable assistive device for overhead work. *Ergonomics*. 2014;57(12):1864-1874. doi:10.1080/00140139.2014.952682
34. De Looze MP, Bosch T, Krause F, Stadler KS, O'Sullivan LW. Exoskeletons for industrial application and their potential effects on physical work load. *Ergonomics*. 2015;59(5):671-681. doi:10.1080/00140139.2015.108198

WYKORZYSTANIE TLENOTERAPII HIPERBARYCZNEJ W MEDYCYNIE- PRZEGLĄD WYBRANYCH ZASTOSOWAŃ

Martyna Zakrzewska, Grzegorz Zawisza, Aleksandra Zdunek

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

Abstrakt; Terapia tlenem hiperbarycznym (HBOT) to metoda leczenia polegająca na podawaniu pacjentowi czystego tlenu w warunkach podwyższonego ciśnienia atmosferycznego. Umożliwia rozpuszczenie większej ilości tlenu we krwi, co prowadzi do zwiększonego utlenowania tkanek. Wysokie ciśnienie parcjalne tlenu w tkankach niesie za sobą szereg efektów fizjologicznych i biochemicznych. Prowadzi do wzrostu produkcji czynników wzrostu, angiogenezy, wspomaga działanie przeciwzapalne i immunomodulacyjne, a także poprawia metabolizm komórek nerwowych. Poprawa utlenowania tkanek ułatwia leczenie trudno gojących się ran, wspomaga regenerację narządów i chroni przed skutkami niedotlenienia. Pierwszy prototyp komory hiperbarycznej został stworzony przez brytyjskiego lekarza Henshaw'a w 1662 roku. Obecnie metoda ta znajduje zastosowanie w leczeniu schorzeń neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera, Parkinsona czy stwardnienie zanikowe boczne (ALS), a także w przypadkach takich jak zator tętnicy środkowej siatkówki, zatrucia tlenkiem węgla czy nagła idiopatyczna głuchota. Pomimo potencjalnych negatywnych skutków ubocznych, korzyści płynące z jej stosowania w wielu przypadkach przeważają nad ryzykiem, co czyni ją cennym narzędziem terapeutycznym w medycynie. Dalsze badania kliniczne, mające na celu zrozumienie mechanizmów działania HBOT, najprawdopodobniej rozszerzą jego możliwe zastosowanie w innych obszarach medycyny.

Słowa kluczowe: HBOT, tlen, tlenoterapia hiperbaryczna

Abstract: Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is a treatment modality that involves administering pure oxygen to the patient under conditions of elevated atmospheric pressure. This process enables a higher amount of oxygen to dissolve in the blood, leading to increased tissue oxygenation. Elevated partial oxygen pressure within tissues exerts a range of physiological and biochemical effects. These include the stimulation of growth factor production, promotion of angiogenesis, anti-inflammatory and immunomodulatory activity, and enhancement of neuronal cell metabolism. Improved oxygen delivery facilitates the healing of hard-to-treat wounds, supports organ regeneration, and offers protection against the consequences of hypoxia. The first prototype of a hyperbaric chamber was developed by the British physician Henshaw in 1662. Today, HBOT

is utilized in the treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis (ALS), as well as in conditions such as central retinal artery occlusion, carbon monoxide poisoning, and sudden idiopathic hearing loss. Despite the potential for adverse effects, the therapeutic benefits of HBOT often outweigh the risks in many clinical scenarios, making it a valuable tool in modern medicine. Further clinical research aimed at understanding the mechanisms of HBOT is likely to expand its potential applications in other areas of medicine.

Keywords: HBOT, oxygen, hyperbaric oxygen therapy

WSTĘP

Terapia tlenem hiperbarycznym (HBOT) jest znana na świecie od setek lat. Pierwszy udokumentowany model komory hiperbarycznej skonstruował w 1662 roku brytyjski lekarz i duchowny Nathaniel Henshaw. Urządzenie – nazwane przez twórcę „*domicilium*” – umożliwiała oddychanie powietrzem o podwyższonym lub obniżonym ciśnieniu dzięki specjalnemu systemowi zaworów i miechów pompujących powietrze do hermetycznie zamkniętego stalowego pomieszczenia. Co ciekawe, miało to miejsce zanim zostało sformułowane prawo Boyla-Mariotte'a, które opisuje zależność między ciśnieniem a objętością gazu, oraz przed odkryciem tlenu przez Johna Priestly'ego, ponad 100 lat później. W 1937 roku Behnke i Shaw po raz pierwszy użyli komory hiperbarycznej do leczenia pacjentów z chorobą dekompresyjną. Od 1955 roku HBOT jest stosowana w leczeniu różnych schorzeń medycznych, a zakres jej działania jest stale poszerzany o nowe obszary medycyny [1,2]. Podczas HBOT pacjent pobiera czysty, 100% tlen pod ciśnieniem wyższym niż atmosferyczne. Procedura ta ma miejsce w komorze hiperbarycznej, w której ciśnienie wynosi powyżej 1 ATA, co zwiększa od 5 do 20-krotnie proporcję rozpuszczonego tlenu we krwi. W normalnych warunkach większość wdychanego przez nas tlenu jest transportowana przez hemoglobinę, która jest nasycona w około 98% przy ciśnieniu na poziomie morza. Niewielka część tlenu rozpuszcza się w osoczu. HBOT podnosi ciśnienie parcjalne tlenu we krwi i tkankach. Zgodnie z Prawem Henry'ego, procent rozpuszczonego tlenu wzrasta wraz ze wzrostem ciśnienia parcjalego tlenu. Na poziomie morza procent rozpuszczonego tlenu we krwi wynosi 0,32, a przy ciśnieniu 2,5 ATA wynosi 5,62. To 20-krotne zwiększenie rozpuszczonego tlenu we krwi pozwala na dotarcie nadmiaru tlenu do wszystkich tkanek organizmu, chroniąc je przed niedotlenieniem [3]. Za jeden z głównych mechanizmów aktywujących terapeutyczne szlaki działania HBOT uważa się kontrolowane wywoływanie stresu

oksydacyjnego poprzez zwiększoną produkcję reaktywnych form tlenu (ROS). ROS pełnią rolę cząsteczek sygnałowych, które indukują syntezę wielu czynników wzrostu, w tym śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (VEGF), łożyskowego czynnika wzrostu (PGF) oraz angiopoetyn (Ang) 1 i 2. Równocześnie stymulują rekrutację komórek macierzystych ze szpiku kostnego, wspierając procesy neowaskularyzacji i regeneracji tkanek. Zwiększone stężenie ROS sprzyja także eliminacji patogenów poprzez wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej, w tym aktywność fagocytarną leukocytów. Co więcej, ROS biorą udział w regulacji napięcia naczyniowego, proliferacji komórkowej i procesach gojenia ran. Należy jednak podkreślić, że mimo terapeutycznych korzyści, podniesiony poziom ROS i reaktywnych form azotu (RNS) może prowadzić również do niepożądanych efektów, takich jak uszkodzenia oksydacyjne i nitrozacyjne, stres mitochondrialny, genotoksyczność oraz utrzymanie przewlekłego stanu zapalnego. Z tego względu kluczowe jest precyzyjne kontrolowanie parametrów terapii, aby zmaksymalizować korzyści i zminimalizować ryzyko działań niepożądanych [4,5].

W niniejszej pracy dokonamy przeglądu kilku istotnych zastosowań terapii tlenem hiperbarycznym.

SCHORZENIA LECZONE Z WYKORZYSTANIEM TERAPII TLENEM HIPERBARYCZNYM

Choroby neurodegeneracyjne

WHO szacuje, że do 2040 roku choroby neurodegeneracyjne staną się drugą najczęstszą przyczyną zgonów w krajach rozwiniętych, wyprzedzając zgonny związane z nowotworami i ustępując jedynie zgonom spowodowanym chorobami układu sercowo-naczyniowego. Choroby neurodegeneracyjne (NDs) to heterogenna grupa złożonych schorzeń charakteryzujących się utratą neuronów i postępującą degeneracją różnych obszarów układu nerwowego. Dokładna patogenеза NDs pozostaje niejasna, jednak sugeruje się, że odgrywa w niej rolę złożona interakcja czynników genetycznych, epigenetycznych i środowiskowych. Choć dostępne są praktyki łagodzące i zarządzające objawami konkretnych chorób, skuteczne terapie spowalniające postęp lub leczące te choroby nadal są niedostępne, dlatego ich poszukiwanie stało się priorytetem. [6,7].

Charakterystyka chorób neurodegeneracyjnych

Choroby neurodegeneracyjne (NDD) charakteryzują się ciągłą, postępującą utratą określonej populacji neuronów w mózgu lub rdzeniu kręgowym. Zaburzenie dostarczania tlenu do tkanek, prowadzące do przewlekłej hipoksji, jest uznawane za jeden z istotnych czynników środowiskowych predysponujących do neurodegeneracji w obrębie mózgu. Czynnikiem indukowany hipoksją-1 (HIF-1) to czynnik transkrypcyjny kluczowy dla adaptacji komórek i tkanek do niskiego ciśnienia parcjalnego tlenu. Został on powiązany z wieloma NDD, w tym chorobą Alzheimera (AD), chorobą Parkinsona (PD), chorobą Huntingtona (HD) oraz stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS), a także stał się potencjalnym celem terapeutycznym [8].

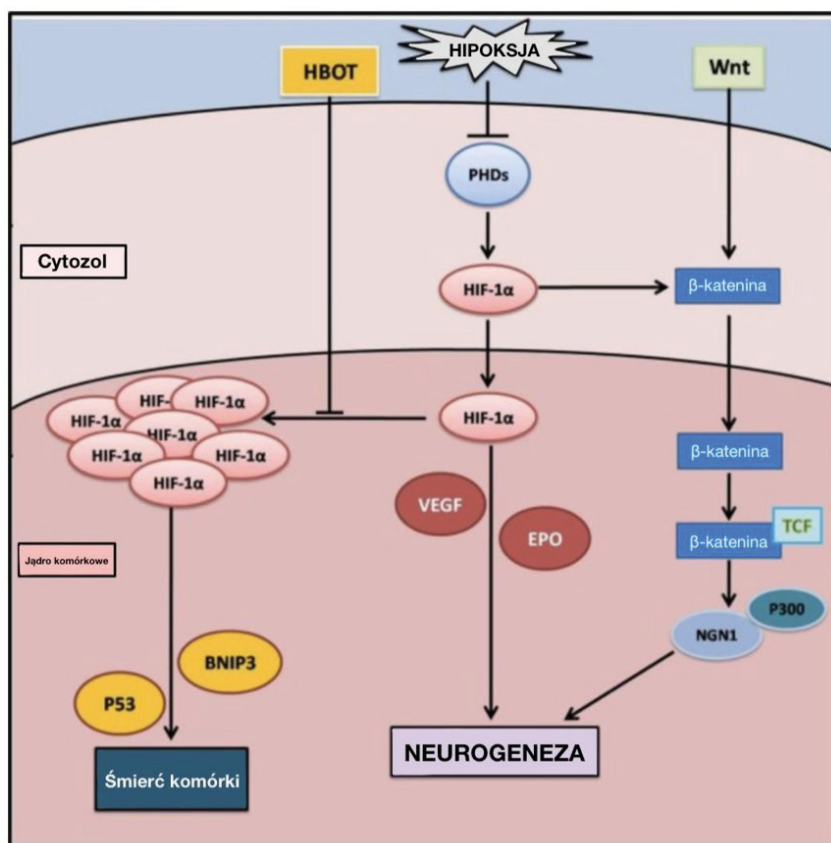
Rola czynnika HIF-1 w neurodegeneracji

Heterodimeryczny kompleks HIF-1 składa się z indukowanej podjednostki HIF-1 α oraz konstytutywnej podjednostki HIF-1 β . HIF-1 α jest głównym mediatorem adaptacji komórkowych do niedotlenienia. Aktywowany przez niedotlenienie, HIF-1 α powoduje transkrypcję swoich regulowanych genów docelowych, takich jak erytropoetyna (EPO) i VEGF, które są znane z promowania neurogenezy. Jednak akumulacja HIF-1 α prowadzi również do ekspresji p53 i BNIP3, co z kolei może prowadzić do śmierci komórek neuronów. W związku z tym neuroprotekcja może występować krótko po niedokrwieniu mózgu, pod warunkiem, że poziom HIF-1 α pozostaje zrównoważony. W obecności tlenu i żelaza HIF-1 α jest szybko degradowany poprzez szlak hydroksylazy propylowej (rycina 1.) [8].

Mechanizmy terapeutyczne HBOT w chorobach neurodegeneracyjnych

Wykazano, że ekspozycja na tlenoterapię hiperbaryczną stabilizuje poziom HIF-1 α w komórkach macierzystych pochodzenia nerwowego (hNPC) i ponadto indukuje neurogenezę w warunkach *in vitro*. Zatem HBOT zapobiega nadmiernej akumulacji HIF-1 α , co pozwala na zachowanie równowagi w szlakach molekularnych i wywiera efekt neuroprotekcyny. Ponadto, HBOT wywołuje kontrolowany stres oksydacyjny, który prowadzi do produkcji ROS, co wspomaga procesy naprawcze, w tym eliminację patogenów i stymulowanie wzrostu komórek macierzystych. Reaktywne formy tlenu są kluczowe w promowaniu

angiogenezy, regeneracji i naprawie tkanek, w tym neuronów. Oprócz tego, ekspozycja na HBOT wykazuje działanie przeciwzapalne i stymuluje syntezę białek szoku cieplnego (HSP), które pełnią rolę opiekunów dla czynnika HIF-1, wspierając jego stabilność i funkcjonowanie [8]. Dodatkowo, HBOT odgrywa istotną rolę w hamowaniu procesów apoptozy, które są jedną z głównych przyczyn utraty neuronów w chorobach neurodegeneracyjnych. Wykazano, że ekspozycja na tlen hiperbaryczny zmniejsza fosforylację kinazy białkowej aktywowanej mitogenami p38 (p38 MAPK), co przekłada się na poprawę funkcji poznawczych i ograniczenie uszkodzeń hipokampa. Ponadto, terapia ta obniża ekspresję białka proapoptotycznego Bax i aktywność kaspaz-9/-3, co redukuje liczbę obumierających komórek nerwowych. Dzięki połączeniu właściwości przeciwzapalnych, antyoksydacyjnych, mitochondrialnie ochronnych i antyapoptotycznych, HBOT może kompleksowo wspierać procesy regeneracji mózgu, zwiększając jego odporność na dalsze uszkodzenia [9].



Rycina 1. Potencjalny mechanizm działania HBOT na HIF-1α [8]

W świetle tych mechanizmów, terapia tlenem hiperbarycznym może stać się skuteczną strategią wspomagającą leczenie neurodegeneracyjnych schorzeń, w tym poprawę neurogenezy, zmniejszenie stanu zapalnego oraz poprawę funkcji neuronów, oferując obiecujące podejście do terapii tych trudnych i przewlekłych chorób [8].

Zatrucia tlenkiem węgla

Narażenie na tlenek węgla (CO) odpowiada za 50 000–100 000 wizyt na izbach przyjęć oraz 1 500–2 000 zgonów rocznie tylko w Stanach Zjednoczonych. Zatrucie CO pozostaje najczęstszą przyczyną zatruc niezwiązanych z używaniem narkotyków i stanowi istotną przyczynę niepełnosprawności. Tlenek węgla powstaje w toksycznych ilościach w wyniku niepełnego spalania paliw węglowodopodnych, pochodzących ze źródeł takich jak spaliny silnikowe, pożary oraz urządzenia zasilane benzyną [10].

Tlenek węgla to bezwonny, bezbarwny i bezsmakowy gaz, stąd też jego wykrycie bez specjalistycznych urządzeń jest wyjątkowo trudne. Już stężenie przekraczające 35 ppm jest toksyczne dla człowieka. CO szybko dyfunduje przez błonę pęcherzykową i wiąże się z żelazem w cząsteczce hemu z powinowactwem 230–300 razy większym niż tlen. Dodatkowo, jego odłączanie się od hemoglobiny jest aż 3600 razy wolniejsze niż w przypadku tlenu. Zmiany konformacyjne wywołane wiązaniem CO prowadzą do przesunięcia krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny w lewo, co skutkuje zmniejszoną zdolnością transportu tlenu oraz ograniczonym jego uwalnianiem do tkanek obwodowych oraz prowadzi do hipoksji, która objawia się zaburzeniami neurokognitywnymi. Dodatkowo, CO może wiązać się z oksydazą cytochromową mitochondriów, hamując oddychanie komórkowe, co ogranicza produkcję ATP, powodując bezpośrednio lub pośrednio uszkodzenia komórek. Przedłużone i uogólnione hamowanie oksydazy cytochromowej może tłumaczyć utrzymywanie się objawów nawet po normalizacji poziomu karboksyhemoglobiny. Procesy te prowadzą na różne sposoby do uszkodzenia neuronów i złożonych objawów neurologicznych, a także niewydolności wielonarządowej. Najnowsze badania wskazują, że neuropatologia rozwija się w ciągu dni do tygodni po ekspozycji, na skutek cyklicznego procesu zapalnego zapoczątkowanego przez astrocyty i pogłębianego przez krążące neutrofile [11,12].

Istnieją dowody, iż terapia HBOT wiąże się z niższą śmiertelnością po zatruciach tlenkiem węgla, jednak jej wpływ na rozwój neurokognitywnych następstw zatrucia pozostaje kontrowersyjny. Pomimo to coraz więcej ośrodków

medycznych stosuje HBOT w ich leczeniu oraz potwierdzono neuroprotektoryjne działanie tlenu hiperbarycznego. Udowodniono, iż 8-40 sesji HBOT może zmniejszyć nasilenie zaburzeń u pacjentów z opóźnionym zespołem neurologicznym (DNS) [11]. Skuteczność terapii jest najwyższa, gdy zostanie ona wdrożona w ciągu 4–6 godzin od zatrucia [13]. Niektórzy badacze podejmują próby łączenia HBOT z innymi strategiami leczenia neurokognitywnych następstw po ekspozycji na CO, takimi jak jednoczesne stosowanie N-butyloftalidu i HBOT. Ponadto, terapia HBOT w połączeniu z rysperydonem, akupunkturą, wysokimi dawkami gangliozydów, edarawonem, deksametazonem oraz hipotermią również wykazuje poprawę funkcji neuropsychologicznych u pacjentów po zatruciu CO [11].

Zator tętnicy środkowej siatkówki

Zamknięcie tętnicy środkowej siatkówki (CRAO) ogranicza przepływ krwi do wewnętrznych warstw siatkówki i jest formą ostrego udaru niedokrwiennego. Rozpoznanie CRAO opiera się na klasycznych objawach klinicznych: nagłej, bezbolesnej utracie wzroku, względnym niedowładzie źrenicy (objaw RAPD) oraz badaniu dna oka, które wykazuje cechy niedokrwienia siatkówki. Wyróżnia się również wariant CRAO o korzystniejszym rokowaniu, występujący w przypadkach obecności i oszczędzenia tętnicy rzęskowo-siatkówkowej [14]. CRAO dotyka około 1 na 100 000 osób, najczęściej we wczesnych latach sześćdziesiątych życia, przy czym mniej niż 2% przypadków dotyczy obu oczu jednocześnie. Mężczyźni są nieco bardziej narażeni na wystąpienie tego schorzenia niż kobiety [15]. Typowo dotyczy osób z czynnikami ryzyka miażdżycy, takimi jak choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca, hiperlipidemia i przebyte udary mózgu [16].

Podział CRAO

- Niepełny CRAO: obniżona ostrość wzroku, słabo widoczna czerwona plamka (objaw "wisienki") na siatkówce, łagodny obrzęk siatkówki, opóźniony przepływ krwi.
- Subtotalny CRAO: znacznie pogorszona ostrość wzroku, wyraźna czerwona plamka na siatkówce, znacznie osłabiony lub przerwany przepływ krwi; tętnica wykazuje "*cattle-track sign*".
- Całkowity CRAO: brak percepcji światła oraz brak przepływu krwi w tętniczkach okołoplamkowych, co odróżnia go od formy subtotalnej [17].

Diagnostyka CRAO i znaczenie wczesnego wykrycia

Dokładne badanie dna oka jest kluczowe dla prawidłowej diagnozy CRAO. Rozszerzone badanie powinno być przeprowadzone u każdego pacjenta, który nie ma przeciwwskazań do stosowania leków rozszerzających źrenicę i zgłasza objawy sugerujące CRAO. Typowe białe dno siatkówki i wiśniowa plamka mogą pojawić się dopiero po kilku godzinach od rozpoczęcia badania oftalmoskopowego. Wczesne stadia CRAO mogą natomiast charakteryzować się nadmierną refleksyjnością wewnętrznej siatkówki na OCT [18,19]. W chwili zgłoszenia się do lekarza aż 74% pacjentów z CRAO ma ubytki w polu widzenia i ostrość wzroku 20/200 lub gorszą. Spontaniczna poprawa widzenia jest rzadka, dlatego należy dążyć do przywrócenia drożności naczyń w ciągu pierwszych 100 minut od wystąpienia objawów, aby zapobiec trwałemu uszkodzeniu siatkówki. Gdy przepływ krwi zostaje przerwany na dłużej niż 4 godziny, uszkodzenie siatkówki jest zazwyczaj rozległe, a utrata wzroku – nieodwracalna. Bez interwencji 90% pacjentów z CRAO nie osiąga istotnej poprawy widzenia [20-23].

2.3.3. Rola HBOT w terapii CRAO

HBOT jest jedną z metod stosowanych w leczeniu ostrego zatoru tętnicy środkowej siatkówki, głównie ze względu na stosunkowo łatwe wdrożenie w warunkach klinicznych oraz korzystny profil bezpieczeństwa. Głównym powodem niepomyślnego rokowania po rozpoznaniu CRAO jest wyjątkowa wrażliwość siatkówki na niedokrwienie, wynikająca z jej najwyższego zużycia tlenu na jednostkę masy spośród wszystkich tkanek organizmu człowieka. HBOT umożliwia zwiększenie podaży tlenu do siatkówki poprzez krążenie naczyńiówkowe, które w przypadku niedrożności tętnicy środkowej siatkówki stanowi alternatywne źródło unaczynienia. Zastosowanie tej terapii opiera się na fizjologicznym podwójnym unaczynieniu siatkówki — wewnętrzne warstwy siatkówki są zaopatrywane przez tętnicę środkową siatkówki, natomiast warstwy zewnętrzne otrzymują krew z naczyń naczyńiówkowych, odchodzących od tętnic rzęskowych tylnych. W warunkach zwiększonego ciśnienia parcjalnego tlenu, charakterystycznego dla HBOT, dochodzi do intensyfikacji dyfuzji tlenu z naczyń naczyńiówki do niedokrwionych obszarów siatkówki wewnętrznej. Może to przyczynić się do utrzymania żywotności komórek siatkówki do czasu ponownego udrożnienia tętnicy środkowej siatkówki w wyniku naturalnej rekanalizacji – która zazwyczaj następuje w ciągu 72 godzin. Zwiększona dostępność tlenu w trakcie HBOT może

również prowadzić do zmniejszenia obrzęku tkanek oraz ograniczenia rozprzestrzeniania się wtórnych uszkodzeń niedokrwiennych [20-23].

Kontrowersje i kierunki przyszłych badań

Kontrowersje związane z stosowaniem HBOT w terapii CRAO są związane z faktem, iż poprawa widzenia może wystąpić u wybranej grupy pacjentów, którzy otrzymają terapię bardzo wcześnie. W badaniach na naczelnych całkowity lub niemal całkowity zanik nerwu wzrokowego i uszkodzenie włókien nerwowych występowały po 240 minutach niedrożności tętnicy środkowej siatkówki. Niemniej jednak, ze względu na opóźnienie w postawieniu diagnozy i czas potrzebny do rozpoczęcia HBOT, jedynie niewielka liczba pacjentów ma szansę na leczenie we wczesnych godzinach od pojawienia się objawów. Jednocześnie należy brać pod uwagę potencjalne działania niepożądane HBOT, takie jak barotrauma, ból ucha, pęknięcie błony bębenkowej oraz drgawki uogólnione związane z toksycznością tlenu wobec ośrodkowego układu nerwowego [23].

Stosowanie HBOT w CRAO wciąż pozostaje obszarem, w którym potrzebne są dalsze badania. Znaczna liczba serii przypadków i badań klinicznych wykazała, że pacjenci z CRAO doświadczyli poprawy ostrości wzroku po HBOT, chociaż istnieją również nieliczne doniesienia, które nie potwierdzają podobnych wyników. Niedawno zidentyfikowano obecność plamek wiśniowych (CRS) na badaniu dna oka oraz początkową ostrość wzroku (BCVA) jako potencjalne predyktory wyniku wzrokowego, jednak dalsze badania są potrzebne, aby ustalić wiarygodne predyktory skuteczności HBOT [24].

Idiopatyczna nagła czuciowo-nerwowa utrata słuchu

Idiopatyczna nagła czuciowo-nerwowa utrata słuchu (ISSNHL) jest definiowana jako utrata słuchu przekraczająca 30 dB w co najmniej trzech sąsiadujących częstotliwościach audiometrycznych w ciągu maksymalnie trzech dni. Jest to stosunkowo rzadkie schorzenie, którego częstość występowania szacuje się na 5–30 przypadków na 100 000 osób rocznie [25]. Choroba pojawia się nagle, bez wcześniejszych objawów zapowiadających i może być spowodowana różnorodnymi czynnikami, takimi jak zaburzenia naczyniowe, infekcje wirusowe czy choroby autoimmunologiczne. Jednak etiologia i dokładna patofizjologia pozostają w większości przypadków niejasne, co utrudnia opracowanie skutecznych metod leczenia [26].

Etiologia ISSNHL

Etiologia idiopatycznej nagłej głuchoty neurosensorycznej (ISSNHL) pozostaje nie w pełni wyjaśniona, mimo że zidentyfikowano kilka czynników, które mogą przyczyniać się do rozwoju tego schorzenia. Główną przyczyną jest uszkodzenie komórek rzęsatych w uchu wewnętrznym, które odpowiadają za przetwarzanie dźwięków. Komórki te są szczególnie wrażliwe na niedotlenienie i inne stresory, co może prowadzić do utraty funkcji słuchowych. Ucho wewnętrzne jest także podatne na niedokrwienie, ponieważ nie ma wystarczającego krążenia obocznego, a jego metabolizm wymaga dużej ilości tlenu. Niedostateczny dopływ tlenu prowadzi do zaburzeń mikrokrążenia, co pogarsza warunki metaboliczne komórek, skutkując ich uszkodzeniem. Procesy zapalne, wywołane infekcjami, urazami lub zaburzeniami immunologicznymi, również mają istotny wpływ na rozwój ISSNHL. Cytokiny zapalne, takie jak interleukiny czy TNF- α , mogą uszkadzać komórki rzęstate i aktywować mechanizmy apoptozy, co prowadzi do trwałej utraty słuchu. Ponadto, w wyniku hipoksji i niedokrwienia, w uchu wewnętrznym gromadzą się reaktywne formy tlenu, które również przyczyniają się do uszkodzenia komórek. Inne czynniki, takie jak infekcje wirusowe, urazy, choroby autoimmunologiczne czy guzy retrocochlearne, również mogą stanowić przyczynę tego schorzenia. Patogeneza ISSNHL jest więc wynikiem złożonych interakcji pomiędzy zaburzeniami mikrokrążenia, hipoksją, zapaleniem oraz uszkodzeniem komórek rzęsatych, co prowadzi do utraty zdolności słuchowych [27].

Rola sterydów w leczeniu ISSNHL

Steroidy, szczególnie sterydy systemowe, są powszechnie stosowane w leczeniu ISSNHL ze względu na ich działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i zmniejszające obrzęk. Ich mechanizm działania opiera się na zmniejszeniu stanu zapalnego w obrębie ucha wewnętrznego oraz na ochronie komórek słuchowych przed dalszymi uszkodzeniami. W większości przypadków sterydy są stosowane w leczeniu ISSNHL w formie prednizolonu, w dawce 1 mg/kg/dzień przez 10-14 dni. Efektywność leczenia sterydami jest największa, jeśli leczenie zostanie rozpoczęte jak najszybciej po wystąpieniu objawów (w ciągu pierwszych 2-4 tygodni). Ponadto, sterydy mogą wspomagać poprawę przepływu krwi w małych naczyniach krwionośnych ucha wewnętrznego, co ma kluczowe znaczenie w przypadku zaburzeń krążenia, które często są przyczyną ISSNHL [28].

Kombinacja HBOT i sterydów w leczeniu ISSNHL

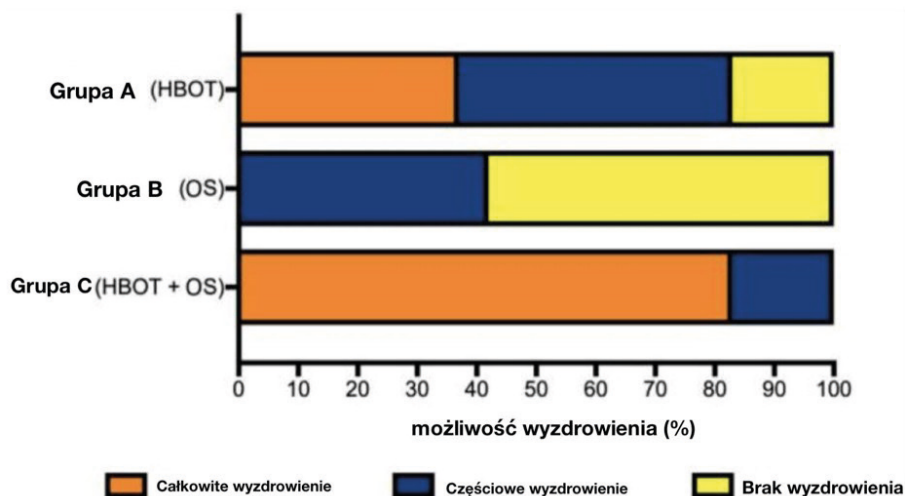
Połączenie tlenowej terapii hiperbarycznej i sterydów wydaje się być obiecującym podejściem terapeutycznym w leczeniu ISSNHL. W badaniach klinicznych udowodniono, że taka kombinacja może przynieść lepsze wyniki niż sama terapia sterydowa. Stosowanie HBOT może zwiększyć skuteczność leczenia steroidami, poprawiając mikrokrążenie w obrębie ucha wewnętrznego oraz wspomagając regenerację komórek słuchowych, które zostały uszkodzone w wyniku hipoksji.

W randomizowanych badaniach wykazano, że pacjenci otrzymujący jednocześnie terapię HBOT oraz doustne sterydy (OS) osiągnęli lepsze wyniki w zakresie poprawy słuchu w porównaniu do osób leczonych wyłącznie OS (rycina 2.). Ponadto, terapia skojarzona HBOT ze sterydami powinna być rozważana jako leczenie pierwszego wyboru, a także stanowić istotną opcję w przypadku późnego leczenia nagłego niedosłuchu neurosensorycznego. Szczególnie korzystne efekty odnotowano w zakresie niskich częstotliwości (250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz), gdzie poprawa słuchu była wyraźnie bardziej zaznaczona. W wyższych częstotliwościach (4000 Hz, 8000 Hz) obserwowano natomiast mniejszą poprawę, co sugeruje, że terapia HBOT może w szczególności sprzyjać regeneracji uszkodzonych struktur w niższych zakresach częstotliwości [28,30].

Terapia HBOT wiąże się z niższym ryzykiem działań niepożądanych w porównaniu do leczenia sterydami, jednak należy mieć na uwadze, iż jej skuteczność wzrasta wraz z wcześniejszym wdrożeniem. HBOT może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną również w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do stosowania sterydów [29].

Mechanizmy wspólnego działania

Połączenie HBOT i sterydów może działać synergistycznie, ponieważ obie metody wpływają na inne mechanizmy w leczeniu ISSNHL. Sterydy działają przeciwzapalnie i zmniejszają obrzęk, podczas gdy HBOT poprawia dostarczanie tlenu do tkanek i regenerację uszkodzonych struktur. Tlen w warunkach hiperbarycznych działa na poziomie komórkowym, stymulując mikrokrążenie, a sterydy redukują stan zapalny, co w efekcie prowadzi do szybszej regeneracji i poprawy słuchu [28]. Dzięki poprawie perfuzji w ślimaku oraz jednoczesnemu ograniczeniu stanu zapalnego, terapia skojarzona umożliwia lepszą odbudowę funkcji komórek rzęsatych, szczególnie w przypadkach uszkodzeń w środkowych i podstawnych częściach ślimaka [30].



Rycina 2. Porównanie możliwości wyzdrowienia pacjentów z ISSNHL stosujących: Grupa A - wyłącznie HBOT, Grupa B - wyłącznie doustne sterydy (OS), Grupa C - terapię skojarzoną HBOT + OS [30]

PODSUMOWANIE

Terapia tlenem hiperbarycznym znajduje zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny, a zakres jej wykorzystania stale się poszerza. Mechanizmy jej działania na organizm ludzki są złożone, a wiele z nich wciąż pozostaje nie w pełni poznanych. Potencjał HBOT wynika z jej zdolności do modulowania licznych funkcji fizjologicznych przy relatywnie niskim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, co czyni ją obiecującym narzędziem wspomagającym poprawę ogólnego stanu zdrowia. Jak w przypadku każdej metody terapeutycznej, również HBOT wiąże się z możliwością wystąpienia skutków ubocznych. Te same mechanizmy, które odpowiadają za jej korzystne działanie, mogą u niektórych pacjentów prowadzić do znanych powikłań, takich jak różne formy urazów ciśnieniowych (barotraumy), toksyczność tlenowa ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i płuc, a także powikłania okulistyczne. Dodatkowo, u części pacjentów mogą pojawić się objawy klaustrofobii związane z przebywaniem w zamkniętej komorze hiperbarycznej. Warto jednak podkreślić, że mimo potencjalnych działań niepożądanych, HBOT pozostaje jedną z najbezpieczniejszych form terapii wspomagającej stosowanych we współczesnej medycynie.

REFERENCJE

1. Ortega MA, Fraile-Martinez O, García-Montero C, et al. A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. *Medicina*. 2021;57(9):864. doi:10.3390/medicina57090864
2. Sen S, Sen S. Therapeutic effects of hyperbaric oxygen. *Medical Gas Research*. 2021;11(1):30-33. doi:10.4103/2045-9912.310057
3. Schottlender N, Gottfried I, Ashery U. Hyperbaric Oxygen Treatment: Effects on Mitochondrial Function and Oxidative Stress. *Biomolecules*. 2021;11(12):1827. doi:10.3390/biom11121827
4. De Wolde SD, Hulskes RH, Weenink RP, Hollmann MW, Van Hulst RA. The Effects of Hyperbaric Oxygenation on Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis. *Biomolecules*. 2021;11(8):1210. doi:10.3390/biom11081210
5. Capó X, Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Reduces Oxidative Stress and Inflammation, and Increases Growth Factors Favouring the Healing Process of Diabetic Wounds. *IJMS*. 2023;24(8):7040. doi:10.3390/ijms24087040
6. Mensah-Kane P, Sumien N. The potential of hyperbaric oxygen as a therapy for neurodegenerative diseases. *GeroScience*. 2022;45(2):747-756. doi:10.1007/s11357-022-00707-z
7. Agnello L, Ciaccio M. Neurodegenerative Diseases: From Molecular Basis to Therapy. *IJMS*. 2022;23(21):12854. doi:10.3390/ijms232112854
8. Mu J, Krafft PR, Zhang JH. Hyperbaric oxygen therapy promotes neurogenesis: where do we stand? *Med Gas Res*. 2011;1(1):14. doi:10.1186/2045-9912-1-14
9. Wang F, Wang N, Yuan H, Xu J, Ma J, Bao X, Fang Y. Mechanisms and application progress of hyperbaric oxygen therapy in neurodegenerative diseases. Naval Medical University, Naval Special Medical Center, Laboratory of Diving and Hyperbaric Medicine. Shanghai, China; 2025. DOI: 10.13294/j.aps.2025.0033

10. Dent MR, Rose JJ, Tejero J, Gladwin MT. Carbon Monoxide Poisoning: From Microbes to Therapeutics. *Annu Rev Med.* 2024;75(1):337-351. doi:10.1146/annurev-med-052422-020045
11. Han CH, Ning K, Zhou YY, Zhang N, Sun XJ, Liu WW. Neurocognitive sequelae after carbon monoxide poisoning and hyperbaric oxygen therapy. *Med Gas Res.* 2020;10(1):30. doi:10.4103/2045-9912.279981
12. Eichhorn L, Thudium M, Jüttner B. The Diagnosis and Treatment of Carbon Monoxide Poisoning. *Deutsches Ärzteblatt international.* Published online December 24, 2018. doi:10.3238/arztebl.2018.0863
13. Zieliński. Ewa, El-Essa. Ahmad, Grobelska. Kinga, Dziegielewski. Piotr, Telak. Oksana, Zukow. Walery. Hyperbaric therapy of patients poisoned with carbon monoxide in the Hospital Emergency Department at University Hospital No. 1 named after Dr Antoni Jurasz in Bydgoszcz - preliminary report. *Zenodo.* Published online December 10, 2018. doi:10.5281/ZENODO.2144552
14. Mac Grory B, Schrag M, Biousse V, et al. Management of Central Retinal Artery Occlusion: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke.* 2021;52(6). doi:10.1161/str.0000000000000366
15. Venkatesh R, Joshi A, Maltsev D, et al. Update on central retinal artery occlusion. *Indian Journal of Ophthalmology.* 2024;72(7):945-955. doi:10.4103/ijo.ijo_2826_23
16. Lifson N, Salloum G, et al. Treatment outcomes on neovascularization after CRAO treated with hyperbaric oxygen. *UHM.* 2021;48(4):425-430. doi:10.22462/07.08.2021.7
17. Liu W, Bai D, Kou L. Progress in central retinal artery occlusion: a narrative review. *J Int Med Res.* 2023;51(9). doi:10.1177/03000605231198388
18. Fan W, Huang Y, Zhao Y, Yuan R. Central retinal artery occlusion without cherry-red spots. *BMC Ophthalmol.* 2023;23(1). doi:10.1186/s12886-023-03176-w
19. Wenzel DA, Poli S, Casagrande M, et al. Inner Retinal Layer Hyperreflectivity Is an Early Biomarker for Acute Central Retinal Artery Occlusion. *Front Med.* 2022;9. doi:10.3389/fmed.2022.854288

20. Lifson N, Salloum G, et al. Treatment outcomes on neovascularization after CRAO treated with hyperbaric oxygen. *UHM*. 2021;48(4):425-430. doi:10.22462/07.08.2021.7
21. Kim SH, Cha YS, Lee Y, Kim H, Yoon IN. Successful treatment of central retinal artery occlusion using hyperbaric oxygen therapy. *Clin Exp Emerg Med*. 2018;5(4):278-281. doi:10.15441/ceem.17.271
22. Olson EA, Lentz K. Central Retinal Artery Occlusion: A Literature Review and the Rationale for Hyperbaric Oxygen Therapy. *Mo Med*. 2016 Jan-Feb;113(1):53-7. PMID: 27039492; PMCID: PMC6139730.
23. Rosignoli L, Chu ER, Carter JE, Johnson DA, Sohn JH, Bahadorani S. The Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy in Patients with Central Retinal Artery Occlusion: A Retrospective Study, Systematic Review, and Meta-analysis. *Korean J Ophthalmol*. 2022;36(2):108-113. doi:10.3341/kjo.2021.0130
24. Maldonado F, Reis da Silva A, A. Ramos R, et al. Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Patients With Central Retinal Artery Occlusion: A Retrospective Study. *Cureus*. Published online August 5, 2024. doi:10.7759/cureus.66196
25. Murray DH, Fagan PA, Ryugo DK. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A critique on corticosteroid therapy. *Hearing Research*. 2022;422:108565. doi:10.1016/j.heares.2022.108565
26. Wu X, Szczepek AJ, Sano H, Feng Y. Editorial: Etiological mechanisms and treatments of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Front Neurol*. 2023;14. doi:10.3389/fneur.2023.1292836
27. Hu Y, Ye Y, Ji X, Wu J. The role of hyperbaric oxygen in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Medical Gas Research*. Published online September 17, 2023. doi:10.4103/2045-9912.385943
28. Celik A, Akil F. Eficacia del tratamiento según las frecuencias en pacientes con pérdida auditiva sensorineural súbita. *CIRU*. 2024;92(6). doi:10.24875/ciru.24000204
29. Wang HH, Chen YT, Chou SF, et al. Effect of the Timing of Hyperbaric Oxygen Therapy on the Prognosis of Patients with Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Biomedicines*. 2023;11(10):2670. doi:10.3390/biomedicines11102670

30. Cavaliere M, De Luca P, Scarpa A, et al. Combination of Hyperbaric Oxygen Therapy and Oral Steroids for the Treatment of Sudden Sensorineural Hearing Loss: Early or Late? *Medicina*. 2022;58(10):1421. doi:10.3390/medicina58101421