

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XV

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

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

Tom 15

Redakcja
Jakub Kufel
Piotr Lewandowski

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XV

REDAKCJA

JAKUB KUFEL

PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH

Wydawnictwo Naukowe

Redakcja
Jakub Kufel, Piotr Lewandowski

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

Recenzenci:
dr hab. n. med. Zbigniew Nawrat, prof. IPS
lek. Dominika Kondoł
mgr. Karol Krystek
lek. Kamila Kuśpiel
lek. Jakub Kufel

Korekta redaktorska, Skład i projekt okładki:
Karol Łukomiak

© Copyright by authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-67959-59-9

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

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ, LIPIEC 2024

SPIS TREŚCI

Przedmowa	9
Ocena wieku kostnego na podstawie rentgenowskiego obrazu ręki: różnice w ocenie między lekarzem a sztuczną inteligencją - przeгляд systematyczny	11
Michał Azierski, Marcin Rojek, Emilia Wiśniewska	
Wykorzystanie sztucznej inteligencji w analizie obrazów endoskopowych: Automatyczna detekcja zmian patologicznych	31
Michał Azierski, Michał Drózd, Marcin Rojek	
Sztuczna inteligencja w okulistyce – przeгляд aktualnej literatury	51
Paweł Marek Łajczak, Kamil Józwik, Bartłomiej Jurek, Krzysztof Żerdziński, Julita Janiec, Szymon Trybuś	
Neurozintegrowane protezy kończyn górnych: praca przeglądowa	67
Michał Azierski, Marcin Rojek, Emilia Wiśniewska	
Osluchiwanie serca w dobie XXI wieku	87
Bartłomiej Jurek, Szymon Trybuś, Julita Janiec, Paweł Marek Łajczak, Krzysztof Żerdziński, Kamil Józwik	
Aparat nakładkowy - dyskrecja, innowacja i skuteczność na miarę XXI w.	105
Sara Długosz, Anna Krawczyk, Kacper Ruchała, Agata Pokrzywa, Michał Maćkowski, Agata Sokołowska	

Przegląd dostępnych opcji terapeutycznych z zakresu terapii biologicznej w leczeniu astmy ciężkiej	125
Aleksandra Kotapka, Aleksander Kubiak, Julia Jeziorna, Zuzanna Kolanko	
Innowacyjne strategie terapeutyczne oraz perspektywy leczenia glejaka wielopostaciowego	165
Małgorzata Stopyra, Natalia Nafalska, Michał Przywuski, Krzysztof Feret	
Leriglitazon - nowa nadzieja w leczeniu adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X	181
Monika Mielcarek, Jakub Lisik, Sara Salam, Aleksandra Leszczyk	
Tofersen – nowa nadzieja dla chorych na stwardnienie zanikowe boczne związane z mutacją genu dysmutazy ponadtlenkowej	195
Sara Salam, Lidia Ziętek, Monika Mielcarek, Robert Kasza	
Zilebesiran – podskórne iniekcje interferującego RNA ukierunkowane na angiotensynogen	209
Kinga Krzywonos, Kinga Krasoń, Daria Kłaczka, Piotr Sobków, Weronika Starszak	
Nowe horyzonty w terapii niedokrwistości sierpowatokrwinkowej: rola terapii genowej w przekształcaniu standardów opieki	227
Katarzyna Lis, Gabriela Mysłek, Dominika Nicz, Emilia Słabońska, Monika Otocka, Alicja Dubiel	
Nowe perspektywy w leczeniu Cukrzycy Typu 2: Potencjał Kliniczny Imegliminu	259
Gabriela Mysłek, Dominika Nicz, Monika Otocka, Katarzyna Lis, Alicja Dubiel, Emilia Słabońska	
Imeglimina jako innowacyjny lek w leczeniu cukrzycy typu 2	283
Martyna Kulwicka, Natalia Krauzowicz, Julia Konieczny, Piotr Kuczera	

Semaglutyd- nowy kierunek terapii pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) i otyłością	299
Daria Kłaczką, Piotr Sobków, Kinga Krzywonos, Kinga Krasoń	
Wpływ mikrobioty jelitowej i składników mineralnych na rozwój otyłości	319
Natalia Nafalska, Małgorzata Stopyra, Michał Przywuski, Krzysztof Feret	
Leczenie farmakologiczne i profilaktyka uzależnień od środków opioidowych	337
Emilia Słabońska, Alicja Dubiel, Katarzyna Lis, Gabriela Mysłək, Dominika Nicz, Monika Otocka	
Innowacje w diagnostyce sepsy	353
Alicja Dubiel, Monika Otocka, Emilia Słabońska, Dominika Nicz, Katarzyna Lis1, Gabriela Mysłək1	
Wykorzystanie przeciwciał monoklonalnych w leczeniu raka wątrobowokomórkowego	369
Julia Konieczny, Martyna Kulwicka, Natalia Krauzowicz, Piotr Kuczera	

PRZEDMOWA

Szanowni Czytelnicy!

Z wielką radością oddajemy w Państwa ręce piętnastą edycję monografii „Innowacje w Medycynie”. To wyjątkowe wydanie, w którym młodzi naukowcy mają okazję publikować swoje badania i odkrycia. Monografia składa się z 19 rozdziałów poświęconych najnowszym przełomowym osiągnięciom w medycynie, które zyskały na znaczeniu w ostatnich latach.

To wszechstronne kompendium wiedzy oferuje szczegółowy przegląd najnowszych innowacji w dziedzinie medycyny i technologii medycznych. Rozdziały obejmują szeroki zakres tematów, od oceny wieku kostnego przy użyciu rentgenowskich obrazów ręki, poprzez zastosowanie sztucznej inteligencji w analizie obrazów endoskopowych, aż po nowatorskie terapie w leczeniu cukrzycy typu 2. Znajdą tu Państwo również prace dotyczące diagnostyki i leczenia sepsy, wykorzystania przeciwciał monoklonalnych w terapii raka wątrobowokomórkowego oraz innowacyjnych strategii w terapii genowej niedokrwistości sierpowatokrwinkowej. Ponadto, książka porusza tematy związane z neurozintegrowanymi protezami, mikrobiotą jelitową oraz nowoczesnymi metodami leczenia uzależnień od opioidów.

Monografia jest przeznaczona dla szerokiego grona odbiorców – od menedżerów, przez nauczycieli akademickich, po praktykujących lekarzy oraz wszystkich pasjonatów medycyny. Każdy rozdział jest owocem ciężkiej pracy i zaangażowania autorów, którym pragniemy serdecznie podziękować.

Wyrażamy nadzieję, że niniejsze wydanie będzie cennym źródłem wiedzy, inspirującym do dalszych badań i tworzenia innowacyjnych projektów naukowych.

Jakub Kufel

Piotr Lewandowski

Redaktorzy naukowi

OCENA WIEKU KOSTNEGO NA PODSTAWIE RENTGENOWSKIEGO OBRAZU RĘKI: RÓŻNICE W OCENIE MIĘDZY LEKARZEM A SZTUCZNĄ INTELIGENCJĄ - PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY

Michał Azierski^{1,2}, Marcin Rojek^{1,2}, Emilia Wiśniewska¹

1. Studenckie Koło MedTech przy Centrum Kształcenia Zdalnego
i Analizy Efektów Edukacyjnych, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach,
Śląski Uniwersytet Medyczny

2. Studenckie Koło Analiz Informatycznych i Sztucznej Inteligencji
przy Katedrze Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach

Abstrakt: Ocena wieku kostnego odgrywa kluczową rolę w diagnostyce i monitorowaniu schorzeń endokrynologicznych i ortopedycznych u dzieci. Chociaż tradycyjna, ręczna ocena przeprowadzana przez lekarzy od dawna jest uważana za złoty standard, najnowsze postępy technologiczne wprowadzają systemy sztucznej inteligencji (AI) jako potencjalną alternatywę. Te systemy sztucznej inteligencji są obiecujące, jeśli chodzi o osiąganie wyników porównywalnych z oceną ręczną, ale przynoszą dodatkowe korzyści, takie jak obiektywność, wysoka wydajność i mniejsze obciążenie lekarzy. W artykule dokonano przeglądu literatury na temat systematycznego porównywania ocen wieku kostnego przeprowadzanych przez lekarzy z algorytmami AI wykorzystującymi techniki uczenia maszynowego. Metodologia zakłada systematyczne przeszukiwanie bazy PubMed, w wyniku której uzyskano 16 odpowiednich wyników, które koncentrują się na automatycznej ocenie wieku przy użyciu sztucznej inteligencji w porównaniu z metodami tradycyjnymi. Wybrane badania wskazują na postęp i potencjał w ocenie wieku kostnego w oparciu o sztuczną inteligencję, wykazując poprawę dokładności i wydajności. Wyzwania obejmują jednak ograniczoną zdolność sztucznej inteligencji do wykrywania złożonych nieprawidłowości kości lub uwzględniania kontekstu klinicznego, co podkreśla potrzebę dalszych badań w celu zrozumienia pełnego zakresu i ograniczeń sztucznej inteligencji w tej dziedzinie. Ogólnie rzecz biorąc, choć ocena wieku kostnego wspomagana sztuczną inteligencją wykazuje porównywalną dokładność i skuteczność z oceną lekarza, należy ją

postrzegać raczej jako narzędzie uzupełniające niż całkowite zamiennik, przy czym do jej niezawodnego i etycznego wdrożenia potrzebne są ciągłe badania i walidacja

Słowa kluczowe: uczenie maszynowe, bazy danych, modele predykcyjne, sieci neuronowe

Abstract: Bone age assessment plays a key role in the diagnosis and monitoring of endocrine and orthopedic diseases in children. While traditional, manual assessment by physicians has long been considered the gold standard, recent technological advances are introducing artificial intelligence (AI) systems as a potential alternative. These AI systems show promise in achieving results comparable to manual assessments, but bring additional benefits such as objectivity, high efficiency, and reduced burden on physicians. This article reviews the literature on the systematic comparison of bone age assessments performed by physicians with AI algorithms using machine learning techniques. The methodology involves a systematic search of the PubMed database, which yielded 16 relevant results that focus on automatic age assessment using artificial intelligence compared to traditional methods. Selected studies demonstrate progress and potential in artificial intelligence-based bone age assessment, demonstrating improvements in accuracy and efficiency. Challenges, however, include the limited ability of AI to detect complex bone abnormalities or take clinical context into account, highlighting the need for further research to understand the full scope and limitations of AI in this field. Overall, while AI-assisted bone age assessment demonstrates comparable accuracy and effectiveness to physician assessment, it should be viewed as a complementary tool rather than a complete replacement, and ongoing research and validation are needed for its reliable and ethical implementation

Keywords: machine learning, databases, predictive models, neural networks

WSTĘP

Ocena wieku kostnego odgrywa kluczową rolę w diagnozowaniu i monitorowaniu zaburzeń pediatrycznej endokrynologii i ortopedii [1]. Tradycyjna ręczna ocena przez lekarzy jest uznawana za złoty standard w ocenie wieku kostnego. Jednakże, wraz z postępem technologii, systemy sztucznej inteligencji pojawiły się jako potencjalna alternatywa dla oceny lekarzy. Systemy sztucznej inteligencji mają w założeniu osiągnięcie porównywalnych rezultatów do oceny ręcznej, ale z kilkoma zaletami, takimi jak obiektywność, wysoka efektywność i zredukowane obciążenie pracy dla lekarzy. Ponadto, sztuczna inteligencja ma potencjał poprawy dokładności diagnostycznej w ocenie wieku kostnego i dojrzałości szkieletowej [2].

Wiek kostny

Ocena wieku kostnego odnosi się do stopnia dojrzewania i rozwoju układu kostnego danej osoby, szczegółowo ocenianego poprzez badanie rentgenowskich

obrazów rejonu ręki i nadgarstka. Proces ten obejmuje analizę płyt wzrostowych, zwanych również płytami nasadowymi, które wskazują na poziom rozwoju szkieletu [3]. Dokładna ocena wieku kostnego jest istotna w medycynie pediatrycznej, ponieważ dostarcza cennych informacji na temat wzrostu dziecka i potencjalnego rozwoju. Może pomóc w identyfikowaniu ewentualnych nieprawidłowości lub opóźnień w dojrzewaniu szkieletowym, diagnozowaniu zaburzeń endokrynologicznych lub metabolicznych oraz przewidywaniu ostatecznego wzrostu danego osobnika. Tradycyjnie ocenę wieku kostnego przeprowadza się ręcznie, przy użyciu atlasów odniesienia, takich jak Greulich i Pyle czy metoda Tanner-Whitehouse, przez radiologów lub endokrynologów [4]. Jednakże, ostatnie postępy w dziedzinie sztucznej inteligencji otworzyły drogę dla zautomatyzowanych systemów, które mogą dokładnie oceniać wiek kostny na podstawie rentgenowskich obrazów ręki. Przytoczone systemy sztucznej inteligencji wykorzystują wstępnie przeszkolone sieci neuronowe konwolucyjne do analizy radiogramów i porównywania ich z bazą danych znanych obrazów wieku kostnego [5].

Lekarska ocena wieku kostnego

Lekarze oceniający wiek kostny polegają na oględzinach i interpretacji zdjęć RTG dłoni i nadgarstka. Proces ten wymaga intensywnego szkolenia i specjalistycznej wiedzy, ponieważ lekarze muszą zidentyfikować i ocenić wygląd i wzrost pierwotnych i wtórnych ośrodków kostnienia, a także progresję płytek nasadowych. Jednakże ocena wieku kostnego przez lekarza może być subiektywna i podatna na zmienność między obserwatorami, co prowadzi do rozbieżności w ocenach. Ponadto ręczna ocena może być czasochłonna, szczególnie w przypadku dużej liczby zdjęć rentgenowskich [6]. Tradycyjna metoda ręcznej oceny przez lekarzy jest szeroko stosowana od kilkudziesięciu lat, polegająca na wizualnym porównaniu zdjęć RTG dłoni ze standardowymi atlasami referencyjnymi, takimi jak atlas Greulich i Pyle'ego czy metoda Tannera-Whitehouse'a. Jednak takie podejście jest subiektywne i podatne na zmienność między oceniającymi, co prowadzi do niepewności i nieprecyzyjności co do wieku kostnego [7].

Metoda Greulich-Pyle'a

Atlas Greulich-Pyle'a zatytułowany „Atlas radiograficzny rozwoju szkieletu dłoni i nadgarstka” jest powszechnie uznanym narzędziem stosowanym w wielu ośrodkach. Opracowany przez Greulich i Pyle'a na podstawie radiogramów zlat

1931-1942, zawiera obrazy dłoni dzieci rasy kaukaskiej w Cleveland w stanie Ohio. Atlas zawiera obrazy referencyjne dla chłopców (0–18 lat) i dziewcząt (0–19 lat) z objaśnieniami zmian kostnych związanych z wiekiem oraz obliczeniami wieku kostnego (BA) dla każdej kości [8]. Pomimo swojej popularności metoda Greulich-Pyle'ama wady. Ocena liczbowa tą metodą charakteryzuje się dużą zmiennością pomiędzy obserwatorami, zarówno między kolejnymi obserwacjami jak i w ramach rewizji już ocenionych zdjęć. Do przyczyn ograniczeń tej metody należą: subiektywny charakter oceny BA, brak standaryzacji w zakresie masy kości oraz zmiany w czasie występowania drugorzędowych cech płciowych w obecnej populacji w porównaniu z populacją referencyjną atlasu [4]. Co więcej, różnice etniczne wpływają na korelację BA z wiekiem chronologicznym (CA) [9].

Metoda Tannera-Whitehouse'a

W przeciwieństwie do metody Greulich i Pyle'a, metoda Tannera-Whitehouse'a wykorzystuje system punktacji zamiast dopasowywania do atlasu. Metoda ta została doceniona ze względu na jej powtarzalność i okazała się bardziej precyzyjna niż metoda Greulich i Pyle'a. Metoda Tannera-Whitehouse'a uwzględnia fakt, że kości dłoni nadgarstka niekoniecznie dojrzewają w tym samym tempie. Zamiast polegać na wizualnym porównaniu zdjęć rentgenowskich ze standardowymi atlasami referencyjnymi, oddziela ocenę ręki od nadgarstka i przypisuje punktację i dojrzałość szkieletu poszczególnym obszarom (ROI) i elementom kości [10]. Takie podejście jest korzystne, ponieważ zmniejsza subiektywny charakter oceny i łagodzi zmienność między obserwatorami, zwiększając w ten sposób precyzję oceny wieku kostnego. Co więcej, zaobserwowano, że metoda Tannera-Whitehouse'a zapewnia dokładniejszą ocenę wieku kostnego u różnych grup etnicznych, przewyżczając niektóre ograniczenia związane z metodą Greulich i Pyle'a. Jest to szczególnie istotne, biorąc pod uwagę zmienność etniczną w dojrzwaniu szkieletu, która może wpływać na korelację między wiekiem kostnym a wiekiem chronologicznym, jak podkreślono w wynikach metaanalizy. Dlatego metoda Tannera-Whitehouse'ama bardziej uniwersalne zastosowanie, zwłaszcza przy ocenie wieku kostnego w różnych populacjach o różnym pochodzeniu etnicznym [3]. Oprócz powtarzalności i precyzji metoda Tannera-Whitehouse'a jest korzystna w ocenie podłużnej wielu radiogramów wieku kostnego uzyskanych od tego samego dziecka w czasie. Zapewniając indywidualną ocenę kości dłoni nadgarstka, zwiększa dokładność i spójność podłużnych

ocen wieku kostnego, przyczyniając się w ten sposób do bardziej wiarygodnego monitorowania dojrzewania szkieletu iśledzenia odpowiedzi na leczenie [4].



Rycina 1. Zdjęcie RTG lewej dłoni zaznaczonymi ROI wykorzystywanymi w ocenie wieku kostnego metoda Tanner-Whitehouse'a [opracowanie własne]

Uczenie maszynowe

Uczenie maszynowe to gałąź sztucznej inteligencji, która zapewnia możliwości automatycznego uczenia się i rozwiązywania problemów w systemach bez jawnego programowania. Polega na opracowaniu algorytmów i modeli, które mogą uczyć się na podstawie danych i dokonywać przewidywań lub podejmować decyzje [11]. W kontekście oceny wieku kostnego algorytmy uczenia maszynowego można trenować przy użyciu dużego zbioru danych obejmujących zdjęcia rentgenowskie dłoni i odpowiadający im wiek kości, co pozwala im poznać wzorce i relacje między cechami obrazu, a wiekiem kości [3].

Sztuczna inteligencja w ocenie wieku kostnego

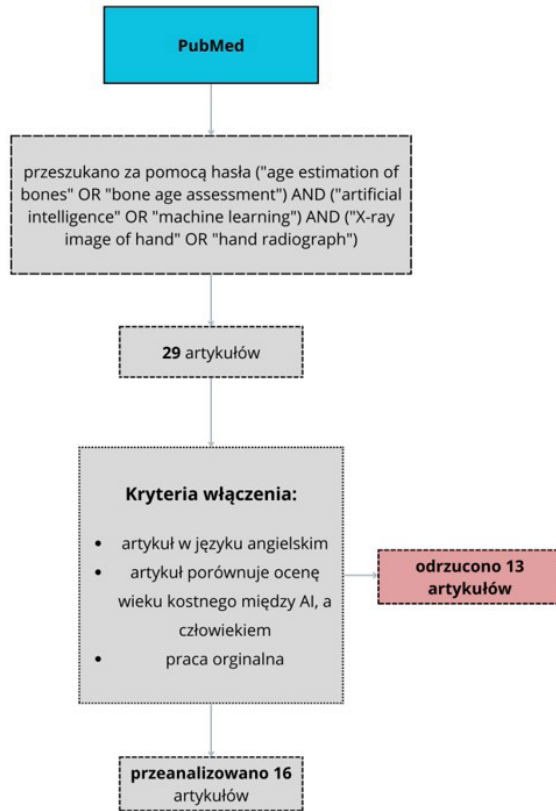
Rozwiązania do automatycznej oceny wieku kostnego oparte na sztucznej inteligencji stanowią alternatywę dla tradycyjnej oceny lekarza [12]. Te zautomatyzowane systemy wykorzystują algorytmy uczenia maszynowego, w szczególności modele głębokiego uczenia, do analizy zdjęć rentgenowskich dłoni i przewidywania wieku kości. Te systemy oparte na sztucznej inteligencji mogą zapewnić kilka korzyści w porównaniu z ręczną oceną przeprowadzoną przez lekarzy. Jednym z popularnych podejść do oceny wieku kostnego w uczeniu maszynowym jest uczenie głębokie. Uczenie głębokie to podzbiór uczenia maszynowego, który wykorzystuje sztuczne sieci neuronowe do przetwarzania i analizowania złożonych danych, takich jak obrazy. Modele głębokiego uczenia się mogą automatycznie wyodrębnić istotne cechy ze zdjęć rentgenowskich dłoni i z dużą dokładnością przewidywać wiek kości [13].

METODOLOGIA

Aby porównać ocenę wieku kostnego pomiędzy lekarzami i sztuczną inteligencją, przeprowadzono przegląd systematyczny. W ramach przeglądu przeszukano bazę danych PubMed za pomocą słów kluczowych ("age estimation of bones" OR "bone age assessment") AND ("artificial intelligence" OR "machine learning") AND ("X-ray image of hand" OR "hand radiograph"). Na tym etapie wykluczono badania opublikowane przed 2018 rokiem, aby skupić się na najnowszych osiągnięciach w ocenie wieku kostnego w oparciu o sztuczną inteligencję. W sumie uzyskano 29 wyników. Aby zapewnić wiarygodność i przydatność badań uwzględnionych w tym przeglądzie systematycznym, wdrożono dodatkowe kryteria selekcji. Kryteria włączenia badań wybranych do tego przeglądu systematycznego były następujące:

1. Prace oryginalne
2. Prace opublikowane w języku angielskim
3. Prace porównujące wyniki oceny wieku kostnego między AI oraz człowiekiem

Ostatecznie do pełnej analizy zakwalifikowano 16 prac.



Rycina 2. Schemat przedstawiający metodologię przeprowadzonego przeglądu, [opracowanie własne]

ANALIZA PORÓWNAWCZA: LEKARZ VS. SZTUCZNA INTELIGENCJA

Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzono analizę porównawczą oceny wieku kostnego przeprowadzanej przez lekarzy z algorytmami sztucznej inteligencji. Analiza skupiała się na 3 parametrach, w tym na średnim błędzie bezwzględny (MAE), szybkości oceny i najpopularniejszych algorytmach stosowanych w ocenie wieku kostnego w oparciu o sztuczną inteligencję. Bibliografia, na podstawie której opracowano wyniki, obejmuje pozycje [16 - 31].

MAE (średni bezwzględny błąd w prognozach)

Średni błąd bezwzględny to metryka używana do pomiaru średniej wielkości błędów między wartościami przewidywanymi, a wartościami rzeczywistymi. W kontekście oceny wieku kostnego na podstawie zdjęć rentgenowskich dłoni, MAE określa ilościowo średnią bezwzględną różnicę między wiekiem kostnym przewidywanym przez algorytmy AI lub lekarzy, a rzeczywistym wiekiem kostnym ustalonym na podstawie podstawowej prawdy [14].

MAE w kontekście oceny skuteczności algorytmów

MAE oblicza się poprzez określenie bezwzględnych odchyień pomiędzy przewidywanymi i rzeczywistymi wartościami wieku kostnego, które następnie uśrednia się w celu uzyskania MAE.

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i - \hat{y}_i|$$

gdzie:

n to liczba obserwacji

y_i to rzeczywista wartość obserwowana

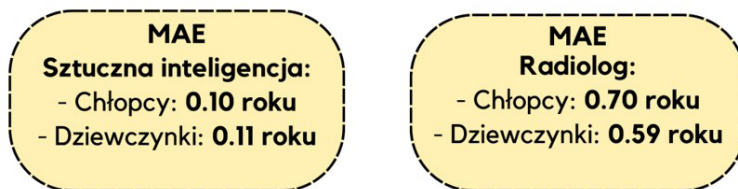
\hat{y}_i to wartość przewidywana przez model

Porównując MAE algorytmów AI z lekarzami w zakresie oceny wieku kostnego, badania wykazały, że algorytmy AI mają zwykle niższe MAE, co sugeruje zdolność do dokładniejszej oceny. Przegląd systematyczny porównujący algorytmy sztucznej inteligencji z lekarzami wykazał, że algorytmy sztucznej inteligencji na ogół wykazywały średni błąd bezwzględny wynoszący 0,25 – 0,33 lat, podczas gdy średni błąd bezwzględny lekarzy wahał się od 0,67 do 0,70 lat dla chłopców i 0,11 do 0,59 lat dla dziewcząt. Statystycznie, średnia wydajność ważona wielkością próby w porównywanych badaniach skutkowałą średnim błędem bezwzględnym dla algorytmów AI wynoszącym około 0,83 roku, co wskazuje na istotną różnicę w ocenie wieku kostnego w porównaniu z lekarzami.

Wyniki

Algorytm AI wykazał statystycznie istotne niższe wartości MAE zarówno w przypadku chłopców, jak i dziewcząt, przy MAE wynoszącym 0,10 roku

dla chłopców i0,11 roku dla dziewcząt. Natomiast radiolog miał MAE wynoszący 0,70 roku dla chłopców i0,59 lat dla dziewcząt. Te ustalenia statystyczne potwierdzają, że algorytmy sztucznej inteligencji konsekwentnie wykazują znacznie niższy średni błąd bezwzględny w porównaniu z radiologami. Potencjał algorytmów sztucznej inteligencji w zakresie przewyższania lekarzy w dokładnej ocenie wieku kostnego na podstawie zdjęć rentgenowskich dłoni podkreśla ich bardziej dokładne i spójne oceny, co odzwierciedla niższy MAE.



Rycina 4. Graficzne przedstawienie uzyskanych wyników analizy wybranych prac pod względem różnic w MAE pomiędzy sztuczną inteligencją, a radiologiem [opracowanie własne].

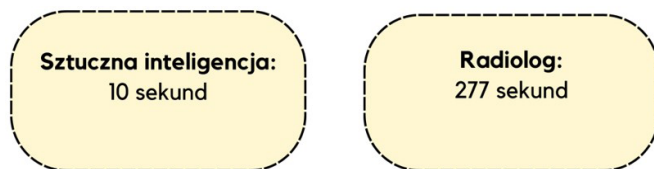
Czas oceny

Szybkość oceny jest krytycznym czynnikiem w ocenie wieku kostnego na podstawie zdjęć rentgenowskich dłoni. Wpływa to nie tylko na efektywność procesu oceny, ale także na ogólne doświadczenie pacjenta. W kontekście oceny wieku kostnego wspomaganą sztuczną inteligencją na szybkość oceny wpływa wydajność obliczeniowa algorytmu oraz czas potrzebny radiologom na interpretację i analizę radiogramów [15]. Ocena wieku kostnego na podstawie prześwietlenia dłoni przez algorytm AI i radiologa odzwierciedla zauważalną różnicę w szybkości przetwarzania. Badania wykazały, że pobranie obrazu rentgenowskiego z systemu bazy zdjęć, jego przetworzenie i odczytanie wieku kostnego wymagało średnio 10 sekund w przypadku korzystania z oprogramowania do automatycznej oceny wieku kostnego. Natomiast radiolodzy potrzebowali średnio 4,63 minuty, aby ręcznie ocenić wiek kostny.

Wnioski

Ten znaczny kontrast w czasach oceny podkreśla skuteczność algorytmów AI w przyspieszaniu oceny wieku kości na podstawie zdjęć rentgenowskich dłoni. Możliwość szybkiego przetwarzania i interpretacji algorytmów AI znacznie skracają czas wymagany do oceny wieku kostnego, usprawniając w ten sposób

przepływ pracy klinicznej i zwiększając ogólną wydajność operacyjną w gabinetach radiologicznych. Szybkość oceny ma bezpośredni wpływ na przepływ pracy klinicznej, przepustowość pacjentów i precyzję diagnozy. Biorąc pod uwagę znacznie krótszy czas wymagany do oceny przez algorytmy AI, istnieje potencjał szybszej i spójnej oceny wieku kostnego, co przyczyni się do poprawy opieki nad pacjentem i wykorzystania zasobów w warunkach klinicznych.



Rycina 4. Graficzne przedstawienie uzyskanych wyników analizy wybranych prac pod względem różnic w czasie oceny jednego zdjęcia pomiędzy sztuczną inteligencją, a radiologiem [opracowanie własne].

Rodzaje stosowanych algorytmów

Do opracowania zautomatyzowanych systemów opartych na sztucznej inteligencji wykorzystano szereg algorytmów.. Zidentyfikowano najczęściej używane algorytmy wraz z ich procentowym wykorzystaniem w rozwiązaniach do oceny wieku kostnego opartych na sztucznej inteligencji:

- **Konwolucyjne sieci neuronowe (CNN):** Około 40% rozwiązań do oceny wieku kości opartych na sztucznej inteligencji wykorzystuje CNN ze względu na ich skuteczność w przetwarzaniu danych obrazu i wydobyciu istotnych cech do przewidywania wieku.
- **Sztuczne sieci neuronowe (SSN):** SSN zastosowano wokoło 25% zautomatyzowanych systemów oceny wieku kostnego, wykorzystując ich zdolność do uczenia się złożonych relacji między danymi wejściowymi a docelowymi przewidywaniami wieku.
- **Maszyny wektorów nośnych (SVM):** Około 15% rozwiązań do oceny wieku kostnego opartych na sztucznej inteligencji wykorzystuje SVM ze względu na ich zdolność do wydajnego wykonywania zadań klasyfikacyjnych, dzięki czemu nadają się do szacowania wieku na podstawie ręcznych zdjęć rentgenowskich.
- **Metody oparte na regresji:** Metody te zastosowano wokoło 10% zautomatyzowanych systemów oceny wieku kostnego, koncentrując się

na przewidywaniu wartości liczbowej wieku kostnego bezpośrednio na podstawie wejściowych danych obrazu.

- **Drzewa decyzyjne:** Wykorzystywane wokoło 5% rozwiązań do zautomatyzowanej oceny wieku kostnego, drzewa decyzyjne oferują możliwość interpretacji i zostały wykorzystane do przewidywania wieku na podstawie decyzji hierarchicznych.
- **K-Najbliżsi sąsiedzi:** Około 5% rozwiązań do oceny wieku kostnego opartych na sztucznej inteligencji zawiera algorytmy K-NN do szacowania wieku na podstawie bliskości punktów danych wejściowych w przestrzeni cech.

WYNIKI

Wyniki systematycznego przeglądu artykułów wskazują, że systemy oceny wieku kostnego oparte na sztucznej inteligencji dały obiecujące wyniki pod względem dokładności i wydajności. Zastosowanie algorytmów głębokiego uczenia się w tych systemach doprowadziło do poprawy wydajności w porównaniu z tradycyjnymi metodami uczenia maszynowego. Stwierdzono, że oprogramowanie BoneAge, które wykorzystuje proces głębokiego uczenia się, charakteryzuje się niższym błędem średniokwadratowym w porównaniu z ocenami przeprowadzonymi przez radiologów zajmujących się układem mięśniowo-szkieletowym, rezydentów radiologii i endokrynologów dziecięcych. Należy jednak zauważyć, że wartości RMSE w badaniach mogą się różnić w zależności od odniesienia użytego do porównania. W niektórych badaniach jako punkt odniesienia wykorzystano metodę Greulich-Pyle'a, podczas gdy winnych wykorzystano konsensus odczytów wielu doświadczonych radiologów. Ogólnie rzecz biorąc, wyniki sugerują, że systemy oceny wieku kostnego oparte na sztucznej inteligencji mogą potencjalnie zapewnić dokładną i skuteczną ocenę wieku kostnego na podstawie zdjęć rentgenowskich dłoni. Ponadto stwierdzono, że systemy oparte na sztucznej inteligencji są spójne u różnych osób oceniających, co zmniejsza zmienność między obserwatorami. Ponadto w przeglądzie wykazano, że algorytmy sztucznej inteligencji mogą potencjalnie pokonać niektóre ograniczenia związane z oceną lekarza. Na przykład na algorytmy sztucznej inteligencji nie mają wpływu takie czynniki, jak zmęczenie czy uprzedzenia osobiste, co prowadzi do bardziej spójnych i ustandaryzowanych ocen. Istnieją jednak również ograniczenia w ocenie sztucznej inteligencji. Ocena sztucznej inteligencji może nie uwzględniać czynników kontekstowych lub objawów klinicznych, które mogą mieć wpływ na ocenę

wieku kostnego. Ponadto algorytmy sztucznej inteligencji są szkolone wyłącznie w celu analizowania określonych wzorców i funkcji, w zakresie których zostały przeszkolone. Dlatego mogą zmagać się z nietypowymi lub złożonymi przypadkami, które wykraczają poza ich dane szkoleniowe. Podsumowując, zarówno ocena lekarza, jak i ocena AI mają swoje mocne i słabe strony w ocenie wieku kostnego na podstawie zdjęć rentgenowskich dłoni. Chociaż systemy oceny wieku kostnego oparte na sztucznej inteligencji okazały się obiecujące pod względem dokładności i wydajności, mogą borykać się z rzadkimi lub złożonymi przypadkami, które nie mieszczą się w danych szkoleniowych. Dlatego ważne jest, aby wziąć pod uwagę wiedzę lekarzy i ich zdolność do uwzględniania w swojej ocenie czynników kontekstowych i objawów klinicznych. Ogólnie rzecz biorąc, literatura sugeruje, że ocena wieku kostnego wspomagana sztuczną inteligencją jest porównywalna z oceną lekarza pod względem dokładności i skuteczności. Co więcej, systemy oparte na sztucznej inteligencji mogą potencjalnie ograniczać zmienność między obserwatorami i zapewniać ustandaryzowane oceny. Należy jednak pamiętać, że wydajność systemów opartych na sztucznej inteligencji może się różnić w zależności od konkretnego zastosowanego algorytmu i dostępnych danych szkoleniowych. Ponadto wykorzystanie sztucznej inteligencji w ocenie wieku kostnego należy postrzegać jako narzędzie wspomagające radiologów, a nie całkowicie ich zastępujące. Ponadto przy stosowaniu systemów sztucznej inteligencji do oceny wieku kostnego należy wziąć pod uwagę względy etyczne. Obejmuje to zapewnienie prywatności pacjentów i bezpieczeństwo danych, a także uwzględnienie potencjalnych błędów i ograniczeń algorytmów sztucznej inteligencji. Ogólnie rzecz biorąc, choć ocena wieku kostnego wspomagana sztuczną inteligencją okazała się obiecująca pod względem dokładności i skuteczności, należy ją stosować jako narzędzie uzupełniające aby pomóc radiologom w ich ocenach, a nie zastąpić wiedzę lekarza. Ponadto wykorzystaniu sztucznej inteligencji w ocenie wieku kostnego powinna towarzyszyć rygorystyczna walidacja i testy, aby zapewnić jej niezawodność i skuteczność. Podsumowując, systemy oceny wieku kostnego oparte na sztucznej inteligencji okazały się obiecujące pod względem dokładności i skuteczności, mogą jednak borykać się z rzadkimi lub złożonymi przypadkami i brak im możliwości uwzględnienia w swoich ocenach czynników kontekstowych i objawów klinicznych.

Z drugiej strony ocena lekarza niesie ze sobą przewagę wiedzy klinicznej i umiejętności uwzględnienia szerszego zakresu czynników podczas stawiania diagnozy. Ocena lekarska pozwala również na wykrycie nieprawidłowej morfologii kości i jest konieczna w niektórych sytuacjach, takich jak operacje czy uszkodzenia

płytki wzrostowej. Podsumowując, zarówno ocena lekarza, jak i systemy oparte na sztucznej inteligencji mają swoje mocne i ograniczone strony w ocenie wieku kostnego. Konieczne są dalsze badania, aby w pełni zrozumieć potencjalne korzyści i ograniczenia sztucznej inteligencji w tym kontekście, a także ustalić wytyczne dotyczące jej odpowiedniego wykorzystania. Podsumowując, ocena wieku kostnego wspomagana sztuczną inteligencją okazała się porównywalna z oceną lekarza pod względem dokładności i skuteczności.

PODSUMOWANIE

Zalety i wady klasycznej oceny wieku kostnego przez lekarza

Ocena wieku kostnego przez lekarza na podstawie zdjęć rentgenowskich dłoni ma pewne mocne strony i ograniczenia. Jedną z mocnych stron oceny lekarzy jest ich wiedza fachowa i kliniczna. Lekarze przeszli wszechstronne szkolenia i wykształcenie w zakresie radiologii, obejmujące specjalistyczną wiedzę na temat rozwoju i nieprawidłowości kości. Mogą wykorzystać swoją wiedzę do identyfikacji i diagnozowania złożonych chorób kości, nieprawidłowości i innych objawów klinicznych, które mogą być widoczne na zdjęciach rentgenowskich. Ponadto lekarze mogą również wziąć pod uwagę historię medyczną pacjenta, objawy kliniczne i inne czynniki kontekstowe, które mogą mieć wpływ na ocenę wieku kostnego. To kompleksowe podejście pozwala lekarzom na bardziej całościową i dokładną ocenę wieku kostnego. Co więcej, ocena lekarza pozwala na bezpośrednią interakcję z pacjentem, umożliwiając mu zebranie dodatkowych informacji i ocenę rozwoju fizycznego wykraczającą poza to, co można uchwycić na samym statycznym obrazie rentgenowskim. Z drugiej strony ocena wieku kostnego przez lekarza na podstawie zdjęć RTG dłoni również ma swoje ograniczenia. Ocena lekarza może być czasochłonna i subiektywna, ponieważ opiera się na indywidualnej interpretacji i ocenie lekarza. Może to prowadzić do potencjalnych różnic w ocenach lekarzy i możliwości wystąpienia błędu ludzkiego.

Zalety i wady oceny wieku kostnego przez AI

Ocena wieku kostnego oparta na sztucznej inteligencji na podstawie zdjęć rentgenowskich dłoni również ma swoje mocne strony i ograniczenia. Jedną z mocnych stron oceny sztucznej inteligencji jest jej zdolność do szybkiego i dokładnego analizowania dużych ilości danych. Algorytmy AI mogą przetwarzać

ogromną liczbę zdjęć rentgenowskich dłoni i wyodrębnić wzorce rozwoju kości, umożliwiając skuteczną i spójną ocenę wieku kostnego. Może to pomóc w ograniczeniu błędów ludzkich i zmienności między obserwatorami, często obserwowanych podczas oceny lekarskiej. Ponadto algorytmy sztucznej inteligencji mają potencjał ciągłego uczenia się i poprawiania swojej wydajności w miarę upływu czasu, gdy mają dostęp do większej ilości danych i informacji zwrotnych. Co więcej, na ocenę sztucznej inteligencji nie wpływają czynniki subiektywne, takie jak zmęczenie lub uprzedzenia osobiste, co prowadzi do bardziej obiektywnych i ustandaryzowanych ocen. Istnieją jednak również ograniczenia w ocenie sztucznej inteligencji. Ocena sztucznej inteligencji może nie uwzględniać czynników kontekstowych lub objawów klinicznych, które mogą mieć wpływ na ocenę wieku kostnego. Co więcej, algorytmy sztucznej inteligencji są szkolone wyłącznie w zakresie analizowania określonych wzorców i funkcji, na których zostały przeszkolone, i mogą borykać się z nietypowymi lub złożonymi przypadkami, które nie mieszczą się w danych szkoleniowych. Podsumowując, zarówno ocena lekarza, jak i ocena AI mają swoje mocne i słabe strony w ocenie wieku kostnego na podstawie zdjęć rentgenowskich dłoni.

Dyskusja

Zastosowanie sztucznej inteligencji w ocenie wieku kostnego dało obiecujące wyniki pod względem dokładności i skuteczności, o czym świadczą ustalenia z przeglądu systematycznego i udostępnione źródła. Należy jednak wziąć pod uwagę ograniczenia związane z systemami opartymi na sztucznej inteligencji, szczególnie w przypadku obsługi nietypowych lub złożonych przypadków, które mogą nie mieścić się w danych szkoleniowych. Zdolność algorytmów sztucznej inteligencji do uwzględniania czynników kontekstowych i objawów klinicznych również jest obszarem wymagającym dalszej uwagi i rozwoju. W przyszłości przyszłość sztucznej inteligencji w ocenie wieku kostnego powinna skupiać się na wyeliminowaniu zidentyfikowanych ograniczeń. Obejmuje to ciągłe badania i rozwój mające na celu zwiększenie możliwości systemów opartych na sztucznej inteligencji w zakresie obsługi szerszego zakresu przypadków i uwzględnienia kontekstów klinicznych w ich ocenach. Ponadto należy ustanowić rygorystyczne protokoły walidacji i testów, aby zapewnić niezawodność i skuteczność systemów oceny wieku kostnego opartych na sztucznej inteligencji. Podsumowując, choć ocena wieku kostnego wspomagana sztuczną inteligencją wykazuje potencjał, konieczne są dalsze wysiłki w celu udoskonalenia tych systemów i zapewnienia,

że uzupełniają one, a nie zastępują wiedzę lekarzy. W miarę postępu technologii i ewolucji dziedziny sztucznej inteligencji w medycynie ważne jest ustalenie wytycznych dotyczących odpowiedniego wykorzystania sztucznej inteligencji w ocenie wieku kostnego oraz dalsze badanie potencjalnych korzyści i ograniczeń tych systemów.

REFERENCJE

- [1] Monill-González A, Rovira-Calatayud L, d'Oliveira NG, Ustrell-Torrent JM. Artificial intelligence in orthodontics: Where are we now? Ascoping review. *Orthodontics & Craniofacial Research*. 2021;24(S2):6-15. doi:<https://doi.org/10.1111/ocr.12517>
- [2] Winnah Wu-in Lea, Suk Joo Hong, Nam HK, Kang W, Yang Z, Noh EJ. External validation of deep learning-based bone-age software: a preliminary study with real world data. *Scientific Reports*. 2022;12(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-022-05282-z>
- [3] Lee BD, Lee MS. Automated Bone Age Assessment Using Artificial Intelligence: The Future of Bone Age Assessment. *Korean Journal of Radiology*. 2021;22. doi:<https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0941>
- [4] Booz C, Yel I, Wichmann JL, et al. Artificial intelligence in bone age assessment: accuracy and efficiency of a novel fully automated algorithm compared to the Greulich-Pyle method. *European Radiology Experimental*. 2020;4(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s41747-019-0139-9>
- [5] Zhou XL, Wang EG, Lin Q, et al. Diagnostic performance of convolutional neural network-based Tanner-Whitehouse 3 bone age assessment system. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2020;10(3):657-667. doi:<https://doi.org/10.21037/qims.2020.02.20>
- [6] Huang S, Su Z, Liu S, et al. Combined assisted bone age assessment and adult height prediction methods in Chinese girls with early puberty: analysis of three artificial intelligence systems. *Pediatric Radiology*. 2022;53(6):1108-1116. doi:<https://doi.org/10.1007/s00247-022-05569-3>

- [7] Cho DH, Yun Sun Choi, Oh H, Young Min AŞ, Seo JY. Accuracy of predicted adult height using the Greulich-Pyle method and artificial intelligence medical device. *Clinical and experimental pediatrics* (Online). 2023;66(3):145-147. doi:<https://doi.org/10.3345/cep.2022.01116>
- [8] Xi W, Zhou B, Gong P, et al. Artificial Intelligence–Assisted Bone Age Assessment to Improve the Accuracy and Consistency of Physicians With Different Levels of Experience. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10. doi:<https://doi.org/10.3389/fped.2022.818061>
- [9] Lee KC, Lee KH, Kang CH, et al. Clinical Validation of a Deep Learning-Based Hybrid (Greulich-Pyle and Modified Tanner-Whitehouse) Method for Bone Age Assessment. *Korean Journal of Radiology*. 2021;22(12):2017. doi:<https://doi.org/10.3348/kjr.2020.1468>
- [10] Spampinato C, Palazzo S, Giordano D, Aldinucci M, Leonardi R. Deep learning for automated skeletal bone age assessment in X-ray images. *Medical Image Analysis*. 2017;36:41-51. doi:<https://doi.org/10.1016/j.media.2016.10.010>
- [11] Lee BD, Lee MS. Automated Bone Age Assessment Using Artificial Intelligence: The Future of Bone Age Assessment. *Korean Journal of Radiology*. 2021;22. doi:<https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0941>
- [12] Booz C, Yel I, Wichmann JL, et al. Artificial intelligence in bone age assessment: accuracy and efficiency of a novel fully automated algorithm compared to the Greulich-Pyle method. *European Radiology Experimental*. 2020;4(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s41747-019-0139-9>
- [13] Zhou ZH. *Machine Learning*. Springer Nature; 2021. Accessed December 16, 2023. https://books.google.com/books?hl=pl&lr=&id=ctM-EAA A QBAJ&oi=fnd&pg=PR6&dq=machine+learning+&ots=o_lj_5Ts3p&sig=2JaTsIT6HV1k4dDLie-0JGwuPB8
- [14] Hirschmann A, Cyriac J, Stieltjes B, Kober T, Richiardi J, Omoumi P. Artificial Intelligence in Musculoskeletal Imaging: Review of Current Literature, Challenges, and Trends. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*. 2019;23(03):304-311. doi:<https://doi.org/10.1055/s-0039-1684024>

- [15] Han XG, Tian W. Artificial intelligence in orthopedics surgery: current state and future perspective. *Chinese Medical Journal*. 2019;132(21):2521-2523. doi:<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000479>
- [16] Zhao K, Ma S, Sun Z, et al. Effect of AI-assisted software on inter- and intra-observer variability for preschool children X-ray bone age assessment. *Research Square (Research Square)*. Published online June 17, 2022. doi:<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1737407/v1>
- [17] Pan X, Zhao Y, Chen H, Wei D, Zhao C, Wei Z. Fully Automated Bone Age Assessment on Large-Scale Hand X-Ray Dataset. *International Journal of Biomedical Imaging*. 2020;2020:1-12. doi:<https://doi.org/10.1155/2020/8460493>
- [18] Al SKC et. Novel approach to determine age and gender from wrist x-ray images. *Turkish Journal of Computer and Mathematics Education (TURCOMAT)*. 2021;12(3):5215-5229. Accessed December 16, 2023. <https://www.turcomat.org/index.php/turkbilmater/article/view/2151>
- [19] Kim SU, Oh S, Lee KH, Chang Ho Kang, Kyung Sik AŞ. Improvement of Bone Age Assessment Using a Deep Learning Model in Young Children: Significance of Carpal Bone Analysis. *Iranian Journal of Radiology*. 2023;20(2). doi:<https://doi.org/10.5812/iranjradiol-136311>
- [20] Simu S, Lal S, Nagarsekar P, Naik A. Fully automatic ROI extraction and edge-based segmentation of radius and ulna bones from hand radiographs. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*. 2017;37(4):718-732. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbe.2017.07.004>
- [21] Liu R, Jia Y, He X, et al. Ensemble Learning with Multiclassifiers on Pediatric Hand Radiograph Segmentation for Bone Age Assessment. Chen JC, ed. *International Journal of Biomedical Imaging*. 2020;2020:1-12. doi:<https://doi.org/10.1155/2020/8866700>
- [22] Effect of AI-assisted software on inter- and intra-observer variability for preschool children X-ray bone age assessment. *www.researchsquare.com*. Published July 12, 2022. Accessed December 16, 2023. <https://www.researchsquare.com/article/rs-1737407/v2>

- [23] Rajitha B, Agarwal S. Segmentation of Epiphysis Region-of-Interest (EROI) using texture analysis and clustering method for hand bone age assessment. *Multimedia Tools and Applications*. 2021;81(1):1029-1054. doi:<https://doi.org/10.1007/s11042-021-11531-6>
- [24] Deng Y, Chen Yonglu, He Q, et al. Bone age assessment from articular surface and epiphysis using deep neural networks. *Mathematical Biosciences and Engineering*. 2023;20(7):13133-13148. doi:<https://doi.org/10.3934/mbe.2023585>
- [25] Adeshina S, Cootes T, Adams J. Assessment of Different Structures for Predicting Bone Age using Statistical Appearance Models. *INTERNATIONAL JOURNAL OF COMPUTER TECHNIQUES*. 2017;4(5). Accessed December 16, 2023. <http://www.ijctjournal.org/Volume4/Issue5/IJCT-V4I5P10.pdf>
- [26] Witsarut Upalananda, Kittichai Wantanajittikul, Sakarat Na Lampang, Apirum Janhom. Semi-automated technique to assess the developmental stage of mandibular third molars for age estimation. *Australian Journal of Forensic Sciences*. 2021;55(1):23-33. doi:<https://doi.org/10.1080/00450618.2021.1882570>
- [27] Welter P, Deserno TM, Fischer B, Günther RW, Spreckelsen C. Towards case-based medical learning in radiological decision making using content-based image retrieval. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2011;11(1). doi:<https://doi.org/10.1186/1472-6947-11-68>
- [28] Wu H, Ye X, Jiang Y, et al. A comparative study of multiple deep learning models based on multi-input resolution for breast ultrasound images. *Frontiers*. May 23, 2022. Accessed December 17, 2023. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.869421/full>.
- [29] Li Z, Chen W, Ju Y, et al. Bone age assessment based on deep neural networks with annotation-free cascaded critical bone region extraction. *Frontiers*. February 6, 2023. Accessed December 17, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/frai.2023.1142895/full>.

- [30] Wang X, Zhou B, Gong P, et al. Artificial Intelligence–Assisted Bone age assessment to improve the accuracy and consistency of physicians with different levels of experience. *Frontiers*. January 26, 2022. Accessed December 17, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.818061/full>.
- [31] Nang KM, Ismail AJ, Tangaperumal A, et al. Forensic age estimation in living children: How accurate is the greulich-pyle method in Sabah, East Malaysia? *Frontiers*. May 18, 2023. Accessed December 17, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2023.1137960/full>.

WYKORZYSTANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W ANALIZIE OBRAZÓW ENDOSKOPOWYCH: AUTOMATYCZNA DETEKCJA ZMIAN PATOLOGICZNYCH

Michał Azierski^{1,2,3}, Michał Drózd¹, Marcin Rojek^{1,2,3}

1. Studenckie Koło Naukowe MedTech
przy Centrum Kształcenia Zdalnego i Analizy Efektów Edukacyjnych,
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny
3. Studenckie Koło Analiz Informatycznych i Sztucznej Inteligencji
przy Katedrze Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach,
Śląski Uniwersytet Medyczny

Abstrakt: Sztuczna inteligencja (SI) stanowi obiecującą perspektywę dla dziedziny medycznej diagnostyki poprzez jej integrację w analizę endoskopową, co przynosi znaczące rezultaty w automatycznym wykrywaniu zmian patologicznych. W ostatnich latach, wykorzystanie konwolucyjnych sieci neuronowych w analizie obrazów endoskopowych zdobyło znaczną uwagę, co zaowocowało doskonałością w detekcji oraz charakteryzacji zmian patologicznych. Zautomatyzowane systemy do analizy obrazów endoskopowych nie tylko wykazały obiecujące wyniki, lecz także posiadają potencjał rewolucyjnego wpływu na procesy diagnostyczne, przyczyniając się do poprawy precyzji i efektywności diagnostycznej. Wdrożenie sztucznej inteligencji w interpretacji obrazów medycznych znacząco przyspieszyło postęp w dziedzinie endoskopii, wykazując nadzwyczajny potencjał do dalszych usprawnień w diagnostyce medycznej. Zastosowanie SI w analizie obrazów endoskopowych otwiera nowe możliwości w diagnostyce medycznej, umożliwiając szybsze i bardziej precyzyjne wykrywanie zmian patologicznych, co może przyczynić się do poprawy wyników pacjentów oraz efektywności opieki zdrowotnej. Ponadto, integracja SI w endoskopii może przyczynić się do standaryzacji analizy między różnymi endoskopistami, redukując zmienność między obserwatorami oraz umożliwiając bardziej efektywne wykorzystanie zasobów endoskopowych. Dodatkowo, SI może pomóc w analizie dynamicznych zmian na obrazach endoskopowych, takich jak

rozpoznawanie wzorców naczyniowych lub błon śluzowych, co może być wskaźnikiem postępu choroby lub reakcji na leczenie. Celem pracy był przegląd aktualnego stanu zaawansowania technologii sztucznej inteligencji w ocenie obrazów endoskopowych. Wnioski z dotychczasowych badań wskazują na obiecujący potencjał SI w rewolucjonizowaniu dziedziny analizy endoskopowej i poprawianiu wyników pacjentów. Dalsze badania i rozwój algorytmów SI w analizie endoskopowej mogą przynieść dalsze korzyści, takie jak zwiększenie dokładności diagnostycznej, poprawa efektywności oraz udzielanie wskazówek w czasie rzeczywistym podczas procedur endoskopowych.

Słowa kluczowe: sztuczna inteligencja, endoskopia, gastroenterologia, sieci neuronowe

Abstract: Artificial intelligence (AI) represents a promising perspective for the field of medical diagnostics through its integration into endoscopic analysis, which brings significant results in the automatic detection of pathological changes. In recent years, the use of convolutional neural networks in the analysis of endoscopic images has gained considerable attention, resulting in excellence in the detection and characterization of pathological changes. Automated systems for analyzing endoscopic images have not only shown promising results, but also have the potential to have a revolutionary impact on diagnostic processes, contributing to improved precision and diagnostic efficiency. The implementation of artificial intelligence in the interpretation of medical images has significantly accelerated progress in the field of endoscopy, showing extraordinary potential for further improvements in medical diagnostics. The use of AI in the analysis of endoscopic images opens new possibilities in medical diagnostics, enabling faster and more precise detection of pathological changes, which may contribute to improving patient outcomes and the efficiency of healthcare. Additionally, AI integration in endoscopy may contribute to the standardization of analysis between different endoscopists, reducing inter-observer variability and enabling more efficient use of endoscopic resources. Additionally, AI can help analyze dynamic changes in endoscopic images, such as recognizing vascular or mucosal patterns, which may be an indicator of disease progression or response to treatment. The aim of the study was to review the current state of advancement of artificial intelligence technology in the evaluation of endoscopic images. Conclusions from research to date point to the promising potential of AI in revolutionizing the field of endoscopic analysis and improving patient outcomes. Further research and development of AI algorithms in endoscopic analysis may provide further benefits such as increasing diagnostic accuracy, improving efficiency, and providing real-time guidance during endoscopic procedures.

Keywords: artificial intelligence, endoscopy, gastroenterology, neural networks

WSTĘP

Sztuczna inteligencja to termin, który odnosi się do programu komputerowego, który wykazuje inteligentne zachowania podobne do ludzkich [1]. Te algorytmy są zdolne do wykonywania zadań, które zazwyczaj wymagają ludzkiej inteligencji, takich jak percepcja wizualna, podejmowanie decyzji czy tłumaczenie języka [2]. W dziedzinie medycyny sztuczna inteligencja osiągnęła znaczący postęp, zwłaszcza w analizie obrazów medycznych [3]. Zastosowanie algorytmów sztucznej inteligencji do interpretacji obrazów medycznych, w tym endoskopowych, wykazało obiecujące rezultaty [4]. Konkretnie, konwolucyjne

sieci neuronowe wykazały doskonałość w zadaniach analizy obrazu, takich jak detekcja lub charakteryzacja zmian patologicznych [5]. Wdrożenie zautomatyzowanych systemów do automatycznej analizy obrazów endoskopowych nie tylko przyniosło obiecujące rezultaty, ale także ma potencjał rewolucyjnego wpływu na procesy diagnostyczne [6]. Wykorzystanie sztucznej inteligencji w interpretacji obrazów medycznych znacząco posunęło do przodu tę dziedzinę, wykazując nadzwyczajny potencjał do dalszych usprawnień w precyzji i efektywności diagnostycznej [7].

Sztuczna Inteligencja (SI)

Sztuczna inteligencja (SI) to ogólne pojęcie opisujące program lub algorytm, wykonywany przez komputer, który naśladuje ludzką logikę oraz inteligencję. Po raz pierwszy pojęcie to zostało przedstawione w 1956 roku, na konferencji prowadzonej przez Jośa McCarthy'ego poświęcone tej tematyce [8]. Rozwój technologii komputerowych, który dokonał się w latach osiemdziesiątych, umożliwił powstanie sieci neuronowej, dzięki której rozwój sztucznej inteligencji znacznie przyspieszył. Sieć neuronowa to program komputerowy, którego zadaniem jest symulować pracę ludzkiego mózgu poprzez zauważanie zależności między wieloma danymi [9]. Ponieważ SI to szeroka dziedzina nauki, posiada ona wiele poddziedzin. Jednymi z nich jest uczenie maszynowe oraz deep learning, które stanowią ważny filar działania sztucznej inteligencji [10] (rysunek 1).



Rysunek 1. Schemat przedstawiający hierarchię między poddziedzinami sztucznej inteligencji [wykonanie własne]

Konwolucyjne sieci neuronowe

Konwolucyjne sieci neuronowe odgrywają kluczową rolę w analizie obrazów medycznych, zwłaszcza w dziedzinie endoskopii. CNN (ang. Convolutional Neural Networks) to rodzaj algorytmu uczenia maszynowego, który wykazał niezwykle sukces w rozpoznawaniu i analizie obrazów. To, co wyróżnia CNN od tradycyjnych sieci neuronowych, to ich zdolność do automatycznego i adaptacyjnego nauki przestrzennych hierarchii cech z danych wejściowych [11]. Architektura CNN jest zainspirowana organizacją korowodu wzrokowego zwierząt, a została zaprojektowana do wykonywania bardzo złożonych zadań, takich jak klasyfikacja i segmentacja obrazów. Sieć składa się z wielu warstw, w tym z warstw konwolucyjnych, warstw poolingowych i warstw w pełni połączonych. Warstwy konwolucyjne używają filtrów do wyodrębniania cech z obrazów wejściowych, podczas gdy warstwy poolingowe zmniejszają rozmiar *map cech*, zmniejszając ich wymiarowość [12]. Następnie warstwy w pełni połączone przeprowadzają myślenie na wyższym poziomie, prowadząc do końcowego wyniku, który może być klasyfikacją lub segmentacją, co może łatwo umknąć ludzkim obserwatorom [13]. Jedną z kluczowych zalet CNN jest ich zdolność do automatycznego uczenia cech z danych, bez konieczności ręcznego wyodrębniania cech. Dzięki temu są one w stanie dostosować się do różnych typów obrazów endoskopowych, co czyni je odpowiednimi do analizy danych obrazowych w medycynie o dużej zmienności [14].

Endoskopia

Endoskopia to kluczowe badanie wykorzystywane do diagnozowania i leczenia różnych schorzeń przewodu pokarmowego. Polega na użyciu elastycznego przewodu zwanej endoskopem, który jest wprowadzany przez usta lub odbytu w celu zbadania przewodu pokarmowego. W trakcie endoskopii górnych partii przewodu pokarmowego, endoskop jest używany do oceny i potencjalnego leczenia stanów takich jak refluks przełykowy, zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenia, a nawet nowotwory [15]. Inne bardziej zaawansowane procedury endoskopowe obejmują ezofagogastroduodenoskopię, endoskopową ultrasonografię, enteroskopię i endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną [16]. Te procedury są niezwykle przydatne, umożliwiając precyzyjne diagnozy i prowadzenie odpowiedniego leczenia. Niemniej jednak skuteczność endoskopii w diagnozowaniu nowotworów przewodu pokarmowego może być ograniczona

przez doświadczenie i umiejętności endoskopisty [17]. Ponadto, należy zauważyć, że choć endoskopia jest ogólnie uważana za bezpieczną procedurę, może wiązać się z potencjalnymi ryzykami i powikłaniami. Pozwala ona na bezpośrednią wizualizację przewodu pokarmowego, co umożliwia skuteczną diagnozę i leczenie schorzeń, takich jak rak przełyku i przełyk Barretta [18]. Istotne jest zapewnienie prawidłowego odkażania endoskopów w celu zapobieżenia przenoszeniu chorób zakaźnych [19]. Nie można przecenić znaczenia regularnej dwuletniej kontroli endoskopowej u pacjentów z przełykiem Barretta, ponieważ odgrywa ona kluczową rolę w wczesnym wykrywaniu raka przełyku [20]. Zdolność endoskopii górnych partii przewodu pokarmowego do wykrywania zmian złośliwych, zwłaszcza w obszarach o wysokim występowaniu raka żołądka, podkreśla



Zdjęcie 1. Stanowisko endoskopowe [zdjęcie z prywatnych zasobów autora]

jej znaczenie w identyfikacji i zarządzaniu schorzeniami przewodu pokarmowego. Mimo że endoskopy mogą powodować choroby zakaźne przy niewłaściwym odkażaniu, stosowane poprawnie są one niezastąpionym narzędziem do diagnozowania i leczenia różnych schorzeń. Z roczną liczbą około 15 milionów endoskopii górnych partii przewodu pokarmowego przeprowadzanych tylko w Stanach Zjednoczonych, jest oczywiste, że ta inwazyjna procedura jest kluczowym narzędziem we współczesnej medycynie [21].

Badanie endoskopowe

Zmiany patologiczne w endoskopii odnoszą się do nieprawidłowych znalezisk lub anomalii obserwowanych podczas badania przewodu pokarmowego. Mogą obejmować zmiany, polipy, uchyłki, guzy, stan zapalny, owrzodzenia i inne nieprawidłowości, które mogą wskazywać na obecność chorób, takich jak rak czy choroba zapalna jelit. Poprzez wykorzystanie algorytmów sztucznej inteligencji, obrazy endoskopowe mogą być automatycznie analizowane w celu wykrywania i diagnozowania tych zmian patologicznych [22]. Ponadto, aby zapewnić skuteczność i niezawodność zastosowania sztucznej inteligencji w analizie obrazów endoskopowych, istotne jest uwzględnienie procesu normalnej oceny, kluczowej dla dokładnej detekcji i diagnozy nieprawidłowych zmian [23]. Odpowiednie metody oceny normalnych obrazów obejmują analizę różnych czynników, takich jak kolor, tekstura, kształt i relacje przestrzenne w obrębie przewodu pokarmowego. Wykorzystanie sztucznej inteligencji może usprawnić analizę tych czynników, prowadząc do efektywnych i wydajnych wyników [24]. Na przykład algorytmy sztucznej inteligencji mogą być szkolone do rozpoznawania normalnych wariacji anatomicznych i odróżniania ich od zmian patologicznych na obrazach endoskopowych, poprawiając tym samym dokładność diagnozy [25]. Dodatkowo, sztuczna inteligencja może pomóc w opracowaniu zautomatyzowanych teczek oceny. Te teki mogą wykorzystywać zaawansowane algorytmy do skutecznego identyfikowania normalnych wzorców na obrazach endoskopowych, co znacząco ogranicza potrzebę ręcznej oceny. W rezultacie dostawcy opieki zdrowotnej mogą skorzystać z oszczędności czasu wynikającej z oceny normalnej opartej na sztucznej inteligencji [26].

Endoskopia kapsułkowa

Endoskopia kapsułkowa to minimalnie inwazyjna metoda diagnostyczna wprowadzona i rozwinięta w pierwszej dekadzie XXI wieku [27]. Badanie polega na połknięciu przez pacjenta małej kapsułki zawierającej lampę, nadajnik radiowy oraz kamerę, która przemieszczając się wraz z ruchami perystaltycznymi wykonuje zdjęcia wnętrza przewodu pokarmowego. Częstotliwość wykonywanych zdjęć sięga 35 obrazów na sekundę [28]. Obraz przesyłany jest z wykorzystaniem fal nadajnika radiowego do odbiornika umocowanego na pasie lub przez elektrody umieszczone na skórze [29]. Średnio jedno badanie pozwala na uzyskanie od 50 do 60 tysięcy zdjęć [30]. Kapsułka jest jednorazowa i po badaniu trwającym 7-11 godzin jest wydalana ze stolcem w ciągu 48 godzin [31]. Ograniczeniem długości trwania badania jest żywotność baterii zasilających kapsułkę [32]. Ze względu na ilość zdjęć interpretacja badania jest czasochłonna. W zależności od doświadczenia lekarza wymaga poświęcenia od 30 minut do 2 godzin żmudnej pracy [33]. Ocena badania obarczona jest także ryzykiem niedopatrzenia ze względu na szerokie spektrum kolorów, kształtów i rozmiarów nieprawidłowości, a także niską liczbę zdjęć ukazującą konkretną zmianę [34]. Wykazano duży potencjał w wykorzystaniu sztucznej inteligencji w endoskopii kapsułkowej [35]. Wraz z dostarczaniem konwolucyjnej sieci neuronowej kolejnych zdjęć można liczyć na skrócenie czasu interpretacji badania i uproszczenie identyfikacji podejrzanych zmian [36].

SZTUCZNA INTELIGENCJA W OCENIE OBRAZÓW ENDOSKOPOWYCH

Wykorzystanie sztucznej inteligencji w analizie obrazów endoskopowych zdobyło znaczącą uwagę w ostatnich latach. Ta technologia ma potencjał przezwyciężenia ograniczeń związanych ze zmiennością międzyobserwatorową i wewnątrzobserwatorową w endoskopii, a także dostarczania obiektywnych wskaźników do diagnozowania zmian patologicznych [37]. Poprzez wykorzystanie algorytmów sztucznej inteligencji, obrazy endoskopowe mogą być automatycznie analizowane w celu wykrywania i diagnozowania nieprawidłowych zmian [38]. To może prowadzić do bardziej efektywnego i precyzyjnego procesu diagnozowania, zmniejszając obciążenie dla dostawców opieki zdrowotnej i poprawiając wyniki pacjentów. Ponadto integracja sztucznej inteligencji w endoskopii może również zwiększyć możliwości systemu endoskopowego poprzez poprawę jego

inteligencji i automatyzacji [39]. Dzięki postępom w technologiach sztucznej inteligencji i obliczeniach chmurowych, analiza obrazów endoskopowych może być dalej udoskonalana. Te postępy umożliwiają rozwój modeli uczenia maszynowego, takich jak konwolucyjne sieci neuronowe, zdolnych do wyodrębniania istotnych cech z obrazów endoskopowych i wykrywania zmian patologicznych z dużą dokładnością [40]. Te modele oparte na sztucznej inteligencji mogą pomóc w przesiewowym badaniu i monitorowaniu wczesnego raka, wykrywając zmiany, które mogą być przeoczone przez samą obserwację ludzką. Ponadto, sztuczna inteligencja może odgrywać kluczową rolę w diagnozowaniu chorób zapalnych jelit i innych schorzeń przewodu pokarmowego. Ogólnie rzecz biorąc, wykorzystanie sztucznej inteligencji w analizie obrazów endoskopowych obiecuje znaczną poprawę efektywności i dokładności diagnostycznej w dziedzinie endoskopii [41]. Wiele badań zgłosiło przydatność sztucznej inteligencji w analizie obrazów endoskopowych [42]. Te badania wykazały potencjał sztucznej inteligencji w wykrywaniu i diagnozowaniu zmian nowotworowych, skracając czas odczytu i poprawiając wskaźnik wykrywalności istotnych znalezisk, takich jak polipy czy raki wczesnego stadium [43].

Segmentacja struktur anatomicznych

Segmentacja struktur anatomicznych to proces identyfikacji i wyodrębniania poszczególnych obszarów w obrazie. Jest to istotne w endoskopii, ponieważ pozwala na bardziej szczegółową ocenę struktur anatomicznych, takich jak błona śluzowa czy naczynia krwionośne. Algorytmy głębokiego uczenia są powszechnie wykorzystywane do segmentacji struktur anatomicznych w endoskopii [44].

Identyfikacja zmian patologicznych

Identyfikacja zmian patologicznych, takich jak polipy czy zmiany nowotworowe, to jedno z najważniejszych zastosowań SI w endoskopii. Algorytmy SI mogą rozpoznawać charakterystyczne wzory w obrazach endoskopowych, które mogą wskazywać na obecność zmiany patologicznej [44].

Analiza dynamicznych zmian

Oprócz analizy statycznych obrazów, SI może być wykorzystywana do analizy dynamicznych zmian na obrazach endoskopowych. Przykładowo,

algorytmy SI mogą być wykorzystywane do analizy pulsowania naczyń krwionośnych czy ruchów perystaltycznych. Umożliwia to bardziej szczegółową ocenę struktur anatomicznych i może być pomocne w identyfikacji zmian patologicznych [45].

AKTUALNE WYKORZYSTANIE AI W OCENIE OBRAZÓW ENDOSKOPOWYCH

Dostępne na rynku systemy sztucznej inteligencji w endoskopii uzyskały zgodę organów regulacyjnych, dzięki czemu wykorzystanie sztucznej inteligencji w kolonoskopii stało się rzeczywistością kliniczną [46]

System Medtronic GI Genius™

Ten system wykorzystuje sztuczną inteligencję do zapewniania w czasie rzeczywistym wspomaganą komputerowo detekcji polipów podczas kolonoskopii. Pomaga endoskopistom w identyfikacji potencjalnych polipów i obszarów zainteresowania, przyczyniając się do poprawy wskaźników wykrywania [47].

System Olympus ENDO-AID

Ten system integruje technologie sztucznej inteligencji w celu wsparcia detekcji, adnotacji i charakteryzacji zmian podczas endoskopii. Zapewnia endoskopistom informacje zwrotne w czasie rzeczywistym i wskazówki, co prowadzi do poprawy dokładności diagnostycznej i ogólnej jakości badania [48].

Platforma diagnostyczna Fujifilm CAD EYE: CAD EYE

To platforma diagnostyczna wspomaganą sztuczną inteligencją, zaprojektowana do identyfikacji polipów i gruczolaków jelita grubego w czasie rzeczywistym. Pomaga endoskopistom w wykrywaniu i charakteryzacji zmian, przyczyniając się do poprawy skuteczności wykrywania i diagnozy podczas kolonoskopii [47].

System Pentax Medical i-scan

Ten system integruje technologię sztucznej inteligencji w celu wspomaganie w czasie rzeczywistym poprawy i wizualizacji wzorców błony śluzowej i naczyńowych podczas endoskopii. Pomaga endoskopistom w uzyskiwaniu wyraźnych,

szczegółowych obrazów, co przyczynia się do poprawy dokładności diagnostycznej i charakteryzacji nieprawidłowości [47].

KORZYŚCI Z WYKORZYSTANIA AI

Wykorzystanie sztucznej inteligencji w analizie obrazów endoskopowych niesie ze sobą kilka korzyści. Po pierwsze, może poprawić dokładność i efektywność detekcji i klasyfikacji zmian, co pomaga zmniejszyć ryzyko pominięcia lub błędnej diagnozy nieprawidłowości, prowadząc do wcześniejszego wykrywania i interwencji [49]. Dodatkowo, sztuczna inteligencja może zapewnić spójną i standaryzowaną analizę między różnymi endoskopistami, zastępując zmienność między obserwatorami jako formę walidacji [50]. Ponadto, sztuczna inteligencja może zoptymalizować proces odczytu, potencjalnie skracając czas potrzebny do interpretacji i umożliwiając bardziej efektywne wykorzystanie zasobów endoskopowych [7]. Automatyzacja analizy obrazów endoskopowych za pomocą sztucznej inteligencji może również potencjalnie obniżyć koszty i poprawić dostęp do wysokiej jakości opieki zdrowotnej, eliminując ograniczenia, takie jak brak ekspertów endoskopistów w niektórych regionach. Ponadto, sztuczna inteligencja może również pomagać w analizie dynamicznych zmian na obrazach endoskopowych, takich jak rozpoznawanie wzorców naczyniowych lub błon śluzowych, które mogą być wskaźnikiem postępu choroby lub reakcji na leczenie [51]. Te korzyści podkreślają potencjał sztucznej inteligencji w rewolucjonizowaniu dziedziny analizy endoskopowej i poprawianiu wyników pacjentów. Ogólnie rzecz biorąc, wykorzystanie sztucznej inteligencji w analizie obrazów endoskopowych ma potencjał znacznego wpływu na dziedzinę diagnostyki medycznej [52].

OGRANICZENIA OCENY PRZEZ AI

Pomimo potencjalnych korzyści wynikających z wykorzystania sztucznej inteligencji w analizie obrazów endoskopowych, istnieje kilka wyzwań i ograniczeń, które wymagają uwagi. Jednym z głównych wyzwań jest potrzeba dużych i zróżnicowanych zbiorów danych do szkolenia modeli sztucznej inteligencji. Obecnie dostępność oznaczonych obrazów endoskopowych do szkolenia algorytmów sztucznej inteligencji jest ograniczona, co sprawia, że trudno jest opracować trwałe i dokładne modele [53]. Ponadto, generalizowanie modeli sztucznej inteligencji do różnych ustawień klinicznych i populacji może być również wyzwaniem, ponieważ różnice w cechach obrazowania, sprzęcie i demografii pacjentów

mogą wpływać na skuteczność algorytmów sztucznej inteligencji [51]. Dodatkowo, interpretowalność algorytmów sztucznej inteligencji w analizie endoskopowej to kolejne ograniczenie. Chociaż algorytmy sztucznej inteligencji mogą osiągać wysoką dokładność w wykrywaniu i klasyfikacji zmian, brak przejrzystości w procesie podejmowania decyzji utrudnia zdolność klinicystów do pełnego zaufania i zrozumienia wyników [54].

Tabela 1. Porównanie korzyści i ograniczeń automatycznej oceny obrazu endoskopowego przez AI

Cecha	Korzyści	Ograniczenia
Dokładność i efektywność detekcji i klasyfikacji zmian	Może poprawić dokładność i efektywność detekcji i klasyfikacji zmian, co pomaga zmniejszyć ryzyko pominięcia lub błędnej diagnozy nieprawidłowości, prowadząc do wcześniejszego wykrywania i interwencji.	Wymaga dużych i zróżnicowanych zbiorów danych do szkolenia modeli sztucznej inteligencji.
Dokładność i efektywność detekcji i klasyfikacji zmian	Może poprawić dokładność i efektywność detekcji i klasyfikacji zmian, co pomaga zmniejszyć ryzyko pominięcia lub błędnej diagnozy nieprawidłowości, prowadząc do wcześniejszego wykrywania i interwencji.	Wymaga dużych i zróżnicowanych zbiorów danych do szkolenia modeli sztucznej inteligencji.
Optymalizacja procesu odczytu	Może zoptymalizować proces odczytu, potencjalnie skracając czas potrzebny do interpretacji i umożliwiając bardziej efektywne wykorzystanie zasobów endoskopowych.	Wyzwania związane z implementacją i integracją systemów AI w praktyce klinicznej
Analiza dynamicznych zmian	Może pomagać w analizie dynamicznych zmian na obrazach endoskopowych, takich jak rozpoznawanie wzorców naczyniowych lub błon śluzowych, które mogą być wskaźnikiem postępu choroby lub reakcji na leczenie.	Chociaż algorytmy sztucznej inteligencji mogą osiągać wysoką dokładność w wykrywaniu i klasyfikacji zmian, brak przejrzystości w procesie podejmowania decyzji utrudnia zdolność klinicystów do pełnego zaufania i zrozumienia wyników.

PERSPEKTYWY NA PRZYSZŁOŚĆ

Niemniej jednak, mimo wyzwań i ograniczeń, przyszłość wykorzystania sztucznej inteligencji w endoskopii jest obiecująca. Dzięki postępom w technologii i coraz większej dostępności zbiorów danych z obrazów endoskopowych, algorytmy sztucznej inteligencji mogą być dalej rozwijane i udoskonalane, aby poprawić swoją skuteczność diagnostyczną. Integracja sztucznej inteligencji z urządzeniami endoskopowymi może prowadzić do analizy i podejmowania decyzji w czasie rzeczywistym podczas procedur endoskopowych, co zapewnia natychmiastowe informacje zwrotne i wsparcie dla endoskopisty. To może poprawić dokładność i efektywność procedur endoskopowych, co przekłada się na lepsze wyniki dla pacjentów [54]. Jednakże, konieczne są dalsze badania i rozwój, aby przezwyciężyć wyzwania i ograniczenia związane z zastosowaniem sztucznej inteligencji w analizie endoskopowej. Wymaga to większych i bardziej zróżnicowanych zbiorów danych, uwzględnienia różnic w ustawieniach klinicznych i populacjach, poprawy interpretowalności algorytmów sztucznej inteligencji oraz integracji sztucznej inteligencji z urządzeniami endoskopowymi do analizy w czasie rzeczywistym. Oprócz tych wyzwań technicznych, należy także wziąć pod uwagę aspekty etyczne związane z wykorzystaniem sztucznej inteligencji w endoskopii [55]. Obejmuje to zapewnienie prywatności pacjenta i bezpieczeństwa danych, a także rozważenie potencjalnego wpływu na rolę dostawców opieki zdrowotnej w procesie podejmowania decyzji. Ponadto, wdrożenie sztucznej inteligencji w endoskopii powinno być poprzedzone odpowiednim szkoleniem i edukacją dla profesjonalistów medycznych, aby efektywnie korzystali i interpretowali wyniki dostarczane przez algorytmy sztucznej inteligencji. Podsumowując, wykorzystanie sztucznej inteligencji w analizie obrazów endoskopowych ma ogromny potencjał poprawy dokładności diagnostycznej i efektywności w detekcji zmian patologicznych [56]. Ponadto, posiada zdolność do wspomagania endoskopistów w podejmowaniu decyzji w czasie rzeczywistym podczas procedur, co przekłada się na lepsze wyniki dla pacjentów [55]. Przyszłość sztucznej inteligencji w endoskopii obiecuje poprawę dokładności diagnostycznej, zwiększenie efektywności i zapewnienie rzeczywistego wsparcia podczas procedur. Dzięki ciągłym postępom w technologii sztucznej inteligencji i integracji algorytmów sztucznej inteligencji z urządzeniami endoskopowymi, dziedzina endoskopii ma potencjał do znacznego skorzystania z transformacyjnej mocy sztucznej inteligencji [52].

PODSUMOWANIE

Na podstawie rozległych badań i wyników wynika, że wpływ sztucznej inteligencji na praktykę endoskopową ma potencjał rewolucjonizowania dziedziny medycznej diagnostyki. Integracja sztucznej inteligencji w analizę endoskopową wykazuje obiecujące rezultaty w automatycznym wykrywaniu zmian patologicznych, co poprawia dokładność i efektywność detekcji oraz klasyfikacji zmian. Ponadto, sztuczna inteligencja ma zdolność do redukcji międzyobserwatorowej zmienności, optymalizacji procesu odczytu oraz potencjalnej redukcji kosztów przy jednoczesnym poprawieniu dostępu do wysokiej jakości opieki zdrowotnej. Wykorzystanie sztucznej inteligencji w analizie endoskopowej nie tylko zwiększa dokładność diagnostyczną i efektywność detekcji zmian, ale także ma potencjał do udzielania endoskopistom wskazówek w czasie rzeczywistym podczas procedur. Ta natychmiastowa informacja zwrotna może znacząco poprawić dokładność diagnostyczną, prowadząc do lepszych wyników dla pacjentów. Mimo wyzwań i ograniczeń związanych z wykorzystaniem sztucznej inteligencji w analizie endoskopowej, perspektywy na przyszłość są obiecujące. Postępy w technologii i coraz większa dostępność zbiorów danych z obrazów endoskopowych otwierają możliwości dalszego rozwoju i doskonalenia algorytmów sztucznej inteligencji. Integracja sztucznej inteligencji z urządzeniami endoskopowymi do analizy w czasie rzeczywistym i podejmowania decyzji w trakcie procedur to kluczowy obszar przyszłego rozwoju. Podsumowując, transformacyjna siła sztucznej inteligencji w endoskopii ma znaczący potencjał zwiększenia dokładności diagnostycznej, poprawę efektywności i udzielanie wskazówek w czasie rzeczywistym podczas procedur. Z kontynuowaniem badań i integracją algorytmów sztucznej inteligencji z urządzeniami endoskopowymi, przyszłość endoskopii widnieje w jasnych barwach.

REFERENCJE

- [1] Lee, B D., & Lee, M S. (2021, January 1). Automated Bone Age Assessment Using Artificial Intelligence: The Future of Bone Age Assessment. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0941>
- [2] Sullivan P, Gupta S, Powers PD, Marya NB. Artificial Intelligence Research and Development for Application in Video Capsule Endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2021;31(2):387-397. doi:<https://doi.org/10.1016/j.giec.2020.12.009>

- [3] Shen D, Wu G, Suk HI. Deep Learning in Medical Image Analysis. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2017;19(1):221-248. doi:<https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071516-044442>
- [4] Gan T, Liu S, Yang J, Zeng B, Yang L. A pilot trial of Convolution Neural Network for automatic retention-monitoring of capsule endoscopes in the stomach and duodenal bulb. *Scientific Reports*. 2020;10(1):4103. doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-020-60969-5>
- [5] Li L, Chen Y, Shen Z, et al. Convolutional neural network for the diagnosis of early gastric cancer based on magnifying narrow band imaging. *Gastric Cancer*. 2019;23(1):126-132. doi:<https://doi.org/10.1007/s10120-019-00992-2>
- [6] Review on the Applications of Deep Learning in the Analysis of Gastrointestinal Endoscopy Images | IEEE Journals & Magazine | IEEE Xplore. ieeexplore.ieee.org. Accessed December 28, 2023. <https://ieeexplore.ieee.org/document/8853349/>
- [7] Song Y, Mao X, Zhou X, et al. Use of Artificial Intelligence to Improve the Quality Control of Gastrointestinal Endoscopy. *Frontiers in Medicine*. 2021;8. doi:<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.709347>
- [8] Fusco, R., Piccirillo, A., Sansone, M., Granata, V., Rubulotta, M R., Petrosino, T., Barretta, M L., Vallone, P., Giacomo, R D., Esposito, E., Bonito, M D., & Petrillo, A. (2021, April 30). Radiomics and Artificial Intelligence Analysis with Textural Metrics Extracted by Contrast-Enhanced Mammography in the Breast Lesions Classification. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050815>
- [9] Goel, C., Kumar, A., Dubey, S., & Srivastava, V. (2020, August 17). Efficient Deep Network Architecture for COVID-19 Detection Using Computed Tomography Images. <https://doi.org/10.1101/2020.08.14.20170290>
- [10] Yu, X., Song, Z., Zou, S., You, Y., Cui, J., Wang, S., Ku, C., Wu, X., Xue, X., Han, W., & Zhou, W. (2022, June 9). Artificial Intelligence Assisted Topographic Mapping System for Endoscopic Submucosal Dissection Specimens.

- [11] Fusco R, Grassi R, Granata V, et al. Artificial Intelligence and COVID-19 Using Chest CT Scan and Chest X-ray Images: Machine Learning and Deep Learning Approaches for Diagnosis and Treatment. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(10):993. doi:<https://doi.org/10.3390/jpm11100993>
- [12] Goel N, Kaur S, Gunjan D, Mahapatra SJ. Dilated CNN for abnormality detection in wireless capsule endoscopy images. *Soft Computing*. 2022;26(3):1231-1247. doi:<https://doi.org/10.1007/s00500-021-06546-y>
- [13] Yu, X., Song, Z., Zou, S., You, Y., Cui, J., Wang, S., Ku, C., Wu, X., Xue, X., Han, W., & Zhou, W. (2022, June 9). Artificial Intelligence Assisted Topographic Mapping System for Endoscopic Submucosal Dissection Specimens.
- [14] Ribeiro E, Uhl A, Wimmer G, Häfner M. Transfer Learning for Colonic Polyp Classification Using Off-the-Shelf CNN Features. *Lecture Notes in Computer Science*. Published online January 1, 2017:1-13. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-319-54057-3_1
- [15] Gaeed AK, Khalida Alwan Mansour. Effectiveness of the Instructional Program on Physical and Psychological Status of Patients Undergoing Upper Gastrointestinal Endoscopy at Baghdad Teaching Hospitals. *kufa Journal for Nursing sciences*. 2015;5(1):137-147. doi:<https://doi.org/10.36321/kjns.vi20151.3160>
- [16] Škiljić S, Budrovac D, Cicvarić A, Nenad Nešković, Slavica Kvolik. Advances in Analgosedation and Periprocedural Care for Gastrointestinal Endoscopy. *Life*. 2023;13(2):473-473. doi:<https://doi.org/10.3390/life13020473>
- [17] Shin K, Lee JS, Lee JY, et al. An Image Turing Test on Realistic Gastroscopy Images Generated by Using the Progressive Growing of Generative Adversarial Networks. *Journal of Digital Imaging*. Published online March 13, 2023. doi:<https://doi.org/10.1007/s10278-023-00803-2>
- [18] Roscoe RD, Becker DV, Branaghan RJ, et al. Bridging psychology and engineering to make technology work for people. *American Psychologist*. 2019;74(3):394-406. doi:<https://doi.org/10.1037/amp0000444>

- [19] Cohen J, Safdi MA, Deal SE, et al. Quality Indicators for Esophagogastroduodenoscopy. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2006;101(4):886. Accessed December 28, 2023. https://journals.lww.com/ajg/citation/2006/04000/quality_indicators_for_esophagogastroduodenoscopy.33.aspx
- [20] Ahmed O, Ajani JA, Lee JH. Endoscopic management of esophageal cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2019;11(10):830-841. doi:<https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i10.830>
- [21] Sonnenberg A, Amorosi SL, Lacey MJ, Lieberman DA. Patterns of endoscopy in the United States: analysis of data from the Centers for Medicare and Medicaid Services and the National Endoscopic Database. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008;67(3):489-496. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.08.041>
- [22] Ribeiro T. Artificial intelligence and capsule endoscopy: automatic detection of vascular lesions using a convolutional neural network. *Annals of Gastroenterology*. Published online 2021. doi:<https://doi.org/10.20524/aog.2021.0653>
- [23] Dong Z, Wu L, Mu G, et al. A deep learning-based system for real-time image reporting during esophagogastroduodenoscopy: a multicenter study. *Endoscopy*. 2022;54(08):771-777. doi:<https://doi.org/10.1055/a-1731-9535>
- [24] Ebigbo A, Palm C, Probst A, et al. A technical review of artificial intelligence as applied to gastrointestinal endoscopy: clarifying the terminology. *Endoscopy International Open*. 2019;07(12):E1616-E1623. doi:<https://doi.org/10.1055/a-1010-5705>
- [25] Riemann JF, Teufel A. Digital Communication Strategies in Visceral Medicine. *Visceral Medicine*. 2021;37(6):455-457. doi:<https://doi.org/10.1159/000518878>
- [26] Filipe Vilas-Boas, Ribeiro T, Afonso J, et al. Deep Learning for Automatic Differentiation of Mucinous versus Non-Mucinous Pancreatic Cystic Lesions: A Pilot Study. *Diagnostics*. 2022;12(9):2041-2041. doi:<https://doi.org/10.3390/diagnostics12092041>

- [27] Ribeiro, T., Saraiva, M M., Ferreira, J., Cardoso, H., Afonso, J., Andrade, P., Parente, M., Jorge, R N., & Macedo, G. (2021, January 1). Artificial intelligence and capsule endoscopy: automatic detection of vascular lesions using a convolutional neural network. <https://doi.org/10.20524/aog.2021.0653>
- [28] Mărginean, C O., Meliț, L E., & Săsăran, M O. (2022, July 1). Traditional and Modern Diagnostic Approaches in Diagnosing Pediatric Helicobacter pylori Infection. <https://doi.org/10.3390/children9070994>
- [29] Bang, C S., Lee, J J., & Baik, G H. (2021, December 14). Computer-Aided Diagnosis of Gastrointestinal Ulcer and Hemorrhage Using Wireless Capsule Endoscopy: Systematic Review and Diagnostic Test Accuracy Meta-analysis.
- [30] Yu, F., Song, E., Liu, H., Zhu, J., & Hung, C. (2019, January 1). Laparoscopic Image-Guided System Based on Multispectral Imaging for the Ureter Detection.
- [31] Mascarenhas, M., Ribeiro, T., Afonso, J., Andrade, P., Cardoso, P., Ferreira, J., Cardoso, H., & Macedo, G. (2021, December 18). Deep Learning and Device-Assisted Enteroscopy: Automatic Detection of Gastrointestinal Angioectasia.
- [32] Seok, C W. (2020, September 16). Artificial Intelligence for the Prediction of Helicobacter Pylori Infection in Endoscopic Images: Systematic Review and Meta-Analysis Of Diagnostic Test Accuracy.
- [33] Kim, J H., Oh, S., Han, S., Keum, J., Kim, K., Chun, J., Youn, Y H., & Park, H. (2022, December 5). An Optimal Artificial Intelligence System for Real-Time Endoscopic Prediction of Invasion Depth in Early Gastric Cancer.
- [34] Riemann, J F., & Teufel, A. (2021, January 1). Digital Communication Strategies in Visceral Medicine. <https://doi.org/10.1159/000518878>
- [35] Vilas-Boas, F., Ribeiro, T., Afonso, J., Cardoso, H., Lopes, S., Moutinho-Ribeiro, P., Ferreira, J., Mascarenhas, M., & Macedo, G. (2022, August 24). Deep Learning for Automatic Differentiation of Mucinous versus Non-Mucinous Pancreatic Cystic Lesions: A Pilot Study.

- [36] Dong, Z., Wu, L., Mu, G., Zhou, W., Li, Y., Shi, Z., Xia, T., Liu, S., Zhu, Q., Shang, R., Zhang, M., Zhang, L., Xu, M., Zhu, Y., Xiao, T., Chen, T., Li, X., Zhang, C., He, X., . . . Yu, H. (2022, March 10). A deep learning-based system for real-time image reporting during esophagogastroduodenoscopy: a multicenter study. <https://doi.org/10.1055/a-1731-9535>
- [37] Mărginean CO, Meliț LE, Săsăran MO. Traditional and Modern Diagnostic Approaches in Diagnosing Pediatric *Helicobacter pylori* Infection. *Children*. 2022;9(7):994. doi:<https://doi.org/10.3390/children9070994>
- [38] Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Computer-Aided Diagnosis of Gastrointestinal Ulcer and Hemorrhage Using Wireless Capsule Endoscopy: Systematic Review and Diagnostic Test Accuracy Meta-analysis. *Journal of Medical Internet Research*. 2021;23(12):e33267. doi:<https://doi.org/10.2196/33267>
- [39] Yu F, Song E, Liu H, Zhu J, Hung C. Laparoscopic Image-Guided System Based on Multispectral Imaging for the Ureter Detection. *IEEE Access*. 2019;7:3800-3809. doi:<https://doi.org/10.1109/access.2018.2889138>
- [40] Mascarenhas Saraiva M, Ribeiro T, Afonso J, et al. Deep Learning and Device-Assisted Enteroscopy: Automatic Detection of Gastrointestinal Angioectasia. *Medicina*. 2021;57(12):1378. doi:<https://doi.org/10.3390/medicina57121378>
- [41] Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Artificial Intelligence for the Prediction of *Helicobacter Pylori* Infection in Endoscopic Images: Systematic Review and Meta-Analysis Of Diagnostic Test Accuracy. *Journal of Medical Internet Research*. 2020;22(9):e21983. doi:<https://doi.org/10.2196/21983>
- [42] Kim JH, Oh SI, Han SY, et al. An Optimal Artificial Intelligence System for Real-Time Endoscopic Prediction of Invasion Depth in Early Gastric Cancer. *Cancers*. 2022;14(23):6000. doi:<https://doi.org/10.3390/cancers14236000>
- [43] Riemann JF, Teufel A. Digital Communication Strategies in Visceral Medicine. *Visceral Medicine*. 2021;37(6):455-457. doi:<https://doi.org/10.1159/000518878>

- [44] Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2013;63(1):7-42. doi:<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305372>
- [45] Ali S, Zhou F, Braden B, et al. An objective comparison of detection and segmentation algorithms for artefacts in clinical endoscopy. 2020;10(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-020-59413-5>
- [46] Li J, Wang L, Ang T. Artificial intelligence-assisted colonoscopy: a narrative review of current data and clinical applications. *Singapore Medical Journal*. 2022;63(3):118-124. doi:<https://doi.org/10.11622/smedj.2022044>
- [47] Kumagai Y, Kaiyo Takubo, Kawada K, et al. Endocytoscopic Observation of Esophageal Lesions: Our Own Experience and a Review of the Literature. *Diagnostics*. 2022;12(9):2222-2222. doi:<https://doi.org/10.3390/diagnostics12092222>
- [48] Misumi Y, Nonaka K, Takeuchi M, et al. Comparison of the Ability of Artificial-Intelligence-Based Computer-Aided Detection (CAD) Systems and Endoscopists to Detect Colorectal Neoplastic Lesions on Endoscopy Video. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(14):4840. doi:<https://doi.org/10.3390/jcm12144840>
- [49] Ebigbo A, Palm C, Probst A, et al. A technical review of artificial intelligence as applied to gastrointestinal endoscopy: clarifying the terminology. *Endoscopy International Open*. 2019;07(12):E1616-E1623. doi:<https://doi.org/10.1055/a-1010-5705>
- [50] Xue P, Qiao YL, Jiang Y. [Application of artificial intelligence in diagnosis of medical endoscope]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi [Chinese Journal of Oncology]*. 2018;40(12):890-893. doi:<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.12.003>
- [51] Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Computer-Aided Diagnosis of Gastrointestinal Ulcer and Hemorrhage Using Wireless Capsule Endoscopy: Systematic Review and Diagnostic Test Accuracy Meta-analysis. *Journal of Medical Internet Research*. 2021;23(12):e33267. doi:<https://doi.org/10.2196/33267>

- [52] Yu X, Song Z, Zou S, et al. Artificial Intelligence Assisted Topographic Mapping System for Endoscopic Submucosal Dissection Specimens. *Frontiers in Medicine*. 2022;9. doi:<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.822731>
- [53] Filipe Vilas-Boas, Ribeiro T, Afonso J, et al. Deep Learning for Automatic Differentiation of Mucinous versus Non-Mucinous Pancreatic Cystic Lesions: A Pilot Study. *Diagnostics*. 2022;12(9):2041-2041. doi:<https://doi.org/10.3390/diagnostics12092041>
- [54] Vilas-Boas, F., Ribeiro, T., Afonso, J., Cardoso, H., Lopes, S., Moutinho-Ribeiro, P., Ferreira, J., Mascarenhas, M., & Macedo, G. (2022, August 24). Deep Learning for Automatic Differentiation of Mucinous versus Non-Mucinous Pancreatic Cystic Lesions: A Pilot Study. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092041>
- [55] Spadaccini, M., Massimi, D., Mori, Y., Alfarone, L., Fugazza, A., Maselli, R., Facciorusso, A., Hassan, C., & Repici, A. (2023, March 14). Artificial Intelligence-Aided Endoscopy and Colorectal Cancer Screening. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061102>
- [56] Zhang, M., Zhu, C., Wang, Y., Kong, Z., Hua, Y., Zhang, W., Si, X., Ye, B., Xü, X., Li, L., Heng, D., Liu, B., Song, T., Wu, J., Dang, Y., & Zhang, G. (2021, June 1). Differential diagnosis for esophageal protruded lesions using a deep convolution neural network in endoscopic images.

SZTUCZNA INTELIGENCJA W OKULISTYCE – PRZEGLĄD AKTUALNEJ LITERATURY

**Paweł Marek Łajczak, Kamil Józwik, Bartłomiej Jurek,
Krzysztof Żerdziński, Julita Janiec, Szymon Trybuś**

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

Abstrakt: Sztuczna inteligencja (SI) niewątpliwie rewolucjonizuje sektor zdrowia. Rozdział ten koncentruje się na zastosowaniu SI w dziedzinie okulistyki, analizując wybrane choroby oczu oraz metody ich diagnozy. Celem tego przeglądu jest zbadanie potencjału SI w usprawnianiu praktyki medycznej, ze szczególnym uwzględnieniem retinopatii cukrzycowej, odwarstwienia siatkówki, zaćmy i jaskry. Przedstawione badania opierają się na uczeniu maszynowym jak i głębokim uczeniu, badając, jak algorytmy mogą skrócić czas diagnozy i poprawić skuteczność terapii. Analiza literatury naukowej z baz danych PubMed i Scopus uwydatnia rosnące zainteresowanie SI w okulistyce. Wyniki sugerują, że implementacja SI może rewolucyjnie wpłynąć na praktykę okulistyczną, umożliwiając szybsze i bardziej precyzyjne diagnozy. W dyskusji zostały przedstawione korzyści związane z wykorzystaniem SI w okulistyce.

Słowa kluczowe: Sztuczna inteligencja, automatyczna diagnostyka, głębokie uczenie, uczenie maszynowe

Abstract: Artificial Intelligence (AI) undeniably revolutionizes the healthcare sector. This chapter focuses on the application of AI in ophthalmology, analyzing selected eye diseases and methods of diagnosis. The aim of this review is to explore the potential of AI in improving medical practice, especially regarding diabetic retinopathy, retinal detachment, cataracts, and glaucoma. The presented research relies on both machine learning and deep learning, examining how algorithms can shorten the diagnosis time and enhance therapy effectiveness. A literature analysis from PubMed and Scopus highlights the growing interest in AI in ophthalmology. The results suggest that implementing AI can profoundly impact ophthalmic practice, enabling faster and more precise diagnoses. The discussion outlines the benefits associated with the use of AI in ophthalmology.

Keywords: artificial intelligence, automated diagnosis, deep learning, machine learning

WPROWADZENIE

Sztuczna inteligencja (SI) przyniosła prawdziwą rewolucję w różnych dziedzinach nauki, a zwłaszcza we współczesnej medycynie, transformując sposób, w jaki podejmowane są decyzje diagnostyczne i terapeutyczne. Dynamiczna implementacja SI w sektorze zdrowia nie tylko usprawnia pracę lekarzy, ale także wpływa na różne profesje związane z tą dziedziną. Obejmuje ona już nie tylko podstawowe zadania, lecz także zaawansowane aspekty diagnostyczne, takie jak stawianie diagnoz z różnych form skanów, w tym tomografii komputerowej (TK) czy rezonansu magnetycznego (MRI). Ponadto analizy ryzyka nawrotu choroby, zgonu pacjenta, czy też asysta w nawigacji podczas skomplikowanych zabiegów chirurgicznych nie stanowią dla SI wyzwania [1-4].

Koncepcja SI ma na celu naśladowanie funkcji myślowych ludzi poprzez maszyny i programy komputerowe. Współczesne algorytmy SI, wykorzystując ogromne zasoby zgromadzone podczas nadzorowanego uczenia się, potrafią podejmować skomplikowane decyzje diagnostyczne. Uczenie maszynowe (ang. machine learning, ML), będące jednym z obszarów SI, zajmuje się systemami zdolnymi do poprawy wydajności dzięki zgromadzonemu doświadczeniu w wykonywanych zadaniach [31, 32]. Algorytmy ML korzystają z różnych technik, takich jak uczenie bayesowskie, drzewa decyzyjne, analityczne uczenie, uczenie przez wzmocnianie i uczenie przez funkcję logiczną. Mimo wysokiej efektywności, bezawaryjności i precyzji tych algorytmów, konieczne jest ich stałe monitorowanie przez człowieka oraz optymalizacja, aby zminimalizować ewentualne sprzeczności bądź niekompletności danych.

Potencjalnym rozwiązaniem tych wyzwań jest implementacja uczenia głębokiego (ang. deep learning, DL), która staje się jednym z najbardziej rozpoznawalnych nurtów w ramach SI. Systemy DL, będące podkategorią ML, nie tylko poprawiają swoją precyzję dzięki procesom uczenia, ale również sięgają dalej. Algorytmy DL zbudowane są w architekturze sztucznych sieci neuronowych (wielopoziomowych), gdzie każda warstwa sztucznych neuronów może odpowiadać za konkretne zadania [33]. Taka struktura algorytmu ma za zadanie imitować ludzki mózg, który również korzysta z wielopoziomowych jednostek (neuronów). Dzięki temu, algorytmy DL są zdolne do wykrywania, przetwarzania i analizowania danych, przekazując odpowiednie zadania na żądany poziom. DL znajduje zastosowanie w zaawansowanych zadaniach, takich jak wykrywanie twarzy, generowanie sztucznych obrazów (deepfake), przetwarzanie mowy na tekst czy rozpoznawanie konkretnych obiektów na zdjęciach [34].

Celem niniejszej pracy jest przegląd aktualnej literatury dotyczącej implementacji SI w okulistyce. Podobnie jak inne specjalizacje medyczne, ta dziedzina również doświadcza transformacji dzięki rozległemu wdrażaniu SI. Rozwój tej technologii znacząco wpływa na pracę okulistów, optometrystów i innych specjalistów związanych z tą specjalizacją. Nie można zapomnieć o korzyściach, jakie przynosi SI dla pacjentów, przyspieszając proces diagnozy. Rozdział ma na celu przybliżenie czytelnikowi aktualnych zastosowań SI w najczęściej występujących patologiach oczu.

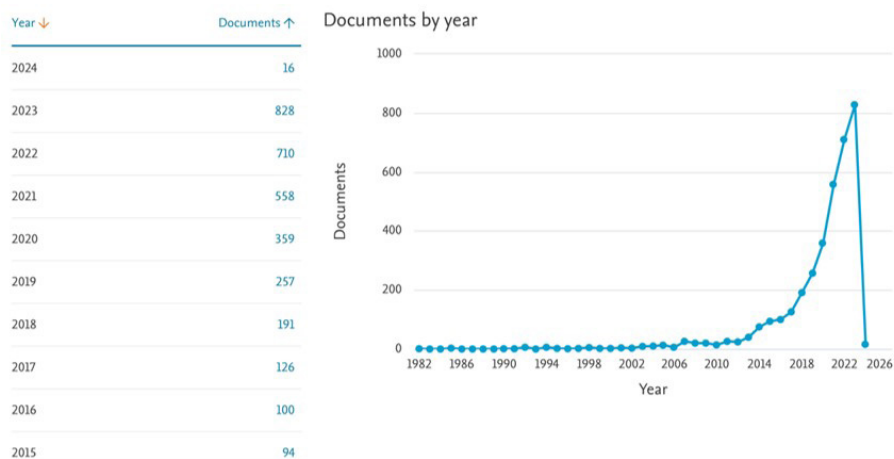
METODOLOGIA I WYNIKI Z BAZ DANYCH

W celu znalezienia odpowiednich artykułów do pracy, autorzy skorzystali z dwóch popularnych baz danych związanych z artykułami naukowymi: PubMed oraz Scopus. Do wyszukania artykułów zastosowano odpowiednią terminologię MeSH: „Eye” OR „Ophthalmology” AND „Artificial Intelligence” OR „Deep Learning” OR „Machine Learning”. Dzięki tej metodologii baza Scopus przedstawiła ponad 3500 wyników, zaś PubMed około 5600, z czego prawie 1400 wyników pochodziło z 2023 roku.

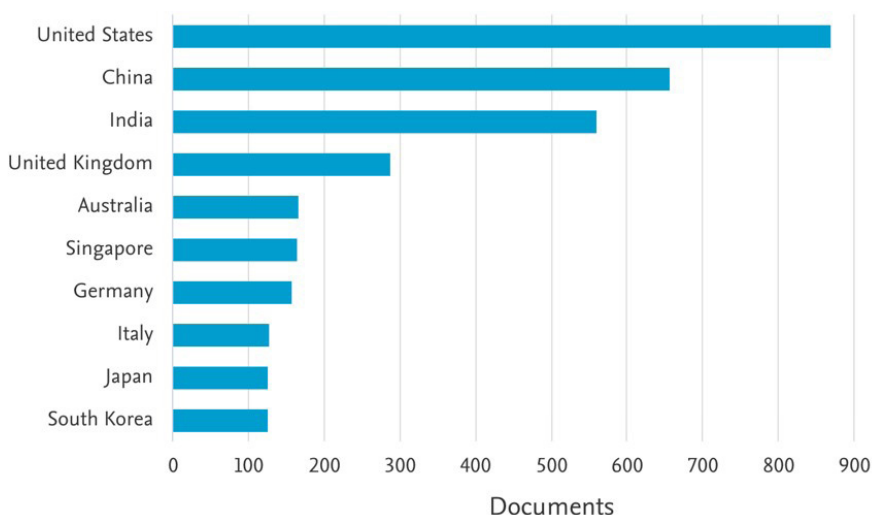
Wyniki z bazy Scopus zostały dokładniej przeanalizowane w celu przedstawienia czytelnikowi różnorodności danych. W samym 2023 roku opublikowano ponad 830 artykułów dotyczących sztucznej inteligencji oraz okulistyki. Jest to niemalże trzykrotny wzrost w porównaniu do roku 2019, gdzie wydano 260 takich prac, a ponad dziewięciokrotny w stosunku do 2015 roku. Tendencja wzrostowa od 2012 roku nie zatrzymała się, co pozwala jednoznacznie stwierdzić, że zainteresowanie tematem nie ustaje, wręcz przeciwnie.

Dodatkowo, porównano pochodzenie prac – najwięcej z nich pochodziło ze Stanów Zjednoczonych (prawie 900), dalej uplasowały się Chiny (około 650), Indie (560), Zjednoczone Królestwo (prawie 300). Ponadto, wiele prac pochodziło z Australii, Singapuru, Niemiec, Włoch, Japonii oraz Korei Południowej. Analizę wyników przedstawiono na Rycinie 1 oraz 2 [5].

W dalszej części pracy przedstawiono przykładowe zastosowania sztucznej inteligencji w wybranych chorobach narządu wzroku spośród znalezionej przez autorów literatury.



Rycina 1. Porównanie ilości materiałów ze względu na rok, dotyczących SI oraz okulistyki w bazie Scopus, opracowanie własne z bazy [5]



Rycina 2. Porównanie ilości materiałów ze względu na kraj pochodzenia, dotyczących SI oraz okulistyki w bazie Scopus, opracowanie własne z bazy [5]

RETINOPATIA CUKRZYCOWA

Retinopatia cukrzycowa stanowi jedno z powikłań cukrzycy, objawiające się uszkodzeniem mikrounaczynienia siatkówki (mikroangiopatia). Zwiększony poziom glukozy we krwi przez dłuższy okres doprowadza do uszkodzenia naczyń w obrębie warstwy nerwowej oka [6]. Oprócz tego, zwężają naczynia kapilarne

i powstają alternatywne szlaki krążenia, prowadząc do niewystarczającej ilości tlenu dla siatkówki. Nieleczona retinopatia cukrzycowa stopniowo prowadzi do utraty wzroku, aż do całkowitej ślepoty. Z tego względu kluczowe jest dokładne monitorowanie oraz jak najwcześniejsza detekcja tej patologii u osób z cukrzycą.

Badania nad retinopatią cukrzycową, takie jak to przeprowadzone przez Ipp i zespół w Kalifornii (2021) [7], wykorzystują system EyeArt Automated DR Detection System oparty na algorytmie DL. Przy użyciu zdjęć 893 pacjentów z różnych ośrodków zdrowia, system wykazał wysoką czułość na poziomie 96% i specyficzność 88%, co potwierdza jego skuteczność w identyfikowaniu retinopatii cukrzycowej.

Wang i współpracownicy (2023) przeprowadzili meta-analizę badań prospective dotyczących wykrywania różnych podtypów retinopatii cukrzycowej przez algorytmy sztucznej inteligencji [8]. Analizując 21 badań, obejmujących ponad 200 tysięcy pacjentów, stwierdzili, że modele łącznie wykazują czułość na poziomie 88%, swoistość na poziomie 91%, a pole pod krzywą ROC wynoszące 0.98, co potwierdza ich wydajność w detekcji tego schorzenia.

Interesującą analizę przeprowadzili także Hassan i Siddiqui (2023) [9], którzy zbadali możliwość wykorzystania systemów SI w zwykłych telefonach komórkowych do wykrywania retinopatii. W sześciu badaniach, obejmujących 3900 pacjentów, algorytmy zastosowane jako aplikacje w smartfonach wykazały obiecującą czułość na poziomie 98% i swoistość 81% wśród przypadków wymagających natychmiastowego skierowania do specjalisty, oraz 88% i 92% odpowiednio w przypadku wszystkich stanów retinopatii cukrzycowej.

Algorytmy uczenia maszynowego mogą na pierwszy rzut oka wydawać się mniej atrakcyjne względem wydajności w porównaniu ze złożonymi sieciami neuronowymi, które naśladują ludzki mózg. Wu i zespół (2021) w ramach przeprowadzonej meta-analizy 60 badań dotyczących wykrywania retinopatii z kolorowych zdjęć dna oka, postanowili ocenić skuteczność diagnoz przy użyciu algorytmów uczenia maszynowego [10]. Analizując prawie 455 tysięcy zdjęć, stwierdzono, że dokładność korelowała na poziomie 0.96-1.00 krzywej ROC, a czułość wynosiła od 92 do 97%. Wyniki te dowodzą obiecującego potencjału algorytmów ML w wykrywaniu chorób oczu, zwłaszcza retinopatii.

Na podstawie powyżej przytoczonych badań wiele wskazuje, że rozwój SI nie tylko umożliwi bardziej precyzyjne wykrywanie retinopatii cukrzycowej, dążąc do idealnej (100%) precyzji, ale także pozwoli na diagnozowanie chorób oczu z urządzeń przenośnych, takich jak smartfony czy smartwatche z kamerami. To otwiera okno na możliwość szybkiej diagnozy dla pacjentów bez dostępu

do specjalistów w ich obszarze zamieszkania, co z pewnością zminimalizuje prawdopodobieństwo utraty wzroku wśród populacji narażonej na cukrzycę.

ODWARSTWIENIE SIATKÓWKI

Proces odwarstwienia siatkówki, polegający na separacji warstwy nerwowo-czuciowej od warstwy barwnikowej, prowadzi do postępującej utraty widzenia, z potencjalnym zagrożeniem całkowitej utraty wzroku [11]. Charakterystyczne objawy tego schorzenia obejmują męty ciała szklistego, nagłe błyski światła, zaburzenia ostrości wzroku oraz pojawiające się cienie w polu widzenia.

Mimo że literatura wskazuje na znacznie mniejsze zainteresowanie tym zagadnieniem w porównaniu do retinopatii cukrzycowej (na chwilę obecną brak meta-analiz czy systematycznych przeglądów), badacze, tak jak Li i zespół (2020) [12], zastosowali SI do wczesnego wykrywania odwarstwienia siatkówki. W ramach tego badania, wykorzystując 12 tysięcy zdjęć oczu, użyli algorytmu SI opartego na głębokim uczeniu - InceptionResNetV2, będącym konwolucyjną siecią neuronową (ang. Convolutional neural network, CNN). Algorytm został wytrenowany na 8500 zdjęciach, a następnie poddany procesowi walidacji i optymalizacji. W testach na zbiorze 1500 zdjęć uzyskał obiecujące wyniki, osiągając czułość na poziomie 96%, specyficzność 99.6% oraz dokładność 99%.

Podobne badania przeprowadzili Zhang i zespół (2021) [13], wykorzystując algorytm DL seResNext50. W teście z udziałem 190 zdjęć, algorytm osiągnął doskonałą wydajność krzywej ROC na poziomie 1.00, czułość 88%, specyficzność 100% oraz dokładność 99%. Te obiecujące wyniki sugerują potencjał dalszej implementacji SI w diagnostyce odwarstwienia siatkówki, co z kolei otwiera pole do przeprowadzenia bardziej szczegółowych badań w tej dziedzinie.

Fung i zespół (2023) wykorzystali algorytm InceptionV3 do pooperacyjnej oceny struktury siatkówki [14]. Zestaw 6600 zdjęć obejmował 6000 przedstawiających operacje z pierwszego podejścia (bez konieczności powtórzenia), oraz 600 przedstawiających operacje, które wymagały dodatkowych podejść lub ponownej interwencji. Algorytm został wytrenowany na zestawie 5700 zdjęć przedstawiających poprawnie wykonane operacje oraz zestawie 3200 zdjęć przedstawiających operacje z kolejnych podejść, bądź powtórnej interwencji. W zestawie testowym (150 zdjęć) uzyskał wysoką dokładność na poziomie 94% w wykrywaniu poprawnie przeprowadzonych operacji, a także wysoką specyficzność (96%) i pole pod krzywą ROC na poziomie 0.94. To potwierdza skuteczność algorytmów SI w ocenie struktury siatkówki, szczególnie pooperacyjnie.

ZACMA

Zaćma, będąca chorobą degeneracyjną, prowadzi do ślepoty i może mieć zarówno charakter wrodzony, jak i nabyty [15]. Z wiekiem soczewka staje się cięższa, tracąc zdolność akomodacyjną. Nowo powstające włókna w soczewce skutkują zagęszczeniem i stwardnieniem jądra, tworząc skupiska białkowe. To z kolei prowadzi do spadku zdolności refrakcji, zmniejszając przejrzystość soczewki, co potencjalnie grozi całkowitą ślepotą.

Podobnie jak w przypadku retinopatii czy odwarstwienia siatkówki, algorytmy szeroko wykorzystywane są w wykrywaniu zaćmy. Tham i zespół (2021) wykorzystali DL do identyfikacji różnych chorób oczu, takich jak zaćma, retinopatia cukrzycowa czy makulopatia [16]. Wykorzystano układ CNN ResNet-50, osiągając pole pod krzywą ROC na poziomie 94.8% dla dowolnej postaci choroby oraz 95% w przypadku stanów umiarkowanych i ciężkich, wymagających natychmiastowej konsultacji ze specjalistą.

Sztuczna inteligencja nie ogranicza się jednak tylko do diagnostyki w przypadku zaćmy. Fakoemulsyfikacja, popularna metoda leczenia tej choroby, wymaga precyzyjnej kontroli procesu. Tian i zespół (2015) wykorzystali system VeBIRD, integrujący detektor tęczówki, sondę fakoemulsyfikacyjną śledzącą operację i dyskryminator wspierany przez SI, który oceniał stopień zaawansowania zaćmy [17]. Dzięki temu systemowi możliwe było ocenianie twardości jądra soczewki w czasie rzeczywistym, co pozwalało na precyzyjne uwalnianie energii ultradźwiękowej.

Implementacja SI w operacjach okulistycznych nie tylko zwiększa bezpieczeństwo, ale również podnosi precyzję i dynamiczność zabiegów. Dalszy rozwój tej technologii może przynieść autonomię robotów w okulistyce, umożliwiając im wykonywanie samodzielnych zabiegów chirurgicznych.

Idąc dalej, czy sztuczna inteligencja jest w stanie przewidzieć pooperacyjne powikłania? Seyed-Farzad i zespół (2012) wykorzystali algorytmy do wykrywania zmętnienia torebki tylnej, jednego z powikłań fakoemulsyfikacji [18]. Model bazujący na algorytmie QUEST osiągnął dokładność na poziomie 87% w badaniu na 70 pacjentach, umożliwiając precyzyjną analizę ryzyka pooperacyjnego i szybką reakcję chirurgów w przypadku znacznego ryzyka niepowodzenia.

JASKRA

Jaskra to grupa chorób oczu, prowadząca do nieodwracalnego uszkodzenia nerwu wzrokowego i skupisk neuronów siatkówki [19]. Ten patologiczny proces rozwija się stopniowo, będąc ściśle związanym ze wzrostem ciśnienia w gałce ocznej, głównie przez zamykanie się kąta przesączania (tęczówko-rogowkowego). Ten obszar odpowiada za prawidłowy odpływ cieczy wodnistej z komory przedniej oka. Postępujące zmniejszenie pola widzenia, zwane tunelowym widzeniem, ostatecznie prowadzi do utraty wzroku. Szybka reakcja i wczesna diagnoza są kluczowe, umożliwiając zmniejszenie ryzyka nieodwracalnych uszkodzeń wzroku.

Wysokie zainteresowanie algorytmami opartymi na precyzyjnym wykrywaniu jaskry jest zrozumiałe, ze względu na potencjał w stawianiu szybkiej diagnozy. Wyniki algorytmów SI w wykrywaniu zaćmy, przedstawione w Tabeli 1 [20-26], potwierdzają ich ponadprzeciętną skuteczność. Te obiecujące rezultaty otwierają perspektywę zastosowania SI w wykrywaniu nagłej ostrej zaćmy, będącej szczególnie groźną odmianą, ze względu na relatywnie krótki czas do utraty wzroku.

Tabela 1. Przykładowe wyniki dokładności algorytmów SI w wykrywaniu jaskry, [opracowanie własne]

Badanie	Dokładność	Zestaw testowy (rozmiar)
Bozic-Stulic (2020) [20]	97%	200
Das (2016) [21]	94%	244
Dutta (2018) [22]	83%	101
Issac (2019) [23]	93%	364
Mvoulana (2019) [24]	98%	51
Ong (2020) [25]	86%	133
Soorya (2018) [26]	97%	215

Podobnie jak w przypadku zaćmy, algorytmy nie są jedynie narzędziem do diagnozy. Celem pracy Li i in. (2022) [27] była prognoza ryzyka wystąpienia oraz rozwoju jaskry w ciągu 3-5 lat, z użyciem algorytmów DL. Wykorzystano łącznie 31 tysięcy zdjęć oczu, podzielonych na zestawy do treningu, walidacji algorytmu i zestawy testowe. Algorytmy DiagnoseNet (do diagnozy) oraz PredictNet (do prognozowania wystąpienia i progresji choroby) przetestowano na odpowiednich zestawach. DiagnoseNet, bazujący na detekcji za pomocą architektury EfficientNet-B0, osiągnął precyzję wynoszącą od 0.94 do 0.97 w wykrywaniu jaskry na podstawie zdjęć. PredictNet uzyskał precyzję od 0.99 do 1.00

w prognozowaniu wystąpienia jaskry oraz od 0.95 do 0.98 w prognozowaniu progresji tej choroby.

RETINOPATIA BARWNIKOWA

Retinopatia barwnikowa, znana także jako barwnikowe zwyrodnienie siatkówki, to schorzenie, w którym barwnik odkłada się w warstwie nerwowej oka. W tej dziedzicznej chorobie tarcza nerwu wzrokowego przybiera woskowy kolor, zamiast normalnego różowego, co prowadzi do zjawiska widzenia lunetowego i, ostatecznie, utraty wzroku.

Badanie przeprowadzone przez Musleh i in. (2023) to metaanaliza oceniająca skuteczność sztucznej inteligencji w wykrywaniu retinopatii barwnikowej na podstawie zarówno zdjęć dna oka, jak i optycznej koherentnej tomografii (OCT) [29]. W analizie uwzględniono 10 badań, w których wykorzystano łącznie 920 tysięcy zdjęć oczu, a algorytmy osiągnęły całkowitą czułość na poziomie 99% i specyficzność 99%.

Nagasato i in. (2023) wykorzystali głębokie uczenie do oceny wzroku pacjentów z retinopatią barwnikową, korzystając z szerokokątnych zdjęć dna oka [30]. Pomimo uzyskania czułości i dokładności na poziomie odpowiednio 70% i 68%, nie można wykluczyć dalszego rozwoju sztucznej inteligencji, co mogłoby przynieść lepsze wyniki.

Obecnie nie istnieje skuteczna terapia leczenia tej choroby, dlatego zastosowanie SI wykazuje szczególny potencjał w przypadku rzadkich chorób narządu wzroku

DYSKUSJA

Sztuczna inteligencja, będąca istotną rewolucją w nauce i medycynie, zdobywa coraz większe znaczenie w okulistyce. Jej wprowadzenie transformuje procesy diagnostyczne i terapeutyczne, wpływając zarówno na pracę lekarzy, jak i innych [specjalistów] związanych z tą dziedziną. Przejście od podstawowych zadań do zaawansowanych aspektów diagnostycznych, podkreśla wszechstronność SI [1-4].

Analizując trendy SI w okulistyce, przegląd baz danych PubMed i Scopus ukazuje wyraźny wzrost liczby publikacji w ostatnich latach, co odzwierciedla rosnące zainteresowanie tą tematyką [5]. Nie można wykluczyć dalszego wzrostu tym tematem, ze względu na rosnącą liczbę zastosowań.

Obecnie zastosowania SI w diagnostyce oczu skupiają się na retinopatii cukrzycowej, odwarstwienia siatkówki, zaćmie, czy jaskrze. Przykłady badań, takie jak prace autorstwa Ipp i współpracowników czy Wang i zespołu, ilustrują wysoką skuteczność algorytmów SI w identyfikowaniu retinopatii cukrzycowej. Nie można zapomnieć o aktualnie przeprowadzonych meta-analizach, które – będąc jednym z najważniejszych dowodów naukowych, potwierdzają wysoką skuteczność w diagnostyce.

Podobnie jak w przypadku retinopatii cukrzycowej, algorytmy SI wykazują skuteczność w wykrywaniu patologii siatkówki, co udowadniają prace Li i zespołu. Wprowadzenie SI do operacji okulistycznych, między innymi przez Fung i współpracowników, podkreśla potencjał tej technologii w zwiększaniu precyzji i bezpieczeństwa zabiegów.

W przypadku zaćmy, Tham i zespół wykorzystali głębokie uczenie do identyfikacji różnych chorób oczu, osiągając imponujące wyniki. W kontekście jaskry, badania, takie jak to autorstwa Li i współpracowników, pokazują, że algorytmy SI nie tylko pomagają w diagnozie, ale także prognozują ryzyko wystąpienia i rozwoju jaskry. Retinopatia barwnikowa, choć rzadka, również zyskuje na uwadze algorytmów SI, które wykazały wysoką skuteczność w metaanalizie Musleh i współpracowników.

Wprowadzenie SI do medycyny, zwłaszcza okulistyki, otwiera nowe możliwości, ale jednocześnie wymaga obecnie monitorowania modeli SI, dalszych badań i uwzględnienia aspektów etycznych oraz bezpieczeństwa używanych danych. Algorytmy mogą napotkać obniżoną skuteczność w wypadku rzadkich chorób oczu lub w przypadku rzadkich odmian (ze względu na rasę, czy też płeć), ze względu na mniejszą ilość zasobów do uczenia maszynowego bądź głębokiego. W dodatku obecność wysięków, czy też mikrotętniaków nie ułatwia szybkiego procesu diagnozy. W przyszłości algorytmy powinny się skupić na rozwiązywaniu tego problemu, wprowadzając nowe funkcje uczenia w algorytmach. Idealnie SI powinna dążyć do 100% dokładności, jednakże wiele systemów nie osiągnęło jeszcze tego pułapu, co powinno być zmienione, wraz ze wprowadzeniem szybszych systemów komputerowych, pozwalając nie tylko na zwiększenie precyzji, ale też czasu potrzebnego na obliczenia. Nie obędzie się to oczywiście bez nakładu kolejnych środków w rozwój.

Dalsza implementacja SI zdecydowanie pozwoli odciążyć pracę specjalistów związanych z dziedziną okulistyki, pozwalając SI na diagnozę. Ponadto jak wcześniej wspomniano, w wypadku braku dostępu do specjalisty, łatwo dostępna aplikacja w smartfonie zdecydowanie pozwoli szybciej podjąć dalsze kroki w leczeniu.

WNIOSKI

Sztuczna inteligencja bezsprzecznie odnawia oblicze okulistyki i szeroko pojętej medycyny. Nie tylko doskonale diagnozuje patologie oka, ale także rewolucyjnie wspomaga przeprowadzanie operacji, oferując nowoczesne podejście do analizy potencjalnych pooperacyjnych powikłań. Ta zaawansowana technologia nie tylko otwiera nowe możliwości diagnostyczne, ale również kształtuje przyszłość interwencji medycznych. Optymalna wydajność algorytmów stwarza nieograniczone pole do popisu w kontekście implementacji sztucznej inteligencji, co z pewnością pociąga za sobą rewolucyjne zmiany w dziedzinie opieki zdrowotnej.

REFERENCJE

- [1] Lorenzo Storino Ramacciotti, Hershenhouse JS, Moktar D, et al. Comprehensive Assessment of MRI-based Artificial Intelligence Frameworks Performance in the Detection, Segmentation, and Classification of Prostate Lesions Using Open-Source Databases. *Urologic Clinics of North America*. 2024;51(1):131-161. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ucl.2023.08.003>
- [2] Kumar S, Bhagat V, Sahu P, et al. A Novel Multimodal Framework for Early Diagnosis and Classification of COPD Based on CT Scan Images and Multivariate Pulmonary Respiratory Diseases. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. Published online November 1, 2023:107911-107911. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107911>
- [3] Gonzalez R, Nejat P, Saha A, et al. Performance of externally validated machine learning models based on histopathology images for the diagnosis, classification, prognosis, or treatment outcome prediction in female breast cancer: A systematic review. *Journal of Pathology Informatics*. 2024;15:100348-100348. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpi.2023.100348>
- [4] Ryu S, Goto K, Imaizumi Y, Nakabayashi Y. Laparoscopic Colorectal Surgery with Anatomical Recognition with Artificial Intelligence Assistance for Nerves and Dissection Layers. *Annals of Surgical Oncology*. Published online November 28, 2023. doi:<https://doi.org/10.1245/s10434-023-14633-7>

- [5] Elsevier. About Scopus | Abstract and citation database | Elsevier. beta. elsevier.com. Published 2023. <https://www.elsevier.com/products/scopus>
- [6] Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, J Larry Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st ed. McGraw Hill; 2022.
- [7] Ipp E, Liljenquist D, Bode B, et al. Pivotal Evaluation of an Artificial Intelligence System for Autonomous Detection of Referrable and Vision-Threatening Diabetic Retinopathy. *JAMA Network Open*. 2021;4(11):e2134254-e2134254. doi:<https://doi.org/10.1001/jamaneurology.2021.34254>
- [8] Wang Z, Li Z, Li K, Mu S, Zhou X, Yu D. Performance of artificial intelligence in diabetic retinopathy screening: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14. doi:<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1197783>
- [9] Hasan SU, Siddiqui MAR. Diagnostic accuracy of smartphone-based artificial intelligence systems for detecting diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2023;205:110943. doi:<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110943>
- [10] Wu JH, Liu TYA, Hsu WT, Ho JHC, Lee CC. Performance and limitation of machine learning algorithms for diabetic retinopathy screening: A meta-analysis. *Journal of Medical Internet Research*. Published online August 26, 2020. doi:<https://doi.org/10.2196/23863>
- [11] NHS. Detached retina (retinal detachment). nhs.uk. Published January 11, 2018. <https://www.nhs.uk/conditions/detached-retina-retinal-detachment/>
- [12] Li Z, Guo C, Nie D, et al. Deep learning for detecting retinal detachment and discerning macular status using ultra-widefield fundus images. *Communications Biology*. 2020;3(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s42003-019-0730-x>
- [13] Zhang C, He F, Li B, et al. Development of a deep-learning system for detection of lattice degeneration, retinal breaks, and retinal detachment in tessellated eyes using ultra-wide-field fundus images: a pilot

- study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. Published online February 4, 2021. doi:<https://doi.org/10.1007/s00417-021-05105-3>
- [14] Fung THM, Još NCRA, Guillemaut JY, et al. Artificial intelligence using deep learning to predict the anatomical outcome of rhegmatogenous retinal detachment surgery: a pilot study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*. 2023;261(3):715-721. doi:<https://doi.org/10.1007/s00417-022-05884-3>
- [15] National Eye Institute. Cataracts. Nih.gov. Published 2019. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/cataracts>
- [16] Tham Y, Anees A, Liang Z, et al. Referral for disease-related visual impairment using retinal photograph-based deep learning: a proof-of-concept, model development study. *The Lancet Digital Health*. 2021;3(1):e29-e40. doi:[https://doi.org/10.1016/s2589-7500\(20\)30271-5](https://doi.org/10.1016/s2589-7500(20)30271-5)
- [17] Tian S, Yin XC, Wang ZB, Zhou F, Hao HW. A Video-Based Intelligent Recognition and Decision System for the Phacoemulsification Cataract Surgery. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2015;2015:1-11. doi:<https://doi.org/10.1155/2015/202934>
- [18] Scšaidt AG, Gatzioufas Z. Implantation of intrastromal corneal ring segments for post-keratoplasty astigmatism. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2012;38(11):2064. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.08.035>
- [19] National Eye Institute. Glaucoma | National Eye Institute. Nih.gov. Published 2019. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/glaucoma>
- [20] Božić-Štulić D, Braović M, Stipaničev D. Deep learning based approach for optic disc and optic cup semantic segmentation for glaucoma analysis in retinal fundus images. *International journal of electrical and computer engineering systems*. 2020;11(2):111-120. doi:<https://doi.org/10.32985/ijeces.11.2.6>

- [21] Das P, Nirmala SR, Medhi JP. Diagnosis of glaucoma using CDR and NRR area in retina images. *Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics*. 2015;5(1). doi:<https://doi.org/10.1007/s13721-015-0110-5>
- [22] Dutta K, Mukherjee R, Kundu S, Biswas T, Sen A. Automatic Evaluation and Predictive Analysis of Optic Nerve Head for the Detection of Glaucoma. Published online May 1, 2018. doi:<https://doi.org/10.1109/iementech.2018.8465169>
- [23] M Soorya, Issac A, Malay Kishore Dutta. Automated Framework for Screening of Glaucoma Through Cloud Computing. 2019;43(5). doi:<https://doi.org/10.1007/s10916-019-1260-2>
- [24] Mvoulana A, Kachouri R, Akil M. Fully automated method for glaucoma screening using robust optic nerve head detection and unsupervised segmentation based cup-to-disc ratio computation in retinal fundus images. *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 2019;77:101643. doi:<https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2019.101643>
- [25] Ee Ping Ong, Cheng J, Wing D, et al. Automatic Glaucoma Detection from Stereo Fundus Images. *PubMed*. Published online July 1, 2020. doi:<https://doi.org/10.1109/embc44109.2020.9175923>
- [26] M. S, Issac A, Dutta MK. An automated and robust image processing algorithm for glaucoma diagnosis from fundus images using novel blood vessel tracking and bend point detection. *International Journal of Medical Informatics*. 2018;110:52-70. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2017.11.015>
- [27] Li F, Su Y, Lin F, et al. A deep-learning system predicts glaucoma incidence and progression using retinal photographs. *The Journal of Clinical Investigation*. 2022;132(11). doi:<https://doi.org/10.1172/JCI157968>
- [28] National Eye Institute. Retinitis Pigmentosa | National Eye Institute. Nih.gov. Published July 10, 2019. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/retinitis-pigmentosa>

- [29] Ayman Mohammed Musleh, Saif Aldeen AlRyalat, Mohammad Naim Abid, Salem Y, Haitham Mounir Hamila, Sallam AB. Diagnostic accuracy of artificial intelligence in detecting retinitis pigmentosa: A systematic review and meta-analysis. *Survey of Ophthalmology*. Published online December 1, 2023. doi:<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2023.11.010>
- [30] Daisuke Nagasato, Takahiro Sogawa, Tanabe M, et al. Estimation of Visual Function Using Deep Learning From Ultra-Widfield Fundus Images of Eyes With Retinitis Pigmentosa. *JAMA Ophthalmology*. Published online February 23, 2023. doi:<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2022.6393>
- [31] Sarker IH. Machine Learning: Algorithms, Real-World Applications and Research Directions. *SN Computer Science*. 2021;2(3):1-21. doi:<https://doi.org/10.1007/s42979-021-00592-x>
- [32] Rowe M. An Introduction to Machine Learning for Clinicians. *Academic Medicine*. Published online May 2019:1. doi:<https://doi.org/10.1097/acm.0000000000002792>
- [33] Sarker IH. Deep Learning: A Comprehensive Overview on Techniques, Taxonomy, Applications and Research Directions. *SN Computer Science*. 2021;2(6). doi:<https://doi.org/10.1007/s42979-021-00815-1>
- [34] Deng L. Deep Learning: Methods and Applications. *Foundations and Trends® in Signal Processing*. 2014;7(3-4):197-387. doi:<https://doi.org/10.1561/20000000039>

NEUROZINTEGROWANE PROTEZY KOŃCZYN GÓRNYCH: PRACA PRZEGLĄDOWA

Michał Azierski^{1,2,3}, Marcin Rojek^{1,2,3}, Emilia Wiśniewska¹

1. Studenckie Koło Naukowe MedTech
przy Centrum Kształcenia Zdalnego i Analizy Efektów Edukacyjnych,
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny

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

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

Abstrakt: Neurozintegrowane protezy kończyn górnych stanowią rewolucję w dziedzinie protetyki, zapewniając bardziej naturalną interakcję między użytkownikiem, a protezą kończyny. Ważnym elementem tego podejścia jest wykorzystanie zaawansowanych mechanizmów sprzężenia zwrotnego. Te mechanizmy pozwalają przekształcać sensoryczne informacje z protezy na precyzyjne impulsy elektryczne, tworząc sprzężenie zwrotne. Studia przypadków ilustrują praktyczne zastosowania neurozintegrowanych protez. Marasco et al. prezentują zautomatyzowany interfejs neuron-maszyna, wykorzystujący wibracje mięśni do umożliwienia użytkownikowi odczuwania zmysłu dotyku. Graczyk et al. korzystają z elektrod wszczepionych w nerwy obwodowe, poprawiając zmysł dotyku i kontrolę nad protezą. Badanie Ortiza-Catalana et al. przedstawia protezę kończyny z osteointegracją, co umożliwia naturalne sprzężenie zwrotne sensoryczne i lepszą kontrolę. Schiefer et al. używają elektrod wewnątrzwiązkowych, umożliwiając użytkownikowi odczuwanie wrażeń dotykowych, co zwiększa naturalność interakcji z protezą. Analiza przyszłych kierunków badań skoncentrowana jest na rozwijaniu zaawansowanych systemów sprzężenia zwrotnego sensorycznego, technologii interfejsów neuronowych, systemów sterowania w pętli zamkniętej oraz integracji różnych modalności sensorycznych. Przyszłość neurozintegrowanych protez obejmuje także rozwój bardziej zaawansowanych elektrod neuronowych, metod sprzężenia zwrotnego i systemów sterowania,

a także integrację wielu rodzajów informacji sensorycznych. Neurozintegrowane protezy otwierają nowe perspektywy w przywracaniu utraconych funkcji i znacząco poprawiają jakość życia użytkowników tych innowacyjnych rozwiązań.

Słowa kluczowe: protezy, bionika, interfejs neuronowy, sprzężenie haptyczne

Abstract: Neurointegrated upper limb prostheses represent a revolution in the field of prosthetics, offering a more natural interaction between users and their prosthetic limbs. An essential component of this approach is the utilization of advanced feedback mechanisms, enabling the transformation of sensory information from the prosthesis into precise electrical impulses, thus creating feedback. Case studies serve to illustrate practical applications of neurointegrated prostheses. Marasco et al. introduce an automated neuron-machine interface that utilizes muscle vibrations to provide users with a tactile sense. Graczyk et al. employ electrodes implanted in peripheral nerves, enhancing both the sense of touch and control over the prosthesis. Ortiz-Catalan et al. present a study featuring a prosthetic limb with osseointegration, facilitating natural sensory feedback and improved control. Schiefer et al. utilize intrafascicular electrodes, allowing users to experience tactile sensations, thereby enhancing the natural interaction with the prosthesis. The analysis of future research directions focuses on the development of advanced sensory feedback systems, neural interface technologies, closed-loop control systems, and the integration of various sensory modalities. The future of neurointegrated prostheses also encompasses the development of more advanced neural electrodes, feedback methods, and control systems, as well as the integration of diverse types of sensory information. Neurointegrated prostheses open new perspectives in restoring lost functions and significantly improve the quality of life for users of these innovative solutions.

Keywords: prostheses, bionics, neural interface, haptic feedback

WSTĘP

Protezy zintegrowane z neuronami odnoszą się do urządzeń protetycznych, które mogą bezpośrednio łączyć się z układem nerwowym użytkownika, umożliwiając integrację urządzenia protetycznego z własnymi sygnałami neuronowymi użytkownika [1]. Protezy te mogą znacznie polepszyć jakość życia osób z utratą kończyny lub zaburzeniami neurologicznymi poprzez przywrócenie utraconej funkcjonalności oraz zwiększenie ich niezależności i mobilności [2]. Protezy zintegrowane neuronowo można podzielić w zależności od sposobu kontroli urządzenia [3]. Kontrola motoryczna odnosi się do zdolności protezy do dokładnego interpretowania zamierzonych ruchów użytkownika i reagowania na nie. Z kolei sprzężenie zwrotne sensoryczne polega na dostarczaniu użytkownikowi informacji sensorycznych z protezy, umożliwiając mu postrzeganie otoczenia [4]. Ostatnie postępy w protetyce zintegrowanej z neuronami skupiły się na poprawie zarówno kontroli motorycznej, jak i aspektów sprzężenia zwrotnego sensorycznego tych urządzeń [5].

Kontrola motoryczna w protetyce neurozintegrowanej

Celem kontroli motorycznej w protezach zintegrowanych neuronowo jest umożliwienie użytkownikom wykonywania precyzyjnych i naturalnych ruchów za pomocą urządzenia protetycznego [6]. Osiąga się to poprzez dekodowanie intencji użytkownika na podstawie sygnałów neuronowych i przekładając to na odpowiednie ruchy protezy kończyny. Opracowano różne technologie w celu poprawy kontroli motorycznej w protezach zintegrowanych z neuronami, w tym interfejsy mózg-komputer i interfejsy nerwów obwodowych [7]. Interfejsy mózg-komputer bezpośrednio łączą się z mózgiem użytkownika, dekodując sygnały neuronowe związane z ruchem intencji i przełożenie ich na polecenia sterujące protezą [8]. Z drugiej strony interfejsy nerwów obwodowych obejmują połączenie z nerwami kikutu lub otaczających go mięśni w celu dekodowania sygnałów motorycznych i sterowania urządzeniem protetycznym. Technologie te wykazały obiecujące wyniki w zakresie poprawy precyzji i naturalności kontroli ruchu w protetyce zintegrowanej neuronowo [2].

Sensoryczne sprzężenie zwrotne

Sensoryczne sprzężenie zwrotne to kolejny kluczowy aspekt protetyki zintegrowanej z neuronami [9]. Sensoryczne sprzężenie zwrotne w protetyce zintegrowanej neuronowo odnosi się do zdolności urządzenia do dostarczania użytkownikowi informacji sensorycznych z protezy kończyny. Ta sensoryczna informacja zwrotna pozwala użytkownikowi postrzegać otoczenie i wchodzić w interakcję z nim w bardziej naturalny i intuicyjny sposób. Informacje zwrotne sensoryczne można podzielić na dwa typy: sprzężenie proprioceptywne i sprzężenie dotykowe. Proprioceptywne sprzężenie zwrotne polega na przekazywaniu użytkownikowi informacji o położeniu, orientacji i ruchu protezy kończyny. Proprioceptywne sprzężenie zwrotne pozwala użytkownikowi wyczuć, gdzie w przestrzeni znajduje się jego proteza kończyny i jak się porusza, co zwiększa jego zdolność do kontrolowania i koordynowania ruchów z protezą [10]. Dodatkowo dotykowa informacja zwrotna polega na zapewnieniu użytkownikowi poczucia dotyku i nacisku na protezę kończyny [11]. Ta dotykowa informacja zwrotna pozwala użytkownikowi czuć i postrzegać obiekty, z którymi się styka, co poprawia jego zdolność do interakcji z otoczeniem i manipulowania obiektami. Integracja informacji zwrotnej sensorycznej w protetyce zintegrowanej z neuronami pozostaje trudnym zadaniem, ale kryje w sobie ogromny potencjał poprawy komfortu

użytkownika i funkcjonalności [4]. Protezy zintegrowane z neuronami mogą zrewolucjonizować dziedzinę tecŞologii wspomagających, zapewniając osobom z utratą lub upośledzeniem kończyn możliwość odzyskania utraconych funkcji motorycznych i przywrócenia interakcji ze światem. TecŞologie te mogą znacznie poprawić jakość życia osób z utratą lub niepełnosprawnością kończyn, umożliwiając im wykonywanie codziennych zadań z większą łatwością i niezależnością [8]. Ponadto protezy zintegrowane z neuronami mogą potencjalnie poprawić poczucie ucieleśnienia i własności protezy. To poczucie ucieleśnienia odnosi się do poczucia, że proteza kończyny jest naturalnym przedłużeniem własnego ciała jednostki, a nie tylko oddzielnym narzędziem lub urządzeniem. Włączenie sensorycznych informacji zwrotnych do protez zintegrowanych neuronowo jest ważnym krokiem w kierunku osiągnięcia tego poczucia ucieleśnienia i poprawy ogólnego doświadczenia użytkownika [12].

Nowe Osiągnięcia w Protezach i Ich Funkcjonalność

W ostatnich latach nastąpił znaczny postęp w tecŞologiach protetycznych, szczególnie w integracji sensorycznych informacji zwrotnych w celu poprawy wydajności funkcjonalnej i ucieleśnienia protez kończyn [13]. Jednym z kluczowych celów nowoczesnych tecŞologii protetycznych jest zapewnienie modalności za pośrednictwem jednego interfejsu, optymalizując w ten sposób ogólną funkcjonalność i wygodę użytkownika. Modalność w tym kontekście odnosi się do zdolności urządzeń do jednoczesnego zapewniania funkcji motorycznych (ruchu) i sensorycznych (odczuwania), co jest kluczowe dla naturalnej funkcjonalności i integracji protezy z ciałem użytkownika. [2]. Postępy w interfejsach neuronowych uutorowały drogę do znaczących informacji zwrotnych sensorycznych w celu usprawnienia stosowania protez. Jednak do tej pory nie było niezawodnego interfejsu, który byłby w stanie zapewnić jednocześnie modalność motoryczną i sensoryczną [4]. Regeneracyjny interfejs nerwów obwodowych stanowi znaczący postęp w tej dziedzinie. Ten biologiczny interfejs nerwowy przekazuje sygnały nerwowe, umożliwiając resztkowemu nerwowi obwodowemu ponowne unerwienie wolnego przeszczepu mięśnia szkieletowego, umożliwiając przekazywanie zarówno informacji motorycznych, jak i sensorycznych [2]. Umożliwiając ponowne połączenie nerwu obwodowego z przeszczepem mięśniowym, regeneracyjny interfejs nerwu obwodowego umożliwia przywrócenie proprioceptywnego i skórno-sprężenia zwrotnego, co jest kluczowe dla optymalizacji wydajności funkcjonalnej i ucieleśnienia protez kończyn. Ogólnie rzecz biorąc, integracja

sensorycznego sprzężenia zwrotnego w protetyce zintegrowanej z neuronami jest obiecującym obszarem badań i rozwoju. Wraz z szybkim rozwojem technologii wszczepialnych interfejsów neuronowych rośnie obecnie zainteresowanie wykorzystaniem sensorycznych informacji zwrotnych w protetyce [4].

DOSTĘPNE SYSTEMY

Współczesne protetyczne rozwiązania, takie jak Össur i-Limb, Open Bionics Hero Arm oraz LUKE Arm, wykorzystują technologię EMG w celu odbierania sygnałów nerwowych z mózgu kierowanych do mięśni, a następnie ich przekształcenie w sygnał dla protezy.

Össur i-Limb

Firma Össur, specjalizująca się w rozwoju protez i innych rozwiązań ortopedycznych, wprowadziła na rynek serię protez ręki i-Limb, w tym modele Qunatum, Ultra oraz Access. Za pomocą zaawansowanego interfejsu z elektrodami EMG, proteza jest w stanie odczytywać sygnały generowane przez mięśnie użytkownika. Te sygnały są interpretowane i przekazywane do sterownika, co pozwala na precyzyjne i intuicyjne ruchy protezą. Produkt jest dostępny komercyjnie i cieszy się uznaniem wśród użytkowników protez [14].

DEKA Arm (Luke Arm)

Proteza ramienia DEKA Arm, znana również jako Luke Arm, została opracowana przez DEKA Research & Development Corp. Jej mechanizm opiera się na zaawansowanej technologii neurozintegrowania. Jest zdolna do interpretacji sygnałów elektrycznych generowanych przez mięśnie w ramieniu użytkownika. Elektrody umieszczone na powierzchni skóry lub wszczepione w mięśnie zbierają sygnały EMG (elektromiograficzne), które następnie są przekazywane do sterownika protezy. To umożliwia użytkownikowi kontrolę nad ruchami protezy za pomocą własnych myśli i sygnałów z mózgu. Produkt jest dostępny komercyjnie i został zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [15].

Open Bionics Hero Arm

Hero Arm opracowany przez Open Bionics wykorzystuje technologię neurozintegrowania, aby umożliwić użytkownikowi sterowanie protezą za pomocą sygnałów EMG generowanych przez mięśnie w obrębie ramienia. Elektrody umieszczone na skórze zbierają te sygnały, które są interpretowane przez układy sterujące protezą. To pozwala na precyzyjne i intuicyjne sterowanie ruchami protezy zgodnie z intencjami użytkownika [16].

SynTouch BioTac by SynTouch

SynTouch BioTac nie jest tradycyjną protezą, ale warto uwzględnić ją jako system neurozintegrowany ze względu na jej wyjątkowe podejście do zmysłów dotyku. Wyprodukowana przez firmę SynTouch, BioTac to sztuczny palec, który jest wyposażony w zaawansowane sensory dotyku. BioTac posiada zaawansowane sensory, które pozwalają na odczuwanie różnych cech obiektów, takich jak tekstura, twardość czy temperatura. Systoliczno-diastoliczny sensor ciśnienia umożliwia również ocenę siły, z jaką palec dotyka przedmiotów. Chociaż nie jest to klasyczna proteza ręki, BioTac jest przykładem systemu neurozintegrowanego, który umożliwia użytkownikowi lepsze zrozumienie i interakcję ze środowiskiem za pomocą zmysłu dotyku. SynTouch BioTac jest dostępny w ramach badań naukowych i eksperymentalnych, a jego rozwój ma na celu dostarczenie bardziej zaawansowanych systemów sensorycznych do przyszłych protetycznych rozwiązań [17].

Tabela nr 1 (porównanie wybranych cech protez Össur i-Limb, DEKA Arm (Luke Arm) oraz Open Bionics Hero Arm)

Cecha	Össur i-Limb	DEKA Arm (Luke Arm)	Open Bionics Hero Arm
Liczba stopni swobody	5	5	4
Sterowanie	Sygnały z mięśni (EMG)	Sygnały z mięśni (EMG)	Sygnały z mięśni (EMG)
Feedback haptyczny	-	obecny	obecny
Łączność z aplikacjami	Tak	Tak	Tak
Dostępność rynkowa	Komercyjna	Komercyjna	Komercyjna

ZROZUMIENIE KONTROLI RUCHU W NEUROZINTEGROWANYCH URZĄDZENIACH PROTETYCZNYCH

Zrozumienie kontroli ruchu w protezach ma kluczowe znaczenie dla skutecznego i dokładnego ruchu protezy. Kontrola ruchu w protezach polega na wykrywaniu i interpretowaniu intencji użytkownika oraz przekładaniu ich na odpowiednie ruchy protezy [18]. Można to osiągnąć poprzez różne strategie kontroli, takie jak kontrola mioelektryczna, gdzie sygnały elektromiograficzne z pozostałych mięśni są wykorzystywane do sterowania protezą kończyny, lub poprzez kontrolę neuronową, gdzie sygnały neuronowe z mózgu użytkownika są wykorzystywane do bezpośredniego sterowania protezą [19]. Integracja sprzężenia zwrotnego sensorycznego w protetyce ma kluczowe znaczenie dla poprawy kontroli motorycznej i poprawy ogólnej funkcjonalności urządzenia [9]. Sensoryczne informacje zwrotne dostarczają użytkownikom informacji o pozycji, sile i ruchu protezy, umożliwiając im bardziej intuicyjną i naturalną interakcję z otoczeniem [20].

Krok po Kroku Kontrola Ruchu w Neurozintegrowanych Urządzeniach Protetycznych

Kontrola ruchu w urządzeniach protetycznych obejmuje kilka skomplikowanych etapów zapewniających skuteczny i dokładny ruch urządzenia. Proces ten ma kluczowe znaczenie, aby umożliwić użytkownikom interakcję z otoczeniem i wykonywanie codziennych zadań z większą łatwością i naturalnością [2].

1. Wykrywanie i pozyskiwanie sygnału

Pierwszym krokiem w sterowaniu ruchem jest wykrywanie i pozyskiwanie sygnałów wskazujących zamiary i ruchy użytkownika. Można to osiągnąć za pomocą różnych technik, takich jak kontrola mioelektryczna i kontrola neuronowa [7]

a. Sterowanie mioelektryczne

W przypadku kontroli mioelektrycznej wychwytywane są sygnały elektromiograficzne z pozostałych mięśni i wykorzystywane do sterowania protezą kończyny. Sygnały te są rejestrowane za pomocą elektrod

umieszczonych na powierzchni skóry nad resztkami mięśni. Uzyskane sygnały są następnie przetwarzane w celu określenia zamierzonego ruchu użytkownika, co przekłada się na polecenia sterujące protezą kończyny [21].

b. Kontrola neuronowa

Alternatywnie, kontrola neuronowa polega na bezpośrednim wykorzystaniu sygnałów neuronowych z mózgu użytkownika do sterowania protezą kończyny. Proces ten często wymaga zaawansowanych technologii interfejsów neuronowych, które zapewniają bezpośredni interfejs elektryczny z układem nerwowym, umożliwiając precyzyjną i selektywną kontrolę protezy kończyny [7].

2. Przetwarzanie i interpretacja

Po odebraniu sygnałów są one przetwarzane i interpretowane w celu wyodrębnienia zamierzonych ruchów użytkownika. Ten etap obejmuje wyrafinowane algorytmy i techniki przetwarzania sygnałów w celu dokładnego dekodowania poleceń użytkownika i przekładania ich na określone ruchy protetycznej kończyny [4].

3. Integracja danych

Po zinterpretowaniu intencji użytkownika, urządzenie protetyczne musi przekazać użytkownikowi odpowiednią informację zwrotną. Informacje zwrotne mogą mieć formę proprioceptywnej i dotykowej [16].

4. Proprioceptywne sprzężenie zwrotne

Proprioceptywne sprzężenie zwrotne dostarcza użytkownikowi informacji o położeniu, orientacji i ruchu protezy kończyny. Te sensoryczne informacje zwrotne pozwalają użytkownikom wyczuć, gdzie w przestrzeni znajduje się ich proteza kończyny i jak się porusza, co zwiększa ich zdolność do kontrolowania i koordynowania ruchów za pomocą protezy [36].

5. Informacje czuciowe

Dotykowe sprzężenie zwrotne polega na zapewnieniu użytkownikowi poczucia dotyku i nacisku na protezową kończynę. Umożliwia to użytkownikom odczuwanie i postrzeganie obiektów, z którymi się stykają, co poprawia ich zdolność do interakcji z otoczeniem i manipulowania obiektami [10].

6. Uruchomienie i wykonanie ruchu

Na koniec zinterpretowane polecenia użytkownika przekształcane są w polecenia uruchamiające, sterujące ruchem kończyny protetycznej. Ten etap obejmuje sterowanie silnikami lub siłownikami w obrębie protezy w celu dokładnego i bezpiecznego wykonywania pożądanych ruchów [22].

Podsumowując, skomplikowany proces kontroli ruchu w urządzeniach protetycznych obejmuje pozyskiwanie, interpretację i integrację sygnałów sensorycznych w celu ułatwienia intuicyjnej i naturalnej interakcji z otoczeniem. Integracja nowoczesnych technologii i postęp w neuronauce znacząco przyczyniła się do opracowania skutecznych strategii kontroli ruchu w urządzeniach protetycznych [23]. Protetyka zintegrowana z neuronami wykorzystuje interfejsy neuronowe do ustanowienia bezpośredniego połączenia między użytkownikiem i protezą kończyny. Pozwala to na bardziej precyzyjną kontrolę kończyny i uwzględnienie informacji zwrotnych czuciowych, co prowadzi do lepszej integracji i funkcjonalności protezy [21].

MECHANIZMY SPRZEŻENIA ZWROTNEGO W PROTEZACH ZINTEGROWANYCH NEURONOWO

Mechanizmy sensorycznego sprzężenia zwrotnego w protezach zintegrowanych z neuronami można osiągnąć różnymi metodami, w tym stymulacją elektrodotykową, stymulacją wibrodotykową i sprzężeniem zwrotnym dopasowanym pod względem modalności. Metody te mają jednak ograniczenia w zakresie selektywności, stabilności i kontroli protezy kończyny. Aby przewyżczyć te ograniczenia, badacze badają bardziej inwazyjne metody, które obejmują wszczepialne elektrody i interfejsy neuronowe. Te innowacyjne podejścia zapewniają wyższy poziom selektywności i stabilności, umożliwiając jednocześnie dokładniejsze i bardziej naturalne sprzężenie zwrotne [24].

Stymulacja elektrodotykowa

Stymulacja elektrodotykowa to metoda stosowana w celu zapewnienia sensorycznego sprzężenia zwrotnego w protezach zintegrowanych neuronowo. TecŚika ta polega na wykorzystaniu wzorców stymulacji elektrycznej w celu aktywacji pozostałych dotykowych włókien doprowadzających użytkownika w ramieniu. Modulując te wzorce stymulacji elektrycznej, badacze chcą wygenerować złożone informacje sensoryczne, które odzwierciedlają naturalne wrażenia dotykowe. Mechanizm stymulacji elektrodotykowej polega na generowaniu impulsów elektrycznych dostarczanych do określonych ścieżek neuronowych, stymulując pozostałe nerwy czuciowe w celu wywołania percepcji dotykowej. Podejście to wymaga precyzyjnej kontroli nad parametrami elektrycznymi i ukierunkowanego dostarczania, aby zapewnić aktywację pożądaných wrażeń dotykowych [25].

Stymulacja wibracyjna

Podobnie stymulacja wibrotaktyczna to kolejna metoda stosowana w celu zapewnienia sensorycznego sprzężenia zwrotnego w protezach zintegrowanych neuronowo. TecŚika ta polega na przykładaniu do protezy użytkownika bodźców wibracyjnych, przekazujących wrażenia dotykowe imitujące percepcję dotyku i nacisku. Podstawowy mechanizm inżynieryjny stymulacji wibrotaktycznej obejmuje integrację siłowników wibracyjnych w urządzeniu protetycznym, które są sterowane w celu generowania określonych wzorców wibracji. Te wzorce wibracji mają na celu wywołanie percepcji dotykowej i poziomów rozróżniania, zwiększając w ten sposób zdolność użytkownika do postrzegania otoczenia i interakcji z nim poprzez protezę [26].

Informacje zwrotne dopasowane do modalności

Informacje zwrotne dopasowane do modalności to innowacyjne podejście do sprzężenia zwrotnego sensorycznego w protetyce zintegrowanej z neuronami, którego celem jest dopasowanie modalności sztucznego sprzężenia zwrotnego sensorycznego z naturalnymi modalnościami sensorycznymi użytkownika. Ta forma informacji zwrotnej polega na integracji informacji sensorycznych, które bardzo przypominają oryginalne wrażenia dotykowe użytkownika, zapewniając bardziej płynną i intuicyjną interakcję z protezą. Mechanizm sprzężenia zwrotnego dopasowanego pod względem modalnym obejmuje projektowanie

i wdrażanie zaawansowanych algorytmów przetwarzania sygnałów i technologii interfejsów neuronowych. Technologie te umożliwiają przełożenie informacji sensorycznych przechwyconych przez urządzenie protetyczne na wzorce stymulacji elektrycznej, które ściśle odpowiadają naturalnym aferentnym dotykowi użytkownika, zapewniając w ten sposób sprzężenie zwrotne dopasowane pod względem modalnym [27].

STUDIA PRZYPADKÓW WYKORZYSTANIA PROTEZ ZINTEGROWANYCH NEURONOWO

W badaniu przeprowadzonym przez Marasco i wsp. opracowano zautomatyzowany interfejs neuron-maszyna, aby zapewnić sensoryczne informacje zwrotne w protetycznych rękach. Interfejs ten wibrował mięśnie służące do kontrolowania protetycznej ręki, zapewniając użytkownikowi zmysł dotyku i poprawiając jego zdolność manipulowania przedmiotami [28]. W innym badaniu przeprowadzonym przez Graczyka i wsp. sztuczne somatosensoryczne sprzężenie zwrotne było dostarczane poprzez wszczone elektrody mankietu nerwów obwodowych do protezy dłoni. Zapewniło to użytkownikowi zmysł dotyku i pozwoliło na lepszą manipulację protezą ręki i kontrolę nad nią [29]. W studium przypadku przeprowadzonym przez Ortiza-Catalana i wsp. pacjentowi z utratą kończyny wszczepiono protezę kończyny zintegrowaną z neuronami, w której zastosowano implanty z osteointegracją w celu ustanowienia bezpośredniego połączenia z układem nerwowym. Pozwoliło to pacjentowi doświadczyć sprzężenia zwrotnego sensorycznego i poprawić kontrolę nad protezą kończyny. Zintegrowany z kością implant zapewnia stabilne i selektywne interfejsy neuronowe, umożliwiające pacjentowi dokładniejsze postrzeganie położenia i ruchu protezowej kończyny [30]. Innym godnym uwagi studium przypadku jest praca Schiefera i wsp., którzy za pomocą wszczepionych elektrod wewnątrzwiązkowych opracowali zintegrowaną z neuronami protezę kończyny z sensorycznym sprzężeniem zwrotnym. Ta innowacyjna technologia umożliwiła użytkownikowi odczuwanie wrażeń dotykowych i nacisku, umożliwiając bardziej naturalną i intuicyjną interakcję z protezą kończyny. Ogólnie rzecz biorąc, te studia przypadków pokazują obiecujący potencjał protez zintegrowanych neuronalnie w zapewnianiu dokładnych i naturalnych informacji zwrotnych sensorycznych w celu poprawy wydajności funkcjonalnej. Co więcej, znaczny postęp w protetyce zintegrowanej z neuronami wykazano w studium przypadku Oddo i wsp., w którym wykorzystano najnowocześniejsze implanty nerwowe w celu zapewnienia sensorycznego sprzężenia

zwrotnego w bionicznej protezie dłoni. Takie podejście umożliwiło precyzyjną kontrolę poszczególnych palców i pozwoliło użytkownikowi doświadczyć wrażeń dotykowych, znacznie zwiększając jego zdolność do wykonywania zadań zręcznych za pomocą protezy ręki [31]. Te studia przypadków ilustrują niezwykle postęp w protetyce zintegrowanej neuronowo i podkreślają kluczową rolę sensorycznego sprzężenia zwrotnego w zwiększaniu funkcjonalności i integracji urządzeń protetycznych. Ciągły rozwój zaawansowanych technologii interfejsów neuronowych jest bardzo obiecujący w zakresie dalszej poprawy możliwości protez kończyn i poprawy jakości życia osób z utratą kończyny [32].

PRZYSZŁE KIERUNKI BADAŃ NAD PROTETYKĄ ZINTEGROWANĄ NEURONOWO

Patrząc w przyszłość, dziedzina protetyki zintegrowanej z neuronami kryje w sobie ogromny potencjał dalszego rozwoju i innowacji. Jednym z kluczowych obszarów przyszłych badań nad protetyką zintegrowaną neuronowo jest rozwój bardziej zaawansowanych systemów sprzężenia zwrotnego sensorycznego. Chociaż obecne urządzenia protetyczne poczyniły znaczne postępy w zapewnianiu użytkownikom proprioceptywnych i dotykowych informacji zwrotnych, rośnie zapotrzebowanie na bardziej naturalne i realistyczne doświadczenia sensoryczne [33].

Postępy w technologiach interfejsów neuronowych

Przyszłe badania będą prawdopodobnie skupiać się na dalszym ulepszaniu technologii interfejsów neuronowych w celu usprawnienia dwukierunkowej komunikacji pomiędzy protezą kończyny a układem nerwowym użytkownika. Może to obejmować opracowanie bardziej wyrafinowanych elektrod neuronowych i urządzeń wszczepialnych, które mogą zapewnić lepszą kontrolę i wyższą wierność sensorycznych informacji zwrotnych. Ponadto wysiłki badawcze mogą również obejmować nieinwazyjne metody łączenia się z układem nerwowym w celu zminimalizowania ryzyka i powikłań związanych z inwazyjnymi zabiegami chirurgicznymi [34].

Udoskonalone metody sprzężenia zwrotnego sensorycznego

Innym ważnym kierunkiem przyszłych badań nad protetyką zintegrowaną neuronowo jest badanie ulepszonych modalności sprzężenia zwrotnego sensorycznego. Oczekuje się, że badacze będą dążyć do integracji bardziej zaawansowanych czujników i siłowników dotykowych, które będą w stanie naśladować złożone wrażenia dotyku, nacisku i tekstury. Wykorzystując innowacje w dziedzinie materiałoznawstwa i technologii dotykowej, przyszłe urządzenia protetyczne mogą zapewnić użytkownikom niezwykle realistyczne zmysły dotyku i percepcji [35].

Systemy sterowania w pętli zamkniętej

Oczekuje się, że w dziedzinie protetyki zintegrowanej neuronowo centralnym punktem przyszłych badań będzie integracja systemów sterowania w pętli zamkniętej. Systemy o zamkniętej pętli umożliwiają regulacje i adaptacje w czasie rzeczywistym w odpowiedzi na intencje użytkownika i otaczające go środowisko. Opracowanie solidnych algorytmów sterowania w pętli zamkniętej odegra zasadniczą rolę w zapewnieniu płynnej i intuicyjnej interakcji między użytkownikiem a kończyną protetyczną, ostatecznie zwiększając zdolność użytkownika do wykonywania delikatnych i precyzyjnych zadań [36].

Multimodalna integracja sprzężenia zwrotnego sensorycznego

Przyszłe badania prawdopodobnie będą dotyczyły integracji wielu modalności sensorycznych w celu stworzenia bardziej kompleksowych i wciągających wrażeń sensorycznych dla użytkowników protez zintegrowanych neuronowo. W kontekście opracowania neurozintegrowanych protez kończyn, zastosowanie mechanizmów proprioceptywnych i dotykowych, uzupełnione o percepcję wizualną, umożliwi protezom zapewnienie użytkownikom zintegrowanego postrzegania otoczenia oraz interakcji z nim, które w sposób zbliżony do naturalnych. Terminy "proprioceptywne" i "dotykowe" w niniejszym tekście odnoszą się do różnych aspektów percepcji sensorycznej: propriocepcja, znana również jako czucie głębokie, umożliwia percepcję położenia oraz ruchu, co jest kluczowe dla świadomości pozycji części ciała bez konieczności obserwacji wzrokowej. Natomiast percepcja dotykowa odnosi się do zdolności odczuwania bodźców zewnętrznych, takich jak dotyk czy wibracje. Współdziałanie tych mechanizmów

w neurozintegrowanych protezach kończyn pozwala na rekreację złożonych funkcji sensorycznych, które są niezbędne dla efektywnej i naturalnej interakcji z otoczeniem.

Podsumowanie

Podsumowując, w przyszłości protetyki zintegrowanej z neuronami można będzie zaobserwować niezwykle postęp w systemach sprzężenia zwrotnego sensorycznego, technologiach interfejsów neuronowych, systemach sterowania w pętli zamkniętej oraz holistycznej integracji wielu modalności sensorycznych. Udoskonalenia te mogą potencjalnie zrewolucjonizować możliwości urządzeń protezycznych, oferując użytkownikom poziom funkcjonalności i wrażeń zmysłowych, który był wcześniej niewyobrażalny [38]. W miarę jak badacze i innowatorzy kontynuują wysiłki przesuwać granice protetyki zintegrowanej z neuronami, perspektywa poprawy jakości życia osób z utratą kończyny dzięki tym technologiom transformacyjnym, które reprezentują kategorię innowacji o znaczącym potencjale oraz wywierają fundamentalny wpływ na struktury społeczne, ekonomiczne oraz inicjując zmiany w podejściu do życia, pracy i wzajemnych interakcji ludzkich, staje się coraz bardziej obiecująca [25,39,40].

WNIOSKI

Protetyka zintegrowana z neuronami niewątpliwie budzi duże nadzieje oraz daje spore możliwości leczenia osobom, które straciły kończynę. Niezwykły postęp w systemach sensorycznego sprzężenia zwrotnego, technologiach interfejsów neuronowych i systemach sterowania w pętli zamkniętej nie tylko zwiększył funkcjonalność protez, ale także wywarł głęboki wpływ na życie osób polegających na tych innowacyjnych urządzeniach. Wypełniając lukę między człowiekiem a maszyną, protezy zintegrowane z neuronami skutecznie przywróciły poczucie normalności i autonomii osobom, które doświadczyły utraty kończyny. Włączenie zaawansowanych metod sprzężenia zwrotnego sensorycznego nie tylko poprawiło zdolność użytkowników do manipulowania protezami i interakcji z nimi, ale także zapewniło im bardziej naturalne i wciągające doświadczenia sensoryczne. To z kolei przyczyniło się do znacznej poprawy jakości życia osób stosujących protezy zintegrowane z neuronami. W miarę jak badacze i eksperci zagłębiają się w rozwój bardziej wyrafinowanych systemów sprzężenia zwrotnego sensorycznego, ulepszonych technologii interfejsów neuronowych i integracji wielu modalności

sensorycznych, potencjał dalszej rewolucjonizacji urządzeń protetycznych staje się coraz bardziej możliwy. Zasadniczo wpływ protez zintegrowanych neuronowo na współczesną medycynę wykracza poza zwykły postęp technologiczny; uosabia świadectwo odporności, innowacyjności i współczucia społeczności medycznej. Wykorzystując potencjał protez zintegrowanych z neuronami, zwiastujemy przyszłość, w której osoby z utratą kończyny będą mogły nie tylko odzyskać utracone funkcje, ale także doświadczyć odnowionego poczucia siły i niezależności w codziennym życiu.

REFERENCJE

- [1] Fodor DC, Seghedin NE. Technical Progress in Limb Prostheses: A Classification of Existing Devices. *Bulletin of the Polytechnical Institute of Iași Machine constructions Section*. 2022;68(3):31-40. doi:<https://doi.org/10.2478/bipcm-2022-0023>
- [2] Karczewski AM, Zeng W, Stratton LM, Bachus KN, Poore SO, Dingle AM. Clinical Basis for Creating an Osseointegrated Neural Interface. *Frontiers in Neuroscience*. 2022;16. doi:<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.828593>
- [3] Gupta A, Vardalakis N, Wagner FB. Neuroprosthetics: from sensorimotor to cognitive disorders. *Communications Biology*. 2023;6(1):1-17. doi:<https://doi.org/10.1038/s42003-022-04390-w>
- [4] Russell C, Roche AD, Chakrabarty S. Peripheral nerve bionic interface: a review of electrodes. *International Journal of Intelligent Robotics and Applications*. 2019;3(1):11-18. doi:<https://doi.org/10.1007/s41315-019-00086-3>
- [5] Ciancio AL, Cordella F, Barone R, et al. Control of Prosthetic Hands via the Peripheral Nervous System. *Frontiers in Neuroscience*. 2016;10. doi:<https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00116>
- [6] Silveira A, Brunton E, Escobedo-Cousin E, et al. WTi Flexible Transversal Electrode Array for Peripheral Nerve Stimulation: A Feasibility Study. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2020;28(10):2136-2143. doi:<https://doi.org/10.1109/tnsre.2020.3014812>

- [7] Chatbar PY, Francis JT. Towards a Naturalistic Brain-Machine Interface: Hybrid Torque and Position Control Allows Generalization to Novel Dynamics. Fridman EA, ed. PLoS ONE. 2013;8(1):e52286. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052286>
- [8] Vu PP, Lu CW, Vaskov AK, et al. Restoration of Proprioceptive and Cutaneous Sensation Using Regenerative Peripheral Nerve Interfaces in Humans with Upper Limb Amputations. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2022;149(6):1149e1154e. doi:<https://doi.org/10.1097/prs.00000000000009153>
- [9] Fisher LE, Ayers CA, Ciollaro M, Ventura V, Weber DJ, Gaunt RA. Chronic recruitment of primary afferent neurons by microstimulation in the feline dorsal root ganglia. *Journal of Neural Engineering*. 2014;11(3):036007. doi:<https://doi.org/10.1088/1741-2560/11/3/036007>
- [10] Ackerley R, Helena Backlund Wasling, Ortiz-Catalan M, Rickard Brånemark, Johan Wessberg. Case Studies in Neuroscience: Sensations elicited and discrimination ability from nerve cuff stimulation in an amputee over time. 2018;120(1):291-295. doi:<https://doi.org/10.1152/jn.00909.2017>
- [11] Williams I, Rapeaux A, Liu Y, Luan S, Constandinou TG. A 32-ch. bidirectional neural/EMG interface with on-chip spike detection for sensorimotor feedback. Spiral (Imperial College London). Published online October 1, 2016. doi:<https://doi.org/10.1109/biocas.2016.7833848>
- [12] Falcone S, Brouwer AM, Cocu I, Gijsbertse K, Heylen D, van Erp J. The relative contribution of five key perceptual cues and their interaction to the sense of embodiment. *Technology, Mind, and Behavior*. 2022;3(1). doi:<https://doi.org/10.1037/tmb0000068>
- [13] Otte A. Invasive versus Non-Invasive Neuroprosthetics of the Upper Limb: Which Way to Go? *Prosthesis*. 2020;2(3):237-239. doi:<https://doi.org/10.3390/prosthesis2030020>
- [14] Ossur; I-Limb Products ;<https://www.ossur.com/en-gb/prosthetics/arms/i-limb-ultra>; Access data: 21.12.2023

- [15] Pasquina PF, Perry BN, Miller ME, Ling GSF, Tsao JW. Recent advances in bioelectric prostheses. *Neurology: Clinical Practice*. 2015;5(2):164-170. doi:<https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000132>
- [16] Open Bionics; Hero Arm ; <https://openbionics.com/en/hero-arm-overview/>; access data: 21.12.2023
- [17] SynTouch; <https://syntouchinc.com/tecSology/>; access data: 21.12.2023
- [18] Crandell D, Lozano-Calderón S, Mayerson JL. Editorial: Advances in rehabilitation intervention after limb amputation. *Frontiers in rehabilitation sciences*. 2023;4. doi:<https://doi.org/10.3389/fre.2023.1149001>
- [19] Bocan K, Sejdić E. Adaptive Transcutaneous Power Transfer to Implantable Devices: A State of the Art Review. *Sensors*. 2016;16(3):393. doi:<https://doi.org/10.3390/s16030393>
- [20] Moodley K, Fourie J, Imran Z, Hands C, Rall W, Stopforth R. Touch Hand 4.5: low-cost additive manufacturing prosthetic hand participated in Cybathlon 2020 ARM discipline. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2022;19(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12984-022-01112-5>
- [21] Carmena JM. Advances in Neuroprosthetic Learning and Control. *PLoS Biology*. 2013;11(5):e1001561. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001561>
- [22] Otte A. Invasive versus Non-Invasive Neuroprosthetics of the Upper Limb: Which Way to Go? *Prosthesis*. 2020;2(3):237-239. doi:<https://doi.org/10.3390/prosthesis2030020>
- [23] Weber DJ, Hao M, Urbin MA, Schoenewald C, Lan N. Chapter Twenty one - Sensory information feedback for neural prostheses. ScienceDirect. Published January 1, 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128160343000213>
- [24] Salimi-Nezhad N, Amiri M, Falotico E, Laschi C. A Digital Hardware Realization for Spiking Model of Cutaneous Mechanoreceptor. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12:322. doi:<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00322>

- [25] Gaunt RA, Hokanson J, Weber DJ. Microstimulation of primary afferent neurons in the L7 dorsal root ganglia using multielectrode arrays in anesthetized cats: thresholds and recruitment properties. *Journal of Neural Engineering*. 2009;6(5):055009-055009. doi:<https://doi.org/10.1088/1741-2560/6/5/055009>
- [26] Ortiz-Catalán M, Zbinden J, Millenaar J, et al. A highly integrated bionic hand with neural control and feedback for use in daily life. *Science robotics*. 2023;8(83). doi:<https://doi.org/10.1126/scirobotics.adf7360>
- [27] Vidal GWV, Rynes ML, Kelliher Z, Goodwin SJ. Review of Brain-Machine Interfaces Used in Neural Prosthetics with New Perspective on Somatosensory Feedback through Method of Signal Breakdown. *Scientifica*. 2016;2016. doi:<https://doi.org/10.1155/2016/8956432>
- [28] Mastinu E, Engels LF, Clemente F, et al. Neural feedback strategies to improve grasping coordination in neuromusculoskeletal prostheses. *Scientific Reports*. 2020;10(1):11793. doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-020-67985-5>
- [29] Falcone S, Brouwer AM, Cocu I, Gijsbertse K, Heylen D, van Erp J. The relative contribution of five key perceptual cues and their interaction to the sense of embodiment. *TecSology, Mind, and Behavior*. 2022;3(1). doi:<https://doi.org/10.1037/tmb0000068>
- [30] Segil JL, Cuberovic I, Graczyk EL, Weir RF ff., Tyler D. Combination of Simultaneous Artificial Sensory Percepts to Identify Prosthetic Hand Postures: A Case Study. *Scientific Reports*. 2020;10(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-020-62970-4>
- [31] Ortiz-Catalan M, Mastinu E, Sassu P, Aszmann O, Brånemark R. Self-Contained Neuromusculoskeletal Arm Prostheses. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1732-1738. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa1917537>
- [32] Ackerley R, Helena Backlund Wasling, Ortiz-Catalan M, Rickard Brånemark, Johan Wessberg. Case Studies in Neuroscience: Sensations elicited and discrimination ability from nerve cuff stimulation in an amputee over time. 2018;120(1):291-295. doi:<https://doi.org/10.1152/jn.00909.2017>

- [33] Ackerley R, Helena Backlund Wasling, Ortiz-Catalan M, Rickard Brånemark, Johan Wessberg. Case Studies in Neuroscience: Sensations elicited and discrimination ability from nerve cuff stimulation in an amputee over time. 2018;120(1):291-295. doi:<https://doi.org/10.1152/jn.00909.2017>
- [34] Crandell D, Lozano-Calderón S, Mayerson JL. Editorial: Advances in rehabilitation intervention after limb amputation. *Frontiers in rehabilitation sciences*. 2023;4. doi:<https://doi.org/10.3389/fresc.2023.1149001>
- [35] Falcone S, Brouwer AM, Cocu I, Gijsbertse K, Heylen D, van Erp J. The relative contribution of five key perceptual cues and their interaction to the sense of embodiment. *TecŠology, Mind, and Behavior*. 2022;3(1). doi:<https://doi.org/10.1037/tmb0000068>
- [36] Xie L, Tang W, Iman Izadikhah, et al. Development of a multi-stage model for intelligent and quantitative appraising of skeletal maturity using cervical vertebrae cone-beam CT images of Chinese girls. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. 2022;17(4):761-773. doi:<https://doi.org/10.1007/s11548-021-02550-7>
- [37] Williams I, Rapeaux A, Pearson J, et al. SenseBack – Implant considerations for an implantable neural stimulation and recording device. Newcastle University ePrints (Newcastle University). Published online October 1, 2019. doi:<https://doi.org/10.1109/biocas.2019.8919046>
- [38] Towards handy neural prostheses. *Nature Biomedical Engineering*. 2023;7(4):335-336. doi:<https://doi.org/10.1038/s41551-023-01036-y>
- [39] Lan N, Hao M, Niu CM, et al. Next-Generation Prosthetic Hand: from Biomimetic to Biorealistic. *Research*. 2021;2021. doi:<https://doi.org/10.34133/2021/4675326>
- [40] Hokanson J, Christopher Albert Ayers, Gaunt RA, Bruns TM, Weber DJ. Effects of spatial and temporal parameters of primary afferent microstimulation on neural responses evoked in primary somatosensory cortex of an anesthetized cat. *Europe PMC (PubMed Central)*. Published online August 1, 2011. doi:<https://doi.org/10.1109/iembs.2011.6091857>

OSŁUCHIWANIE SERCA W DOBIE XXI WIEKU

**Bartłomiej Jurek, Szymon Trybuś, Julita Janiec,
Paweł Marek Łajczak, Krzysztof Żerdziński, Kamil Józwiak**

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

Abstrakt: Zarówno świat jak i medycyna pędzą do przodu w zawrotnym tempie, zmieniają się nie tylko wytyczne leczenia, ale również metody a wraz z nimi – sprzęt. Rozdział ten skupia się na temacie ewolucji stetoskopu jako narzędzia służącego osłuchiwaniu serca. Opisuje on zmiany w jego budowie, skuteczności oraz wdrażanych coraz to nowszych rozwiązaniach usprawniających jego działanie. W analizie treści niniejszego rozdziału wykorzystano artykuły naukowe pochodzące z baz danych PubMed oraz EMBASE. Po przestudiowaniu tychże wynika, że wprowadzanie nowych rozwiązań w medycynie jest pożądane i dotyczy wszystkich jej obszarów, włączając w to tak podstawowe narzędzia jak stetoskop. Poprawiają one jakość świadczonych usług oraz, poprzez dokładniejsze i szybsze wykrywanie chorób serca, umożliwiają wczesne wykrycie patologii, a co za tym idzie, dobrane skuteczniejszego leczenia. Oprócz tego umożliwiają rozwój takich form lekarskiej praktyki jak telemedycyna. Ponadto są również udogodnieniem dla samych lekarzy.

Słowa kluczowe: osłuchiwanie, stetoskop, telemedycyna

Abstract: Both the world and medicine are rushing forward at a dizzying pace, changing not only treatment guidelines, but also methods and with them - equipment. This chapter focuses on the topic of the evolution of the stethoscope as a tool for auscultation of the heart. It describes changes in its design, effectiveness and the implementation of newer and newer solutions to improve its operation. Scientific articles from PubMed and EMBASE databases were used in the content analysis of this chapter. After studying them, it follows that the implementation of new solutions in medicine is desirable and applies to all areas of medicine including such basic tools as the stethoscope. They improve the quality of services provided and, by detecting heart disease

more accurately and quickly, enable early detection of pathology and consequently selection of more effective treatment. In addition to enabling the development of such forms of medical practice as telemedicine. In addition, they are also a convenience for doctors themselves.

Keywords: auscultation, stethoscope, telemedicine

WSTĘP

Stetoskop to jedno z podstawowych narzędzi lekarza, które umożliwia ocenę wielu istotnych klinicznie parametrów. Pozwala na słuchanie dźwięków wydawanych przez ludzki organizm, a jeżeli odgłosy te odbiegają od normy, na wykrycie choroby. Sprawdza się w diagnostyce chorób układu pokarmowego, oddechowego czy krwionośnego poprzez osłuchiwanie odpowiednio jelit, płuc oraz serca. Dzięki swojej użyteczności i skuteczności stał się narzędziem tak potrzebnym, że, obok białego fartucha, uchodzi za lekarski atrybut. Nieprzerwane udoskonalanie, obejmujące poprawę parametrów oraz wdrażanie nowoczesnych technologii, znacznie poprawiło zakres jego użyteczności i rozszerzyło obszar zastosowań. Szczególnie istotne dla medycyny było wdrożenie sztucznej inteligencji, która analizując rejestrowane przez stetoskop szmery sercowe, diagnozuje jego wady, będąc tym samym wsparciem dla lekarza, zwłaszcza w sytuacjach trudnych. Galopujący (a raczej cwałujący) rozwój medycyny, wraz ze zmianami w funkcji, doprowadził również do zmian w wyglądzie stetoskopu, tak, że w dzisiejszych czasach wcale niekoniecznie wije się na lekarzu niczym wąż na łasce Eskulapa, ale w postaci niewielkiego urządzenia mieści się w jego kieszeni. Praca ta traktuje o ewolucji stetoskopu na przestrzeni lat i jak zmieniał się on względem potrzeb w osłuchiwaniu serca.

BUDOWA I DZIAŁANIE TRADYCYJNEGO STETOSKOPU

Tradycyjny stetoskop akustyczny składa się zasadniczo z trzech części, są to: głowica, dren oraz lira, na której osadzone są oliwki. Głowica jest częścią stetoskopu, która przyłożona do ciała pacjenta odbiera z niego dźwięki. Wyposażona jest ona w membranę, która warunkuje jakość odbieranego sygnału. Ze względu na rodzaj głowicy wyróżnia się różne rodzaje stetoskopów, w tym np. stetoskop kardiologiczny. Dren odpowiedzialny jest za przeniesienie odebranych przez głowicę fal dźwiękowych, jest to najczęściej długi, giętki i elastyczny

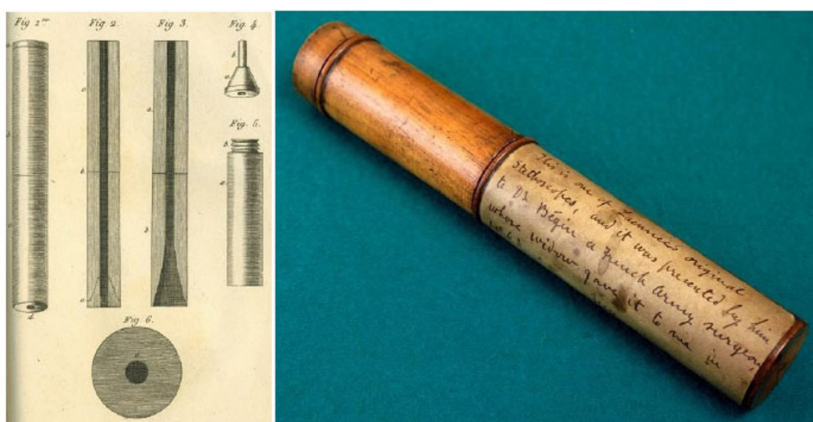
przewód transportujący falę akustyczną poprzez lirę wprost do ucha osłuchującego. Rolą liry oraz znajdujących się na jej końcach oliwek jest doprowadzenie fali dźwiękowej do przewodu słuchowego zewnętrznego lekarza, a zatem dźwięk z jednej membrany – membrany głowicy stetoskopu, finalnie dociera do innej membrany – błony bębenkowej. Wyposażona w sprężynę lira zapewnia również trwałość osadzenia oliwek w uchu lekarza, dzięki temu, w czasie badania, może się on poruszać bez obawy wypadnięcia ich z ucha.

ROZWÓJ NA PRZESTRZENI LAT

Pierwszy stetoskop (ryc. 1.) został skonstruowany przez Rene Laennec'a [1] jako odpowiedź na potrzebę dokładniejszego niż zbliżenie ucha do klatki piersiowej osłuchania serca. Pierwsze próby przekazywania informacji o parametrach fizjologicznych układu krwionośnego sięgają roku 1965 [2], w którym opisano próbę zwiększenia bezpośredniego dystansu dzielącego lekarza i pacjenta, któremu mierzono ciśnienie krwi. W roku 1973 [3] możliwe było osłuchiwanie pacjentów na odległość, wówczas dystans, jaki dzielił badanego i badającego wynosił 2,7 mili (około 4,3 km), a transmisja sygnału odbywała się dzięki mikrofalom. Kolejne postępy technologiczne stworzyły nowe opcje, obejmujące gromadzenie i zapis danych uzyskiwanych przez pacjentów przeprowadzających samobadanie [4], co więcej, rozpowszechnienie komputerów, smartfonów i Internetu, w zasadzie zwolniło pacjentów z obowiązku dotarcia do konkretnego miejsca, w którym znajdował się sprzęt odpowiedni do przeprowadzania badania, ze względu na możliwość zapisywania i udostępniania danych ze swojego pokoju (lub z dowolnego innego miejsca, w które pacjent jest w stanie wziąć ze sobą odpowiedni sprzęt – w tym przypadku stetoskop z wbudowanym głośnikiem). Udoskonalenie powyższych zdobytych technologii zmieniło medycynę nie do poznania, bo chociaż użycie komputera do analizy wydawanych przez serce dźwięków zostało przedstawione w 1963 roku [5] to dopiero rozpowszechnienie tej technologii i zwiększenie jej możliwości zoptymalizowało diagnostykę chorób sercowych. W 2018 roku ukazała się praca [4] prezentująca aplikację, której zadaniem była diagnoza wad serca na podstawie osłuchiwania pacjenta we wskazanych przez program miejscach na ciele. Do tego celu wykorzystany był specjalnie zmodyfikowany stetoskop, który za pomocą przewodu połączony był z telefonem. Dodatkowym osiągnięciem uzyskanym przez badaczy było wdrożenie funkcji redukcji hałasu, dzięki której osiągnięto wyższą jakość zapisywanych dźwięków. Innym, równoległym dokonaniem osiągnięciem, okazało się wdrożenie technologii Bluetooth [6-8],

co ostatecznie umożliwiło rezygnację z jednego z komponentów tradycyjnego stetoskopu tj. jego przewodu łączącego głowicę z lirą [9]. Rozwiązanie to, chociaż pozwalało na transfer sygnału jedynie na niewielkie odległości, zapewniało jego dobrą jakość oraz pozwalało wielu osobom (np. kilku lekarzom w trakcie szkolenia) na równoczesny odsłuch odbieranego przez głowicę sygnału. Ponadto pozbycie się przewodu przerwało również drogę transmisji licznych chorób pomiędzy pacjentami oraz pomiędzy lekarzem a pacjentem [10-12]. Badający miał swobodę w manipulacji sprzętem, który nie wymagał już ścisłej współpracy i koordynacji ruchów głowy z przykładaną do ciała pacjenta głowicą, co w warunkach polowych np. przy wypadkach może okazać się kluczowe ze względu na ograniczoną i utrudnioną dostępność do poszkodowanego. W takiej sytuacji ruchy lekarza są nieskrępowane, a ofiara, jeśli jest w stanie, może nawet samodzielnie operować głowicą i przykładać ją do miejsc wskazanych przez medyka. Taka możliwość może okazać się nie do przecenienia w sytuacjach z ograniczoną przestrzenią lub ciasnymi pomieszczeniami, w karambolu czy w zawaleniach budynków.

Na przestrzeni lat ewolucja stetoskopów i zdalnego osłuchiwania postępować naprzód, pozwoliła pokonać rozmaite bariery, w tym konieczność bezpośredniego kontaktu z pacjentem. Sprzęt również udoskonalono w taki sposób, że mimo braku, jak się dotychczas wydawało, niezbędnych elementów (drenu), ten wciąż pełnił swoją funkcję. Najnowsze postępy XXI stawiają pod znakiem zapytania dotychczas znaną formę osłuchiwania pacjenta, sztuczna inteligencja każe zastanowić się nad koniecznością obecności w procesie diagnozy... samego lekarza.



Rycina 1. Pierwotny stetoskop, skonstruowany przez francuskiego lekarza René Laenneca [13]

WYKORZYSTANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W OSŁUCHIWANIU

Do najbardziej przełomowych osiągnięć XXI wieku należy rozwój i wdrożenie sztucznej inteligencji do medycyny. Wykorzystuje się ją w diagnostyce chorób serca, w których niezbędne jest wsłuchanie się w wydawane przez nie szmery. Najczęstszą wykrywaną w Europie i Ameryce Północnej wadą zastawkową jest zwężenie zastawki aortalnej [14-16]. W badaniu [17] w 2022 roku użyto opartego o sztuczną inteligencję stetoskop VoqX w celu wykrycia wskazanego schorzenia. Eksperyment był podzielony na dwie fazy. Pierwsza obejmowała etap treningowy, osłuchiwało 100 pacjentów, spośród których 50 chorowało na zwężenie zastawki aortalnej (35 osób z postacią ciężką i 15 z umiarkowaną), oraz etap walidacji, do którego włączono 50 uczestników, spośród których u 25 występowało zwężenie zastawki aortalnej (17 z postacią ciężką i 8 z umiarkowaną). Osłuchiwania dokonywano przez 10 sekund w pięciu charakterystycznych punktach klatki piersiowej przeznaczonych do badania odpowiednich zastawek, w tym w punkcie Erba. Najlepszym wyborem okazały się miejsca na prawym i lewym brzegu mostka w drugiej przestrzeni międzyżebrowej, a zatem punktów, w których osłuchuje się zastawki odpowiednio aortalną i tętnicy płucnej. Drugą fazą był etap testowy, w którym uczestniczyło 106 badanych. Wśród nich 66 osób stanowiły osoby zdrowe, 11 pacjentów cierpiało na postać łagodną zwężenia zastawki aortalnej, 10 na umiarkowaną i 19 na ciężką. W tej fazie przez 16 sekund osłuchiwało pacjentów wyłącznie w punktach, których poprzednio, osiągnięte najlepsze rezultaty tj. miejsc dla zastawek aorty i pnia płucnego. Osiągnięto czułość równą 90% oraz swoistość równą 84%. Całkowita dokładność wynosiła 86%. Dla zwężenia zastawki aortalnej o różnym nasileniu uzyskano następujące poziomy czułości: 55% dla postaci lekkiej, 76% dla umiarkowanej i 93% dla ciężkiej.

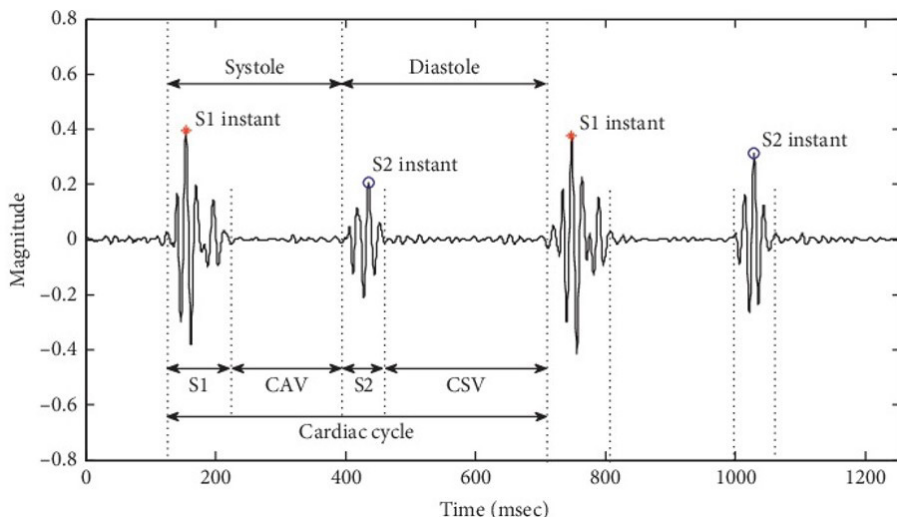
W badaniach [18] dotyczących ubytku przegrody międzykomorowej, wrodzonej wady serca, oparty na rekurencyjnej sieci neuronowej (TAP-CRNN) program umożliwiał, na podstawie uzyskanych w badaniu osłuchowym informacji, wykryć wspomniane schorzenie. Eksperyment polegał na nauczaniu się przez algorytm odróżniania dźwięków charakterystycznych dla ubytku przegrody międzykomorowej, od tych, wydawanych przez serce o prawidłowej budowie. Do tego celu wykorzystano 25 zdrowych osób oraz 51 ze stwierdzoną wadą. Każda z nich została osłuchana dwukrotnie w pięciu standardowych punktach. Kolejno, algorytm poddano testowi na grupie 238 osób, spośród których u 178 stwierdzono ubytek przegrody międzykomorowej, natomiast 60 osób stanowiły

osoby zdrowe. Choroba została wykryta u osób chorych (czułość) w 96,7% przypadków, a jej brak u osób zdrowych (swoistość) w 96%.

Wczesne wykrycie wad wrodzonych jest szczególnie istotne u dzieci, ponieważ pozwala szybko wdrożyć odpowiednie leczenie. Aby sprawdzić użyteczność sztucznej inteligencji w tym obszarze, dokonano zapisu dźwięków serca w postaci fonokardiogramu (ryc. 2.) [19] u dzieci zdrowych (24 dzieci) i chorych (62 dzieci), w przedziale wiekowym od 4 miesięcy do 16 lat. Pośród zdiagnozowanych wad znalazły się: ubytek przegrody międzykomorowej, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, przetrwały otwór owalny, przetrwały przewód tętniczy, dwuodpływowa prawa komora, wspólny kanał przedsionkowo komorowy. Analizowany przez program zapis cyklu pracy serca podzielony został na cztery etapy, obejmujące skurcz, podzielony na fazę pierwszego tonu serca (S1) i zamknięcia zastawek przedsionkowo-komorowych oraz rozkurcz, podzielony na fazę tonu drugiego serca (S2) i zamknięcia zastawek półksiężycowatych. Dzieci osłuchiwało z użyciem elektronicznego stetoskopu w 4 punktach klatki piersiowej przeznaczonych do osłuchiwania odpowiednich zastawek przez okres 20 sekund. Każda z chorób została potwierdzona przez specjalistów kardiologii w badaniu echokardiograficznym. Zadaniem sztucznej inteligencji było rozstrzygnięcie na podstawie fonokardiogramu, jedynie, czy wada serca występuje, czy jest nieobecna (nie diagnozowała poszczególnych jednostek chorobowych). Osiągnęła czułość równą 93,5%, swoistość 91,7% oraz całkowitą dokładność na poziomie 93%. 4 przypadki, spośród których 2 stanowiły ubytki przegrody międzykomorowej a 2 ubytki przegrody międzyprzedsionkowej, zostały błędnie zakwalifikowane jako zdrowe. Wszystkie te wady miały postać lekką, a wydawane przez serce odgłosy były zbliżone do serca zdrowego. U 2 zdrowych dzieci wykryto nieprawidłowość, prawdopodobnie na skutek zewnętrznych zakłóceń powodowanych przez płacz lub niespokojne ruchy dzieci.

Tabela 1. Parametry programów sztucznej inteligencji jako testów diagnostycznych wykrywających wady serca [opracowanie własne]

Wykrywana wada	Czułość	Swoistość	Całkowita dokładność
Zwężenie zastawki aortalnej [17]	90,0%	84,0%	80,0%
Ubytek przegrody międzykomorowej [18]	96,7%	96,0%	nd.
Wrodzone wady serca [19]	93,5%	91,7%	93,0%



Rycina 2. Zapis pracy serca w postaci fonokardiogramu analizowanego przez sztuczną inteligencję. Cykl pracy serca (cardiac cycle) został podzielony na fazę skurczową (systole) i rozkurczową (diastole). Faza skurczowa obejmowała pierwszy ton serca (S1) oraz okres zamknięcia zastawek przedsińkowo-komorowych (CAV). Faza rozkurczowa obejmowała drugi ton serca (S2) oraz okres zamknięcia zastawek półksiężycowatych (CSV) [20]

WYKORZYSTYWANY SPRZĘT

W trakcie zdalnego osłuchiwania wykorzystuje się sprzęt umożliwiający transmisję odbieranego bodźca na znaczne odległości, tak, aby zarejestrowany, przetworzony i odebrany sygnał był jak najlepszej jakości. W początkowych próbach transmisji sygnału na odległość nie zarejestrowano bodźca, który natomiast został odnotowany w badaniu bezpośrednim [3], albo był on zniekształcony lub nieprawidłowo oceniony [21]. W badaniach z 1965 roku [2] do rejestrowania pracy serca wykorzystany był fonokardiograf, który obecnie używany jest rzadko, a transport informacji odbywał się przy użyciu mikrofal. W czasie badania uczestniczyła pielęgniarka instruowana zdalnie przez doktora [22]. Towarzystwo ona pacjentowi w pokoju zabiegowym, a jej rolą była obsługa medycznego sprzętu. W niektórych sytuacjach pacjent pozostawał sam, co, ze względu na możliwość przesyłania informacji wizualnych, nie stanowiło kłopotu.

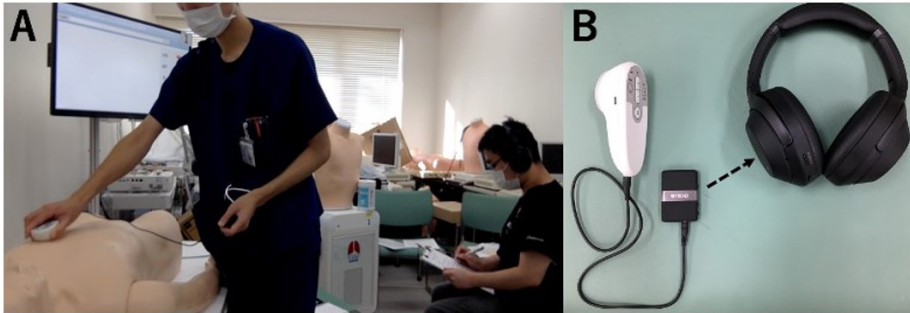
W eksperymencie w 2004 roku [21] użyto dedykowanego potrzebom badania urządzenia American TeleCare Aviva System, wraz z odpowiednim elektronicznym stetoskopem CareTone. Taki zestaw umożliwiał przesyłanie danych z prędkością 9,6 kbit/s przy użyciu linii telefonicznych. Wówczas zrezygnowano

ze wsparcia pielęgniarki, a pacjent, instruowany na bieżąco przez lekarza, sam obsługiwał sprzęt.

Kolejne postępy związane były z możliwością gromadzenia danych na nośnikach pamięci oraz wysyłaniu ich przy użyciu Internetu [23]. Dzięki stetoskopom z wbudowanym głośnikiem i konwersji fali dźwiękowej na sygnał elektryczny oraz specjalnemu oprogramowaniu możliwe było zapisywanie informacji o pracującym sercu. Niska częstotliwość odbieranego sygnału umożliwiała redukcję rozmiaru zapisanego pliku poprzez określenie niskiej częstotliwości próbkowania lub zastosowanie próbkowania w dół. Zmniejszenie rozmiaru pliku pociągnęło za sobą inne korzyści w postaci zredukowania czasu przetwarzania pliku czy zmniejszenie czasu jego przesyłania. Ponieważ rejestrowanie pracy serca odbywa się w zakresie 20 – 200 Hz [24, 25], zastosowano filtr pasmowoprzepustowy eliminujący dźwięki spoza wskazanego zakresu częstotliwości. Wciąż jednak pozostała do pokonania przeszkodą stanowiły niepożądane odgłosy i hałasy występujące w środowisku badania, które można ograniczyć.

Napisana w języku Java aplikacja, dostępna na system operacyjny Android [4], oparta była o parametry mel-cepstralne (MFCC) i ukryte modele Markowa (HMM). Baza danych aplikacji opierała się o zgromadzone online oraz w pracy Daniela Mansona [26] wzorce różnych szmerów sercowych. Dzięki temu program umożliwiał wykrywanie 16 różnych, charakterystycznych odgłosów serca, w tym detekcje różnych patologii, takich jak zwężenie czy niedomykalność zastawek, a także jedną z najpowszeźniejszych wad wrodzonych serca [27] – ubytek przegrody międzykomorowej.

Wdrożenie technologii Bluetooth [6-8] umożliwiło rezygnację z, jak dotąd niezbędnego elementu stetoskopu, drenu, łączącego głowicę z lirą (ryc. 3.) [9]. Z tego powodu cały zestaw składał się z dwóch części – głowicy, pozwalającej na osłuchanie pacjenta oraz bezprzewodowy transfer sygnału do drugiego elementu zestawu – opartego na mikrokontrolerze (MSP 430) dekodera, który przetwarzał otrzymany sygnał. Sprzęt pozwalał na pracę w trzech trybach, obejmujących różne zakresy częstotliwości: 20 – 220 Hz, 50 – 600 Hz oraz 20 – 2000 Hz, które można było dostosować do odpowiednich parametrów fizjologicznych, np. osłuchiwanie serca odbywa się w zakresie częstotliwości 20 – 220 Hz [24, 25].



Rycina 3. Wykorzystanie technologii Bluetooth w stetoskopie. A: lekarz stojący przy pacjencie manipuluje stetoskopem, który przesyła sygnał do słuchawek założonych przez lekarza siedzącego z dala od pacjenta. B: użyty sprzęt, widoczny z lewej strony stetoskop bezprzewodowo łączy się z słuchawkami (przerwana strzałka), które odbierają przesyłany z niego sygnał [28]

PORÓWNANIE OSŁUCHIWANIA ZDALNEGO I BEZPOŚREDNIEGO

Ponieważ proces zbierania, przesyłania i odbierania danych jest narażony na czynniki zakłócające, istotne jest, aby były one jak najmniejsze oraz nie uniemożliwiały postawienia prawidłowej diagnozy, dlatego informacje zebrane w osłuchiwaniu zdalnym powinny być tożsame z uzyskanymi w gabinecie. Wykonana w 1973 roku próba [3] zdalnego osłuchania serca w miejscu uderzenia koniuszkowego oraz przy dolnym lewym brzegu mostka przyniosła następujące wyniki: w pierwszym położeniu każdy spośród 26 słyszanych w badaniu bezpośrednim szmerów skurczowych serca był również słyszany w badaniu zdalnym. Stopień nasilenia tego skurczu był zgodny w 19 przypadkach, w pozostałych 5 różnica ta wynosiła 1 stopień. 3 spośród nich zostały uznane za głośniejsze w badaniu bezpośrednim. W drugim położeniu odnotowano zbliżone rezultaty. W przypadku szmerów rozkurczowych w miejscu uderzenia koniuszkowego 2 spośród słyszanych 8 w badaniu bezpośrednim nie zostało odnotowanych w postępowaniu zdalnym, stopień nasilenia tych szmerów wynosił 1/6 (błąd był prawdopodobnie spowodowany warunkami otoczenia, po wyeliminowaniu zewnętrznego hałasu nie pominięto żadnego szmeru). W drugiej lokalizacji (przy brzegu mostka) wszystkie odnotowane szmery rozkurczowe, które słyszano w badaniu bezpośrednim, słyszano również podczas badania na odległość. Jednostopniowe różnice wystąpiły dwukrotnie, w jednym przypadku pojawiła się dwustopniowa różnica. Badanego oraz badającego dzieliła odległość 2,7 mili (około 4,3 km). W badaniu

[21] przeprowadzonym w 2004 roku poddano ocenie skuteczność wykrywania migotania przedsionków przy użyciu zdalnego stetoskopu u dziesięciu pacjentów, przez sześciu lekarzy rezydentów w trakcie specjalizacji z medycyny rodzinnej. Za punkt odniesienia przyjęto zapis badania EKG, prowadzonego równolegle względem osłuchiwania. Osiągnięta swoistość i czułość wynosiły odpowiednio: 77% oraz 86% w osłuchiowaniu zdalnym, natomiast przy osłuchiowaniu bezpośrednim: 67% oraz 94%. Na sumaryczną ilość sześćdziesięciu diagnoz 45 było trafnych w badaniu twarzą w twarz, a 49 w badaniu na odległość ($p = 0,38$). Ilość popełnianych błędów diagnostycznych w obu metodach osłuchiwania dla pojedynczego lekarza wahała się w granicach 10% - 30%.

W następnych próbach [29] wykazano równoważność ocen dokonywanych przy pomocy stetoskopów do badania zdalnego oraz konwencjonalnego. Spośród 18 niewłaściwych szmerów sercowych usłyszanych przy pomocy konwencjonalnego stetoskopu 17 wykryto w badaniu zdalnym. Ponadto, w 3 przypadkach osłuchiwania zdalnego dostrzeżono nowe szmery, a w 2 dokonano zmiany charakterystyki usłyszanego szmeru. W tej sumarycznej liczbie 5 przypadków uzyskane dodatkowe informacje były zgodne z wynikami echokardiogramu.

Skuteczność osiągnięta w eksperymentach nie zawsze spełniała oczekiwania [30]. W badaniach prowadzonych na oddziale intensywnej terapii noworodka w Children's Hospital Los Angeles, dokonano porównania zgodności w ocenie wielu parametrów pacjenta pomiędzy pediatrami pracującymi przy łóżku chorego oraz z dala od niego. Lekarz pracujący zdalnie obecny był na sali w formie robota RP-7 Remote Presence System. Użycie tego rozwiązania było doskonałe (współczynnik Kappa Cohena wynosił co najmniej 0,75) dla oceny informacji na temat pacjenta takich jak dane osobowe, waga czy wiek (były one odczytywane przez pielęgniarkę z karty pacjenta) oraz tymi, które znajdują się na monitorach przyrządów kontrolujących podstawowe parametry życiowe np. ciśnienie krwi czy saturacja. Nie sprawdziło się jednak przy ocenie tonów serca (badanych przy lewym brzegu mostka), dla którego odnotowano współczynnik Kappa Cohena równy 0,30.

Nowsze osiągnięcia [4] umożliwiały diagnozę chorób serca w warunkach klinicznych z dokładnością 92,68% (czułość), była ona różna dla różnych schorzeń. Ich swoistość była niższa i wynosiła 80,76%.

OCENA PACJENTÓW I LEKARZY

Dzięki możliwościom zdalnego osłuchiwania wyodrębniła się nowa gałąź medycyny – telemedycyna, w której chory nie przebywa w jednym gabinecie z lekarzem. Ponieważ dla pacjentów oraz lekarzy była to sytuacja niecodzienna, istotne były ich odczucia w czasie takiego badania. W kwestionariuszu [3], w którym badani mieli możliwość oceny zdalnej wizyty lekarskiej, przeważająca część (61,8%) uznała, że taka forma była równie zadowalająca, co spotkanie w gabinecie twarzą w twarz. Oprócz tego, 7,1% badanych wykazało większą aprobatę względem wizyty na odległość. 30,2% wyraziło negatywną opinię (nieznacznie mniej zadowolonych - 20,0% i znacznie niezadowolonych – 10,2%). W pytaniu o komfort, zbliżony względem tradycyjnej formy deklarowało 61,8% badanych, wyższy w badaniu zdalnym dotyczył 9,5% pacjentów, natomiast 28,0% ankietowanych przyznało, że taka forma była mniej komfortowa (18,9% - nieco mniej komfortowa oraz 9,1% odczuło znaczny dyskomfort). Ponadto 61,5% pytanych uznało, że zastosowana metoda dostarcza lekarzowi takich samych informacji na temat zdrowia, co wizyta w gabinecie, 4,4% uznało wyższość metody zdalnej, natomiast negatywne wypowiedziało się 28,4% osób, spośród których 20,4% zaopiniowało o niewielkiej a 8,0% o znacznej różnicy na niekorzyść formy niebezpośredniej.

Kolejne badanie kwestionariuszowe [31] również wykazało przychylny stosunek pacjentów względem tej formy praktykowania medycyny. 94% osób było zadowolonych z jakości usługi prowadzonej w formie zdalnej. Aprobatę wobec takiego rozwiązania wykazały również inne badania, niedotyczące wyłącznie osłuchiwania, co wskazuje na użyteczność praktykowania medycyny na odległość również w innych dziedzinach [32-35].

Istotne jest również zdanie lekarzy o tej formie wizyt, w badaniu [36] rzetelność dostarczanych informacji przez wykorzystany sprzęt została oceniona w dziesięciostopniowej skali (gdzie 10 to najwyższa nota) na 8,9. Przychylnie o teleporadach medycy wypowiedzieli się też w innych badaniach [37], również w tych, z użyciem stetoskopu [38].

MOŻLIWOŚCI I PLANY NA PRZYSZŁOŚĆ

Chociaż szybkość rozwoju była imponująca, to zachodziła ona stopniowo, wdrażanie pomysłów jedno po drugim przynosiło nowe rozwiązania i pozwalało przekroczyć występujące wówczas, istotne ograniczenia. Współczesne stetoskopy

cechuje dużą wszechstronność i możliwość użytku w wielu sytuacjach. Za najważniejsze dokonania należy uznać wprowadzenie podzespołów elektronicznych, które zwiększyły czułość badań poprzez poprawienie precyzji odbioru dźwięków organizmu, w tym odgłosów wydawanych przez pracujące serce. Jego osłuchiwanie bowiem wymaga doskonałego zmysłu słuchu, a jedynie doświadczeni klinicyści są w stanie rozróżnić drobne różnice między różnymi patologicznymi zmianami w jego obrębie. Polepszenie jakości sygnału jest zatem pomocą w stawianiu ostatecznej diagnozy.

Istotne, z punktu widzenia pandemii COVID-19, było nagrywanie osłuchiwania w postaci plików audio, które następnie mogły być wysłane, w celu oceny, do lekarza. Stwarza ono również możliwość zapisywania, zachowywania i późniejszej analizy danych, w tym ewentualnych zmian na przestrzeni rozwoju choroby. Ponadto usprawnia to konsultacje pomiędzy lekarzami, a także stanowi rozwiązanie dla osób spoza obszarów miejskich lub innych, w których bezpośredni dostęp do opieki medycznej jest utrudniony np. w czasie podróży morskich czy na użytek armii.

Możliwość osłuchiwania w czasie rzeczywistym jest kluczowa w sytuacjach zagrożenia życia, gdzie natychmiastowe, dostosowane do konkretnego przypadku działanie może ocalić poszkodowanego. W takich sytuacjach każda chwila jest na wagę złota, dlatego „obecność” lekarza dzięki przekazowi audiowizualnemu, a także możliwość oceny parametrów życiowych w czasie rzeczywistym, jest nie do przecenienia.

Nowoczesne stetoskopy nie są nakierowane na zdrowie i życie wyłącznie pacjenta, ale dbają również o swoich użytkowników. Dzięki zdalnej transmisji sygnału ograniczone jest przenoszenie się patogenów poprzez dren z pacjenta na lekarza i odwrotnie. Z tego powodu te rodzaje stetoskopów mogą być wykorzystywane na oddziałach zakaźnych lub w przypadkach podejrzenia choroby o wysokiej zaraźliwości.

Wreszcie, pojawienie się sztucznej inteligencji, rewolucji XXI wieku poprawia stawiane przez lekarzy diagnozy, pomaga w podejmowaniu decyzji i analizie wielu parametrów jednocześnie. Dzięki współpracy z elektronicznymi stetoskopami umożliwiała ona analizę wcześniej zebranych wyników badań. Jest więc wsparciem dla lekarza w procesie doboru ścieżki leczenia oraz umożliwia wykrywanie subtelnych zmian w przebiegu choroby.

Przyszłość w stosowaniu stetoskopów prawdopodobnie będzie związana ze sztuczną inteligencją i doskonaleniem jej diagnostycznych możliwości oraz próbami maksymalnej redukcji hałasów czy innych zakłóceń obecnych w czasie

badania. Niewykluczone jest również zastąpienie stetoskopu smartfonem, który będzie pełnił funkcję rejestratora pracy serca bez konieczności stosowania głowicy, lub zamknięcie stetoskopu w niewielkim urządzeniu elektronicznym, które przymocowane do klatki piersiowej na wzór pulsometrów dla biegaczy będzie

na bieżąco monitorować pracę serca i jego zmiany, co może okazać się skuteczną formą profilaktyki chorób poprzez ich szybkie wykrywanie.

PODSUMOWANIE

Stetoskop to przyrząd używany w praktyce lekarskiej na co dzień. Pozwala wsłuchać się w dźwięki wydawane przez ustrój człowieka w celu oceny jego prawidłowego działania czy zbadania odpowiednich parametrów, jest to niezbędne do weryfikacji stanu zdrowia pacjenta i stawiania poprawnej diagnozy. W połączeniu z najnowszymi zdobyczami współczesnego świata umożliwia nie tylko lepsze diagnozowanie pacjentów, ale dzięki smartfonom i dedykowanym aplikacjom stwarza możliwości optymalnego dbania o swoje zdrowie oraz przyczynia się do wcześniejszego wykrywania chorób, sprzyja więc działaniom profilaktycznym. Na tle bieżących danych, które wskazują jak istotnym obecnie problemem są choroby serca oraz płuc dalszy rozwój stetoskopów jest nie tylko pożądany, ale również konieczny.

Podziękowania

Dziękujemy osobom, które przyczyniły się do poprawy wizualnych walorów niniejszego rozdziału.

REFERENCJE

- [1] Laënnec and the Stethoscope. JAMA. 2019;322(5):472. doi:10.1001/jama.2018.15451
- [2] Horwitz J, Averill J. An inexpensive transducer for remote determination of arterial blood pressure. Psychophysiology. 1965;2(2):168-169. doi:10.1111/j.1469-8986.1965.tb03261.x

- [3] Murphy RL, Block P, Bird KT, Yurchak P. Accuracy of cardiac auscultation by microwave. *Chest*. 1973;63(4):578-581. doi:10.1378/chest.63.4.578
- [4] Thiyagaraja SR, Dantu R, Shrestha PL, et al. A novel heart-mobile interface for detection and classification of heart sounds. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2018;45:313-324. doi:https://doi.org/10.1016/j.bspc.2018.05.008
- [5] Gerbarg DS, Taranta A, Spagnuolo M, Hoffer JJ. Computer analysis of phonocardiograms. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1963;5(4):393-405. doi:https://doi.org/10.1016/S0033-0620(63)80007-9
- [6] Jia-Ren Chang Chien and Cheng-Chi Tai, "The implementation of a Bluetooth-based wireless phonocardio-diagnosis system," *IEEE International Conference on Networking, Sensing and Control*, 2004, Taipei, Taiwan, 2004, pp. 170-173 Vol.1, doi: 10.1109/ICNSC.2004.1297428
- [7] J. M. Najeb, S. -H. Salleh and K. Yusoff, "Two-channel data acquisition unit for heart sound analysis," *2005 1st International Conference on Computers, Communications, & Signal Processing with Special Track on Biomedical Engineering*, Kuala Lumpur, Malaysia, 2005, pp. 173-175, doi: 10.1109/CCSP.2005.4977183
- [8] J. -R. C. Chien and C. -C. Tai, "A New Wireless-Type Physiological Signal Measuring System Using a PDA and the Bluetooth Technology," *2006 IEEE International Conference on Industrial Technology*, Mumbai, India, 2006, pp. 3026-3031, doi: 10.1109/ICIT.2006.372690
- [9] Degbedzui DK, Tetteh M, Kaufmann EE, Mills GA. BLUETOOTH-BASED WIRELESS DIGITAL STETHOSCOPE WITH MOBILE INTEGRATION. *Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications*. 2018;30(03):1850010. doi:https://doi.org/10.4015/s1016237218500102
- [10] Bukharie HA, Al-Zahrani H, Rubaish AM, Abdulmohsen MF. Bacterial contamination of stethoscopes. *J Family Community Med*. 2004;11(1):31-33

- [11] Ibrahim Halil Kilic, Mehmet Ozaslan, Isik Didem Karagoz, Yasemin Zer, Sava E, Vedat Davuto. The role of stethoscopes in the transmission of hospital infections. *African Journal of Biotechnology*. 2011;10(30):5769-5772
- [12] Gupta N, Gandham N, Misra R, Jadhav S, Ujgare M, Vyawahare C. The potential role of stethoscopes as a source of nosocomial infection. *Medical Journal of Dr DY Patil University*. 2014;7(2):156. doi:<https://doi.org/10.4103/0975-2870.126323>
- [13] Doyle DJ. Acoustical Respiratory Monitoring: Historical and Modern Aspects. *The Open Anesthesia Journal*. 2019;13(1):53-58. doi:<https://doi.org/10.2174/2589645801913010053>
- [14] GBD 2017 Congenital Heart Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of congenital heart disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Feb 7;:]. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(3):185-200. doi:10.1016/S2352-4642(19)30402-X
- [15] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [published correction appears in *Eur Heart J*. 2022 Feb 18;:]. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395
- [16] Yadgir S, Jošson CO, Aboyans V, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017 [published correction appears in *Circulation*. 2020 May 26;141(21):e836]. *Circulation*. 2020;141(21):1670-1680. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043391
- [17] Ghanayim T, Lupu L, Naveh S, et al. Artificial Intelligence-Based Stethoscope for the Diagnosis of Aortic Stenosis. *Am J Med*. 2022;135(9):1124-1133. doi:10.1016/j.amjmed.2022.04.032
- [18] Wang JK, Chang YF, Tsai KH, et al. Automatic recognition of murmurs of ventricular septal defect using convolutional recurrent neural networks with temporal attentive pooling. *Sci Rep*. 2020;10(1):21797. Published 2020 Dec 11. doi:10.1038/s41598-020-77994-z

- [19] Wang J, You T, Yi K, et al. Intelligent Diagnosis of Heart Murmurs in Children with Congenital Heart Disease. *J Healthc Eng.* 2020;2020:9640821. Published 2020 May 9. doi:10.1155/2020/9640821
- [20] Wang J, You T, Yi K, et al. Intelligent Diagnosis of Heart Murmurs in Children with Congenital Heart Disease. *J Healthc Eng.* 2020;2020:9640821. Published 2020 May 9. doi:10.1155/2020/9640821
- [21] Zenk BM, Bratton RL, Flipse TR, Page EE. Accuracy of detecting irregular cardiac rhythms via telemedicine. *J Telemed Telecare.* 2004;10(1):55-58. doi:10.1258/135763304322764211
- [22] Murphy RL Jr, Bird KT. Telediagnosis: a new community health resource. Observations on the feasibility of telediagnosis based on 1000 patient transactions. *Am J Public Health.* 1974;64(2):113-119. doi:10.2105/ajph.64.2.113
- [23] Alqudah YA. VITAL SIGNS REMOTE MONITORING AND ANALYSIS: SEAMLESS INTEGRATION WITH A SMART PHONE. *Biomed Eng Appl Basis Commun.* 2013;25(04):1350003. doi:10.4015/S1016237213500038
- [24] Abbas AK, Bassam R. Phonocardiography Signal Processing. *Synthesis Lectures on Biomedical Engineering.* 2009;4(1):1-194. doi:https://doi.org/10.2200/s00187ed1v01y200904bme031
- [25] Debbal SM, Bereksi-Reguig F. Computerized heart sounds analysis. *Computers in Biology and Medicine.* 2008;38(2):263-280. doi:https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2007.09.006
- [26] D. Mason, *Listening to Heart: A Comprehensive Collection Heart Sounds Murmurs.* Philadelphia, PA, USA: FA Davis Company, 2000
- [27] Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics.* 2001;107(3):E32. doi:10.1542/peds.107.3.e32
- [28] Hirosawa T, Harada Y, Ikenoya K, Kakimoto S, Aizawa Y, Shimizu T. The Utility of Real-Time Remote Auscultation Using a Bluetooth-Connected Electronic Stethoscope: Open-Label Randomized Controlled Pilot Trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2021;9(7):e23109. Published 2021 Jul 27. doi:10.2196/23109

- [29] McKenzie S, Gururajan R, Galbraith A. Initial Experience with Cardiac Auscultation Using a Novel Electronic Stethoscope via Telemedicine. *Heart, Lung and Circulation*. 2011;20:S199. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hlc.2011.05.490>
- [30] Garingo A, Friedlich P, Tesoriero L, Patil S, Jackson P, Seri I. The use of mobile robotic telemedicine technology in the neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*. 2012;32(1):55-63. doi:<https://doi.org/10.1038/jp.2011.72>
- [31] Rajani H. USE OF TELEHEALTH (TH) IN A PEDIATRIC AMBULATORY SETTING: A PATIENT SURVEY. *Paediatrics & Child Health*. 2017;22(suppl_1):e33-e34. doi:<https://doi.org/10.1093/pch/pxx086.084>
- [32] Fortini S, Espeche A, Caraballo R. Telemedicine and epilepsy: A patient satisfaction survey of a pediatric remote care program. *Epilepsy Res*. 2020;165:106370. doi:10.1016/j.epilepsyres.2020.106370
- [33] Layfield E, Triantafillou V, Prasad A, et al. Telemedicine for head and neck ambulatory visits during COVID-19: Evaluating usability and patient satisfaction. *Head Neck*. 2020;42(7):1681-1689. doi:10.1002/hed.26285
- [34] Zanaboni P, Fagerlund AJ. Patients' use and experiences with e-consultation and other digital health services with their general practitioner in Norway: results from an online survey. *BMJ Open*. 2020;10(6):e034773. Published 2020 Jun 17. doi:10.1136/bmjopen-2019-034773
- [35] Ramaswamy A, Yu M, Drangsholt S, et al. Patient Satisfaction With Telemedicine During the COVID-19 Pandemic: Retrospective Cohort Study. *J Med Internet Res*. 2020;22(9):e20786. Published 2020 Sep 9. doi:10.2196/20786
- [36] Whitten P, Eastin MS, Davis S. Telemedicine in the Michigan Upper Peninsula region: an evaluation of the first five years. *J Telemed Telecare*. 2001;7(5):288-299. doi:10.1258/1357633011936552

- [37] Elawady A, Khalil A, Assaf O, Toure S, Cassidy C. Telemedicine during COVID-19: a survey of Health Care Professionals' perceptions. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(4):10.4081/monaldi.2020.1528. Published 2020 Sep 22. doi:10.4081/monaldi.2020.1528
- [38] Valdimarsdóttir M, Reynisson R, Kristinsson J, et al. Samráeth meeth fjarlaekningum á Islandi [Telemedicine consultations in Iceland]. *Laeknabladid.* 2006;92(11):767-774

APARAT NAKŁADKOWY – DYSKRECJA, INNOWACJA I SKUTECZNOŚĆ NA MIARĘ XXI W.

Sara Długosz, Anna Krawczyk, Kacper Ruchała,
Agata Pokrzywa, Michał Maćkowski, Agata Sokołowska

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

Abstrakt: Początki ortodoncji sięgają już 1723 roku, kiedy to francuski lekarz Pierre Fauchard założył pierwszy aparat ortodontyczny. Na przestrzeni lat, dziedzina rozszerzyła swoją działalność o różnego rodzaju modernizacje. Istotnym przełomem było rozpoczęcie leczenia ortodontycznego, opierającego się na stosowaniu nakładek. Proces terapeutyczny polega na noszeniu serii spersonalizowanych nakładek, które stopniowo i kontrolowanie, dążą do uzyskania założonej pozycji uzębienia. Rozwiązanie to zapewnia nową koncepcję leczenia ortodontycznego, a także istotnie wpływa na skuteczność niwelowania różnorodnych wad zgryzu. W przeciwieństwie do klasycznych aparatów stałych, aparaty nakładkowe są wykonane z przezroczystego tworzywa, co stawia na dyskrecję i zwiększa komfort użytkowania. Jak w przypadku każdego innowacyjnego programu, wymagane jest zestawienie wad oraz zalet, a także warunków, które zapewnią skuteczność leczenia, a tym samym gwarancję zadowolenia i sprostanie oczekiwaniom pacjentów. Niniejszy artykuł ma na celu przedstawienie przekroju informacji dotyczących tej nowatorskiej metody, na podstawie aktualnej literatury. Wizualna efektywność leczenia rozmaitych przypadków klinicznych oraz możliwość indywidualnego podejścia do pacjenta, są najlepszymi dowodami skuteczności i potrzeby dalszej eksploatacji tej idei.

Słowa kluczowe: nakładki, ortodoncja, wady zgryzu

Abstract: The beginnings of orthodontics date back to 1723, when the French doctor Pierre Fauchard founded the first orthodontic braces. At the turn of the years, the field has expanded its activities with various kinds of modernizations. An important breakthrough was the start of orthodontic treatment, based on the use aligners. The therapeutic process involves the wearing of a series of personalized aligners, which gradually and controlling, strive to achieve the assumed position of the teeth. This solution provides a new concept of orthodontic treatment, and also

significantly affects the effectiveness of eliminating various malocclusion. Unlike classic fixed braces, aligners are made of transparent plastic, which emphasizes discretion and increases comfort of use. As with any innovative program, it is necessary to identify the advantages and disadvantages, as well as the conditions that will ensure the effectiveness of the treatment and guarantee satisfaction of the patients. This article aims to provide across-section of information on this innovative method, based on current literature. The visual effectiveness of the treatment of various clinical cases and the possibility of an individual approach to the patient are the best proofs of the effectiveness and the need for further exploitation of this idea.

Keywords: aligners, orthodontics, malocclusion

WPROWADZENIE

Wady zgryzu są często uważane za czynniki negatywnie wpływające na samoocenę oraz samopoczucie fizyczne, społeczne i psychiczne. Pacjenci dotknięci tym problemem szukają leczenia ortodontycznego w celu korekty okluzji, ale także zwiększenia komfortu i jakości życia [1]. Jednak niektórzy z nich nie poddają się leczeniu ze względu na długi czas trwania, dyskomfort, koszty i nieestetyczny wygląd, towarzyszący tradycyjnym aparatom na zęby [2]. Seria ruchomych nakładek stała się alternatywą leczniczą dla aparatów stałych ze względu na ich zalety biologiczne, estetyczne i psychologiczne. Na system leczenia nakładkowego (CAT-Clear Aligner Therapy) składa się szereg przezroczystych, dobrze dopasowanych nakładek zakrywających uzębienie, które mają być używane przez pacjenta przez cały czas z wyjątkiem jedzenia i szczotkowania zębów. Zazwyczaj wymieniane są regularnie, co tydzień lub dwa tygodnie, aby wykonać zaplanowane ortodontyczne przemieszczenia zębów. Rozwój technologii przezroczystych nakładek, wspomaganego trójwymiarowym obrazowaniem i skanerami wewnątrzustnymi, poszerzył możliwości diagnostyki, planowania leczenia oraz cyfrowej produkcji urządzeń [3]. Dzięki postępom w chemii i inżynierii materiałów, nakładki mogą potencjalnie spowodować radykalne zmiany w terapeutycznych zastosowaniach CAT, w przypadku ich braku, przezroczyste nakładki miałyby słabą skuteczność kliniczną ze względu na nieodłączne ograniczenia biomechaniczne. Wraz ze wzrostem zapotrzebowania pacjentów na leczenie ortodontyczne i dążeniem do zindywidualizowanego planu leczenia, aparaty nakładkowe, stały się obecnie rozwiązaniem w wielu aspektach ortodontycji [2].

Droga ewolucji aparatów nakładkowych

Harold D. Kesling w 1945 roku jako pierwszy zalecił stosowanie gumowych pozycjonerów zębów, wykonanych z woskowych elementów. Wykazał, że aparaty te nie tylko pomagają w opracowaniu szczegółów dotyczących przypadków leczonych ortodontycznie, ale mogą także sekwencyjnie korygować położenie nieprawidłowo ustawionych zębów. Koncepcja współczesnego CAT zyskała wówczas nowego pioniera, z możliwością wykonywania znacznych ortodontycznych przesunięć zębów za pomocą materiałów termoplastycznych [4]. Wraz z postępowaniem CAT, podstawowa zasada wytwarzania niewielkich przemieszczeń zębów przy użyciu indywidualnych aparatów nakładkowych uległa zmianom. Stosowanie przez wiele lat procedur polegających na pobraniu wycisku, odlaniu gipsu oraz precyzyjnym uzyskiwaniu ostatecznych odlewów, a także powtarzanie tego procesu podczas każdej wizyty klinicznej było niezwykle pracochłonne i czasochłonne. Rozwiązaniem było wprowadzenie przezroczystego systemu nakładek o nazwie Invisalign. System obejmował serię zdejmowanych nakładek poliuretanowych stworzonych cyfrowo przez dwóch absolwentów Uniwersytetu Stanforda – Zia Chishti i Kelsey Wirth, wprowadzonych na rynek w 1998 roku przez Align Technologies (Santa Clara, Kalifornia). Był to pierwszy aparat ortodontyczny wykonany z przezroczystych i termoplastycznych materiałów polimerowych, przy pomocy nowoczesnej technologii CAD/CAM (CAD-Computer Aided Design – projektowanie wspomaganie komputerowe/CAM-Computer-Aided Manufacturing – wytwarzanie wspomaganie komputerowe) [5].

WPROWADZANIE UDOSKONALONYCH SERII NAKŁADEK

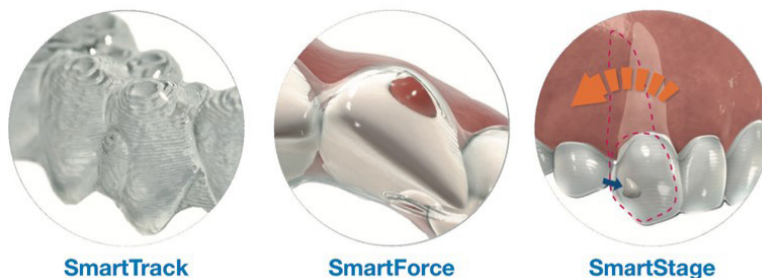
Nakładki Clear Aligner przeszły na przestrzeni lat wiele transformacji w dążeniu do poprawy skuteczności klinicznej leczenia różnych wad zgryzu, w sposób bardziej estetyczny, wygodny i skuteczny. Te transformacje, dotyczące w szczególności Invisalign, podsumowano jako osiem generacji przezroczystych nakładek przez Hennessy'ego i Al-Awadhię, Gantę, Moshiriego i Wajekara [6,7,8,9].

Charakterystyka poszczególnych generacji

Pierwsze formy przezroczystych systemów nakładek, opierały się wyłącznie na formowanym termicznie plastikowym materiale, aby osiągnąć zamierzone rezultaty bez konieczności włączania jakiegokolwiek elementów pomocniczych do

systemu nakładek [6]. Początkowym materiałem używanym do produkcji nakładek Invisalign była mieszanina polimerów Proceed30 (PC 30), która nie spełniała wszystkich wymagań fizycznych, chemicznych i klinicznych dotyczących ortodontycznego pozycjonowania zębów [10]. Wraz z postępem w systemach nakładek producenci wprowadzili do stosowania elementy mocujące, aby zapewnić lepszą kontrolę planowanego ruchu zębów. Stomatolog może również wykorzystać kompozytowe zaczepy (attachments) zamontowane do zębów i zastosować gumki, czyli tzw. wyciągi ortodontyczne. Inne funkcje, w tym mocowania SmartForce™, Power Ridge™ (rycina 1.) i międzyzębowa redukcja szkiliwa (IPR), również stały się uniwersalne w systemie Invisalign. Nakładki trzeciej generacji zawierały funkcje SmartForce™, co zapewniło zoptymalizowane mocowanie i ukierunkowanie siły wywieranej przez nakładkę. Alignery czwartej generacji zapewniały dodatkowe funkcje ruchu wielopłaszczyznowego. Nowym, wielowarstwowym, termoplastycznym materiałem był poliuretanowo-kopoliestrowy SmartTrack™ (rycina 1.). Nowy materiał zapewniał lepszą wydajność, delikatną i bardziej stałą siłę i lepszą przyczepność, co ułatwiało pacjentom codzienne stosowanie [9]. Nakładki piątej generacji poprawiły przewidywalność korekcji zgryzu przede wszystkim poprzez wprowadzenie obszarów dodatkowego nacisku [10]. Innowacją kliniczną szóstej generacji w leczeniu ortodontycznym było wykorzystanie nowej technologii SmartStage™ i funkcji SmartForce™, aby zapewnić kontrolę i optymalizację postępu ruchu zębów [11]. Nakładki siódmej generacji Invisalign G7 to zestaw zapewniający większą kontrolę nad ruchami zębów szczególnie dla nastoletnich pacjentów. Pod koniec 2020 roku ogłoszono ulepszenia ósmej generacji, których celem jest dalsza poprawa przewidywalności korekcji zgryzu głębokiego, dzięki aktywacji nakładki SmartForce™ w celu precyzyjnej kontroli ruchów zębów w technologii 3D [12].

Invisalign Technology



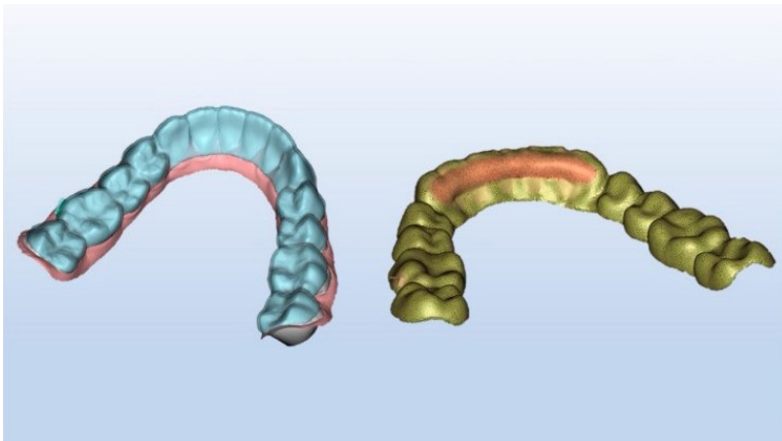
Rycina 1. Innowacje w technologii Invisalign [13]

WYTWARZANIE NAKŁADEK

Obecna cyfrowa metoda wytwarzania wykorzystuje technologię CAD/CAM. Cyfrowe pozyskiwanie obrazu uzyskuje się metodą bezpośrednią (obrazy ze skanera wewnątrzustnego) lub metodą pośrednią (wyciski z poliwinylsiloksanu, które są następnie skanowane cyfrowo). Ostatecznie metody te zapewniają cyfrową prezentację uzębienia pacjenta, która stanowi podstawę do wirtualnego planowania ruchów zębów za pomocą CAT. Następnie za pomocą platform CAD przeprowadza się wirtualne planowanie leczenia i manipulacje przemieszczeniami zębów. Dodatkową możliwością stanowi wizualizacja korzeni zębów poprzez importowanie i nakładanie danych ze skanu tomografii komputerowej. Manipulacja położeniem zębów odbywa się poprzez sekwencyjne ruchy w kierunku ostatecznie pożądanego położenia, co skutkuje generowaniem kolejnych wirtualnych modeli z zębami w pozycjach zaplanowanych na każdym etapie [14].

Tecznologia CAD/CAM

Szybki postęp technologiczny w zakresie biomateriałów, projektowania i produkcji wspomaganego komputerowo, sprawił, że terapia przezroczystymi nakładkami stała się podstawą leczenia ortodontycznego, a materiały stosowane do produkcji nakładek odgrywają niezwykle ważną rolę w określaniu ich wyników klinicznych. CAT stała się obiecującą alternatywą dla konwencjonalnych aparatów stałych w ortodencji. Technologia stereolitograficzna CAD/CAM została



Rycina 2. Możliwość dostosowania projektu i grubości bezpośrednio drukowanych nakładek [16]

wykorzystana do przewidywania wyników leczenia i wyprodukowania serii niestandardowych nakładek przy użyciu pojedynczego silikonu lub wycisku cyfrowego [15]. Dzięki oprogramowaniu CAD możliwe jest również pełne dostosowanie grubości przezroczystych nakładek z nadrukiem bezpośrednim w celu wywierania sił selektywnych i kierunkowych (rycina 2.) [16].

Zastosowanie druku 3D

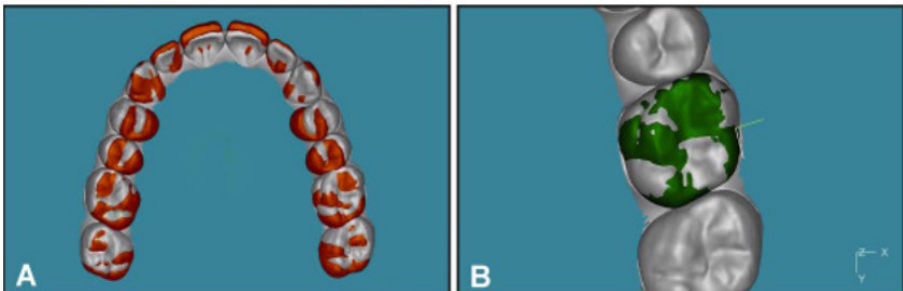
Drukowanie modeli 3D każdego z wirtualnych modeli konfiguracyjnych, generuje szeregowo modele fizyczne za pomocą technologii CAM, obejmującej techniki subtraktywne (frezowanie) lub drukowanie 3D. Druk trójwymiarowy jest obecnie główną technologią stosowaną przy wytwarzaniu modeli ortodontycznych. Odpowiednie serie przezroczystych nakładek są następnie termoformowane na fizycznych kopiach, a na koniec przycinane i polerowane [17]. Bezpośredni druk 3D stanowi złożoną metodę kontrolowania grubości nakładki, a zatem zapewnia lepszą zdolność kontrolowania wektorów sił wykorzystywanych do wywoływania ruchu zębów. Druk 3D umożliwia wytwarzanie elementów warstwa po warstwie, zamiast powszechnych metod wytwarzania, które opierają się na obróbce skrawaniem, formowaniu i metodach subtraktywnych [18]. Zastosowanie przezroczystej nakładki wydrukowanej w 3D do bezpośredniego użycia może wyeliminować skumulowane błędy wynikające z pobierania wycisków i późniejszej pracy z tworzywami termoplastycznymi [19]. Oprócz większej dokładności, druk bezpośredni zapewnia inne korzyści, jak skrócenie czasu dostaw, czasu realizacji oraz obniżenie kosztów. Przezroczyste, spersonalizowane, zdejmowane nakładki są odpowiednią alternatywą dla tradycyjnych aparatów ortodontycznych, oferując pacjentom wygodniejsze i skuteczniejsze rozwiązanie (rycina 3.).



Rycina 3. Ostatni etap leczenia ortodontycznego z użyciem przezroczystych nakładek drukowanych bezpośrednio w 3D [20]

ZASTOSOWANIE NAKŁADEK W LECZENIU RÓŻNORODNYCH WAD ZGRYZU

Badania nad wynikami leczenia ortodontycznego przy użyciu przezroczystych nakładek, wykazywały początkowo mieszane rezultaty. Choć pierwotnie ograniczono się do leczenia dorosłych, w 2008 r. wprowadzono również alignery skierowane do nastoletnich pacjentów (Invisalign Teen). Gdy porównano leczenie z użyciem nakładek z zastosowaniem stałych aparatów ortodontycznych w populacji dorosłych, wykazano, że stosowanie alignerów prezentuje niemal równą skuteczność obu metod leczenia. Wraz z wprowadzaniem na rynek nowych generacji nakładek oraz prowadzeniem dalszych badań, wyniki znacznie się polepszały. Kryteria włączenia do badania były następujące: pacjent leczony systemem Invisalign Full, który obejmuje leczenie wszystkich wad zębowych i zgryzowych lub Invisalign Teen, przeznaczonym dla młodzieży w wieku od 11 do około 18 lat. Kolejnymi warunkami było leczenie obu łuków zębowych oraz ukończony wstępny i końcowy wewnątrzustny skan cyfrowy [21]. Oprogramowanie ClinCheck pozwala dodatkowo lekarzom kontrolować każde przemieszczenie zębów i zaplanować poszczególne etapy leczenia [22]. Początkowy model ClinCheck został podzielony na pojedyncze zęby. Następnie przy użyciu algorytmu najlepszego dopasowania, poszczególne zęby z modelu początkowego zostały nałożone na równoważne zęby modelu końcowego (rycina 4.).

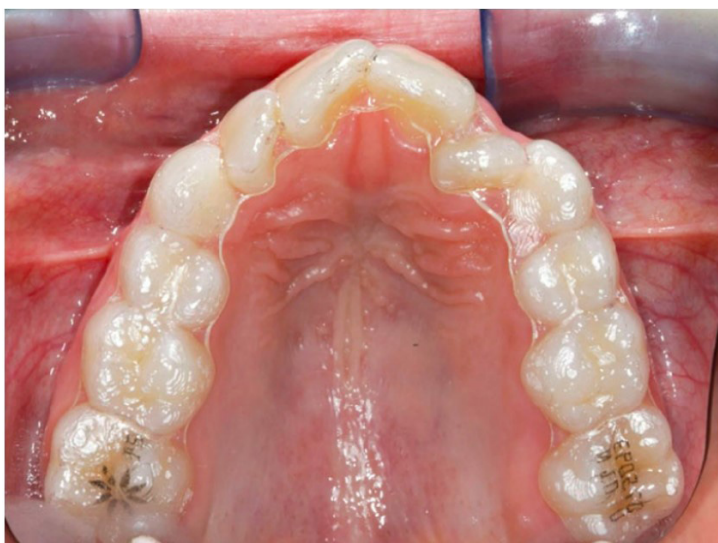


Rycina 4. A. Dopasowanie początkowego modelu ClinCheck (czerwony) do modelu po leczeniu (biały). B. Nakładanie segmentowego zęba z początkowego modelu ClinCheck (zielony) na niesegmentowy model obróbki końcowej (biały) [21]

Podstawowym ograniczeniem każdego badania wykorzystującego przewidywane modele cyfrowe jest to, że ClinCheck jest jedynie graficznym przedstawieniem układów siłowych, a nie odwzorowaniem położenia końcowego zęba. Innymi słowy, zalecana pozycja końcowa zęba na urządzeniu ClinCheck, może nie być pożądaną pozycją ostateczną zęba [21].

Zastosowanie nakładek u dzieci i nastolatków

Leczenie wad zgryzu za pomocą alignerów przyniosło znacząco dobre wyniki w zakresie oceny ustawienia zębów oraz relacji okluzyjnych. Aparat nakładkowy można wykorzystać do leczenia niewielkich wad w obrębie zębów mlecznych czy uzębienia mieszanego, ale także zaawansowanych wad zgryzu u nastolatków [23]. W leczeniu wykorzystujemy systemy Invisalign First oraz Invisalign Teen. Pierwszy system zapewnia korektę wad zgryzu oraz zapobiega ich pogłębieniu, zarówno w przypadku uzębienia mlecznego, jak i uzębienia mieszanego (rycina 5.).



Rycina 5. Zastosowanie systemu Invisalign First [24]

Invisalign Teen posiada dodatkowe nakłady równoważące wyrzynanie, a także kolorowe wskaźniki zużycia łuku, co zapewnia kontrolę procesu leczenia. Jeśli chodzi o skuteczność, leczenie za pomocą alignerów wykazało korzystniejsze wyniki w zakresie czasu trwania leczenia i ogólnej liczby wizyt. Różnice w czasie trwania leczenia między grupami były zgodne z ustaleniami Djeu i wsp. oraz Gu i wsp. w których pacjenci leczeni przezroczystymi alignerami zakończyli leczenie w znacznie krótszym czasie w porównaniu z pacjentami leczonymi aparatami stałymi. W przypadku łagodnych wad zgryzu terapia alignerami wyniosła od 13-16 miesięcy, w porównaniu z aparatami stałymi: 19 miesięcy [25,26]. Aparat ortodontyczny systemu Invisalign First jest skierowany do dzieci nawet od 6 roku życia, w związku z tym na korzyść przemawia możliwość zdjęcia

nakładki przed jedzeniem czy myciem zębów. Eliminowane są w ten sposób typowe utrudnienia związane z użytkowaniem aparatu stałego i dyskomfortem z tego wynikającym. Dla grupy odbiorców w wieku 11-18 preferowany jest system Invisalign Teen, który zapewnia kluczową kwestię w postaci estetyki, która jest wadą metalowych aparatów ortodontycznych [27].

Zastosowanie nakładek w leczeniu wad zgryzu klasy II

Wady zgryzu klasy II są dominującym problemem spotykanym w praktykach ortodontycznych [28]. Według klasyfikacji Angle'a wada zgryzu klasy II występuje, gdy guzek policzkowy mezjalny górnego pierwszego trzonowca rzutuje pomiędzy dolnego drugiego przedtrzonowca i pierwszego trzonowca. Położenie to świadczy o wadzie dotylnej, którą jest tyłozgryz. W niektórych przypadkach system Invisalign może nie być w stanie wykonać wszystkich potrzebnych ruchów zęba niezbędnych do kompleksowej korekcji. W rezultacie mogą być konieczne dodatkowe udoskonalenia i alternatywne sposoby leczenia w celu rozwiązania specyficznych problemów, które pojawiają się podczas leczenia [29]. Dystalizacja ma na celu przesuwanie zęba lub grupy zębów wzdłuż wyrostka zębodołowego do tyłu. Badania wskazują, że metoda Invisalign jest skuteczna u dorosłych pacjentów wymagających dystalizacji trzonowców, ze znaczącą zdolnością do osiągnięcia średniego ruchu dystalizacji wynoszącego około 2,6 mm. [29].



Rycina 6. Zastosowanie wyciągów ortodontycznych w leczeniu wady zgryzu klasy II [30]

Invisalign stanowi wszechstronne narzędzie w dziedzinie ortodoncji, jego zastosowanie w przypadkach wad zgryzu klasy II może być udoskonalone zastosowaniem elastycznych gumek (rycina 6.). Gumki stanowią wyciągi ortodontyczne zakładane na łuk zębowy w wyznaczonych miejscach, na wcześniej zamontowanych zaczepach. Kluczowe znaczenie dla skuteczności terapii ma ich umiejscowienie oraz rodzaj, co przekłada się na oddziaływanie na zęby różnymi siłami [30].

Każdy plan leczenia powinien być dostosowany do indywidualnych potrzeb pacjenta, w trudnych przypadkach może zaistnieć potrzeba dodatkowych interwencji ortodontycznych. Rezultaty leczenia różnią się w zależności od specyficznych cech wad zgryzu i wybranego podejścia terapeutycznego. Według badań przeprowadzonych przez Sabouni i wsp., w 2023 r. stosowanie alignerów o odpowiedniej pozycji wraz z odpowiednim mocowaniem jest skutecznym sposobem leczenia wad zgryzu klasy II w porównywalnych ramach czasowych lub niewielkim stopniu gorszych niż w przypadku aparatów stałych, ale z doskonałą estetyką, higieną jamy ustnej i jakością życia [31].

Zastosowanie nakładek w leczeniu wad zgryzu klasy III

Wady zgryzu mogą przyczynić się do dolegliwości w postaci migreny, bólu w obrębie stawów skroniowo-żuchwowych oraz karku. Postępowanie z wadami zgryzu klasy III zawsze było wyzwaniem dla stomatologów [32]. Nieprawidłowość ta występuje wtedy, gdy guzek policzkowy mezjalny pierwszego zęba trzonowego górnego rzutuje pomiędzy pierwszy a drugi ząb trzonowy w żuchwie. Obecnie przezroczyste nakładki są stosowane do leczenia różnych wad zgryzu, również dzięki ulepszeniu materiałów pomocniczych, które umożliwiają osiągnięcie złożonych ruchów [33,34,35]. W opisie przypadku przeprowadzonym przez D. Anto V. i wsp. opisano wyniki uzyskane u dorosłego pacjenta z wadą zgryzu klasy III, punkt środkowy górnych zębów przednich jest przesunięty względem punktu środkowego dolnych zębów przednich (rycina 7.).

Pod koniec pierwszej fazy leczenia (po 15 miesiącach) występowała tendencja do zgryzu otwartego oraz zmniejszony nagryz poziomy. Całkowity czas leczenia wynosił 20 miesięcy. Następnie pacjent stosował nakładki podtrzymujące. Zalecono użytkowanie nakładek 24 godziny na dobę przez pierwsze dwa miesiące po zakończeniu aktywnego leczenia, a następnie stopniowo zmniejszając liczbę godzin, aż do stosowania tylko w trakcie nocy. Przeprowadzone na pacjentce badania wykazały, że wszystkie cele leczenia zostały osiągnięte, w tym osiągnięto

pokrycie zębowych linii środkowych z linią środkową twarzy (rycina 8.). Pod koniec terapii pacjent był zadowolony z wyglądu zębów i twarzy [36].



Rycina 7. Przypadek pacjenta z wadą zgryzu klasy III. Wygląd przed leczeniem metodą nakładkową [36]



Rycina 8. Fotografia wykonana po zakończeniu terapii z użyciem aparatu nakładkowego [36]

W tym przypadku przezroczyste alignery zapewniły korzyści pod względem biomechaniki ortodontycznej. Kolejną zaletą terapii była możliwość stworzenia w pełni cyfrowego przepływu pracy przy pomocy trójwymiarowej technologii w diagnostyce, planowaniu i ocenie wpływu terapii na tkanki miękkie twarzy oraz ocenie wyników w trakcie leczenia [37]. Ten opis przypadku wykazał skuteczne podejście do leczenia wad zgryzu klasy III u dorosłego pacjenta przy użyciu przezroczystych nakładek.

CHARAKTERYSTYKA APARATÓW NAKŁADKOWYCH ORAZ APARATÓW STAŁYCH W ZAKRESIE UTRZYMANIA HIGIENY JAMY USTNEJ W TRAKCIE LECZENIA

Wprowadzenie aparatów stałych do jamy ustnej jest źródłem nowych obszarów, które sprzyjają miejscowej kolonizacji paciorkowców, co z kolei zwiększa ich poziom w ślinie i wokół aparatu ortodontycznego. W związku z tym stałe aparaty ortodontyczne mogą działać jako potencjalny czynnik ryzyka demineralizacji szkliwa, co zaobserwowano nawet po miesiącu stosowania [38]. Porównując poziomy bakterii próchnicowców w ślinie wśród nastolatków leczonych nakładkami lub stałymi aparatami wykazano, że u pacjentów leczonych alignerami poziom *Streptococcus sanguinis* w ślinie był niższy niż u pacjentów leczonych aparatami stałymi. Łatwość utrzymania higieny jamy ustnej dzięki przezroczystym nakładkom najprawdopodobniej pozwala pacjentom na utrzymanie, a nawet poprawę higieny jamy ustnej. Wyniki przeglądu systematycznego wykazały, że wskaźniki zdrowia przyzębia znacznie się poprawiają podczas leczenia alignerem, zwłaszcza, gdy urządzenia te zostały porównane z tradycyjnymi aparatami [39]. Warto zaznaczyć, że krótkoterminowe poziomy bakterii próchnicowców w ślinie obserwowane w tym badaniu mogą nie odzwierciedlać wyników długoterminowych. Ponadto do badania włączono jedynie młodzież i dlatego wyniki badania mogą nie być uogólnione dla dorosłych pacjentów [40].

Procedury higieny jamy ustnej w leczeniu aparatem nakładkowym

Zdejmowany charakter przezroczystych nakładek sprawia, że procedury higieny jamy ustnej są łatwiejsze i bardziej skuteczne dla pacjentów. Użytkownicy muszą stosować wieloetapową technikę czyszczenia i dezynfekcji, która łączy metody mechaniczne i chemiczne. Pacjenci są pouczeni, aby nosić nakładki przez cały czas, z wyjątkiem jedzenia, szczotkowania i nitkowania zębów. Jeśli pacjenci nie przestrzegają ścisłych wytycznych spowoduje to zmianę koloru nakładek [41]. W konsekwencji tworzenia się biofilmu, wpłynie to nie tylko na wygląd przezroczystych nakładek, ale także zwiększy ryzyko wystąpienia próchnicy i zapalenia dziąseł [42]. Dostępne są różne strategie czyszczenia nakładek, w tym płukanie w zimnej, bieżącej wodzie, szczotkowanie pastą do zębów i szczoteczką do zębów oraz moczenie w zimnej wodzie z detergentem. Levrini i wsp. badali skuteczność 3 różnych technik eliminacji biofilmu bakteryjnego z przezroczystych alignerów [43]. Wyniki ich badań wykazały, że szczotkowanie w połączeniu z użyciem

kryształów węglańcu sodu zapewniało najlepsze rezultaty czyszczenia, podczas gdy samo szcztokowanie przynosiło nieco gorsze rezultaty. W szczególności mycie wodą jest niewystarczające do czyszczenia nakładek, a dla uzyskania lepszych wyników czyszczenia wymagane są techniki mechaniczne lub chemiczne.

PORÓWNANIE OBJAWÓW BÓLOWYCH W TRAKCIE LECZENIA ORTODONTYCZNEGO

Zgodnie z przeglądami wynika, że w ciągu pierwszych kilku dni leczenia pacjenci ortodontyczni leczeni metodą Invisalign odczuwają mniejszy ból niż pacjenci leczeni aparatami stałymi. Powszechnie wiadomo, że podczas leczenia ortodontycznego aparatami stałymi często odczuwany jest ból i dyskomfort, sięgający maksimum 24 godziny od rozpoczęcia użytkowania [44]. Jednakże rodzaj urządzeń może mieć wpływ na ból i dyskomfort zgłaszany przez pacjentów ze względu na rodzaj zastosowanej siły. Wyjmowane urządzenia wytwarzają przerwane siły, które umożliwiają reorganizację tkanek przed ponownym przyłożeniem sił ściskających. Badania wykazały, że pacjenci leczeni metodą Invisalign byli zadowoleni ze swoich wyników estetycznych, zwłaszcza w odniesieniu do uśmiechu oraz komfortu podczas spożywania posiłku [45]. Ból jest wywoływany przez mechaniczne bodźce i jest złożonym doświadczeniem [44]. Dlatego ważne jest zrozumienie schematu bólu podczas leczenia ortodontycznego, ponieważ ból i dyskomfort to dwie z głównych przyczyn, które wpływają na samopoczucie pacjenta podczas leczenia [46]. Ponadto lęk przed bólem jest jednym z głównych powodów zniechęcania do leczenia ortodontycznego, a wcześniejsze badania wykazały, że od 8% do 30% pacjentów przerywa leczenie ortodontyczne z powodu bólu odczuwanego we wczesnych stadiach leczenia [47,48]. Miller i wsp. badali wpływ leczenia na domeny funkcjonalne i psychospołeczne w pierwszym tygodniu leczenia u dorosłych leczonych nakładkami i aparatami stałymi [49]. Pacjenci z pierwszej grupy zgłaszali mniejszą liczbę negatywnych wpływów na ogólną jakość życia w porównaniu z grupą stosującą aparaty stałe.

PODSUMOWANIE

Wśród dorosłych pacjentów rośnie zainteresowanie leczeniem ortodontycznym, które nie wpływa negatywnie na wygląd twarzy. Technologia CAT znacznie się rozwinęła w ciągu ostatnich kilku lat. Pacjenci preferowali przezroczyste nakładki od tradycyjnych aparatów ze względu na większy komfort i estetykę,

podczas gdy skuteczność przezroczystych nakładek była zadowalająca. Zgodnie z przedstawionymi w niniejszym artykule badaniami, obecne na rynku przezroczyste nakładki są w stanie leczyć zarówno łagodne, jak i ciężkie wady zgryzu. Pozytywne wyniki terapii zauważalne są nawet u najmłodszych pacjentów, którzy dodatkowo unikają urazów mechanicznych w obrębie jamy ustnej, które wynikają z obecności drutu czy zamków w budowie tradycyjnego aparatu. Innowacyjna metoda pozwala pacjentom na poprawę higieny jamy ustnej, co wiąże się także z mniejszym dyskomfortem podczas leczenia. Alignery wymieniane są sekwencyjnie, mogą być usuwane przez samych pacjentów w celu złagodzenia bólu. Siła niezbędna do uzyskania zamierzonych ruchów zębów w trakcie terapii, rozkłada się na szereg kolejnych nakładek. Pacjenci wybierają metody leczenia, które skupiają się nie tylko na efektach i kosztach, ale także na jakości ich życia w trakcie leczenia. Podsumowując, przezroczyste alignery są preferowane zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów ze względu na ich wygodę, komfort i korzyści dla utrzymania zdrowia jamy ustnej. Według aktualnych badań, przezroczyste aligatory mogą zapewnić dobre wyniki leczenia u pacjentów [50].

REFERENCJE

- [1] Rossini G, Parrini S, Castroflorio T, Deregibus A, Debernardi CL. Diagnostic accuracy and measurement sensitivity of digital models for orthodontic purposes: a systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016;149:161–170.
- [2] Br Dent J. The number of adults seeking orthodontic treatment in the UK continues to rise. 2018;224:847.
- [3] Al Mortadi N, Jones Q, Eggbeer D, Lewis J, Williams RJ. Fabrication of a resin appliance with alloy components using digital technology without an analog impression. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015;148(5):862–867.
- [4] Ganta G.K, Cheruvu K, Ravi R.K, Reddy R.P. Clear aligners, the aesthetic solution: a review. *Int. J. Dent. Mater.* 2021;3(3):90–95.
- [5] Wajekar N, Pathak S, Mani S. Rise & review of invisalign clear aligner system. *IP Indian. J. Orthod. Dentofacial Res.* 2022;8(1):7–11.
- [6] Hennessy J, Al-Awadhi E.A. Clear aligners generation and orthodontic tooth movement. *J. Orthod.* 2016;43:68–76.

- [7] Ganta G.K, Cheruvu K, Ravi R.K, Reddy R.P. Clear aligners, the aesthetic solution: a review. *Int. J. Dent. Materia.* 2021;3(3):90–95.
- [8] Moshiri M, Kravitz N.D, Nicozisis J, Miller S. Invisalign eighth-generation features for deep-bite correction and posterior arch expansion. *Semin. Orthod.* 2021;27(3):175–178.
- [9] Wajekar N, Pathak S, Mani S. Rise & review of invisalign clear aligner system. *IP Indian. J. Orthod. Dentofacial Res.* 2022;8(1):7–11.
- [10] Condo R, Pazzini L, Cerroni L, Pasquantonio G, Lagana G, Pecora A, Mussi V, Rinaldi A, Mecheri B, Licocchia S, Maiolo L. Mechanical properties of “two generations” of teeth aligners: change analysis during oral permanence. *Dent. Mater. J.* 2018;37(5):835–842.
- [11] Lashodhan M. Bichu, Abdulraheem Alwafi, Xiaomo Liu, James Andrews, Björn Ludwig, Aditi Y. Bichu, Bingshuang Zou. *Advances in orthodontic clear aligner material.* 2023;22:384–403.
- [12] Moshiri M, Kravitz N.D, Nicozisis J, Miller S. Invisalign eighth-generation features for deep-bite correction and posterior arch expansion. *Semin. Orthod.* 2021;27(3):175–178.
- [13] Chang, Dr. Ming-Jen. “Introduction to Invisalign Smart TecŠology: Attachments Design, and Recall-Checks.” 2019;2293-47701.
- [14] Hartshorne J, Wertheimer M.B. Emerging insights and new developments in clear aligner therapy: a review of the literature. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop. Clin. Companion.* 2022;2(4):311–324.
- [15] Kuo E, Miller RJ. Automated custom-manufacturing tecŠology in orthodontics. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2003;123(5):578–81.
- [16] Barone S, Paoli A, Razionale A.V, Savignano R. Computational design and engineering of polymeric orthodontic aligners. *Int. J. Numer. Method Biomed. Eng.* 2017;33:e2839.
- [17] Prasad S, Kader N.A, Sujath G, Raj T. 3D printing in dentistry. *J. 3D Print. Med.* 2018;2:89–91.
- [18] Shivapuja P, Shah D, Shah N, Shah S. Direct 3D-Printed Orthodontic Aligners with Torque, Rotation, and Full Control Anchors. No. 10,179,035. U.S. Patent. 2019 Jan 15;

- [20] Jindal P, Juneja M, Siena F.L, Bajaj D, Breedon P. Mechanical and geometric properties of thermoformed and 3D printed clear dental aligners. *Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop.* 2019;156:694–701.
- [21] Nakano H, Kato R, Kakami C, Okamoto H, Mamada K, Maki K. Development of Biocompatible Resins for 3D Printing of Direct Aligners. *JPST.* 2019;32:209–216.
- [22] N.D. Kravitz, B. Kusnoto, E. BeGole, A. Obrez, B. Agran. How well does Invisalign work? A prospective clinical study evaluating the efficacy of tooth movement with Invisalign. 2009;135:27-35.
- [23] Ghislanzoni LH, Kalemaj Z, Manuelli M, Magni C, Polimeni A, Lucchese A. How well does Invisalign ClinCheck predict actual results: A prospective study. *Orthod Craniofac Res.* Published online January 11, 2024;12-752.
- [24] Levrini L, Carganico A, Deppieri A, et al. Predictability of Invisalign® Clear Aligners Using OrthoPulse®: A Retrospective Study. *Dent J (Basel).* 2022;10(12):229.
- [25] Lombardo, Elisabetta & Paoloni, Valeria & Fanelli, Silvia & Pavoni, Chiara & Gazzani, Francesca & Cozza, Paola. Evaluation of the Upper Arch Morphological Changes after Two Different Protocols of Expansion in Early Mixed Dentition: Rapid Maxillary Expansion and Invisalign® First System. *Life.* 2023;12-23.
- [26] Djeu G, Shelton C, Maganzini A. Outcomes assessment of Invisalign and traditional orthodontic treatment compared with the American Board of Orthodontics objective grading system. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2005;128:292–298.
- [27] Gu J, Tang JS, Skulski B, et al. Evaluation of Invisalign treatment effectiveness and efficiency compared with conventional fixed appliances using the Peer Assessment Rating Index. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2017;151:259–266.
- [28] Shuo W, Yuhong S, Xianming H. Innovation of Invisalign technology and its efficacy for tooth movement. *Journal of Prevention and Treatment for Stomatological Diseases* 2018;26(11):743-748.

- [29] Papadopoulos MA. Skeletal Anchorage in Orthodontic Treatment of Class II Malocclusion. Amsterdam, Netherlands: ScienceDirect, Elsevier; 2015. 2-Non-compliance approaches for management of Class II malocclusion; pp. 6–21.
- [30] Class II malocclusion correction with Invisalign: is it possible? Patterson BD, Foley PF, Ueno H, Mason SA, ScŠeider PP, Kim KB. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2021;159:0–8.
- [31] Lombardo, L, Colonna A, Carlucci A, et al. Class II subdivision correction with clear aligners using intermaxillary elastics. *Prog Orthod.* 2018;32-19.
- [32] Sabouni W, Muthuswamy Pandian S, Vaid N.R, Adel S.M. Distalization Using Efficient Attachment Protocol in Clear Aligner Therapy—A Case Report. *Clin. Case Rep.* 2023;11:e6854
- [33] Jamilian A, Cannavale R, Piancino M.G, Eslami S, Perillo L. Methodological quality and outcome of systematic reviews reporting on orthopaedic treatment for class III malocclusion: Overview of systematic reviews. *J. Orthod.* 2016;43:102–120.
- [34] Dianiskova S, Rongo R, Buono R, Franchi L, Michelotti A, D'Antò V. Treatment of mild Class II malocclusion in growing patients with clear aligners versus fixed multibracket therapy: A retrospective study. *Orthod. Craniofac. Res.* 2022;25:96–102.
- [35] Bucci R, Rongo R, Levatè C, Michelotti A, Barone S, Razionale A.V, D'Antò V. Thickness of Orthodontic Clear Aligners after Thermoforming and after 10 Days of Intraoral Exposure: A Prospective Clinical Study. *Prog. Orthod.* 2019;20:36.
- [36] D'Antò V, Bucci R, De Simone V, Huanca Ghislanzoni L, Michelotti A, Rongo R. Evaluation of Tooth Movement Accuracy with Aligners: A Prospective Study. *Materials.* 2022;15:2646.
- [37] D'Antò V, Valletta R, De Simone V, Pisano M, Martina S. Clear Aligners Treatment of Class III Subdivision with an Extraction of a Lower Bicuspid. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;17;20(4):3550.
- [38] Rongo R, Bucci R, Adaimo R, Amato M, Martina S, Valletta R, D'Antò V. Two-dimensional versus three-dimensional Fränkel Manoeuvre: A reproducibility study. *Eur. J. Orthod.* 2020;42:157–162.

- [39] Arnold S, Koletsi D, Patcas R, Eliades T. The effect of bracket ligation on the periodontal status of adolescents undergoing orthodontic treatment. A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2016;
- [40] Rossini G, Parrini S, Castroflorio T, Deregibus A, Debernardi CL. Periodontal health during clear aligners treatment: a systematic review. *Eur J Orthod.* 2015;37:539–543.
- [41] Papageorgiou SN, Xavier GM, Cobourne MT. Basic study design influences the results of orthodontic clinical investigations. *J Clin Epidemiol.* 2015;68:1512–1522.
- [42] Porojan L, Vasiliu RD, Porojan SD, Birdeanu MI. Surface quality evaluation of removable thermoplastic dental appliances related to staining beverages and cleaning agents. *Polymers (Basel)* 2020;12(8)
- [44] Lombardo L, Martini M, Cervinara F, Spedicato GA, Oliverio T, Siciliani G. Comparative SEM analysis of nine F22 aligner cleaning strategies. *Prog Orthod.* 2017;18(1).
- [45] Levrini L, Novara F, Margherini S, Tenconi C, Raspanti M. Scanning electron microscopy analysis of the growth of dental plaque on the surfaces of removable orthodontic aligners after the use of different cleaning methods. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2015;7:125–131.
- [46] Almasoud NN. Pain perception among patients treated with passive self-ligating fixed appliances and Invisalign[®] aligners during the first week of orthodontic treatment. *Korean J Orthod.* 2018;48(5):326–332.
- [47] Flores-Mir C, Brandelli J, Pacheco-Pereira C. Patient satisfaction and quality of life status after 2 treatment modalities: Invisalign and conventional fixed appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2018;154(5):639–644.
- [48] Krukemeyer AM, Arruda AO, Inglehart MR. Pain and orthodontic treatment patient experiences and provider assessments. *Angle Orthod.* 2009;79(6):1175–1181.
- [49] Oliver RG, Knapman YM. Attitudes to orthodontic treatment. *Br J Orthod.* 2019;12(4):179–188.
- [50] Patel V. Non-completion of active orthodontic treatment. *Br J Orthod.* 2019;19(1):47–54.

- [51] Miller K.B, McGorray S.P, Womack R, Quintero J.C, Perelmuter M, Gibson J, Dolan T.A, Wheeler T.T. A comparison of treatment impacts between Invisalign aligner and fixed appliance therapy during the first week of treatment. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 2007;131:302.
- [52] Madariaga A, Bucci R, Rongo R, Simeon V, D'Antò V, Valletta R. Impact of fixed orthodontic appliance and clear aligners on the periodontal health: a prospective clinical study. *Dent J (Basel)* 2020;8(1)

PRZEGLĄD DOSTĘPNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH Z ZAKRESU TERAPII BIOLOGICZNEJ W LECZENIU ASTMY CIĘŻKIEJ

Aleksandra Kotapka, Aleksander Kubiak,
Julia Jeziorna, Zuzanna Kolanko

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

Abstrakt: Astma ciężka to heterogenna choroba o złożonej patogenezie, stanowiąca duże obciążenie kliniczne oraz społeczno- ekonomiczne. Wgląd w leżące u jej podstaw mechanizmy daje dokładna identyfikacja fenotypu i endotypu, niosąca za sobą kluczowe implikacje prognostyczne i terapeutyczne. Na tej podstawie wyróżnia się astmę typu T2 *high* i T2 *low*. Warte uwagi są także pewne specyficzne biomarkery, będące mierzalnymi wskaźnikami łączącymi fenotyp z endotypem, jak przykładowo liczba eozynofiliów w surowicy krwi. Z racji tego, że stosowana standardowo terapia w przypadku astmy ciężkiej jest nieskuteczna, powstaje potrzeba zastosowania skuteczniejszych i bardziej ukierunkowanych, innowacyjnych terapii, które pozwolą na lepszą kontrolę choroby i zapobieganie jej zaostrzeniom czy nawet osiągnięcie stanu remisji klinicznej. Taki potencjał wykazuje terapia biologiczna. Poza stosowanymi już lekami, do których należą omalizumab, mepolizumab, reslizumab, dupilumab i tezepelumab, różnym fazom badań podlegało bądź podlega szereg innych środków, takich jak inhibitory limfopoetyny zrębu grasicy (ang. thymic stromal lymphopoietin TSLP) (inne niż tezepelumab), na przykład ekleralimab, SAR443765, TQC2731, UPB- 101 czy przeciwciała anti- IL- 33, w tym itepekimab, astegolimab, tozorakimab, merlilimab, a także inne przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na te same cele terapeutyczne jak stosowane już preparaty, ale o możliwej większej efektywności w leczeniu, na przykład depemokimab lub CJM112. W pracy tej dokonano więc przeglądu dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu astmy ciężkiej z zakresu leków biologicznych i podjęto próbę porównania ich skuteczności, a także podsumowano wybrane prace dotyczące potencjalnych środków czy możliwości ich łączenia, które mogłyby okazać się dobrymi alternatywami dla dużej części chorych, zwłaszcza tych, u których wciąż trudno jest osiągnąć zadowalające efekty terapii (tak jak w przypadku endotypu T2 *low*). Przeciwciała monoklonalne są więc dość skuteczną metodą leczenia astmy ciężkiej, jednak mimo

to droga do opracowania nowych leków biologicznych, o ugruntowanych korzyściach terapeutycznych i skutecznych dla wszystkich pacjentów, wciąż pozostaje otwarta.

Słowa kluczowe: astma ciężka, endotypowanie, inhibitory TSLP, przeciwciała anti- IL- 33, terapia biologiczna

Abstract: Severe asthma is a heterogeneous disease with a complex pathogenesis, representing a major clinical and socioeconomic burden. Insight into its underlying mechanisms is provided by accurate phenotype and endotype identification, carrying key prognostic and therapeutic implications. On this basis, T2 *high* and T2 *low* asthma are distinguished. Also worth noting are some specific biomarkers, which are measurable indicators linking phenotype and endotype, such as serum eosinophil count. Since the standard therapy used for severe asthma is ineffective, there is a need for more effective and targeted innovative therapies to better control the disease and prevent exacerbations or even achieve clinical remission. This is the potential shown by biological therapy. In addition to the drugs already in use, which include omalizumab, mepolizumab, reslizumab, dupilumab and tezepelumab, a number of other agents have been or are undergoing various phases of testing, such as thymic stromal lymphopoietin (TSLP) inhibitors (other than tezepelumab), for example ecalimalab, SAR443765, TQC2731, UPB- 101 or anti- IL- 33 antibodies including itepekimab, astegolimab, tozoracicimab , merlilimab and also other monoclonal antibodies targeting the same therapeutic targets as the agents already in use, but with possible greater efficacy in treatment, such as depemokimab or CJM112. Thus, this paper reviews the available therapeutic options for the treatment of severe asthma from the field of biologic drugs and attempts to compare their efficacy, as well as summarizes selected work on potential agents or combinations that could prove to be good alternatives for a large proportion of patients, especially those in whom it is still difficult to achieve satisfactory therapeutic results (as with the T2 *low* endotype). Thus, monoclonal are therefore a fairly effective treatment for severe asthma, but even so, the road to developing new biologic drugs with well- established therapeutic benefits and effective for all patients is still open.

Keywords: severe asthma, endotyping, biological treatment, TSLP inhibitors, anti- IL- 33 antibodies

WSTĘP

Astma jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych i dotyka około 334 milionów ludzi na całym świecie [1]. Pomimo wysiłków mających na celu zaradzenie jej skutkom, obciążenie astmą w postaci przedwczesnej śmierci i obniżonej jakości życia pozostaje poważnym wyzwaniem dla zdrowia publicznego [2]. Choć jest ona powszechna zarówno u dzieci, jak i dorosłych (dotyka odpowiednio około 20% i 5- 10% światowej populacji) [3,4], pewna podgrupa chorych cierpi na ciężką postać choroby, doświadczając uporczywych, słabo poddających się kontroli objawów, pomimo odpowiedniej terapii. W takich przypadkach mówi się o astmie ciężkiej [4].

Ciężka astma jest heterogenną chorobą charakteryzującą się zmienną obturacją dróg oddechowych, której towarzyszy kaszel, duszność i świszczący oddech.

Doświadczający jej pacjenci są narażeni na ryzyko zaostrzeń, które mogą prowadzić do hospitalizacji, a w rzadkich przypadkach do śmierci. Szacuje się, że częstość występowania astmy ciężkiej wynosi 3- 10% populacji astmatyków [1, 5]. Termin ten, zgodnie z definicją GINA (ang. *Global Initiative for Asthma* GINA), jest używany do opisu astmy, która pozostaje niekontrolowana pomimo stosowania zoptymalizowanej terapii dużymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów (GKS; ang. *inhaled corticosteroids* ICS) w połączeniu z długo działającym agonistą receptora β_2 - adrenergicznego (ang. *long-acting beta-2 agonists* LABA) i pomimo wyeliminowania dodatkowych czynników, które ograniczają kontrolę choroby lub która nasila się po zmniejszeniu dużych dawek (wyżej wymienionych) leków [1, 6].

Dodatkowo częstym problemem u pacjentów z chorobami przewlekłymi, takimi jak astma, jest wielochorobowość. W przypadku astmy ciężkiej typowymi chorobami współistniejącymi są refluks żołądkowo- przełykowy, otyłość czy zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, które mogą przyczyniać się do nasilenia objawów ze strony układu oddechowego czy też słabej kontroli astmy. Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok jest związane z cięższym przebiegiem astmy, szczególnie u pacjentów z polipami nosa. Mowa wówczas o odrębnej jednostce chorobowej, jaką jest przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps* CRSwNP) [6].

Ciężka postać astmy, jako że charakteryzuje się gorszą jakością życia ze względu na częste zaostrzenia, dodatkowe wizyty lekarskie i hospitalizacje, wydaje się poważnym obciążeniem nie tylko z klinicznego, ale i społeczno-ekonomicznego punktu widzenia [3], wiążąc się z wysokim i nieproporcjonalnym zużyciem zasobów opieki zdrowotnej [5] (mimo że dotyka niewielkiego odsetka pacjentów) [3]. Jej leczenie wciąż stanowi otwarty problem. Jedną z barier jest heterogeniczność choroby, ponieważ „astma ciężka” jest terminem zbiorczym dla zmiennych widocznych cech (fenotypów) i objawów choroby (zaostrzenia, pogorszenie czynności płuc itp.) zależnych od różnych mechanizmów (endotypów), napędzanych przez złożoną sieć wrodzonej i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej oraz stale modulowanych przez mikro- i makrośrodowisko [7]. Niedawne postępy w zrozumieniu fenotypów i endotypów astmy uitorowały drogę spersonalizowanym strategiom leczenia, dostosowanym do indywidualnych potrzeb poszczególnych pacjentów. Pomocna w osiągnięciu takiego celu jest ocena specyficznych biomarkerów. Ich zastosowanie wraz ze zrozumieniem mechanizmów zapalnych leżących u podstaw astmy umożliwiają wprowadzanie innowacyjnych metod terapii, nadal stanowiąc obszar aktywnych badań. W ostatnich latach

pojawiły się obiecujące opcje terapeutyczne z przeciwciałami monoklonalnymi, takimi jak omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab i tezepelumab [8], a szereg innych, obiecujących środków stanowi obecnie przedmiot badań.

FENOTYPY I ENDOTYPY ASTMY CIĘŻKIEJ

Astma jest heterogenną chorobą o złożonej sieci biologicznej szlaków zapalnych. Dlatego termin „astma” jest diagnozą ogólną opisującą kilka chorób o mechanizmach (endotypach) i zmiennym obrazie klinicznym (fenotypach) [9]. Od dawna stosowane podejście do astmy polega na grupowaniu pacjentów na podstawie obserwowalnych kombinacji cech klinicznych, biologicznych i fizjologicznych w fenotypy [10], wśród których typowo (zgodnie z raportem GINA 2023) wymienia się astmę alergiczną, astmę niealergiczną, astmę o późnym początku, astmę z utrzymującym się ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe i astmę z otyłością [11].

Fenotyp a endotyp astmy

Fenotypy astmy tylko początkowo koncentrowały się na kombinacjach cech klinicznych [12], a ich identyfikacja pomogła w ujawnieniu genetycznej heterogeniczności choroby. Heterogeniczność astmy wykracza bowiem poza fenotypy kliniczne [4], które niekoniecznie dają wgląd w leżące u ich podstaw mechanizmy patogenetyczne, określane jako endotypy. [7]. W związku z tym obecnie strategia ewoluje w celu precyzyjnego określenia szlaków molekularnych powodujących choroby [10] i ich powiązania z fenotypami [7], które są klinicznymi wykładnikami endotypów [13]. Te endotypy astmy opisują odrębne mechanizmy patofizjologiczne na poziomie komórkowym i molekularnym [10]. Dodatkowo są one, wraz ze wspólnymi szlakami patogenetycznymi, w sposób ciągły kształtowane przez modulatory wewnętrzne i zewnętrzne [7]. Pomimo podobnych objawów klinicznych pacjenci mogą bardzo różnie reagować na te same interwencje terapeutyczne. Medycyną precyzyjną określa się więc leczenie ukierunkowane na endotyp pacjenta [10].

Biomarkery astmy

Wraz z pojawieniem się stale poszerzającego się repertuaru środków biologicznych potrzebny jest odpowiedni system klasyfikacji zawierający znaczące

biomarkery, aby móc wykorzystać dane molekularne i podjąć odpowiednie decyzje dotyczące leczenia. Dlatego też stratyfikację według endotypu zapalnego uważa się obecnie za centralny element algorytmu leczenia ciężkiej astmy [10]. Mierzalnymi wskaźnikami łączącymi endotyp z fenotypem są markery biologiczne (biomarkery) [14]. Należą do nich poziom immunoglobuliny E (IgE) w surowicy krwi, poziom periostyny w surowicy krwi, stężenie leukotrienów w moczu, liczba neutrofilów w drogach oddechowych, liczba eozynofiliów w surowicy krwi i płwocinie, a także frakcja tlenu azotu w wydychanym powietrzu (ang. *fraction of exhaled nitric oxide* Fe_{NO}) [11, 15]. Przykładowo, dwa ostatnie wymienione biomarkery mają duże znaczenie w terapii ciężkiej astmy typu T2 *high*. Można je wykorzystać do identyfikacji choroby i przewidywania reakcji na ukierunkowane leczenie [11]. Wyższa wyjściowa liczba eozynofiliów we krwi i/lub wyższe Fe_{NO} pozwala przewidzieć dobrą reakcję na niektóre terapie biologiczne [6]. Z drugiej jednak strony Fe_{NO} wykazuje umiarkowaną korelację z eozynofilią w płwocinie, zwłaszcza u osób chorych na astmę steroidozależną [16]. Dodatkowo, wyniki tego parametru nie powinny być stosowane jako uniwersalny wskaźnik jej leczenia [11]. W raporcie GINA 2023, na podstawie międzynarodowego badania przeprowadzonego wśród dzieci, stwierdzono, że dodanie do schematu leczenia wyników Fe_{NO}, nie spowodowało zmniejszenia liczby zaostrzeń choroby [6]. Z kolei w przypadku endotypu T2 *low*, mimo że podwyższone poziomy neutrofilów są częste, to nie dotyczy to wszystkich pacjentów z tej podgrupy. Niekiedy brak też silnej korelacji pomiędzy ich liczbą w płwocinie a surowicy krwi. Chociaż więc leczenie astmy oparte na biomarkerach pozostaje ograniczone, ich zastosowanie w praktyce klinicznej może być konieczne w celu dalszej poprawy odpowiedzi na określone leki biologiczne [11].

Endotypy astmy

W ostatnich latach wyodrębniono dwa endotypy astmy. Są to astma typu T2 *high*- o mechanizmie zależnym od komórek T, w tym astma alergiczna eozynofilowa i niealergiczna eozynofilowa oraz astma typu T2 *low*- o mechanizmie niezależnym od komórek T2, w tym astma neutrofilowa, ubogogranulocytarna (ubogokomórkowa) i mieszana granulocytarna [17].

Astma T2 *high*

Endotyp T2 *high* występuje u około 80% [17] chorych i może występować nieco częściej u pacjentów z ciężką astmą. Wziewne alergeny, drobnoustroje i zanieczyszczenia oddziałują tu z nabłonkiem dróg oddechowych, co następnie prowadzi do aktywacji mediatorów, takich jak limfopoetyna zrębu grasicy (ang. *thymic stromal lymphopoietin* TSLP), IL- 25 i IL- 33 (tzw. alarminy), a następnie interleukin (ang. interleukin IL): IL- 4, IL- 5 i IL- 13, które mogą być wydzielane przez komórki określane mianem T2- zarówno klasyczne limfocyty T pomocnicze typu 2 (ang. *lymphocyte T helper type 2* Th2), jak i jak naturalne komórki limfoidalne typu 2 (ang. *innate lymphoid cells type 2* ILC- 2). To może skutkować przyciąganiem i aktywacją bazofilów, eozynofików (stąd na ogół obecne zapalenie eozynofilowe) i komórek tucznych, uwalnianiem IgE przez limfocyty B oraz aktywacją komórek nabłonka dróg oddechowych i mięśni gładkich, powodującą zwężenie oskrzeli, nadreaktywność dróg oddechowych, wytwarzanie śluzu i przebudowę dróg oddechowych [18]. IL- 5, IL- 3, IL- 4, IL- 9 i IL- 13 to cytokiny niezwykle ważne m.in. dla różnicowania, dojrzewania i proliferacji eozynofików, ich migracji ze szpiku kostnego do krwi oraz z krwi do tkanek, a także wpływające na indukcję stanu zapalnego (zwłaszcza IL- 5) [19, 20]. Obecne podejście terapeutyczne w przypadku ciężkiej astmy T2 *high* opiera się na lekach biologicznych ukierunkowanych na przeciwciała IgE oraz IL- 5, IL-4, IL-13 i TSLP. Ze względu na niejednorodność tego endotypu, odpowiedź na leczenie i wyniki kliniczne różnią się u poszczególnych pacjentów [20].

Astma T2 *low*

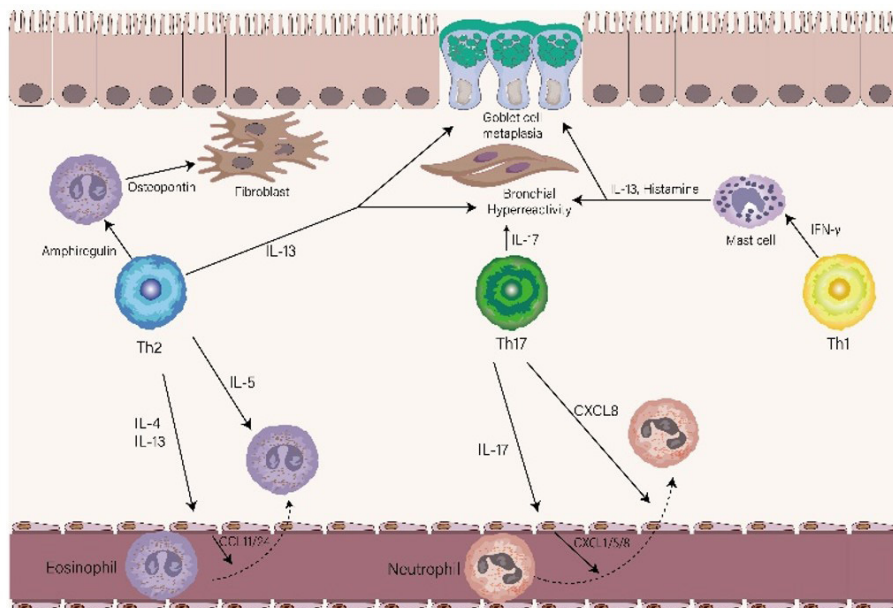
Endotyp T2 *low* ma stosunkowo słabo poznaną patofizjologię [18] i obecnie jest trudny do zdefiniowania [20]. Charakteryzuje go brak biomarkerów zapalenia zależnego od Th2, późny wiek zachorowania, otyłość i/lub brak reakcji na kortykosteroidy [11, 21]. Astma T2 *low* występuje rzadko u dzieci i młodzieży, a częściej natomiast u astmatyków o późnym początku choroby i u kobiet [22]. Dochodzi tutaj do aktywacji zarówno limfocytów T pomocniczych typu 1 (ang. *T helper type 1* Th1), jak i limfocytów T pomocniczych typu 17 (ang. *T helper type 17* Th17) [18], obecne są zwykle nacieki neutrofilowe bądź ubogogranulocytarne promowane przez kluczowe cytokiny zaangażowane w astmę neutrofilową z niską zawartością T2 [11], takie jak m.in. IL- 6, IL- 8, IL- 17, IL- 22 IL- 1 β [11, 22]. Głównymi cechami zapalenia Th1 jest zwiększona liczba

limfocytów Th1 i wzmożone uwalnianie charakterystycznych cytokin, w tym interferonu gamma (ang. *interferon gamma* IFN- γ) i czynnika martwicy nowotworu (ang. *tumour necrosis factor α* TNF- α), które mają istotny wpływ na mięśnie gładkie dróg oddechowych. Komórki Th17 z kolei wytwarzają IL- 17A, IL- 17F, IL- 21, IL- 22 i TNF- α , by móc wykonywać swoje funkcje, a dodatkowo IL-17A i IL-17F są powiązane z ciężką astmą z zapaleniem neutrofilowym i odpowiedzialne za oporność na kortykosteroidy podczas jej leczenia. Ponadto cytokiny te indukują komórki nabłonka oskrzeli i podnabłonkowe fibroblasty dróg oddechowych do uwalniania silnych czynników chemotaktycznych neutrofilów, w tym chemokiny IL- 8 (CXCL8) i chemokiny GRO- α (ang. *growth-regulated protein α* GRO- α ; CXCL1) [11]. Uwagę zwraca się także na rolę naturalnych komórek limfoidalnych typu 1 i 3 (ang. *innate lymphoid cells type 1* ILC1, *innate lymphoid cells type 3* ILC3) w mechanizmie astmy T2 *low* [11, 22, 23]. Wciąż jednak informacje na temat procesów molekularnych leżących u jej podstawy są niewystarczające, co sprawia, że opracowanie innowacyjnych terapii biologicznych dostosowanych specjalnie do ciężkiej astmy neutrofilowej lub ubogogranulocytarnej pozostaje wyzwaniem [11, 24].

W ciągu całego życia osób chorych na astmę, u których rozwinię się odpowiedź immunologiczna i zapalna typu T2, różnorodne bodźce środowiskowe mogą powodować zmiany w wcześniej istniejącym profilu zapalnym, co może skutkować zbieżnością mieszanych szlaków molekularnych i nakładaniem się fenotypów. Kilka mediatorów reguluje bowiem rekrutację zarówno eozynofików, jak i neutrofilów do dróg oddechowych, a powstające wówczas mieszane fenotypy zapalne odgrywają ważną rolę w ciężkiej astmie. Uwarunkowane jest to m.in. obecnością licznych podwójnie dodatnich limfocytów Th2/Th17, które wydzielają duże ilości IL- 4 i IL- 17 [11].

Znaczenie endotypowania w astmie

Niedawna identyfikacja podstawowych endotypów zapalnych umożliwiła bardziej szczegółowe podejście do badania astmy. Dokładna definicja tych endotypów ma zatem kluczowe znaczenie w leczeniu astmy ze względu na nieodłączne implikacje terapeutyczne i prognostyczne [10]. Podsumowanie roli komórek Th1, Th2 i Th17 przedstawiono na rycinie poniżej (Rycina 1.).



Rycina 1. Rola komórek Th1, Th2 i Th17 w stabilnej astmie [25]

SKUTECZNOŚĆ TERAPII GKS W LECZENIU ASTMY

Od dziesięcioleci GKS są lekiem pierwszego rzutu w leczeniu astmy. Choć stanowią one podstawową metodą leczenia astmy, mają dwie kluczowe wady: po pierwsze- niebezpieczne, zależne od dawki działania niepożądane, a po drugie- oporność na leczenie obserwowaną u pacjentów z astmą, szczególnie tych z ciężką jej postacią. Taką oporność na steroidy definiuje się jako <15% poprawę natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *forced expiratory volume in one second* FEV₁) po 2 tygodniach leczenia w odpowiedniej dawce. ICS działają zwykle skutecznie u większości pacjentów z astmą, poprawiając czynność płuc i minimalizując zaostrzenia. Natomiast jeśli chodzi o doustne GKS (ang. *oral corticosteroids* OCS), w astmie ciężkiej często konieczne jest stosowanie większych ich dawek, a w 5- 10% przypadków brak jest dobrej reakcji na te leki, co powoduje trudne do opanowania objawy choroby i skłania do rozpoznania wspomnianej astmy steroidoopornej. Zwłaszcza endotypy astmy T2 *low* gorzej reagują na taką terapię i częściej występuje u nich astma ciężka [9].

TERAPIA BIOLOGICZNA W ASTMIE CIĘŻKIEJ

Niedawny postęp w zrozumieniu patomechanizmów leżących u podstaw heterogennych endotypów ciężkiej astmy doprowadził do opracowania, zatwierdzenia i praktycznego zastosowania wielu leków biologicznych w terapii tejże choroby [26]. Obecnie istnieje sześć zatwierdzonych przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration* FDA) leków biologicznych na astmę- omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab i tezepelumab- a kilka innych jest obecnie w fazie opracowywania [27]. W Polsce, zgodnie z programem leczenia biologicznego astmy ciężkiej Narodowego Funduszu Zdrowia (program lekowy B.44: "Leczenie chorych z ciężką postacią astmy"), prowadzona jest terapia czterema z wymienionych wyżej leków: omalizumabem, mepolizumabem, benralizumabem i dupilumabem [28, 29,30]. Na jego mocy: „*Do leczenia biologicznego w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z rozpoznaną astmą ciężką. Wybór leku zależy od fenotypu i endotypu choroby i powinien być poprzedzony pogłębioną diagnostyką różnicową. W ocenie ciężkości astmy i fenotypu choroby należy posługiwać się aktualnymi wytycznymi GINA.*” [30]. Oprócz tego zarejestrowane w Polsce są reslizumab i tezepelumab, choć na obecny moment nie podlegają one refundacji [28, 29].

Wszystkie obecnie dostępne leki biologiczne na astmę działają na cytokiny lub komórki szlaku zapalnego T2. Leki te na różne sposoby zakłócają zapalenie T2: omalizumab celuje w IgE, mepolizumab i reslizumab celują w IL- 5, benralizumab celuje w receptor alfa IL- 5 (ang. *IL- 5 receptor α IL- 5R α*), dupilumab natomiast w IL- 4 i IL- 13 (poprzez receptor alfa IL- 4; ang. *IL- 4 receptor α IL- 4R α*). Nie ma natomiast specyficznej terapii dla pacjentów bez zapalenia typu T2 [31]. Uwagę zwraca jednak fakt, że szeroka odpowiedź zapalna, przebiegająca zarówno przez szlaki charakterystyczne dla astmy T2 *high*, jak i T2 *low*, jest inicjowana przez uwolnienie wspomnianych wcześniej alarmin, tj. TSLP, IL- 25, IL- 33 z nabłonka dróg oddechowych w odpowiedzi na czynniki wyzwalające. Ich blokowanie, jako mediatorów wyższego szczebla wyzwalanych we wczesnej fazie reakcji zapalnej astmy, to obiecujące podejście do jej leczenia, które może być skuteczne w szerokiej populacji pacjentów [32].

Potencjalnymi opcjami okazały się terapie biologiczne ukierunkowane na TSLP [33], stanowiące dużą innowację i potencjalny „przełom” terapeutyczny [31]. Obecnie jedynym inhibitorem TSLP, który został niedawno zatwierdzony jako lek uzupełniający w leczeniu podtrzymującym ciężkiej astmy,

jest tezepelumab [31, 33]. Oprócz tego badane są leki biologiczne mające celować w inne alarminy, jak terapia anty-IL-33 [17].

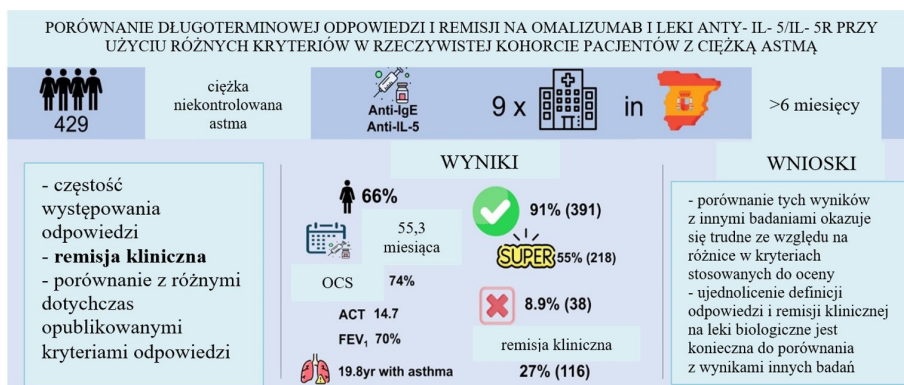
Ocena skuteczności terapii biologicznej

Ocena odpowiedzi na terapię biologiczną jest niezwykle ważnym aspektem, pozwalającym na ustalenie potencjalnego wpływu różnych czynników na przebieg i efektywność leczenia. Pod uwagę bierze się m.in. takie parametry jak objawy ze strony układu oddechowego, czynność płuc, kontrola astmy, występujące zaostrzenia oraz stosowane GKS i ich dawkowanie [34]. W związku z tym prowadzone jest wiele badań porównujących przebieg terapii z wykorzystaniem poszczególnych, wyżej wymienionych przeciwciał. W niniejszej pracy zostanie przytoczone kilka z nich.

Porównanie skuteczności omalizumabu (anty-IgE) oraz mepolizumabu, reslizumabu i benralizumabu (anty-IL-5/anty-IL-5R α)

W retrospektywnym, wieloośrodkowym badaniu, przeprowadzonym przez Valverde- Monge'a M, Sánchez- Carrasco P, Betancora D i in. opublikowanym na początku 2024 roku, określono częstość występowania odpowiedzi i remisji klinicznej wśród dużej kohorty pacjentów poddawanych długotrwałemu (>6 miesięcy) leczeniu lekami biologicznymi anty-IgE i anty-IL-5/IL-5R α . Ostateczna analiza skupiła się na 429 osobach, spośród których 209 (48,7%) otrzymało omalizumab, 112 (26,1%) mepolizumab, 19 (4,4%) reslizumab i 89 (20,7%) benralizumab. Dowiodła ona, że przez dłuższy okres większość pacjentów była w stanie uzyskać zadowalającą odpowiedź na leki biologiczne. Odpowiedzi takiej nie uzyskano jedynie u 8,9% badanych. Remisję kliniczną uzyskano u 27% pacjentów. Po leczeniu biologicznym nastąpiła znacząca poprawa wyników badań czynności płuc. FEV₁ wzrosło w przypadku stosowania wszystkich leków biologicznych. Poprawę wskaźnika pseudo-Tiffeneau, tj. stosunku natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do nasilonej pojemności życiowej (ang. *forced expiratory volume in one second % of forced vital capacity* FEV1%/FVC) można było zaobserwować w przypadku wszystkich leków biologicznych z wyjątkiem reslizumabu. Statystycznie istotny spadek Fe_{NO} występował w przypadku omalizumabu i mepolizumabu. Test Kontroli Astmy (ang. *asthma control test* ACT) wyniósł >20 punktów u 335 (78,1%) pacjentów i wykazywał statystycznie istotną zmianę w przypadku wszystkich zastosowanych preparatów.

Zgodnie z oczekiwaniami, redukcja liczby eozynofiliów była większa po zastosowaniu leków anti- IL- 5/anti- IL- 5R α niż po omalizumabie. 298 (69,5%) pacjentów nie doświadczyło ciężkich zaostrzeń astmy (ang. *severe asthma exacerbation* SAE) i hospitalizacji. Poprawa ta była podobna w przypadku każdego z zastosowanych leków. Dodatkowo stwierdzono znaczne zmniejszenie stosowania i dawki ogólnoustrojowych GKS (ang. *systemic corticosteroids* SCS) w ciągu ostatnich 12 miesięcy leczenia. 317 (74%) pacjentów stosowało je codziennie na początku badania, a po zastosowaniu leków biologicznych 215 (67,8% z 317) zmniejszyło przyjmowane SCS do dawki prednizonu <5 mg. U 100 uczestników badania nie udało się uzyskać takiego efektu, u 2 brakowało danych, a 9 musiało dodatkowo rozpocząć leczenie SCS. Stwierdzono, że omalizumab wykazał większą redukcję dawek niż mepolizumab i benralizumab, jednakże 9 (2,1%) pacjentów, u których konieczne było rozpoczęcie leczenia SCS, otrzymywało właśnie omalizumab. Znaczna część pacjentów z ciężką astmą leczonych długotrwale tym preparatem lub lekami anti- IL5/IL- 5R α osiągnęła jednak dobrą odpowiedź na leczenie [34]. Graficzne streszczenie omawianego badania zamieszczono poniżej (Rycina 2.).



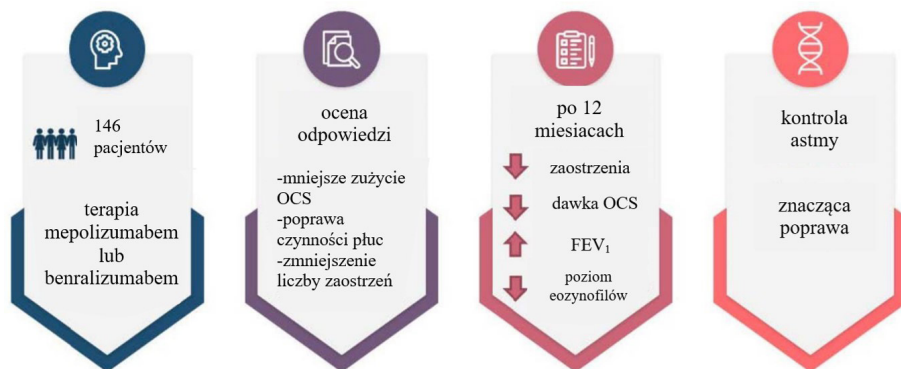
Rycina 2. Badanie porównujące skuteczność omalizumabu i leków anti- IL5/IL- 5R α w leczeniu astmy ciężkiej [34, opracowanie własne]

Porównanie skuteczności mepolizumabu i benralizumabu (anti- IL5/IL- 5R α)

Badanie przeprowadzone przez Rojo- Tolosa S, González-Gutiérrez MV, Jiménez- Gálvez G i in. z 2023 roku, objęło 89 pacjentów leczonych mepolizumabem i 57 benralizumabem. Oceniono trzy rodzaje odpowiedzi: poprawę czynności płuc, zmniejszenie częstości zaostrzeń i ograniczenie stosowania GKS.

Po 12 miesiącach terapii biologicznejienne dawki ICS wykazały istotny spadek o 50% w grupie benralizumabu, zaś w przypadku mepolizumabu nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy dawką wyjściową a po leczeniu. W ciągu 1 roku poprzedzającego rozpoczęcie terapii biologicznej odnotowano, że 73,9% pacjentów leczonych mepolizumabem i 87,7% pacjentów leczonych benralizumabem potrzebowało jednego lub więcej cykliw OCS. Po jego upływie w grupie leczonej mepolizumabem liczba takich cykliw znacząco spadła (o 38,5%), podobnie jak mediana dawek otrzymywanych rocznie. U pacjentów przyjmujących benralizumab również odnotowano znaczące zmniejszenie zapotrzebowania OCS (o 54%), jak i mediany dawek na rok. Przed włączeniem leków biologicznych 6,7% uczestników badania stosujących mepolizumab i 8,8% pacjentów otrzymujących benralizumab wymagało podtrzymującej terapii OCS. Po 1 roku leczenia biologicznego udało się je znacząco zmniejszyć 3,8% w grupie pierwszej, natomiast w grupie drugiej zapotrzebowanie to wzrosło do 14%. Nie zaobserwowano natomiast znaczących zmian w dawkach podtrzymujących OCS w żadnej z grup leczonych po 1 roku. Czynność płuc wykazała istotną poprawę po 12 miesiącach, zarówno w przypadku mepolizumabu (średni wzrost FEV_1 o 10,3%), jak i benralizumabu (wzrost o 11,4%). Odwrotnie, nie było statystycznie istotnych różnic w grupie pacjentów z wartościami FEV_1 większymi niż 80% dla którejkolwiek z dwóch terapii biologicznych, co sugeruje, że poprawiają one funkcję płuc, ale w większości przypadków po 1 roku leczenia nie osiągają one wartości wyższych niż 80% FEV_1 . Wykazano również zmiany w wynikach ACT- wzrost o 9,5 punktu po podaniu mepolizumabu i o 9 punktów z benralizumabem. Jeśli chodzi o częstość występowania SAE, odsetek pacjentów z zaostrzeniami spadł z 62,2% w roku poprzedzającym rozpoczęcie terapii biologicznej do 14,6% w przypadku mepolizumabu i z 45,6% do 10,5% w przypadku benralizumabu. Znaczące zmniejszenie wystąpiło w medianie liczby zaostrzeń w obu grupach leczenia. Biorąc pod uwagę markery stanu zapalnego, obie terapie biologiczne wiązały się ze znacznym spadkiem liczby eozynofiliów we krwi. Ich mediana została zmniejszona o 88% w grupie mepolizumabu i o 98% w grupie benralizumabu. Po 12 miesiącach leczenia stwierdzono więc istotne zmniejszenie dawek stosowanych OCS, liczby zaostrzeń i poziomu eozynofiliów we krwi w przypadku obu terapii biologicznych. Poprawiła się funkcja płuc i kontrola astmy. Markerami związanymi z uzyskanym efektem obniżeniem dawek GKS były niskie dawki stosowanych przez pacjentów OCS i brak zaostrzeń w przypadku mepolizumabu oraz wyższa eozynofilia we krwi, brak przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i mniejsza liczba cykliw OCS w przypadku benralizumabu.

Największą poprawę czynności płuc w obu terapiach powiązano z niższym wyjściowym poziomem FEV₁ i niewystępowaniem innych chorób układu oddechowego. Zmniejszenie częstości zaostrzeń było związane z brakiem zaostrzeń w poprzednim roku w przypadku mepolizumabu i brakiem palenia w przypadku benralizumabu [35]. Wyniki tego badania potwierdzają więc korzyści kliniczne uzyskane po wprowadzeniu terapii biologicznej anti- IL- 5 oraz możliwą predykcyjną rolę biomarkerów w przewidywaniu odpowiedzi na zastosowane leczenie biologiczne [35]. Graficzne podsumowanie tego badania zamieszczono na rycinie poniżej (Rycina 3.).



Rycina 3. Badanie porównujące skuteczność leków anti- IL- 5/IL- 5R α mepolizumabu i benralizumabu w leczeniu astmy ciężkiej [35, opracowanie własne]

Porównanie skuteczności omalizumabu (anty- IgE), mepolizumabu i benralizumabu (anty-IL5/IL-5R α) oraz dupilumabu (anty- IL4R α) na podstawie liczby eozynofiliów we krwi

Spośród wielu badań porównujących skuteczność poszczególnych leków biologicznych w leczeniu astmy ciężkiej, dokonuje się niewielu bezpośrednich porównań opartych na stratyfikacji pacjentów według biomarkerów. Badania takiego, którego wyniki zostały opublikowane w styczniu 2024 roku, podjęli się Kimura Y, Suzukawa M, Inoue N i in. Jego celem było porównanie skuteczności leków anti-IL-5 (mepolizumabu, benralizumabu), omalizumabu i dupilumabu w zmniejszaniu liczby hospitalizacji z powodu astmy i jej zaostrzeń we wszystkich podgrupach pacjentów stratyfikowanych na podstawie liczby eozynofiliów we krwi. Przeprowadzono retrospektywne badanie kohortowe obejmujące 320 pacjentów, spośród których 205 przyjmowało mepolizumab lub benralizumab

(leki anty- IL- 5), 75- omalizumab, 40- dupilumab. Odnotowano 47,1, 30,0 i 62,6 hospitalizacji na 100 osobołat w grupach otrzymujących odpowiednio anty- IL- 5, omalizumab i dupilumab. Początkowo grupa dupilumabu była związana z większą liczbą zaostrzeń choroby w porównaniu z grupą anty- IL- 5. Nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic w częstości występowania zaostrzeń między pacjentami przyjmującymi leki anty-IL-5 i omalizumab. Uczestników badania podzielono też na dwie grupy: z liczbą eozynofilów we krwi wynoszącą $\geq 300/\mu\text{L}$ oraz $< 300/\mu\text{L}$. Do pierwszej z nich zostało zakwalifikowanych 151, 44 i 25 pacjentów przyjmujących odpowiednio leki anty-IL-5, omalizumab i dupilumab. Na 100 osobołat przypadało po 34,5, 26,8 i 55,5 hospitalizacji. Podobnie jak poprzednio, w przypadku dupilumabu zaobserwowano większą liczbą zaostrzeń w porównaniu z lekami anty- IL- 5. Nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania zaostrzeń między grupami anty- IL- 5 i omalizumabu. Natomiast w grupie z liczbą eozynofilów we krwi wynoszącą $< 300/\mu\text{L}$ znalazło się 54 uczestników badania przyjmujących leki anty- IL- 5, 31- omalizumab i 15- dupilumab. Na 100 osobołat przypadało odpowiednio po 60,8, 19,9 i 69,6 hospitalizacji w każdej z tych grup. W przypadku omalizumabu odnotowano mniejszą liczbą hospitalizacji w porównaniu z lekami anty- IL- 5. Odnotowano po 144,9, 143,2 i 224,6 zdarzeń związanych z zaostrzeniem choroby na 100 osobołat w grupach anty- IL- 5, omalizumabu i dupilumabu. Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości zaostrzeń między nimi. W analizie zmieniającej liczbę eozynofilów we krwi z $300/\mu\text{L}$ do $450/\mu\text{L}$, wyniki były spójne: w kohorcie składającej się z pacjentów z liczbą eozynofilów we krwi $\geq 450/\mu\text{L}$, grupa dupilumabu była związana z większą liczbą zaostrzeń, w kohorcie składającej się z pacjentów z liczbą eozynofilów we krwi $< 450/\mu\text{L}$, grupa omalizumabu była związana z mniejszą liczbą hospitalizacji w porównaniu z grupą anty- IL- 5. Głównym nowym odkryciem tego badania jest więc to, że leki biologiczne anty- IL- 5 (mepolizumab i benralizumab) doprowadziły do bardziej znaczącego zmniejszenia liczby zaostrzeń astmy w porównaniu z dupilumabem. Wyniki utrzymywały się nawet u pacjentów z liczbą eozynofilów we krwi $\geq 300/\mu\text{L}$, czego jednak nie zaobserwowano, gdy wynosiła ona $< 300/\mu\text{L}$. Dodatkowo, w tej grupie pacjentów, leki anty- IL- 5 były związane z większą liczbą hospitalizacji w porównaniu z omalizumabem. Jednak związek ten nie był obserwowany u wszystkich uczestników badania ani u tych z liczbą granulocytów kwasochłonnych we krwi $\geq 300/\mu\text{L}$. Podsumowując, u pacjentów leczonych lekami biologicznymi na astmę, preparaty anty- IL- 5 mogą być bardziej skuteczne niż dupilumab u pacjentów

z dużą liczbą eozynofiliów we krwi, a mniej skuteczne niż omalizumab u pacjentów z małą liczbą eozynofiliów we krwi [36].

Ocena skuteczności dupilumabu (anty IL- 4R α)

Głównymi celami badania przeprowadzonego przez Quarato CMI, Tondo P, Lacedonia D i in., opublikowanego w styczniu 2024 roku była ocena skuteczności dupilumabu pod względem wyników klinicznych, funkcjonalnych i zapalnych po 6, 12, 18 i 24 miesiącach leczenia oraz oszacowanie odsetka pacjentów, u których uzyskano częściową lub całkowitą poprawę kliniczną. Było to badanie obserwacyjne, prospektywne, w którym 20 pacjentom ambulatoryjnym z ciężką, niekontrolowaną astmą eozynofilową przepisano dupilumab i podczas każdej wizyty określano potrzebę stosowania OCS i wymaganą ich dawkę, liczbę zaostrzeń w ciągu poprzedniego roku lub podczas ubiegłej wizyty, wynik ACT, FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, wyniki Fe_{NO} przy przepływie 50 mL/s (Fe_{NO50}) oraz liczbę eozynofiliów we krwi. Liczba uczestników badania zależnych od OCS zmniejszyła się z 10 (50%) na początku badania do 5 (25%) po roku i 2 latach. Średnia dawka OCS wykazała istotne zmniejszenie po roku (12,5 ± 13,75 mg vs. 2,63 ± 3,94 mg). Redukcja ta pozostała znacząca nawet po 2 latach leczenia (12,5 ± 13,75 mg vs. 2,63 ± 3,94 mg). Częstość występowania zaostrzeń astmy nie zmieniła się po 1 roku, ale wykazano, że po 2 latach leczenia w sposób istotny statystycznie spadła (10 pacjentów, 50% vs. 3 pacjentów, 15%). Żaden z pacjentów nie wymagał hospitalizacji z ich powodu w trakcie leczenia dupilumabem. Wynik ACT stopniowo się poprawiał, osiągając istotność statystyczną po roku (15,30 ± 4,16 vs. 21,40 ± 2,35). Tendencja ta widoczna była również po 2 latach (15,30 ± 4,16 vs. 22,10 ± 2,59). Na podstawie wartości FEV₁ przed rozszerzeniem oskrzeli wykazano postępującą poprawę czynności oddechowej, która nie była istotna po 1, ale osiągnęła istotność statystyczną po 2 latach leczenia (79,5 ± 14,4 vs. 87,7 ± 13,8). Wykazano, że średnia wartość liczby eozynofiliów we krwi wzrosła po 1 roku (345,50 ± 194,15 komórek/ μ l w porównaniu z 409,80 ± 225,8 komórek/ μ l) i ponownie osiągnęła wartości podobne do wyjściowych po 2 latach (345,50 ± 194,15 komórek/ μ l vs. 330,10 ± 218,00 komórek/ μ l), natomiast stężenia Fe_{NO50} wykazywały postępującą redukcję w stosunku do wartości wyjściowych, chociaż nie osiągnęły istotności statystycznej ani po 1 roku ani po 2 latach leczenia. 6 z 20 pacjentów (30%) osiągnęło całkowitą remisję kliniczną po roku 1 roku od rozpoczęcia leczenia dupilumabem, natomiast 9 (45%) po 2 latach leczenia. Jeśli chodzi o częściową remisję kliniczną,

po 1 roku wykazało ją 5 (25%) uczestników badania, a po 2 latach- 3 (15%). Łącznie 11 pacjentów (55%) wykazało remisję kliniczną (6 całkowitych + 5 częściowych) po 1 roku leczenia, a 12 (60%) po 2 latach (9 całkowitych + 3 częściowych) [37]. Dupilumab wykazuje więc dość dobrą skuteczność u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą eozynofilową.

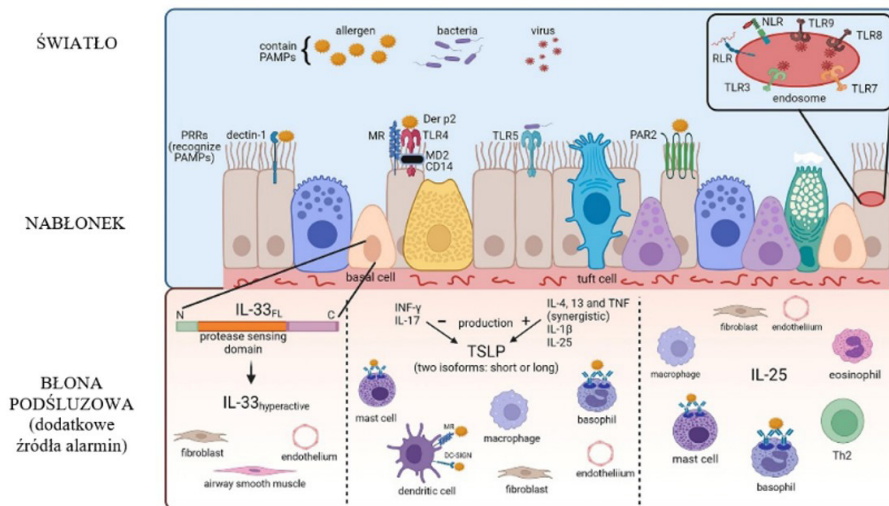
Porównanie skuteczności omalizumabu (anty- IgE), mepolizumabu i benralizumabu (anty-IL5/IL-5R α) oraz dupilumabu (anty IL- 4R α)

Celem badania przeprowadzonego przez Milgera K, Suhlinga H, Skowascha D i in., opublikowanego we wrześniu 2023 roku była oceny odpowiedzi na leki biologiczne i remisji klinicznej jako możliwego celu nawet w ciężkiej astmie. Do badania włączono osoby dorosłe niestosujące leku biologicznego na początku leczenia (V0) i porównano ich wyniki pomiędzy V0 a wizytą po 1 roku (V1 (grupa A) z pacjentami, którzy rozpoczęli leczenie biologiczne po V0 i kontynuowali je aż do V1 (grupa B). Zastosowano skalę odpowiedzi na astmę firmy Biologics w celu ilościowego określenia złożonej odpowiedzi jako dobrej, pośredniej i niewystarczającej. Zdefiniowano remisję kliniczną (R) jako brak istotnych objawów (wynik w teście kontroli astmy ≥ 20 w V1) przy braku zaostrzeń i braku leczenia OCS. Do oceny odpowiedzi na terapię po 1 roku wykorzystano skalę BARS (zmniejszenie częstości zaostrzeń, zmniejszenie dziennej dawki OCS, poprawa kontroli astmy- wynik ACT) oraz BARS- L (3 poprzednie wymienione kryteria i dodatkowo wartość FEV₁). Progi dla każdego kryterium definiują odpowiedź dobrą, pośrednią i niewystarczającą, które dają odpowiednio 2, 1 i 0 punktów za każde kryterium. W grupie A było 233 pacjentów, a w grupie B 210 pacjentów. W grupie B 58% chorych leczono lekami biologicznymi ukierunkowanymi na szlak IL- 5 (benralizumab, mepolizumab, reslizumab), 15,7%- omalizumabem, a 26,6%- dupilumabem. Mediana czasu trwania leczenia biologicznego w V1 wyniosła 11 miesięcy (przedział 8- 12 miesięcy). Po roku nastąpiła poprawa w obu grupach, z większą poprawą w grupie B niż w grupie A w zakresie corocznych zaostrzeń, zmniejszenia dawki OCS, poprawy wyniku w skali ACT i poprawy FEV₁. Wartości bezwzględne w V1 były istotnie lepsze w przypadku corocznych zaostrzeń (0 w porównaniu z 1), zatrzymania OCS (52,4% w porównaniu z 25,9%), wyniku ACT (20 w porównaniu z 17) i FEV₁ (2,25 w porównaniu z 2,03) w grupie B niż w grupie A. Według BARS odsetek odpowiedzi był znacząco wyższy w grupie B, z 61,4% dobrą, 26,7% pośrednią i 11,9% niewystarczającą odpowiedzią niż w grupie A (odpowiednio 34,8%, 42,9% i 22,3%). Podobne

wyniki uzyskano po włączeniu do analizy FEV₁ (BARS-L). Remisja kliniczna występowała częściej w grupie B niż w grupie A, biorąc pod uwagę wszystkie 4 zastosowane kryteria. W przypadku poszczególnych leków biologicznych, jeśli chodzi o pacjentów leczonych anty- IgE (omalizumab) uzyskano ją u 14%, anty-IL- 5/ IL- 5Rα (benralizumab, mepolizumab)- u 38% i anty- IL- 4Rα (dupilumab)- u 23% [38].

Nowe perspektywy w terapii biologicznej- leki przeciwalarminowe

Jak wspomniano wcześniej, alarminy, tj. pochodzące z komórek nabłonkowych TSLP, IL- 33 i IL- 25 okazały się kluczowymi elementami patogenezy astmy [39, 40]. Są to cytokiny plejotropowe, które regulują przebieg infekcji, stanów zapalnych i homeostazę metaboliczną. Odgrywają ważną rolę w wielu chorobach, w tym alergicznych i o podłożu immunologicznym, dotyczących centralnego układu nerwowego czy nowotworach. Jednakże badania kliniczne oceniające leki, które blokują TSLP, IL- 33 czy IL- 25, przeprowadzono głównie w chorobach wywołanych zapaleniem typu T2, a najintensywniej u pacjentów z astmą. Cytokiny alarmowe okazały się bowiem kluczowymi czynnikami w jej patogenezie, nasilając uwalnianie wielu cytokin, w szczególności IL- 4, IL- 5 i IL- 13, z wielu komórek efektorowych. Ekspresja cytokin T2 inicjuje mechanizmy alergiczne, w tym zapalenie eozynofilowe, zmianę klasy IgE, aktywację limfocytów B i metaplazję komórek kubkowych. Jako główne źródło alarmin służą komórki nabłonka dróg oddechowych, stanowiące pierwszą linię obrony gospodarza przed patogenami środowiskowymi. TSLP, IL- 33 czy IL- 25 ulegają w nich konstytutywnej ekspresji i są uwalniane po aktywacji przez błonowych receptorów rozpoznających wzorce (ang. *pattern recognition receptors* PRR), w tym receptorów toll- podobnych (od ang. *toll-like receptors* TLR) 1, 2, 4-6 i 10, receptorów lektynopodobnych typu C (ang. *C- type lectin receptors* CLR), takich jak dektyna-1, receptorów dla mannozy (ang. *mannose receptors* MR) i receptorów aktywowanych proteazą (ang. *protease- activated receptors* PAR), takich jak PAR- 2 [39] w odpowiedzi na różne czynniki wyzwajające, takie jak zanieczyszczenia powietrza czy drobnoustroje [33]. Na poniższej rycinie podsumowane zostały mechanizmy uwalniające alarminy z komórek nabłonka dróg oddechowych (Rycina 4.).



Rycina 4. Mechanizmy uwalniające alarminy pochodzące z komórek nabłonka dróg oddechowych [39]

IL- 25, IL- 33 i TSLP są więc ważnymi mediatorami stanu zapalnego w chorobach alergicznych i mogą okazać się kluczowymi celami interwencji terapeutycznej [40].

Tezepelumab- jedyny inhibitor TSLP zatwierdzony do leczenia

W tym scenariuszu ważną rolę odgrywa tezepelumab, jedyny inhibitor TSLP niedawno zatwierdzony jako lek uzupełniający w leczeniu podtrzymującym ciężkiej astmy. Jest to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne, skierowane przeciwko TSLP, które zapobiega jej interakcji z receptorem TSLPR (ang. *TSLP receptor* TSLPR), a tym samym hamuje wiele dalszych szlaków zapalnych [31]. Ekspresję tego receptora wykazują komórki „natural killers” (ang. *natural killer* NK), ILC2, limfocyty T i B, eozynofile, bazofile i monocyty, a także komórki dendrytyczne. Na ich powierzchni TSLP indukuje ekspresję OX40L, CD80 i CD86, które oddziałują z dziewiczymi limfocytami T, powodując zaangażowanie komórek linii T2 i aktywację odpowiedzi T2- zależnej. TSLP stymuluje również ILC2 i eozynofile do uwalniania mediatorów typu T2, w tym IL- 4, IL- 5 i IL- 13 [33, 41]. Warto zauważyć, że ich stymulacja wydaje się być jednym z mechanizmów związanych z opornością na GKS w astmie i może powodować nadreaktywność dróg oddechowych poprzez bezpośrednią stymulację komórek mięśni gładkich dróg oddechowych [33].

W badaniu Pavorda ID, Hoyte'a FCL, Lindsley'a AW i in. opublikowanym w sierpniu 2023 roku oceniono wpływ tezepelumabu na zaostrzenia astmy we wszystkich porach roku u pacjentów włączonych do badania NAVIGATOR [numer przypisany badaniu klinicznemu zarejestrowanemu w Stanach Zjednoczonych w bazie danych ClinicalTrials.gov. (ang. *number of clinical trial* NCT): 03347279; wieloośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo 3 fazy NAVIGATOR, przeprowadzone w okresie od 23 listopada 2017 r. do 8 września 2020 r. w 297 ośrodkach w 18 krajach]. Głównym punktem końcowym mierzonym w tej analizie był roczna częstość zaostrzeń astmy (ang. *annualized asthma exacerbation rate* AAER) w ciągu 52 tygodni, którą oceniano dla całego roku i każdego sezonu kalendarzowego. Zaostrzenie astmy definiowano jako pogorszenie objawów astmy prowadzące do hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym, w wyniku której stosowano ICS przez co najmniej 3 dni. W analizie tej oceniano także czy osoby otrzymujące placebo z podwyższonym poziomem IgE specyficznym dla alergenów sezonowych doświadczały większej liczby zaostrzeń astmy w danym sezonie. Ich częstotliwość zmienia się bowiem w ciągu roku. Z racji tego, że TSLP może kierować wieloma szlakami odpowiedzialnymi za zapalenie dróg oddechowych poprzez aktywację komórek dendrytycznych błony śluzowej, limfocytów Th2, ILC2, eozynofilów, bazofilów i komórek tucznych, tezepelumab może wykazywać zwiększoną skuteczność w określonych sezonach alergicznych u pacjentów uczulonych na pewne alergeny. Tezepelumab zmniejszał AAER w ciągu 52 tygodni w porównaniu z placebo w każdym sezonie kalendarzowym, przy czym zmniejszenie wynosiło 63% zimą i 46% wiosną, 62% latem i 54% jesienią. Wartość ta w ciągu 52 tygodni była podobna w każdym sprawdzanym okresie wśród uczestników badania przyjmujących omawiany lek biologiczny. W całej populacji NAVIGATOR odsetek pacjentów, u których dziennie występowało zaostrzenie, był przez cały rok niższy w grupie otrzymującej tezepelumab w porównaniu z placebo. Podczas sezonu alergii wiosennej (od 1 marca do 15 czerwca) i sezonu alergii na ambrosję (wrzesień), tezepelumab zmniejszał AAER w porównaniu z placebo u pacjentów z alergią sezonową odpowiednio o 59% i 70%. Zmniejszenie tego parametru wśród badanych z alergią wieloletnią czy sezonową przyjmujących lek zaobserwowano we wszystkich analizowanych okresach roku. Podsumowując, w badaniu 3 fazy NAVIGATOR tezepelumab znacząco zmniejszał AAER i poprawiał czynność płuc, kontrolę objawów choroby oraz jakość życia związaną ze stanem zdrowia w porównaniu z placebo u dorosłych i młodzieży z ciężką, niekontrolowaną astmą z całoroczną alergią i bez niej. Potwierdza to skuteczność

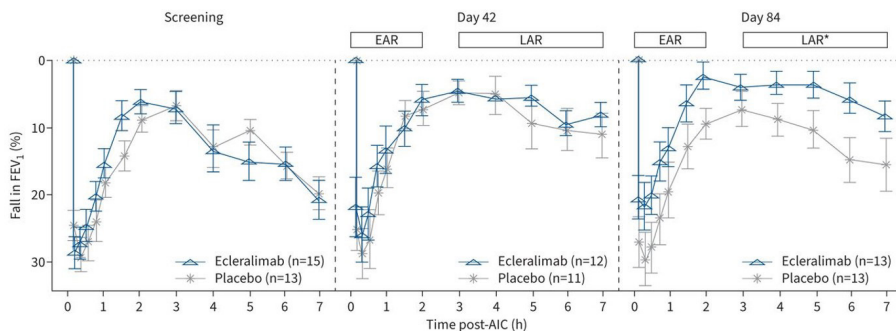
tego leku w szerokiej populacji pacjentów z tym schorzeniem o różnej etiologii zaostrzeń [42].

Potencjalne inhibitory TSLP

Ze względu na wspomnianą rolę TSLP, IL-25 i IL-33 w rozwoju astmy, podejmowane są próby stworzenia innych biologicznych leków przeciwalarmicznych, poza zatwierdzonym do leczenia tezepelumabem.

Biorąc pod uwagę potencjał inhibitorów TSLP, jako cennego uzupełnienia leczenia astmy, nawet w łagodniejszych postaciach choroby, trwają prace nad ekleralimabem. Jest to fragment przeciwciała o silnym działaniu neutralizującym (fragment wiążący antygen Fab), skierowanego przeciwko ludzkiemu TSLP, opracowanego do stosowania wziewnego [43]. Wiąże on rozpuszczalną formę TSLP i zapobiega aktywacji TSLPR, hamując w ten sposób dalsze kaskady sygnalizacji stanu zapalnego. Docelowo jest opracowywany dla pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą w przypadku braku skuteczności standardowej terapii wziewnej [44]. Zasadniczo przeciwciała monoklonalne stosowane w leczeniu ciężkiej astmy są podawane ogólnoustrojowo we wstrzyknięciach podskórnych lub dożylnych [33]. Zastosowane tutaj po raz pierwszy podanie wziewne umożliwia natomiast bezpośrednie nakierowanie działania leku na płuca przy zmniejszonym wpływie ogólnoustrojowym, umożliwiając potencjalną optymalizację profilu korzyści i ryzyka w leczeniu astmy [33, 44]. W badaniu Gauvreau'a GM, Hohlfelda JM, FitzGerala JM i in., opublikowanym w 2023 roku, oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ekleralimabu za pomocą alergicznych testów wziewnych (ang. *allergy inhalation challenge* AIC) u pacjentów z łagodną astmą atopową, włączonych do 12-tygodniowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo, przeprowadzonego równolegle w 10 ośrodkach w Kanadzie i Niemczech (NCT03138811). Wzięło w nim udział 28 pacjentów. Oceniano zmianę FEV_1 podczas późnej reakcji astmatycznej (ang. *late asthmatic reaction* LAR) mierzonej jako pole pod krzywą (ang. *area under the curve* AUC_{3-7h}) i maksymalne procentowe zmniejszenie (LAR%) w 84 dniu leczenia. Oprócz tego obserwacji została poddana wczesna reakcja astmatyczna (ang. *early asthmatic reaction* EAR) wywołana alergenem, liczba eozynofiliów w płwocinie i wyniki Fe_{NO} , a także bezpieczeństwo leku. W 84 dniu ekleralimab istotnie osłabiał LAR o 64%, LAR% o 48% i indukowaną alergenem liczbę eozynofiliów w płwocinie o 64% po 7 h i o 52% po 24 godzinach od prowokacji. Wpływ ekleralimabu na LAR i EAR został przedstawiony na wykresie poniżej (Rycina 5.). Poziomy Fe_{NO} były znacząco

obniżone w stosunku do wartości wyjściowych przez całe badanie, z wyjątkiem 24 godzin po podaniu alergenu. Ogólnie rzecz biorąc, ekleralimab był bezpieczny i dobrze tolerowany. Nie zgłoszono żadnych zgonów ani poważnych zdarzeń niepożądanych. Żaden uczestnik nie przerwał stosowania badanego leku z ich. Nie też stwierdzono klinicznie istotnych zmian w wynikach analiz hematologicznych, biochemicznych krwi czy moczu ani też w EKG czy spirometrii [43].



Rycina 5. Wpływ ekleralimabu na LAR i EAR po 42 i 84 dniu leczenia (dane przedstawiono jako średnią \pm FEV₁) [43]

Wyniki te sugerują więc, że celowanie w TSLP może przynieść korzyści kliniczne poprzez zmniejszenie odpowiedzi zapalnej na alergen, a zastosowanie ekleralimabu stanowi szansę na stworzenie nowej, obiecującej klasy terapeutycznej w leczeniu astmy. Omawiane badanie zakończono, aby kontynuować badania u pacjentów z ciężką astmą, tj. w docelowej populacji, toteż uzasadnione są dalsze prace nad tym związkiem [43, 44]. W ostatnim czasie przeprowadzono dwa badania fazy 2 nad skutecznością i bezpieczeństwem tego preparatu u pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą (NCT04410523, NCT04946318) [45, 47].

TSLP i IL-13 indukują podobną sygnalizację wewnątrzkomórkową i ulegają wspólnej ekspresji w nabłonku dróg oddechowych i blaszce właściwej płuc pacjentów z ciężką astmą. W tym scenariuszu w warunkach przedklinicznych opracowano bispecyficzne przeciwciała anti-TSLP/IL-13. Dalsze badania doprowadziły do opracowania dwufunkcyjnej cząsteczki NANOBODY® blokującej TSLP i IL-13 (SAR443765) [33]. SAR443765 to nowatorskie przeciwciało (nanocząsteczka) anti-TSLP/anti-IL-13 [46]. W 2023 roku zakończono pierwsze przeprowadzone na ludziach badanie fazy 1 nad tym preparatem (NCT05366764). Było to 3-częściowe randomizowane, podwójnie zaślepienie, przeprowadzone w grupach równoległych kontrolowane placebo mające na celu ocenę

bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki po kolejnych pojedynczych i wielokrotnych rosnących dawkach SAR443765 podawanych zdrowym dorosłym uczestnikom oraz po pojedynczym podaniu tego leku u pacjentów z astmą łagodną do umiarkowanej [47]. Według analizy Deiterena A, Krupka E, Imberdisa K, Patela N, Staudingera H, Basa S i in. w badaniu tym wykazano, że już jedna dawka tej nanocząsteczki znacząco i szybko zmniejsza Fe_{NO} u pacjentów z łagodną do umiarkowanej astmą. Oczekuje się więc, że skojarzona blokada TSLP/IL-13 poprawi czynność płuc, szczególnie dysfunkcję małych dróg oddechowych, co, jak wykazano, koreluje ze słabą kontrolą choroby i zapaleniem typu 2. Efekty te przewyższyłyby rezultaty obserwowane w przypadku terapii ukierunkowanej na monowalentny szlak IL-13 lub TSLP, sugerując potencjał uzyskania lepszych efektów u pacjentów chorych na astmę [46], w tym także astmę ciężką. W związku z tym trwa obecnie badanie fazy 2b dotyczące zakresu dawek SAR443765, jego skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji u dorosłych uczestników chorych właśnie na astmę umiarkowaną do ciężkiej (AIRCULES, NCT06102005). Jest to globalne, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe, prowadzone w grupach równoległych kontrolowane placebo [47].

Inny potencjalny lek- TQC2731 to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1, które neutralizuje TSLP z wysokim powinowactwem i wyjątkowo wysoką bioaktywnością *in vitro* [48]. W pierwszym przeprowadzonym na ludziach badaniu fazy 1 (randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo tego preparatu; NCT04923607) TQC2731 był podawany we wstrzyknięciach zdrowym ochotnikom i pacjentom z ciężką astmą w celu oceny bezpieczeństwa, tolerancji, właściwości farmakokinetycznych i immunogenności [47]. TQC2731 był bezpieczny i dobrze tolerowany oraz wykazywał farmakokinetykę liniową. Dane te potwierdzają dalszy rozwój kliniczny TQC2731 jako metody leczenia ciężkiej astmy [48]. Badanie to nie dostarczyło natomiast żadnych danych dotyczących skuteczności leku. Jego wyniki doprowadziły jednak do rozpoczęcia 52-tygodniowego badania fazy 2, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo podawanego podskórnie TQC2731 [33]. Jest to wielośrodkowe, randomizowane, prowadzone w grupach równoległych kontrolowane placebo z podwójnie ślepą próbą (NCT05472324) mające na celu ocenę wpływu trzech dawek tego leku na AAER u dorosłych pacjentów ze słabą kontrolą ciężkiej astmy [47].

Kompleks TSLPR jest heterodimerem złożonym z łańcucha receptora alfa IL-7 (ang. *IL-7 receptor α* IL-7 R α) i łańcucha TSLPR, który ulega ekspresji na komórkach dendrytycznych, komórkach tucznych, ILC2, eozynofilach, komórkach NKT (ang. *natural killer T-cells* NKT) czy neuronach czuciowych. Modele

przedkliniczne sugerowały, że blokada tego kompleksu może zapobiegać zapaleniu dróg oddechowych typu T2 u myszy. Opracowano więc UPB- 101- przeciwciała monoklonalne IgG1, które hamuje TSLPR [33]. Przeprowadzono m.in. badanie fazy 1 na zdrowych dorosłych w celu oceny bezpieczeństwa, tolerancji, immunogenności, farmakokinetyki i farmakodynamiki UPB- 101 podawanego podskórnie i dożylnie. Było to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, z zastosowaniem wielokrotnych rosnących dawek [33, 47]. Leczenie było na ogół bezpieczne i dobrze tolerowane, a najczęstszymi działaniami niepożądanymi były ból głowy i bolesne miesiączkowanie. U jednego pacjenta wystąpiła kamica nerkowa, która przez badacza została uznana za niezwiązaną z badanym lekiem. Okres półtrwania wynosił około 20 dni, wykazano liniową i proporcjonalną do dawki farmakokinetykę. U niektórych uczestników wykryto przeciwciała przeciwekowe, jednak pozostawały one bez istotnego wpływu na profil farmakokinetyczny leku [33]. Co więcej, trwa badanie fazy 2 mające na celu zbadanie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji leku Verekitug (UPB-101) podawanego podskórnie u dorosłych uczestników chorych na ciężką astmę (wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo z podwójnie ślełą próbą; VALIANT, NCT06196879). W badaniu zostanie oceniona częstość występowania zaostrzeń choroby i inne parametry farmakodynamiczne, takie jak czynność płuc i kontrola astmy [47].

Potencjalne przeciwciała monoklonalne anti- IL- 33 i anti- IL- 25

IL-33 należy do rodziny cytokin IL-1 i działa za pośrednictwem receptora, którym jest błonowa forma/ligand białka tłumienia rakotwórczości 2 (ang. *suppression of tumorigenicity 2* ST2L). Jest ona konstytutywnie uwalniana m.in. przez komórki dendrytyczne, makrofagi, fibroblasty, komórki śródbłonna i nabłonka oskrzeli jako sygnał alarmowy, gdy dochodzi do uszkodzenia komórek lub tkanek [41, 49, 50]. IL- 33 odgrywa kluczową rolę w trwałej aktywacji ILC2 i współpracuje z TSLP w celu promowania odpowiedzi immunologicznych/zapalnych typu 2. Dotyczy to zwłaszcza indukowania nadreaktywności dróg oddechowych poprzez stymulację ILC2 i komórek tucznych do uwalniania IL-13, ale i innych cytokin związanych z rozwojem zapalenia T2 czy o właściwościach prozapalnych, z różnych komórek układu odpornościowego [11,41]. Trwa kilka badań drugiej fazy oceniających leki biologiczne ukierunkowane na IL-33 lub jej receptory ST2 w kontekście ciężkiej astmy [11].

Etokimab jest przeciwciałem IgG1 o wysokim powinowactwie do IL- 33, jednak dotyczące go prace przerwano po 8 tygodniach z powodu braku oczekiwanych efektów [51].

Szczególnie interesujące było natomiast porównanie itepekimabu- leku anty-IL- 33 w badaniu fazy 2 z dupilumabem, stosowanym samodzielnie lub w skojarzeniu u pacjentów otrzymujących LABA/ICS, u których stopniowo zmniejszono dawkę ICS i odstawiono LABA, pod względem wpływu na wystąpienie zdarzeń wskazujących na utratę kontroli astmy (randomizowane, podwójnie zaślepione, prowadzone w grupach równoległych kontrolowane placebo; NCT03387852). Oprócz tego analizie poddano m.in. czynność płuc (wyrażoną FEV_1) i bezpieczeństwo leku. Uczestnicy otrzymujący itepekimab mieli o 58% mniejsze ryzyko utraty kontroli astmy w porównaniu z dupilumabem lub placebo [47, 51, 52]. Wzrost FEV_1 przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela zaobserwowano w przypadku monoterapii itepekimabem i dupilumabem, ale nie w przypadku terapii skojarzonej. Leczenie itepekimabem poprawiło kontrolę astmy i jakość życia w porównaniu względem placebo oraz doprowadziło do większego zmniejszenia średniej liczby eozynofiliów we krwi. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna we wszystkich czterech grupach badawczych [52]. Wstępne wyniki sugerują więc, że chociaż itepekimab wykazuje skuteczność w łagodzeniu ciężkich objawów astmy, jego działanie terapeutyczne nie przewyższa efektu dupilumabu [11]. Analizując wyniki innych badań, warto natomiast zauważyć, że itepekimab wykazuje trwałe zmniejszenie liczby eozynofiliów we krwi, co wskazuje na jego potencjał jako realnej opcji leczenia pacjentów także z umiarkowaną astmą [11, 53]. Bezpieczeństwo, tolerancja, farmakokinetyka i profil farmakodynamiczny jednokrotnie rosnących i wielokrotnie rosnących dawek itepekimabu, podawanych zdrowym uczestnikom badania (dożylnie lub podskórnie), a następnie pacjentom z astmą umiarkowaną (podskórnie), zostały ocenione w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach placebo fazy 1 (odpowiednio NCT02958436, NCT02999711) [47, 53]. Lek wykazywał liniową farmakokinetykę oraz proporcjonalny do dawki wzrost średniego maksymalnego stężenia w surowicy. Po podaniu itepekimabu w obu badaniach nastąpiło trwałe w skutkach zmniejszenie liczby eozynofiliów we krwi. Preparat był dobrze tolerowany i nie wykryto obecności przeciwciał przeciwciałekowych [53].

Astegolimab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, które blokuje przekazywanie sygnału przez IL- 33 poprzez celowanie w ST2. Ponieważ typy komórek zaangażowanych zarówno w astmę T2 *high*, jak i T2 *low*, wyrażają

ekspresję tego receptora, ta nowa strategia blokowania stanu zapalnego, zanim zostanie zaangażowana IL- 33, może być korzystna dla pacjentów nie tylko z dużą, ale też małą liczbą eozynofilów we krwi. Jest to szczególnie istotne, biorąc pod uwagę ograniczoną dostępność leków biologicznych dla pacjentów z endotypem T2 *low* [54]. W tym badaniu fazy 2b (ZENYATTA, NCT02918019) podawano wielokrotne dawki podskórne astegolimabu i sprawdzano pod kątem skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki u pacjentów z ciężką astmą. Ocenie podlegało zmniejszenie częstości zaostrzeń astmy w porównaniu z placebo. Analizą objęto także czas do pierwszego zaostrzenia astmy, FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz wyniki zgłaszane przez pacjenta. Dodatkowo porównano częstość zaostrzeń pomiędzy podgrupami zdefiniowanymi na podstawie wyjściowego poziomu eozynofilów we krwi [47, 51, 54]. Ogólnie zmniejszenie częstości zaostrzeń astmy w porównaniu z placebo wyniosło 43%, 22% i 37% odpowiednio dla dawek 490 mg, 210 mg i 70 mg, natomiast u pacjentów z niskim poziomem eozynofilów było porównywalne ze zmniejszeniem w całej populacji: 54%, 14% i 35% dla 490 mg, 210 mg i 70 mg astegolimabu. Działania niepożądane były podobne w grupach leczonych astegolimabem i placebo [54]. Wstępne wyniki badania podkreśliły godny uwagi wpływ tego leku na częstość zaostrzeń [11] w szerokiej populacji pacjentów z ciężką astmą, co ważne w tym pacjentów z niskim poziomem eozynofilów, którą często trudno jest opłacać przy użyciu istniejących terapii [11, 54]. Ta różnorodność populacji pacjentów zwiększa znaczenie kliniczne astegolimabu i wskazuje na jego potencjał jako wszechstronnej opcji leczenia [11]. Konieczne są dalsze prace w celu zbadania szlaków zależnych od IL- 33 aktywnych u pacjentów z niskim poziomem eozynofilów. Jak wspomniano wyżej, z racji tego, że ekspresję ST2 wykazują różne typy komórek, nie tylko charakterystyczne dla zapalenia typu T2, IL- 33 może działać wcześniej, bezpośrednio aktywując różne komórki, nie tylko układu immunologicznego, w celu promowania stanu zapalnego. Szczególnie intrygujący jest jej bezpośredni wpływ na komórki tuczne, biorąc pod uwagę, że pacjenci z astmą wykazują zwiększoną ich liczbę w mięśniach gładkich dróg oddechowych (niezależnie od poziomu eozynofilów we krwi), a które zaangażowane są w regulację nadkurczliwości dróg oddechowych [54].

Prowadzone są również prace nad innymi przeciwciałami monoklonalnymi anty- IL- 33. Jednym z nich jest tozorakimab. W badaniu Englanda E, Reesa DG, Scotta IC wykazano, że w preparatach komórek ludzkich oraz w mysim modelu uszkodzenia nabłonka płuc silnie hamował on zależną od ST2 odpowiedź zapalną wywołaną przez IL- 33. Dodatkowo zapobiegał utlenianiu IL- 33

i jej aktywności poprzez szlak sygnałowy: receptora produktów zaawansowanej glikacji/ receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *receptor for advanced glycation end products* RAGE/ *epidermal growth factor receptor* EGFR), zwiększając w ten sposób migrację i naprawę komórek nabłonkowych in vitro. Tozorakimab to zatem nowy środek terapeutyczny o podwójnym mechanizmie działania, oferujący potencjał zmniejszania stanu zapalnego i dysfunkcji nabłonka w wielu chorobach ludzkich [55]. Analizy jego działania dokonano m.in. w niedawno zakończonym badaniu fazy 2 (randomizowane, podwójnie zaślepione, prowadzone w grupach równoległych kontrolowane placebo; NCT04570657, FRONTIER-3), mającym na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki i immunogenności tego leku u dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą umiarkowaną do ciężkiej [47, 55].

Merlilimab to ludzkiego przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi ST2. Jego skuteczność, bezpieczeństwo, tolerancja, profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny u pacjentów z umiarkowanie ciężką astmą zostały ocenione w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, prowadzonym w grupach równoległych, wieloośrodkowym badaniu fazy 2a (NCT03207243). Wykazano, że zastosowane leczenie zmniejszyło odsetek uczestników (o 18%), u których wystąpiła utrata kontroli astmy (choć efekt ten nie był tak znaczny, jak przewidywano na etapie projektowania badania) oraz obniżyło liczbę eozynofików i poziom rozpuszczalnej formy receptora ST2 (ang. *soluble ST2* sST2). w porównaniu z placebo. Lek okazał się dobrze tolerowany, a jego aktywność farmakologiczna była zgodna z oczekiwanym zachowaniem innych przeciwciał monoklonalnych. Wyniki te sugerują, że merlilimab może być korzystny w leczeniu pacjentów z ciężką astmą. Jednakże, ponieważ restrykcyjne kryteria użyte do zdefiniowania utraty kontroli astmy doprowadziły do tego, że wielu uczestników przerwało terapię, w przyszłych projektach należałoby uwzględnić także ocenę skuteczności zapobiegania zaostrzeniom choroby, aby potwierdzić uzyskane tutaj wstępnie pozytywne wyniki, a także ocenić biomarkery mogące zidentyfikować tych pacjentów chorych na astmę, którzy odnieśliby korzyść ze stosowania tego leku [47, 56].

Chociaż kilka badań klinicznych wykazało obiecujące wyniki z lekami anti-IL-33, brak jest trwających prac nad przeciwciałami anti- IL- 25.

Inne potencjalne leki biologiczne

Ukierunkowanie na redukcję liczby eozynofiliów poprzez hamowanie IL-5 stanowi ustaloną opcję terapeutyczną w ciężkiej astmie. Depemokimab to podskórnie podawane humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-IL-5, zaprojektowane w celu poprawy powinowactwa i długo działającej supresji IL-5 w porównaniu z obecnie zatwierdzonymi przeciwciałami monoklonalnymi anty-IL-5. Blokuje ono wiązanie IL-5 z kompleksem IL-5R [57]. Preparat ten przeszedł już pierwsze na ludziach badanie 1 fazy mające na celu zbadanie jego bezpieczeństwa, tolerancji, immunogenności, farmakokinetyki i farmakodynamiki u pacjentów z astmą łagodną do umiarkowanej (z liczbą eozynofiliów we krwi $\geq 200/\mu\text{L}$) (NCT03287310) [47, 57]. Obecnie trwa ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii wspomagającej z użyciem depemokimabu u dorosłych i młodzieży chorych na ciężką, niekontrolowaną astmę o fenotypie eozynofilowym (52-tygodniowe, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, prowadzone w grupach równoległych kontrolowane placebo; NCT04718103, SWIFT-2). Inne prowadzone aktualnie badanie fazy 3 ma na celu porównanie omawianego środka z mepolizumabem lub benralizumabem u uczestników chorych na ciężką astmę o fenotypie eozynofilowym (52-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, podwójnie pozorowane, prowadzone w grupach równoległych, wielośrodkowe badanie równoważności oceniające częstość zaostżeń, dodatkowe pomiary kontroli astmy i bezpieczeństwo depemokimabu; NCT04718389, NIMBLE) [47].

Ciągłym problemem w terapii astmy ciężkiej pozostaje fakt, że część pacjentów z umiarkowaną i ciężką astmą nadal wykazuje objawy pomimo stosowania standardowych leków, a nie kwalifikuje się do terapii biologicznych opracowanych lub opracowywanych w leczeniu astmy T2 *high*. Biorąc pod uwagę, że występujący u nich często wysoki poziom Th17 sprawia, że są oni mniej wrażliwi lub wręcz niewrażliwi na ICS, a progresja choroby przebiega w nieco inny sposób, opracowanie skutecznej terapii ukierunkowanej na oś Th17/IL-17A pozwoliłoby przewyżżyć główną niezaspokojoną potrzebę w przypadku ciężkiej astmy [57]. Przeprowadzono badanie nad przeciwciałem anty-IL-17A- CJM112, którego celem było określenie czy wykazuje ono skuteczność kliniczną i odpowiedni profil bezpieczeństwa u pacjentów z niewłaściwie kontrolowaną astmą umiarkowaną do ciężkiej, z niskim poziomem IgE i krążących eozynofiliów (randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo; NCT03299686) [47]. Wpływ leczenia CJM112 na FEV1 nie różnił się od tego zaobserwowanego

w grupie kontrolnej, ale zaobserwowano pozytywne zmiany w wyniku Kwestionariusza Kontroli Astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire* ACQ) [57].

Potencjalnym celem terapeutycznym w astmie ciężkiej może receptor alfa IL-6 (ang. *IL-6 receptor α IL-6R α*). El-Husseini ZW, Khalek D, Lan A i in. przeprowadzili opublikowane niedawno badanie, którego celem było zbadanie roli rozpuszczalnej formy IL-6R α (ang. *soluble IL-6R α sIL-6R α*) wzmacniającego sygnalizację IL-6 w nabłonku dróg oddechowych i opracowania sygnatury genowej IL-6 + sIL-6R α , która mogłaby być wykorzystana do selekcji pacjentów z astmą, którzy potencjalnie reagują na terapię anti-IL-6. Ludzkie komórki nabłonka dróg oddechowych stymulowano kombinacjami IL-6, sIL-6R α i inhibitorów IL-6: sgp130 (olamkicept) i anti-IL-6R (tocilizumab), aby ocenić ich wpływ na aktywację szlaku, integralność bariery nabłonkowej i ekspresję genów. Olamkicept (sgp130) to preparat wytworzony w celu blokowania szlaku sygnalizacji trans-IL-6 aktywowanego przez sIL-6R α poprzez chelatację kompleksu białkowego IL-6 + sIL-6R α . Z drugiej strony tocilizumab jest lekiem, który wiąże i neutralizuje IL-6R α , również blokując sygnały przekazywane za pośrednictwem tej cytokiny. Na poziomie ekspresji genów oba te środki były w stanie skutecznie blokować wszystkie lub większość genów w znaczącym stopniu regulowanych odpowiednio przez IL-6 i sIL-6R α , a więc i działanie IL-6, przynajmniej na poziomie transkrypcji. Należy jednak wspomnieć, że gdy są one obecne same, nie wywierają takiego działania. Dowiedziono więc, że sIL-6R α wzmacnia sygnalizację IL-6 w komórkach nabłonka oskrzeli, a jest ona lokalnie wyższa w drogach oddechowych pacjentów z astmą i niskim poziomem eozynofili w płwocinie. Olamkicept był bardziej skuteczny w odwracaniu sygnatury ekspresji genów niż tocilizumab, co może wskazywać na efektywniejsze blokowanie szlaku IL-6 przez strategię specyficznego hamowania trans-sygnałowego. Jednak wyższe stężenia tocilizumabu mogłyby prowadzić do silniejszego powstrzymania efektów ekspresji genów. Funkcjonalne konsekwencje nieco słabszego działania tocilizumabu w porównaniu z olamkiceptem pozostają więc do ustalenia [58].

Potencjalne połączenie leków biologicznych w przypadkach nakładania się fenotypów

Połączenie dwóch leków biologicznych zapewnia strategię terapeutyczną, która może jednocześnie działać na różne szlaki zapalne. Podejście to zastosowano u pacjentów cierpiących na niekontrolowaną ciężką astmę, zwłaszcza u pacjentów z objawami fenotypu alergicznego i eozynofilowego lub u osób

z ciężką astmą i chorobami współistniejącymi rozwijającymi się na podłożu zapalenia typu T2 [11, 31]. Większość dostępnych obecnie leków biologicznych na astmę koncentruje się bowiem na działaniu na określone cytokiny lub komórki w szlaku zapalnym T2, z godnym uwagi wyjątkiem- tezepelumabem. Trwające badania i posiadane doświadczenie kliniczne zapewnią dalszy wgląd w konkretną rolę i korzyści tego preparatu w optymalizacji wyników leczenia pacjentów z ciężką astmą i złożonymi profilami immunopatologicznymi [11]. Jeśli zaś chodzi o inne środki, obecnie istnieją ograniczone dane dotyczące skojarzonego stosowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu ciężkiej, niekontrolowanej astmy o pokrywającym się fenotypie. Choć kilka studiów przypadku i badań obserwacyjnych wykazało pozytywne wyniki, obecnie żadne wytyczne nie zalecają stosowania podwójnej terapii biologicznej w wymienionych wyżej schorzeniach. Jak dotąd jedyne przeprowadzone, przywoływane już w niniejszej pracy, randomizowane, kontrolowane placebo z próbą podwójnie ślepą (NCT03387852) nie wykazało korzystnego efektu skojarzonego stosowania itepekimabu i dupilumabu u pacjentów chorych na astmę umiarkowaną do ciężkiej [31, 47]. Konieczne są więc dalsze badania na większej liczbie pacjentów, aby ocenić bezpieczeństwo i skuteczność stosowania połączeń leków biologicznych w przypadku astmy ciężkiej, niemożności uzyskania kontroli chorób górnych i dolnych dróg oddechowych za pomocą monoterapii biologicznej lub innych chorób o podłożu immunologicznym typu T2 [31].

PODSUMOWANIE

Podsumowując wyniki przytoczonych tutaj, jak i innych dostępnych badań, można wnioskować, że u pacjentów leczonych lekami biologicznymi prawdopodobieństwo osiągnięcia dobrej odpowiedzi klinicznej i/lub remisji jest zwykle znacznie większe niż u pacjentów leczonych bez leków biologicznych [38]. Porównanie wyników poszczególnych badań z innymi okazuje się jednak trudne ze względu na różnice w kryteriach stosowanych do oceny [34]. Jeśli chodzi o leki biologiczne anty- IL- 5, są one bezpośrednio ukierunkowane na eozynofile, co może sprawić, że ich skuteczność będzie bardziej zależna od liczby eozynofiliów we krwi w porównaniu z omalizumabem i dupilumabem. W związku z tym, co potwierdza oczekiwane założenia, u pacjentów z wysokim ich poziomem, mogą być one bardziej skuteczne niż dupilumab, a u tych z niskim ich poziomem mniej skuteczne niż omalizumab [36]. Mimo wszystko, dupilumab wydaje się skutecznym lekiem sprzyjającym osiągnięciu remisji klinicznej u pacjentów

z ciężką, niekontrolowaną astmą eozynofilową. W trakcie leczenia należy jednak stale oceniać stopień osiągnięcia remisji choroby. Konieczne są też dalsze badania w celu wyjaśnienia czy określone wyjściowe cechy kliniczne mogą pomóc w przewidywaniu korzystnych wyników jego stosowania. Warto również zwrócić uwagę, że lek ten, wiążąc się specyficznie z podjednostką receptora IL- 4R α , blokuje przekazywanie sygnału zarówno przez IL- 4, jak i IL- 13, ograniczając w ten sposób wytwarzanie IgE w surowicy i hamując dalszą kaskadę zapalną, jak i wstecznie wcześniejsze jej etapy. Ten mechanizm działania wyjaśnia, dlaczego dupilumab, oprócz leczenia ciężkiej astmy typu 2 *high*, może odgrywać rolę terapeutyczną w kilku schorzeniach rozwijających się na podłożu zapalenia typu T2, takich jak CRSwNP, atopowe zapalenie skóry czy eozynofilowe zapalenie przełyku [37]. Zdolność poszczególnych leków biologicznych do zmniejszania zaostrzeń astmy w ciągu roku jest różna. Podobnie jak tezepelumab, mepolizumab i benralizumab, które są wskazane w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej, wykazują jednolity wpływ na zmniejszenie zaostrzeń w zależności od pory roku [42, 59, 60]. Stwierdzono natomiast, że omalizumab, wskazany w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej, skuteczniej zmniejsza sezonowe zaostrzenia w okresie jesienno-wiosennym niż latem [39, 61].

Pewną trudnością okazuje się zestawienie wyników wyżej wymienionych badań ze sobą ze względu na różnorodne kryteria zastosowane do oceny skuteczności terapii czy kontroli choroby. Aby takie porównania były możliwe, należałoby stworzyć ujednoliczoną definicję odpowiedzi czy remisji klinicznej na terapię biologiczną. Oprócz tego wpływ na trudności w ocenie efektywności poszczególnych przeciwciał monoklonalnych w leczeniu astmy ciężkiej wywiera także występowanie jej zaostrzeń (niekiedy również trudnych do jednoznacznego zdefiniowania), których etiologia może zależeć od wielu czynników.

Ważnymi danymi, które powinny pomóc w ocenie przydatności danej terapii biologicznej, wydaje się brak konieczności stosowania OCS. Możliwość przzerwania terapii tymi lekami jest niezwykle istotna, gdyż stosowane zarówno w sposób ciągły, jak i sporadyczny, niosą ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u chorych na astmę. Wśród nich z pewnością najniebezpieczniejsze jest osłabienie odporności, co wiąże się z większym ryzykiem hospitalizacji, ale też narażenie na rozwój różnych chorób współistniejących, takich jak zaćma, zapalenie płuc, cukrzyca typu 2, choroby układu krążenia, niewydolność nerek czy osteoporoza [37]. Nasuwa się jednak pytanie czy przyszłe stosowanie leków biologicznych powinno pozostać ograniczone do pacjentów z częstymi zaostrzeniami i/lub ciągłą koniecznością stosowania OCS czy też chorzy mający

„jedynie” niekontrolowane objawy podczas terapii wziewnej w dużych dawkach mogliby również odnieść podobną korzyść terapeutyczną [38]. Jest to szczególnie istotne biorąc pod uwagę, że ICS stosowane przewlekle również mogą wykazywać ogólnoustrojowe działania niepożądane.

Terapia biologiczna jako ukierunkowana opcja terapeutyczna z użyciem aktualnie zatwierdzonych do leczenia przeciwciał monoklonalnych wykazuje znaczną skuteczność w zmniejszaniu zaostrzeń, poprawie czynności płuc i ogólnej kontroli choroby u pacjentów z ciężką astmą, pozwalając na zminimalizowanie użycia GKS. Mimo że ich stosowanie, zwłaszcza w chorobach przewlekłych, generuje wysokie koszty, jest to niezwykle ważny element postępowania terapeutycznego, szczególnie uwzględniając obciążenie kliniczne i społeczno- ekonomiczne, jakie niesie ze sobą astma ciężka. Jednak przy wyborze najbardziej odpowiedniej terapii biologicznej należy wziąć pod uwagę indywidualne cechy pacjenta i mechanizmy leżące u podstaw choroby. Taka spersonalizowana terapia jest możliwa właśnie dzięki zrozumieniu heterogeniczności astmy ciężkiej, a następnie odpowiedniej identyfikacji fenotypu i endotypu choroby, co umożliwiają niedawne odkrycia na ten temat. Niewykorzystany jeszcze potencjał tkwi w posługiwaniu się biomarkerami w prowadzeniu leczenia biologicznego czy stosowaniu skojarzonej terapii przeciwciałami monoklonalnymi. Wymaga to jednak dalszych prac nad skutecznością i bezpieczeństwem takich rozwiązań. Należy jednak pamiętać, że wyzwaniem wciąż pozostaje terapia biologiczna u pacjentów z astmą T2 *low*. Efekty terapeutyczne, jakie uzyskują oni po leczeniu stosowanymi obecnie przeciwciałami monoklonalnymi, są dużo gorsze niż w przypadku endotypu T2 *high* lub wręcz nie występują. Wskazuje to na potrzebę poszukiwania dalszych opcji terapii biologicznych u takich chorych. Szereg nowych preparatów zostało bądź stale jest poddawanych wielu badaniom, mającym na celu ocenę ich bezpieczeństwa i efektywności. Można wśród nich wymienić m.in. inhibitory TSLP, przeciwciała anty- IL- 33 czy preparaty ukierunkowane na te same cele terapeutyczne jak istniejące już środki, ale o większym powinowactwie czy dłuższym czasie działania. Problem astmy ciężkiej stanowi więc punkt wyjścia do dalszych badań i prób stworzenia innowacyjnych alternatywnych terapii, bowiem droga do opracowania nowych leków biologicznych, o ugruntowanych korzyściach terapeutycznych i skutecznych dla wszystkich pacjentów, wciąż pozostaje otwarta.

REFERENCJE

- [1] Bravo-Gutiérrez FJ, Miralles-López JC, Valverde-Molina J, et al. Effectiveness of Mepolizumab in Patients with Severe Eosinophilic Asthma with/without Nasal Polyposis: A Real-Life Study. *International Archives of Allergy and Immunology: Int Arch Allergy Immunol.* 2023;11(1-7). doi:10.1159/000534902
- [2] Wang Z, Li Y, Gao Y, et al. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respiratory Research: Respir Res.* 2023;24(1):169. doi:10.1186/s12931-023-02475-6
- [3] Severe asthma: One disease and multiple definitions. Bagnasco D, Paggiaro P, Latorre M, Folli C, Testino E, Bassi A, Milanese M, Heffler E, Manfredi A, Riccio AR, De Ferrari L, Blasi F, Canevari RF, Canonica GW, Passalacqua G. *World Allergy Organization Journal: WAOjournal.* 2021;14(11): 100606. doi:org/10.1016/j.waojou.2021.100606
- [4] Schoettler N, Strek ME. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest.* 2020;157(3):516-528. doi:10.1016/j.chest.2019.10.009
- [5] Severe Asthma: A Heterogeneous Disease. *Immunology and Allergy Clinics of North America: Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(3):xv-xvi. doi:10.1016/j.iac.2016.05.001
- [6] Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023.* https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf. Opublikowano: 10.07.2023. Dostęp: 12.02.2024
- [7] Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Seminars in Immunology: Semin Immunol.* 2019;46:101301. doi:10.1016/j.smim.2019.101301
- [8] Dinardo G, Indolfi C, Klain A, Bencivenga CL, Ferrara S, Decimo F, Miraglia del Giudice M. Overview on the treatment of severe bronchial asthma: *Global Pediatrics: Glob Pediatr.* 2024;7. doi:org/10.1016/j.gped.2023.100117

- [9] Patel VH, Thannir S, Dhanani M, et al. Current Limitations and Recent Advances in the Management of Asthma. *Disease-a-Month: Dis Mon.* 2023;69(7):101483. doi:10.1016/j.disamonth.2022.101483
- [10] Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology: Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(2):219-233. doi:10.1007/s12016-018-8712-1
- [11] Chen CY, Wu KH, Guo BC, et al. Personalized Medicine in Severe Asthma: From Biomarkers to Biologics. *International Journal of Molecular Sciences: Int J Mol Sci.* 2023;25(1):182. doi:10.3390/ijms25010182
- [12] Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine: Nat Med.* 2012;18(5):716-725. doi:10.1038/nm.2678
- [13] Kupryś-Lipińska I, Kuna P. Ciężka, niekontrolowana astma alergiczna eozynofilowa - w poszukiwaniu najlepszej opcji terapeutycznej. *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology.* 2020;7:180-189. doi:10.5114/pja.2020.101997
- [14] Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *Journal of Clinical Investigation: J Clin Invest.* 2019;129(4):1493-1503. doi:10.1172/JCI124611
- [15] Katial R, Stewart L. Exhaled nitric oxide: a test for diagnosis and control of asthma? *Current Allergy and Asthma Reports: Curr Allergy Asthma Rep.* 2007;7(6):459-463. doi:10.1007/s11882-007-0070-7.
- [16] Murugesan N, Saxena D, Dileep A, Adrish M, Hanania NA. Update on the Role of FeNO in Asthma Management. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(8):1428. doi:10.3390/diagnostics13081428
- [17] Rogala B, Kupczyk M, Bochenek G, Śliwiński P, Moniuszko M, Kuna P, Glück, Dobek R, Kulus M, Kucharczyk A, Chałubiński M. Artykuł specjalny. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc - terapia biologiczna astmy ciężkiej. *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology.* 2023; 10(2):77-99. doi:org/10.5114/pja.2023.129093

- [18] McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(4):433-445. doi:10.1164/rccm.201810-1944CI
- [19] Mrówka-Kata1 K, Pilarz1 ŁB, Iwańska J, Czecior E. Rola interleukiny-5 i eotaksyny w powstawaniu nacieków eozynofilowych w tkance polipów nosa. *Forum Medycyny Rodzinnej.* 2016;10(5):248-253. Opublikowano: 28.11.2016. Dostęp: 12.02.2024
- [20] Porpodis K, Tsiouprou I, Apostolopoulos A, et al. Eosinophilic Asthma, Phenotypes-Endotypes and Current Biomarkers of Choice. *Journal of Personalized Medicine: J Pers Med.* 2022;12(7):1093. doi:10.3390/jpm12071093
- [21] Zervas E, Samitas K, Papaioannou AI, Bakakos P, Loukides S, Gaga M. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma. *European Respiratory Society- Open Research: ERJ Open Res.* 2018;4(1):00125-2017. doi:10.1183/23120541.00125-2017
- [22] Ricciardolo FLM, Sprio AE, Baroso A, et al. Characterization of T2-Low and T2-High Asthma Phenotypes in Real-Life. *Biomedicines.* 2021;9(11):1684. doi:10.3390/biomedicines9111684
- [23] Peri F, Amaddeo A, Badina L, Maschio M, Barbi E, Ghirardo S. T2-Low Asthma: A Discussed but Still Orphan Disease. *Biomedicines.* 2023;11(4):1226. doi:10.3390/biomedicines11041226
- [24] Ricciardolo FLM, Carriero V, Bertolini F. Which Therapy for Non-Type(T)2/T2-Low Asthma. *Journal of Personalized Medicine: J Pers Med.* 2021;12(1):10. doi:10.3390/jpm12010010
- [25] Luo W, Hu J, Xu W, Dong J. Distinct spatial and temporal roles for Th1, Th2, and Th17 cells in asthma. *Frontiers in Immunology: Front Immunol.* 2022;13:974066. doi:10.3389/fimmu.2022.974066
- [26] Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, et al. Novel Biological Therapies for Severe Asthma Endotypes. *Biomedicines.* 2022;10(5):1064. doi:10.3390/biomedicines10051064

- [27] American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. Biologics for the Management of Severe Asthma. <https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/asthma/biologics-for-the-management-of-severe-asthma> Opublikowano: 31.10.2023. Dostęp: 12.02.2024.
- [28] Medycyna Praktyczna. Podręcznik alergologii. Astma ciężka i astma trudna do leczenia. <https://www.mp.pl/podrecznik/alergologia/chapter/B77.251.10.1..> Opublikowano: 30.10.2023. Dostęp: 12.02.2024.
- [29] Medycyna Praktyczna. Dla pacjentów. Informacja dla pacjentów na temat programu Narodowego Funduszu Zdrowia leczenia biologicznego ciężkiej astmy. <https://www.mp.pl/pacjent/astma/astma-ciezka/180875,informacja-dla-pacjentow-na-temat-programu-narodowego-funduszu-zdrowia-leczenia-biologicznego-ciezkiej-astmy>. Opublikowano: 20.10.2023. Dostęp: 12.02.2024.
- [30] gov.pl. Ministerstwo Zdrowia. Programy lekowe. Obwieszczenia ministra zdrowia - lista leków refundowanych. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/programy-lekowe>, załącznik B. 44. Opublikowano: 13.03.2018. Ostatnia aktualizacja: 11.12.2023. Dostęp: 12.02.2024.
- [31] Carrieria L, Fantò M, Martini A, et al. Combination of Biological Therapy in Severe Asthma: Where We Are? *Journal of Personalized Medicine: J Pers Med.* 2023;13(11):1594. doi:10.3390/jpm13111594
- [32] Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, Menzies-Gow AN, Bel EH. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *The European Respiratory Journal: Eur Respir J.* 2020;56(5):2000260. doi:10.1183/13993003.00260-2020
- [33] Rogliani P, Manzetti GM, Bettin FR, D'Auria M, Calzetta L. Investigational thymic stromal lymphopoietin inhibitors for the treatment of asthma: a systematic review. *Expert Opinion on Investigational Drugs: Expert Opin Investig Drugs.* 2024;33(1):39-49. doi:10.1080/13543784.2024.2305144
- [34] Valverde-Monge M, Sánchez-Carrasco P, Betancor D, et al. Comparison of Long-term Response and Remission to Omalizumab and Anti-IL-5/IL-5R Using Different Criteria in a Real-life Cohort of Severe Asthma Patients. *Archivos de Bronconeumología: Arch Bronconeumol.* 2024;60(1):23-32. doi:10.1016/j.arbres.2023.11.011

- [35] Rojo-Tolosa S, González-Gutiérrez MV, Jiménez-Gálvez G, et al. Impact of Anti-IL5 Therapies on Patients with Severe Uncontrolled Asthma and Possible Predictive Biomarkers of Response: A Real-Life Study. *International Journal of Molecular Sciences: Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2011. doi:10.3390/ijms24032011
- [36] Kimura, Y, Suzukawa M, Inoue N, Imai S, Horiguchi H, Akazawa M et al. Differences in asthma-related outcomes by anti-IL-5 biologics, omalizumab, and dupilumab based on blood eosinophil counts. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology: Asian Pac J Allergy Immunol.* 2024. doi.org/10.12932/ap-290623-1645
- [37] Quarato CMI, Tondo P, Lacedonia D, et al. Clinical Remission in Patients Affected by Severe Eosinophilic Asthma on Dupilumab Therapy: A Long-Term Real-Life Study. *Journal of Clinical Medicine: J Clin Med.* 2024;13(1):291. doi:10.3390/jcm13010291
- [38] Milger K, Suhling H, Skowasch D, et al. Response to Biologics and Clinical Remission in the Adult German Asthma Net Severe Asthma Registry Cohort. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice: J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(9):2701-2712.e2. doi:10.1016/j.jaip.2023.05.047
- [39] Gauvreau GM, Bergeron C, Boulet LP, et al. Sounding the alarm: The role of alarmin cytokines in asthma. *Allergy.* 2023;78(2):402-417. doi:10.1111/all.15609
- [40] Whetstone CE, Ranjbar M, Omer H, Cusack RP, Gauvreau GM. The Role of Airway Epithelial Cell Alarmins in Asthma. *Cells.* 2022;11(7):1105. doi:10.3390/cells11071105
- [41] Ukleja- Sokołowska N, Bartuzi Z. IL 25, IL 33 i TSLP w chorobach atopowych- obecny stan wiedzy. *Alergia Astma Immunologia.* 2020, 25 (2): 59-63. https://www.alergia-astma-immunologia.pl/2020_25_2/AAI_02_2020_1383_ukleja.pdf. Dostęp: 12.02.2024.
- [42] Pavord ID, Hoyte FCL, Lindsley AW, et al. Tezepelumab reduces exacerbations across all seasons in patients with severe, uncontrolled asthma (NAVIGATOR). *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;131(5):587-597.e3. doi:10.1016/j.anai.2023.08.015

- [43] Gauvreau GM, Hohlfeld JM, FitzGerald JM, et al. Inhaled anti-TSLP antibody fragment, eclelralimab, blocks responses to allergen in mild asthma. *European Respiratory Journal: Eur Respir J.* 2023;61(3):2201193. doi:10.1183/13993003.01193-2022
- [44] O'Byrne PM, Panettieri RA Jr, Taube C, Brindicci C, Fleming M, Altman P. Development of an inhaled anti-TSLP therapy for asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics: Pulm Pharmacol Ther.* 2023;78:102184. doi:10.1016/j.pupt.2022.102184
- [45] El-Qutob D, Letran A. TSLP and asthma: fellow travelers. *Exploration of Asthma & Allergy: Explor Asthma Allergy.* 2023;1:4-10. doi:org/10.37349/ea.2023.00002
- [46] Deiteren A, Krupka E, Imberdis K, Patel N, Staudinger H, Bas S, et al. Late Breaking Abstract - Early improvement in asthma small airway dysfunction after one dose of SAR443765, a novel bispecific anti-thymic stromal lymphopoietin/anti-IL-13 nanobody molecule. *European Respiratory Journal: Eur Respir J.* 2023;62: OA4296. doi: 10.1183/13993003.congress-2023.OA4296
- [47] ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov>
- [48] Tian X, Zhang X. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of a Human Monoclonal Antibody TQC2731 Targeting Thymic Stromal Lymphopoietin in Healthy Adults: A First-in-human, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Phase 1 Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: J Allergy Clin Immunol.*2023;151(supl): AB1-AB348, 1A-4A. doi:org/10.1016/j.jaci.2022.12.065
- [49] Zhao R, Shi Y, Liu N, Li B. Elevated levels of interleukin-33 are associated with asthma: A meta-analysis. *Immunity, Inflammation and Disease: Immun Inflamm Dis.* 2023;11(4):e842. doi:10.1002/iid3.842
- [50] Jarosz J, Papiernik D, Wietrzyk J. IL-33- pozytywna czy negatywna rola w progresji raka? IL-33- positive or negative role in cancer progression? 2019; 73:626-635. doi:10.5604/01.3001.0013.5955

- [51] de Diego Damia A, Martinez Valle AM. Antialarmins in Severe Asthma. *Archivos de Bronconeumología: Arch Bronconeumol.* 2024;60(1):5-6. doi:10.1016/j.arbres.2023.09.008
- [52] Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, et al. Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *The New England Journal of Medicine: N Engl J Med.* 2021;385(18):1656-1668. doi:10.1056/NEJMoa2024257
- [53] Kosloski MP, Kallioliadis GD, Xu CR, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of itepekimab in healthy adults and patients with asthma: Phase I first-in-human and first-in-patient trials. *Clinical and Translational Science: Clin Transl Sci (CTS).* 2022;15(2):384-395. doi:10.1111/cts.13157
- [54] Kelsen SG, Agache IO, Soong W, et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(3):790-798. doi:10.1016/j.jaci.2021.03.044
- [55] England E, Rees DG, Scott IC, et al. Tozorakimab (MEDI3506): an anti-IL-33 antibody that inhibits IL-33 signalling via ST2 and RAGE/EGFR to reduce inflammation and epithelial dysfunction. *Scientific Reports: Sci Rep.* 2023;13(1):9825. doi:10.1038/s41598-023-36642-y
- [56] Crim C, Stone S, Millar V, et al. IL-33 receptor inhibition in subjects with uncontrolled asthma: A randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global: J Allergy Clin Immunol Glob.* 2022;1(4):198-208. doi:10.1016/j.jacig.2022.07.002
- [57] Calzetta L, Aiello M, Frizzelli A, et al. Investigational Treatments in Phase I and II Clinical Trials: A Systematic Review in Asthma. *Biomedicines.* 2022;10(9):2330. doi:10.3390/biomedicines10092330
- [58] El-Husseini ZW, Khalenkow D, Lan A, et al. An epithelial gene signature of trans-IL-6 signaling defines a subgroup of type 2-low asthma. *Respiratory Research: Respir Res.* 2023;24(1):308. doi:10.1186/s12931-023-02617-w

- [59] Gerhardsson de Verdier M, Gustafson P, McCrae C, Edsbäcker S, Jošton N. Seasonal and geographic variations in the incidence of asthma exacerbations in the United States. *Journal of Asthma: J Asthma*. 2017;54(8):818-824. doi:10.1080/02770903.2016.1277538
- [60] Ortega H, Chupp G, Bardin P, et al. The role of mepolizumab in atopic and nonatopic severe asthma with persistent eosinophilia. *European Respiratory Journal: Eur Respir J*. 2014;44(1):239-241. doi:10.1183/09031936.00220413
- [61] Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *The New England Journal of Medicine: N Engl J Med*. 2011;364(11):1005-1015. doi:10.1056/NEJMoa1009705

INNOWACYJNE STRATEGIE TERAPEUTYCZNE ORAZ PERSPEKTYWY LECZENIA GLEJAKA WIELOPOSTACIOWEGO

**Małgorzata Stopyra, Natalia Nafalska,
Michał Przywuski, Krzysztof Feret**

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

Abstrakt: Glejak wielopostaciowy (GBM) to najczęstszy, a jednocześnie najbardziej agresywny typ pierwotnego złośliwego guza mózgu u dorosłych. Obecnie najczęściej stosowany schemat terapeutyczny w GBM stanowi protokół Stuppa, nazwany od nazwiska autora, zgodnie z którym po chirurgicznym usunięciu guza stosuje się połączenie radioterapii z chemioterapią temozolomidem (TMZ). W ciągu ostatnich 30 lat uzyskano jedynie niewielką poprawę wskaźników przeżycia pacjentów z GBM. Obecnie, w obliczu nowych osiągnięć medycyny, w tym wirusologii, biologii molekularnej i terapii immunologicznej, poszukuje się coraz bardziej innowacyjnych i zoptymalizowanych możliwości terapeutycznych w zakresie leczenia GBM. Za potencjalnie skuteczne uznaje się m.in. radioterapię protonową, pola do leczenia nowotworów (TTF), wszelkie odmiany leczenia hipertermią, czy też szczepionki przeciwnowotworowe. Niniejsza praca stanowi przegląd aktualnych innowacji terapeutycznych i perspektyw leczenia GBM. Przekrojowa wiedza na temat nowoczesnych metod leczenia może stanowić ważną wskazówkę w wyborze leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem jego indywidualizacji.

Słowa kluczowe: glejak wielopostaciowy, pola do leczenia nowotworów, szczepionki przeciwnowotworowe, leczenie hipertermią

Abstract: Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common, and most aggressive, type of primary malignant brain tumor in adults. Currently, the most commonly used therapeutic regimen in GBM is the Stupp protocol, named after the author, under which a combination of radiotherapy and temozolomide (TMZ) chemotherapy is used after surgical removal of the tumor. Over the past

30 years, only modest improvements in the survival rates of GBM patients have been achieved. Today, with new medical advances, including virology, molecular biology and immune therapy, more innovative and optimized therapeutic options for the treatment of GBM are being sought. Proton radiotherapy, tumor treatment fields (TTFs), all factions of hyperthermia treatment, or cancer vaccines, among others, are considered potentially effective. This paper reviews current therapeutic innovations and treatment prospects for GBM. A cross-sectional knowledge of modern treatments can provide important guidance in the choice of treatment, with a particular focus on individualization.

Keywords: glioblastoma multiforme, tumor treating fields, cancer vaccines, hyperthermia treatment

GLEJAK WIELOPOSTACIOWY- CHARAKTERYSTYKA

Glejak wielopostaciowy (GBM, glioblastoma multiforme) to najczęstszy, a jednocześnie najbardziej agresywny typ pierwotnego złośliwego guza mózgu u dorosłych[1]. Stanowi około 57% wszystkich glejaków i 48% wszystkich pierwotnych złośliwych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN)[2]. Zapadalność na glejaka wielopostaciowego wynosi 3,21 na 100 tys. osób w populacji światowej. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 65 lat, natomiast odsetek zachorowań jest najwyższy w grupie wiekowej od 75 do 84 lat. Glejak wielopostaciowy występuje 1,58 razy częściej u mężczyzn. Cechy histopatologiczne GBM obejmują rozsiany naciek nowotworowy tkanki nerwowej z martwiczym rdzeniem i komórkami przypominającymi astroglej (jądro „kątowe”, euchromatyna) oraz proliferację naczyń i/lub martwicę pseudopalisadującą z mitozami[1]. U pacjentów z GBM rokowanie jest bardzo złe, tylko 40% pacjentów przeżywa rok po rozpoznaniu, 17% dwa lata, a mediana przeżyć wynosi 15 miesięcy[3]. W ciągu ostatnich 30 lat uzyskano jedynie niewielką poprawę wskaźników przeżycia pacjentów z GBM[4]. Struktura bariery krew-mózg (BBB), hamujące mikrośrodowisko guza i niejednorodność nowotworu zapewniają komórkom glejaka przewagę, prowadząc do zmniejszenia skuteczności chemioterapeutyków, terapii celowanej i immunoterapii[1,5].

STANDARDOWE POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE W GBM

Obecnie najczęściej stosowany schemat terapeutyczny w GBM stanowi protokół Stuppa, nazwany od nazwiska autora, zgodnie z którym po chirurgicznym usunięciu guza stosuje się połączenie radioterapii z chemioterapią temozolomidem (TMZ). Po standardowej, jednoczesnej chemioradioterapii i chemioterapii uzupełniającej u większości pacjentów nawrót następuje w ciągu 6 miesięcy. Nie

ma obecnie uznanego schematu leczenia systemowego w terapii drugiej linii. Jednakże powszechnie stosowana jest chemioterapia alkilująca[6].

INNOWACYJNE STRATEGIE TERAPEUTYCZNE W LECZENIU GMB

Tomoradioterapia zamiast klasycznej radioterapii

Do niedawna w leczeniu GBM powszechnie używano klasycznej radioterapii. Obecnie stosowana jest tomoterapia, czyli zaawansowany technologicznie akcelerator do napromieniania metodą IMRT (z ang. Intensity Modulated Radiation Therapy- radioterapia z modulacją intensywności wiązki). Technika ta umożliwia dostarczenie zaplanowanej dawki promieniowania do guza nowotworowego, jednocześnie oszczędzając tkanki zdrowe. Najnowocześniejsze wersje urządzeń do tomoterapii umożliwiają napromienianie zmian nowotworowych także w okolicach ruchomych (płuca, piers), dzięki synchronizacji dostarczania dawki z ruchomością (np. oddechem) w okolicy napromienianej. Możliwa jest także adaptacja leczenia, czyli zmiana planu leczenia w zależności od zmieniających się warunków, np. z powodu zmniejszenia się guza, spadku masy ciała pacjenta czy wystąpienia obrzęku tkanek[7].

Radioterapia protonowa w leczeniu glejaka wielopostaciowego

Pierwsze, prowadzone na małą skalę, badania z zastosowaniem radioterapii protonowej (PT) i kilka bezpośrednich porównań pomiędzy PT a terapiami konformalnymi opartymi na fotonach, takimi jak radioterapia z modulacją intensywności (IMRT), zaczynają dostarczać informacji na temat stosowania PT w leczeniu GBM. PT stosowana jest szczególnie u pacjentów, u których konwencjonalna radioterapia fotonowa nie może być realizowana ze względu na niekorzystną lokalizację nowotworu (położenie zbyt głębokie lub bliskie sąsiedztwo organów krytycznych). PT znajduje również zastosowanie w leczeniu nowotworów OUN u dzieci i młodzieży, które są wyjątkowo podatne na długotrwałe skutki uboczne terapii, takie jak rozwój wtórnych nowotworów i opóźnienie rozwoju[8]. Podstawową przewagą PT w porównaniu z promieniowaniem konwencjonalnym (fotonowym i elektronowym) jest fakt, że maksimum dawki (pik Bragg'a) występuje dla protonów na pewnej głębokości, zależnej od energii wiązki, a nie na skórze pacjenta. Ma to istotne znaczenie w przypadku leczenia guzów położonych głęboko (np. guzy wewnątrzczaszkowe). Korzystnym aspektem jest fakt,

że dawka maksymalna względnie szybko spada do zera. Wysoki gradient dawki pozwala podać promieniowanie tylko do obszarów nowotworowych, z uniknięciem narażenia na nie tkanek otaczających (w tym często narządów krytycznych). Zalety promieniowania protonowego pozwalają obniżyć prawdopodobieństwo powikłań po napromienianiu (w przypadku nowotworów OUN zalicza się tu zaburzenia funkcji poznawczych, limfopenię i deficyty czucia), bądź też przy zachowaniu niskiego stopnia powikłań zwiększyć dawkę w obrębie guza i dzięki temu zmaksymalizować prawdopodobieństwo jego zniszczenia. Badania dotyczące stosowania PT w guzach OUN sugerują akceptowalne wskaźniki kontroli guza i toksyczności porównywalne z RT opartą na fotonach[9]. Nadal jednak brakuje dowodów bezpośrednio porównujących PT z terapią fotonową, głównie ze względu na trudności w rekrutacji pacjentów do badań klinicznych. Obecnie otwarte są dwa takie badania. Pierwsze z nich (NRG-BN001) to wieloośrodkowe badanie II fazy, do którego włączono 624 pacjentów. Pierwszorzędowym wynikiem tej analizy jest całkowite przeżycie w przypadku eskalacji dawki opartej na PT lub IMRT w porównaniu ze standardową konformalną terapią fotonową. Natomiast wynikami drugorzędowymi jest: porównanie OS (z ang. overall survival- czas przeżycia całkowitego) IMRT z PT, przeżycie wolne od progresji i toksyczność, w tym testy neurokognitywne oraz częstość występowania zarówno progresji guza, jak i pseudoprogresji na podstawie obrazowania MRI z planowaną 5-letnią obserwacją. NRG-BN005 to drugie randomizowane badanie II fazy, rekrutujące 120 pacjentów. W tym przypadku główny wynik koncentruje się na długoterminowych wynikach poznawczych i jakości życia. Przy docelowej obserwacji trwającej 10 lat, pacjenci będą poddawani szczegółowym testom poznawczym na początku badania i przy każdej kolejnej obserwacji. Wyniki tego doświadczenia mogą ostatecznie wpłynąć na to, w jaki sposób właściwości oszczędzające tkanki PT będą postrzegane w procesie terapeutycznym GBM[10].

Pola do leczenia nowotworów (TTF)

Pola do leczenia nowotworów (TTFields) stanowią nieinwazyjną metodę stosowaną w leczeniu nowotworów, obejmującą wykorzystanie zmiennego pola elektrycznego o niskim natężeniu (1- 3V/cm) i średniej częstotliwości (100-300kHz). Pola elektryczne dostarczane są przez skórne układy przetworników, skonfigurowane w celu zapewnienia optymalnego pokrycia miejsca guza. Choć początkowo wykazano, że TTFields hamują proliferację komórek nowotworowych poprzez zakłócanie aparatu mitotycznego, nowe analizy donoszą, że

wykazują one szerszy mechanizm działania terapeutycznego, zakłócając wiele innych procesów biologicznych, w tym naprawę DNA, przepuszczalność komórek i odpowiedzi immunologiczne[11]. TTFields są pierwszą od wielu lat opcją leczenia, która przyniosła pozytywne rezultaty w terapii GBM. Kluczowe w kwestii skuteczności terapeutycznej TTF badanie rozpoczął Roger Stupp w 2009r. (badanie EF-14) . Do tej analizy włączono losowo 695 pacjentów z GBM w formacie 2:1 do grupy otrzymującej leczenie urządzeniem TTF plus leczenie podtrzymujące TMZ lub samym TMZ, po standardowej operacji i jednoczesnej chemioradioterapii. Ostateczne wyniki badania opublikowano w 2015 i 2017 roku, w których odnotowano poprawę mediany całkowitego przeżycia wynoszącą 20,9 miesiąca w grupie stosującej urządzenie TTF plus TMZ w porównaniu z 16,0 miesiąca w grupie otrzymującej wyłącznie TMZ. W związku z tym 5 października 2015 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) i Europejska Agencja Leków (EMA) zatwierdziła stosowanie urządzenia TTF w nowo zdiagnozowanym i nawracającym GBM. Leczenie miejscowe TTF można rozważyć szczególnie w sytuacjach, w których konwencjonalna chemioterapia cytotoksyczna może być przeciwwskazana ze względu na powikłania ogólnoustrojowe i/lub zdarzenia niepożądane. TTF oprócz głównej zalety jaką jest nieinwazyjność posiada również przewagę w praktyczności użytkowania. Obsługa TTF jest prosta i niewymagająca dodatkowych hospitalizacji. Ponadto, podczas zabiegów higienicznych, uprawiania sportu, czy badań MRI urządzenie można łatwo odłączyć. Łatwość obsługi i bezpieczeństwo użytkowania w populacji osób starszych potwierdzono w analizie podgrup w badaniu EF-14[12]. Potencjalnym ograniczeniem komfortu stosowania TTF jest konieczność noszenia go w ciągu dnia tak długo, jak to możliwe. Sukces terapeutyczny zaobserwowano, gdy urządzenie było noszone przez co najmniej 18 godzin dziennie, a każda dodatkowa godzina przynosiła coraz większe korzyści[12-15]. Obecnie trwają badania analizujące skuteczność rozpoczęcia leczenia TTF równoległe z jednoczesną radiochemioterapią w przypadku nowo zdiagnozowanego GBM. Innym kierunkiem prowadzonych analiz jest możliwość leczenia skojarzonego TTF i bewacyzumabu (BEV) w przypadku nawrotu GBM[16].

Leczenie hipertermią

Terapia hipertermią (HT) może prowadzić do wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych modyfikacji regulowanych ciepłem, które mogą sprzyjać martwicy komórek i/lub ich apoptozie. Co więcej, terapia hipertermiczna może wzmacniać

efekt chemioterapii poprzez skuteczniejsze dostarczanie substratu, a także zwiększa wrażliwość komórek nowotworowych na chemio- i radioterapię[17,18]. Wykazano, że HT może eskalować aktywność cytotoksyczną komórek NK (NK) i limfocytów T CD8+ przeciwko komórkom nowotworowym[19]. Ponadto, badania przedkliniczne wykazały, że immunoterapia po uprzedniej HT może nasilać przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną[20]. Udowodniono, że podanie inhibitora w punkcie kontrolnym po uprzedniej terapii hipertermią magnetyczną (MHT), która opiera się na zastosowaniu nanocząstek magnetycznych (MNP) i zmiennego pola magnetycznego (AMF) zwiększa rekrutację limfocytów T CD3+ i miejscową kontrolę nowotworu w modelu gryzoni z przerzutowym nowotworem płuc[21]. Możliwość podobnego zaangażowania układu immunologicznego w OUN podczas HT zapoczątkowała obiecujący obszar badań nad nowotworami mózgu[22]. Wstępne dane przedkliniczne wykazały, że HT w połączeniu z inhibitorami punktów kontrolnych (przeciwciałem anti-PD-L1) mogą wzmacniać działanie przeciwnowotworowe przeciwko GBM[23]. Obecnie najczęstszą metodą ablacji termicznej prowadzoną u pacjentów z guzem mózgu jest metoda laserowej termoterapii śródmiąższowej (LITT) z użyciem cewnika. LITT to skuteczna, minimalnie inwazyjna metoda cytoredukcyjna, która opiera się na obrazowaniu i termometrii MR w czasie rzeczywistym. Śródoperacyjna termometria rezonansu magnetycznego umożliwia wizualizację uszkodzeń tkanek w czasie rzeczywistym, umożliwiając dokładne podanie przepisanych dawek termicznych[24]. W przypadku nawrotowych guzów GBM, w dużej serii badań klinicznych, mediana całkowitego przeżycia wynosiła 12 miesięcy po leczeniu LITT, podczas gdy u nowo zdiagnozowanych pacjentów z GBM mediana całkowitego czasu przeżycia waha się od 8 do 9 miesięcy[25,26]. W jednej z metaanaliz porównano LITT z wynikami resekcji chirurgicznej u pacjentów z nowo zdiagnozowanymi i nawracającymi GBM zlokalizowanymi w niekorzystnych obszarach. Wykazano, że u pacjentów leczonych LITT odsetek cytoredukcji był większy, a ryzyko powikłań neurokognitywnych mniejsze w porównaniu z pacjentami, którzy przeszli resekcję chirurgiczną[27]. W innej metaanalizie włączono do badania wyłącznie pacjentów z nowo zdiagnozowanym GBM i stwierdzono, że całkowite przeżycie po terapii MR-LITT wyniosło 14,2 miesiąca. Badania te pokazują, że MR-LITT jest obiecującą metodą terapeutyczną, która wymaga randomizowanych badań, mogących ocenić jej rolę jako środka wspomagającego leczenie nowo zdiagnozowanych glejaków o wysokim stopniu złośliwości[28]. Znane ograniczenia LITT obejmują nieoptymalne leczenie nowotworów zlokalizowanych w sąsiedztwie dużych naczyń krwionośnych i/lub przestrzeni

wypełnionych płynem mózgowo- rdzeniowym (CSF)[29].

Modulowana elektrohipertermia

Fiorentini i Szasz szczegółowo opracowali biofizykę modulowanej elektrohipertermii (mEHT). Celem mEHT jest połączenie ciepła z działaniem pól elektrycznych, aby całkowicie uszkodzić guz (tkankę nowotworową). Należy wziąć pod uwagę różnice (właściwości elektryczne) pomiędzy tkanką chorą a zdrową. W konwencjonalnej hipertermii dawkę mierzy się na podstawie temperatury osiągniętej w 90% guza. Wymaga to monitorowania za pomocą termometrów wewnątrznowotworowych lub tomografii MR. Badania naukowe Fiorentiniego i Szasa wykazały, że w przypadku mEHT dawek nie mierzy się temperaturą w guzie, ale ilością energii, która musi zostać zdeponowana w guzie, aby wywołać równie wysoki efekt uwrażliwiający i zabijający komórki nowotworowe[30].

Terapia NanoTherm®

Obiecującą metodą leczenia nawracającego GBM jest terapia NanoTherm®, która opiera się na połączeniu termoablacji i nanotecnologii. Specjalnie opracowany i opatentowany ferrofluid, zawierający magnetyczne nanocząstki ($1,7 \times 10^{17}/\text{ml}$) tlenku żelaza o wielkości około 15 nm każda, wprowadza się bezpośrednio do guza lub ściany jamy powstałej po jego resekcji. Nanocząstki te otoczone są specjalną powłoką i atakują tkankę nowotworową, oszczędzając sąsiadującą zdrową tkankę. Zanim jednak zaatakują tkankę nowotworową, poddawane są działaniu zmiennego pola magnetycznego, które wytwarzane jest przez specjalny generator- NanoActivator®. Powstałe pole magnetyczne ma działanie szybko zmieniające się, przez co temperatura nanocząstek wzrasta, niszcząc komórki nowotworowe. Skuteczność terapii NanoTherm® została udowodniona klinicznie u około 90 pacjentów z guzami mózgu oraz w badaniach pilotażowych u około 80 pacjentów z rakiem trzustki, prostaty, piersi i przełyku[7]. Firma MagForce AG, która opracowała terapię NanoTherm, posiada europejski certyfikat CE i tym samym ich nowatorska metoda została oficjalnie zatwierdzona do wykorzystania we wszystkich krajach członkowskich Unii Europejskiej. Obecnie jedyną placówką w Polsce, w której możliwe jest leczenie metodą NanoTherm® jest ośrodek terapii nowotworów mózgu NanoTherm w Szpitalu Klinicznym Nr 4 w Lublinie. Rozpoczął on działalność w kwietniu 2019 roku.

Szczepionki przeciwnowotworowe

Wśród licznych odkrywczych terapii opracowywanych na całym świecie szczepionki terapeutyczne są jednym z najbardziej obiecujących rozwiązań w leczeniu GBM. Szczepionki te zawierają głównie antygeny związane z nowotworem (TAA), których poziom jest podwyższony w komórkach nowotworowych, ale których ekspresja, w mniejszym stopniu, ma miejsce również w komórkach zdrowych, oraz antygeny specyficzne dla nowotworu (TSA), które występują tylko na komórkach nowotworowych. Przeciwnowotworowe działanie tego rodzaju immunoterapii polega na zapoczątkowaniu nowej odpowiedzi immunologicznej lub wzmocnieniu tej istniejącej przeciwko komórkom nowotworowym. W zakresie terapii GBM badane są różnego rodzaju szczepionki. Dwa główne typy to szczepionki peptydowe i szczepionki na bazie komórek- szczepionki z komórek dendrytycznych (DC) i szczepionki z komórek nowotworowych [31].

Szczepionki peptydowe

Standardowo, peptydowa szczepionka przeciwnowotworowa składa się z sekwencji 8 do 25 aminokwasów pochodzących z TSA lub TAA, które naśladują epitopy antygenowe występujące na komórkach nowotworowych i często wywołują trwałą przeciwnowotworową odpowiedź limfocytów T. Peptydy zazwyczaj sprzęgane są z dużymi białkami nośnikowymi w celu zwiększenia ich stabilności, immunogenności i skuteczności. Najczęściej stosowanymi białkami nośnikowymi są toksyna błonicza, toksoid tężcowy, albumina surowicy bydłowej (BSA) lub albumina jaja kurzego (OVA) oraz białko *D. H. influenzae*[32]. Niemniej jednak, białkowe antygeny specyficzne dla nowotworów są często niejednorodne i swoiste dla danego pacjenta, co utrudnia ich namierzenie i scharakteryzowanie. Enzymy, wariant III receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFRvIII) i dehydrogenaza izocytrynianowa (IDH), to jedne z najbardziej obiecujących celów terapeutycznych przy przygotowywaniu szczepionek peptydowych przeciwko GBM[33]. Terapia z wykorzystaniem szczepionek peptydowych wydaje się atrakcyjna ze względu na łatwość syntezy, niski koszt produkcji, dobrą stabilność i względne bezpieczeństwo, potwierdzone w wielu badaniach przedklinicznych. Jednakże w porównaniu z innymi formami szczepień, szczepionki na bazie peptydów nie zostały jeszcze zatwierdzone do stosowania w terapii nowotworów, w tym GBM[34].

Szczepionki z komórek dendrytycznych

DC, rodzaj komórek układu odpornościowego z przewagą linii szpikowej, są głównymi komórkami prezentującymi antygen (APC), które zarówno inicjują, jak i wzmacniają odpowiedź immunologiczną poprzez indukcję specyficznej dla antygeny odpowiedzi komórek T[35]. Aby stworzyć szczepionkę przeciwnowotworową opartą na komórkach dendrytycznych, izoluje się DC od pacjentów, a następnie wystawia na działanie strawionych peptydów nowotworowych, mRNA, DNA lub lizatu nowotworowego z autologicznych komórek nowotworowych pacjenta. DC są następnie przetaczane z powrotem pacjentowi w celu przygotowania i aktywacji odpowiedzi immunologicznych. Wprowadzenie sipuleucel-T, pierwszej szczepionki DC zatwierdzonej przez FDA, która ma być dostępna w leczeniu raka prostaty, dało początek nowemu spojrzeniu na leczenie nowotworów, również OUN[31]. Dowodem na skuteczność szczepionek DC w terapii GBM są wyniki jednego z największych badań klinicznych przeprowadzonych przez Precision Life Sciences Group w Stanach Zjednoczonych. W badaniu II fazy wzięło udział 124 pacjentów, z których 81 otrzymało autologiczne DC z dodatkiem immunogennej szczepionki peptydowej, a 43 otrzymało placebo. Mediana OS w grupie, która otrzymała szczepionkę DC, wyniosła średnio 18,3 miesiąca, natomiast w grupie kontrolnej 16,7. Dodatkowo PFS (z ang. progression free survival- przeżycie wolne od progresji) w grupie interwencyjnej wyniosło 11,2, natomiast w grupie placebo- 9[37]. Według innego badania przeprowadzonego w Cedars-Sinai Medical Center OS wyniosło 20,36 miesiąca dla 11 pacjentów z nowo zdiagnozowanym GBM, natomiast w grupie placebo OS wyniósł 14 miesięcy[38]. Na podstawie metaanalizy przeprowadzonej w 2020 roku przez Zhou i in. w 6 randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych wskaźnik przeżycia całkowitego i PFS u pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę DC wraz z konwencjonalnymi metodami leczenia, w tym chirurgią, radioterapią i chemioterapią z użyciem TMZ, wykazały istotny wzrost w porównaniu z grupami kontrolnymi[39]. W świetle tych ustaleń i podobnych wyników uzyskanych w innych badaniach można stwierdzić, że szczepionki DC zwiększają przeżywalność pacjentów z GBM. Wzrost ten nie jest jednak tak znaczący, jak początkowo oczekiwano. Metoda ta wykazuje potencjał, aby w przyszłości zastąpić lub uzupełnić powszechnie stosowany standard leczenia, dlatego z zainteresowaniem oczekuje się na wyniki trwających badań.

Wirusoterapia

Od ponad wieku istnieją niepotwierdzone doniesienia opisujące zbieżność różnych infekcji wirusowych lub bakteryjnych z remisją guza nowotworowego. Wirusy onkolityczne (OV) zostały scharakteryzowane i zdefiniowane jako preferencyjnie replikujące się w komórkach nowotworowych i indukujące ich śmierć, oszczędzając jednocześnie komórki zdrowe. Oprócz bezpośredniego działania litycznego OV na komórki nowotworowe, silna wrodzona i adaptacyjna odpowiedź immunologiczna aktywowana wirusem przyczynia się do ogólnego wyniku terapeutycznego. Niektóre OV infekują również komórki śródbłonka związane z guzem, powodując rozpad naczyń krwionośnych guza, a następnie martwicę niezainfekowanych komórek nowotworowych. Ostatnie lata przyniosły znaczący przełom w inżynierii OV, która wygenerowała OV kodujące białka zwiększające ich tropizm do komórek nowotworowych. Podczas gdy pierwsza immunoterapia oparta na OV (wiroterapia) uzyskała zgodę FDA i EMA na leczenie czerniaka, rozpoczęte badania nad wiroterapią innych typów nowotworów znacząco przyspieszyły. W ciągu ostatnich trzech dekad, wirusy onkolityczne z ponad 15. rodzin zostały poddane przedklinicznej ocenie jako potencjalne metody leczenia GBM. Dziewięć spośród nich zostało włączonych do licznych analiz klinicznych. Co ważne, badania te potwierdziły ogólne bezpieczeństwo stosowania OV w leczeniu guzów mózgu, z rzadko występującymi poważnymi działaniami niepożądanymi. Trwałe całkowite odpowiedzi wykazano nawet u 20% pacjentów, a DNX-2401, Toca511 i PVS-RIPO otrzymały od FDA oznaczenie przyspieszonej ścieżki regulacyjnej[40].

Terapia genowa symporterem jodku sodu

Gen symportera jodku sodu (NIS) znany jest jako skuteczny i bezpieczny gen terapeutyczny, możliwy do wykorzystania w terapii ogólnoustrojowej. Zastosowanie ^{131}I lub ^{188}Re i ich gromadzenie za pośrednictwem NIS w środowisku nowotworu umożliwi cytoredukcję terapeutyczną poprzez β -emisję tych radionuklidów. Ta koncepcja terapeutyczna jest sprawdzona, bezpieczna i powszechnie stosowana w leczeniu raka tarczycy[41]. Ze względu na nadekspresję EGFR w komórkach GBM, Spellerberg i in. badali wykorzystanie polipeksyów ukierunkowanych na EGFR w potencjalnej terapii GBM. W badaniu tym myszy z ortotopowym glejakiem wielopostaciowym leczono mono-dibenzocyclooktynem (DBCO)-PEG24-GE11/NIS lub bisDBCO-PEG24-GE11/

NIS, a następnie oceniano wychwyty ^{124}I za pomocą obrazowania pozytonowej tomografii emisyjnej. W grupie leczonej zaobserwowano regresję wzrostu guza i wydłużenie przeżycia. Dalsze badania mogą ujawnić skuteczne zastosowanie radioizotopu ^{131}I w terapii GBM[42].

PODSUMOWANIE

Glejak wielopostaciowy to najczęstszy, a jednocześnie najbardziej agresywny typ pierwotnego złośliwego guza mózgu u dorosłych, którego obecny standard terapeutyczny przynosi mierne efekty. Obecnie, w obliczu nowych osiągnięć medycyny, w tym wirusologii, biologii molekularnej i terapii immunologicznej, poszukuje się coraz bardziej innowacyjnych i zoptymalizowanych możliwości terapeutycznych w zakresie leczenia GBM. Za potencjalnie skuteczne uznaje się m.in. radioterapię protonową, pola do leczenia nowotworów (TTF), wszelkie odłamy leczenia hipertermią, czy też szczepionki przeciwnowotworowe. Intensyfikacja i wsparcie randomizowanych badań klinicznych nad obiecująco prezentującymi się strategiami terapeutycznymi, dają perspektywę na poprawę rokowania pacjentów zmagających się z GBM.

REFERENCJE:

- [1] Khabibov M, Garifullin A, Bumber Y, et al. Signaling pathways and therapeutic approaches in glioblastoma multiforme (Review). *Int J Oncol.* 2022;60(6). doi:10.3892/ijo.2022.5359
- [2] Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA A Cancer J Clinicians.* 2020;70(4):299-312. doi:10.3322/caac.21613
- [3] Glejak- Polskie Odkrycie Szansą dla pacjentów. *Onkologia.* Accessed February 19, 2024. <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/aktualnosci/290858,glejak-polskie-odkrycie-szansa-dla-pacjentow>
- [4] TAMIMI AF, JUWEID M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. *Glioblastoma.* Published online September 22, 2017:143-153. doi:10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch8

- [5] Pombo Antunes AR, Scheyltjens I, Duerinck J, Neyns B, Movahedi K, Van Ginderachter JA. Understanding the glioblastoma immune microenvironment as basis for the development of new immunotherapeutic strategies. *eLife*. 2020;9. doi:10.7554/elife.52176
- [6] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987-996. doi:10.1056/nejmoa043330
- [7] Czarnywojtek A, Borowska M, Dyrka K, et al. Glioblastoma Multiforme: The Latest Diagnostics and Treatment Techniques. *Pharmacology*. 2023;108(5):423-431. doi:10.1159/000531319
- [8] Baliga S, Yock TI. Proton beam therapy in pediatric oncology. *Current Opinion in Pediatrics*. 2019;31(1):28-34. doi:10.1097/mop.0000000000000724
- [9] Yerramilli D, Bussière MR, Loeffler JS, et al. Proton Beam Therapy (For CNS Tumors). In: *Adult CNS Radiation Oncology Cham: Springer International Publishing*; 2018:709–22.
- [10] Goff KM, Zheng C, Alonso-Basanta M. Proton radiotherapy for glioma and glioblastoma. *Chin Clin Oncol*. 2022;11(6):46-46. doi:10.21037/cco-22-92
- [11] Rominiyi O, Vanderlinden A, Clenton SJ, Bridgewater C, Al-Tamimi Y, Collis SJ. Tumour treating fields therapy for glioblastoma: current advances and future directions. *Br J Cancer*. 2020;124(4):697-709. doi:10.1038/s41416-020-01136-5
- [12] Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma. *JAMA*. 2017;318(23):2306. doi:10.1001/jama.2017.18718
- [13] Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma. *JAMA*. 2015;314(23):2535. doi:10.1001/jama.2015.16669

- [14] Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomised phase III trial of a novel treatment modality. *European Journal of Cancer*. 2012;48(14):2192-2202. doi:10.1016/j.ejca.2012.04.011
- [15] Toms SA, Kim CY, Nicholas G, Ram Z. Increased compliance with tumor treating fields therapy is prognostic for improved survival in the treatment of glioblastoma: a subgroup analysis of the EF-14 phase III trial. *J Neurooncol*. 2018;141(2):467-473. doi:10.1007/s11060-018-03057-z
- [16] Krigers A, Pinggera D, Demetz M, et al. The Routine Application of Tumor-Treating Fields in the Treatment of Glioblastoma WHO° IV. *Front Neurol*. 2022;13. doi:10.3389/fneur.2022.900377
- [17] Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(3):199-208. doi:10.1038/nrc3672
- [18] Skandalakis GP, Rivera DR, Rizea CD, et al. Hyperthermia treatment advances for brain tumors. *International Journal of Hyperthermia*. 2020;37(2):3-19. doi:10.1080/02656736.2020.1772512
- [19] Ando K, Suzuki Y, Kaminuma T, et al. Tumor-specific CD8-positive T cell-mediated antitumor immunity is implicated in the antitumor effect of local hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*. 2018;35(1):226-231. doi:10.1080/02656736.2018.1492027
- [20] den Brok MHMGM, Suttmuller RPM, van der Voort R, et al. In Situ Tumor Ablation Creates an Antigen Source for the Generation of Antitumor Immunity. *Cancer Research*. 2004;64(11):4024-4029. doi:10.1158/0008-5472.can-03-3949
- [21] Oei AL, Korangath P, Mulka K, et al. Enhancing the abscopal effect of radiation and immune checkpoint inhibitor therapies with magnetic nanoparticle hyperthermia in a model of metastatic breast cancer. *International Journal of Hyperthermia*. 2019;36(sup1):47-63. doi:10.1080/02656736.2019.1685686

- [22] Campian J, Ghiaseddin A, Rahman M, et al. ATIM-45. LONG TERM FOLLOW-UP OF A PHASE I/II STUDY TESTING THE TOXICITIES AND EFFICACY OF PEMBROLIZUMAB INCOMBINATION WITH MRI-GUIDED LASER INTERSTITIAL THERMAL THERAPY (LITT) IN RECURRENT MALIGNANT GLIOMAS. *Neuro-Oncology*. 2019;21(Supplement_6):vi11-vi11. doi:10.1093/neuonc/noz175.043
- [23] Liu Y, Chongsathidkiet P, Crawford BM, et al. Plasmonic gold nanostar-mediated photothermal immunotherapy for brain tumor ablation and immunologic memory. *Immunotherapy*. 2019;11(15):1293-1302. doi:10.2217/imt-2019-0023
- [24] Diaz R, Ivan ME, Hanft S, et al. Laser Interstitial Thermal Therapy. *Neurosurgery*. 2016;79(Supplement 1):S3-S7. doi:10.1227/neu.0000000000001435
- [25] Kamath AA, Friedman DD, Akbari SHA, et al. Glioblastoma Treated With Magnetic Resonance Imaging-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy: Safety, Efficacy, and Outcomes. *Neurosurg*. 2018;84(4):836-843. doi:10.1093/neuros/nyy375
- [26] Thomas JG, Rao G, Kew Y, Prabhu SS. Laser interstitial thermal therapy for newly diagnosed and recurrent glioblastoma. *FOC*. 2016;41(4):E12. doi:10.3171/2016.7.focus16234
- [27] Barnett GH, Voigt JD, Alhuwalia MS. A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Examining the Use of Brain Laser Interstitial Thermal Therapy versus Craniotomy for the Treatment of High-Grade Tumors in or near Areas of Eloquence: An Examination of the Extent of Resection and Major Complication Rates Associated with Each Type of Surgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2016;94(3):164-173. doi:10.1159/000446247
- [28] Ivan ME, Mohammadi AM, De Deugd N, et al. Laser Ablation of Newly Diagnosed Malignant Gliomas. *Neurosurgery*. 2016;79(Supplement 1):S17-S23. doi:10.1227/neu.0000000000001446
- [29] Pruitt R, Gamble A, Black K, Schulder M, Mehta AD. Complication avoidance in laser interstitial thermal therapy: lessons learned. *JNS*. 2017;126(4):1238-1245. doi:10.3171/2016.3.jns152147

- [30] Fiorentini G, Szasz A. Hyperthermia today: Electric energy, a new opportunity in cancer treatment. *J Can Res Ther.* 2006;2(2):41. doi:10.4103/0973-1482.25848
- [31] Pour ME, Moghadam SG, Shirkhani P, Sahebkar A, Mosaffa F. Therapeutic cell-based vaccines for glioblastoma multiforme. *Med Oncol.* 2023;40(12). doi:10.1007/s12032-023-02220-5
- [32] Pichichero ME. Protein carriers of conjugate vaccines: Characteristics, development and clinical trials. *vaccines.* 2013;9(12):2505-2523. doi:10.4161/hv.26109
- [33] Hosseinalizadeh H, Rahmati M, Ebrahimi A, O'Connor RS. Current Status and Challenges of Vaccination Therapy for Glioblastoma. *Molecular Cancer Therapeutics.* 2023;22(4):435-446. doi:10.1158/1535-7163.mct-22-0503
- [34] Stephens AJ, Burgess-Brown NA, Jiang S. Beyond Just Peptide Antigens: The Complex World of Peptide-Based Cancer Vaccines. *Front Immunol.* 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.696791
- [35] Balan S, Saxena M, Bhardwaj N. Dendritic cell subsets and locations. *International Review of Cell and Molecular Biology.* Published online 2019:1-68. doi:10.1016/bs.ircmb.2019.07.004
- [36] Munson PV, Butterfield LH, Adamik J. Novel dendritic cell vaccine strategies. *Cancer Vaccines as Immunotherapy of Cancer.* Published online 2022:109-135. doi:10.1016/b978-0-12-823901-8.00003-0
- [37] Wen PY, Reardon DA, Armstrong TS, et al. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase II Trial of Dendritic Cell Vaccine ICT-107 in Newly Diagnosed Patients with Glioblastoma. *Clinical Cancer Research.* 2019;25(19):5799-5807. doi:10.1158/1078-0432.ccr-19-0261
- [38] Hu JL, Omofoye OA, Rudnick JD, et al. A Phase I Study of Autologous Dendritic Cell Vaccine Pulsed with Allogeneic Stem-like Cell Line Lysate in Patients with Newly Diagnosed or Recurrent Glioblastoma. *Clinical Cancer Research.* 2021;28(4):689-696. doi:10.1158/1078-0432.ccr-21-2867

- [39] Lv L, Huang J, Xi H, Zhou X. Efficacy and safety of dendritic cell vaccines for patients with glioblastoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Immunopharmacology*. 2020;83:106336. doi:10.1016/j.intimp.2020.106336
- [40] Gesundheit B, Ben-David E, Posen Y, et al. Effective Treatment of Glioblastoma Multiforme With Oncolytic Virotherapy: A Case-Series. *Front Oncol*. 2020;10. doi:10.3389/fonc.2020.00702
- [41] Spitzweg C. Gene Therapy in Thyroid Cancer. *Horm Metab Res*. 2009;41(06):500-509. doi:10.1055/s-0029-1220744
- [42] Spellerberg R, Benli-Hoppe T, Kitzberger C, et al. Selective sodium iodide symporter (NIS) gene therapy of glioblastoma mediated by EGFR-targeted lipopolyplexes. *Molecular Therapy - Oncolytics*. 2021;23:432-446. doi:10.1016/j.omto.2021.10.011

LERIGLITAZON – NOWA NADZIEJAW LECZENIU ADRENOLEUKODYSTROFII SPRZĘŻONEJ Z CHROMOSOMEM X

Monika Mielcarek, Jakub Lisik, Sara Salam, Aleksandra Leszczyk

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

Abstrakt: Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X to dziedziczna choroba charakteryzująca się mutacją genu peroksyosomalnego. Dochodzi w niej do spichrzania bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, co prowadzi do demielinizacji neuronów ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Zajęciu ulegają również nadnercza. Choroba ta prowadzi do upośledzenia ruchowego i umysłowego. Dotychczas nie było skutecznej terapii tego schorzenia, a leczenie polegało na suplementacji oleju Lorenza i allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych. Leriglitzon to lek będący w fazie testów, który reguluje ekspresję genów odpowiedzialnych za procesy neurodegeneracyjne i demielinizację, stanowiący przyszłość w leczeniu adrenoleukodystrofii.

Słowa kluczowe: adrenoleukodystrofia, demielinizacja, leriglitzon, olej Lorenza, VLCFA

Abstract: X-linked adrenoleukodystrophy is an inherited disease characterized by a mutation of the peroxisomal gene. It accumulates very long-chain fatty acids, which leads to demyelination of neurons of the central and peripheral nervous system. The adrenal glands are also affected. This disease leads to motor and mental retardation. So far, there has been no effective therapy for this condition, and the treatment consisted of supplementation of Lorenzo's Oil and allogeneic stem cell transplantation. Leriglitzone is a drug in the testing phase that regulates the expression of genes responsible for neurodegenerative processes and demyelination, representing the future in the treatment of adrenoleukodystrophy.

Keywords: adrenoleukodystrophy, demyelination, leriglitzone, Lorenzo's oil, VLCFA

WSTĘP

Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X (X-ALD) jest jedną z najczęściej występujących peroksysomalnych chorób demielinizacyjnych. Dotyka ona głównie mężczyzn i jest spowodowana mutacją genu peroksysomalnego ABCD1 kodującego białko przeźbłonowe o tej samej nazwie. Transportuje ono bardzo długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (z ang. *very long chain fatty acid*, VLCFA) w postaci estrów do peroksysomu, gdzie następnie ulegają β -oksydacji. Patogeny wariant genu ABCD1 jest w 95% przypadków dziedziczny od jednego z rodziców [1]. Częstość występowania tej mutacji wynosi 1/15 000-17 000 urodzeń [2]. W chorobie tej nie wykazano korelacji fenotyp/genotyp, więc nie wyklucza się obecności genów modyfikujących. Charakteryzuje się ona gromadzeniem VLCFA zarówno w osoczu jak i w tkankach. Ich wzrost poprzedza procesy demielinizacyjne. VLCFA szczególnie obficie gromadzą się w komórkach ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Ich zwiększone stężenie stwierdza się również w nadnerczach i jądrach, gdzie występują zazwyczaj estryfikowane z cholesterolem. Ich akumulacja zmienia strukturę osłonki mielinowej, co indukuje proces odpowiedzi immunologicznej poprzez wytwarzanie reaktywnych form tlenu (z ang. *reactive oxygen species*, ROS), które z kolei prowadzą do apoptozy komórki. Diagnoza obejmuje oznaczenie VLCFA w osoczu bądź surowicy oraz obecność błędnego wariantu genu ABCD1 w molekularnych badaniach genetycznych. Charakterystyczny jest wzrost stężenia kwasu heksakozanowego (C26:0) [3].

Fenotypy choroby

Można wyróżnić trzy główne fenotypy choroby: pierwotną niewydolność kory nadnerczy bez objawów neurologicznych, adrenoleukodystrofię mózgową (cALD) oraz adrenomieloneuropatię (AMN).

Pierwotna niewydolność kory nadnerczy występuje u 80% chorych, a najczęściej jest diagnozowana w wieku 7,5 lat [4]. Estry cholesterolu z VLCFA nie stanowią odpowiednich substratów dla hydrolaz, czego efektem jest ich akumulacja i śmierć komórek nadnerczy. Zakłócają one również wiązanie ACTH i gonadotropin z receptorami. Ten fenotyp może rozwinąć się w adrenomieloneuropatię lub cALD, więc zaleca się okresowo monitorować pacjentów. U kobiet występuje rzadko [1, 3].

Adrenomieloneuropatia charakteryzuje się postępującą aksonopatią rdzenia kręgowego i neuropatią obwodową. Aksonopatia obejmuje głównie kręgosłup grzbietowy oraz drogę korowo-rdzeniową odcinka piersiowego i lędźwiowego rdzenia kręgowego. U mężczyzn fenotyp ten występuje najczęściej po 30 roku życia, a u heterozygotycznych kobiet po menopauzie [1, 3].

Adrenoleukodystrofia mózgowa jest zapalną demielinizacją mózgu występującą głównie u mężczyzn. U 60% chorych ze stwierdzoną X-ALD prędzej czy później rozwinię się ten fenotyp. 35% z nich stanowią dzieci w wieku od 3 do 10 lat, następnie 5% młodzież, a dorośli 20%. Dorośli pacjenci zanim rozwinię cALD chorują na adrenomieloneuropatię. Jej wyzwalaczem jest przerwanie bariery krew-mózg, co powoduje napływ monocytów i makrofagów, a następnie zajęcie istoty białej. Szczyt zachorowalności występuje w wieku 7 lat. Podejrzewa się, że zmiany związane z mózgiem są indukowane przez wyzwalacze, do których mogą należeć: znaczne urazy głowy, operacje neurochirurgiczne lub przełomy nadnerczowe [4]. U niektórych chorych obciążonych mutacją genu ABCD1 nie rozwija się żaden z fenotypów [3, 5].

Przebieg choroby

Niewydolność nadnerczy objawia się osłabieniem i wymiotami o niewyjaśnionej etiologii. Zdarza się również zwiększona pigmentacja skóry spowodowana zwiększonym wydzielaniem ACTH [4].

Adrenoleukodystrofia mózgowa charakteryzuje się postępującymi zaburzeniami poznawczymi i motorycznymi. Jej objawy są niezauważalne u noworodków po urodzeniu i rozwijają się z biegiem życia. U chorych występuje trudność w uczeniu się, skupieniu uwagi i nadpobudliwość psychoruchowa. Niektórzy chorzy wykazują agresję [4]. Dostrzega się również drgawki, zaburzenia widzenia, słuchu lub nawet niedowład połowiczny. Prowadzi do pełnej niepełnosprawności w postaci niedowładu czterokończynowego oraz utraty zdolności do komunikowania się i śmierci w przeciągu 4 lat od diagnozy. Zmiany rozpoczynają się najczęściej od płata ciała modzelowatego i rozszerzają się w kierunku okołokomorowej i ciemieniowo-potylicznej istoty białej. Zmiany są widoczne w obszarach wzrokowym i słuchowym [1, 3, 6]. Postęp choroby ocenia się przy pomocy skali Loesa. Skupia się ona na ocenie zmian w istocie białej w rezonansie magnetycznym (z ang. *magnetic resonance imaging*, MRI). Wartości skali wahają się od 0 (normalny) do 34 (nieprawidłowy). Jest ona przydatna głównie przy podejmowaniu decyzji odnośnie przeszczepu komórek macierzystych [7].

Samo wykonywanie MRI zaleca się co 6 miesięcy do 12 roku życia, a następnie co rok [1].

U chorych na adrenomieloneuropatię występuje spastyczność zaczynającą się od kończyn dolnych, co utrudnia poruszanie się. Dostrzega się zaburzenia równowagi, czego potwierdzenie stanowi wzrost amplitudy kołysania się, będącej miernikiem postępu choroby. U kobiet zespół objawów jest często błędnie diagnozowany jako stwardnienie rozsiane. Objawy piramidowe występują symetrycznie. Oprócz tego występuje też dysfunkcja jelit i pęcherza w postaci nadreaktywności. W każdej postaci fenotypu występuje hipogonadyzm i upośledzenie czynności seksualnych, co jest spowodowane nieprawidłową hormonogenezą [3].

DOTYCHCZAS ZNANE METODY LECZENIA

Leczenie postępującej X-ALD skupia się głównie na łagodzeniu objawów. Do symptomów najczęściej zgłaszanych przez pacjentów należy spastyczność oraz ból neuropatyczny, które wymagają rehabilitacji. Spastyczność leczy się również baklofenem podanym dokanałowo [8]. U pacjentów ze stwierdzoną niewydolnością nadnerczy konieczna jest również terapia zastępcza glikokortykosteroidami: hydrokortyzonem lub kortyzonem [6]. Dotychczas testowano wiele leków między innymi: bezafibrat [9], lowastatynę [10], immunoglobuliny [11], zmodyfikowaną kobratoksynę [12]. Żadna z wymienionych substancji nie wykazała większej klinicznej poprawy. Należy jednak wspomnieć o dwóch terapiach, które obecnie są proponowane pacjentom.

Olej Lorenza

Jest to forma leczenia zapobiegawczego. Olej jest stosowany w połączeniu z dietą ubogą w VLCFA i nasycone kwasy tłuszczowe. Terapia ta ma największy potencjał wyłącznie wtedy, gdy u osoby ze stwierdzoną mutacją genu ABCD1 nie wystąpił dotychczas żaden objaw choroby. Olej Lorenza stanowi mieszaninę trioleinianu glicerolu i trierukinianu glicerolu w stosunku 4/1. Są to jednonienasycone, długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, występujące w sfingolipidach- części składowej istoty białej mózgu [13]. Jest zalecany w dawce 2-3 ml/kg/dobę u dzieci w wieku 8-10 lat, u których podczas MRI nie stwierdzono żadnych ognisk zapalnych w istocie białej mózgu. Ta ilość odpowiada około 20% dziennie spożywanych kalorii przez pacjenta. Badania wykazały, że obniża on stężenie VLCFA w osoczu, lecz nie wykazano korelacji między poziomem VLCFA

a obszarem zajętych zmianami dystrofii. Kwas erukowy szczególnie skutecznie obniża stężenie C26:0 w przeciagu 4 do 6 tygodni, co jest bezpośrednim mierzakiem oddziaływania oleju Lorenza na organizm chorego [14]. Do głównych działań niepożądanych zalicza się małopłytkowość oraz limfopenię. Terapia ta zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia fenotypu cALD u chorych jednostek. Jest zalecany chłopcom do 14 roku życia, gdyż później prawdopodobieństwo rozwinięcia adrenoleukodystrofii mózgowej znacznie maleje. Nie powinno się go stosować u dzieci poniżej 12 miesiąca życia z racji tego, że mieszanina ta obniża stężenie kwasu dokozaheksaenowego, który jest niezbędny do rozwoju siatkówki i mózgu na tym etapie życia. Dodatkowo należy pilnować, aby ilość kalorii z innych tłuszczów przyjmowanych przez pacjenta nie była większa niż 15% dziennego spożycia [15, 16].

Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)

Dotychczas jest to złoty standard stosowany przy wczesnym rozpoznaniu adrenoleukodystrofii mózgowej. Polega na zastąpieniu wadliwego mikrogleju nowymi, prawidłowo funkcjonującymi makrofagami pochodzącymi ze szpiku dawcy. Przeszczep następuje po kondycjonowaniu mieloablacyjnym przy zastosowaniu np. busulfamu lub cyklofosfamidu. Przy tym zabiegu należy mieć na uwadze, że może wystąpić przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD). Ten rodzaj leczenia jest w stanie zahamować demielinizację zapalną, co umożliwi pacjentom z fenotypem cALD dłuższe życie o wyższej jakości. Jednakże należy pamiętać, że metoda ta jest najbardziej efektywna przy wczesnym rozpoznaniu choroby oraz gdy zmiany radiologiczne w układzie nerwowym są możliwie najmniejsze, ale nie występują jeszcze objawy neurologiczne. Po przeszczepie progresja choroby trwa jeszcze przez 6-9 miesięcy [3, 17]. Za optymalny do zabiegu przyjmuje się wynik między 0 a 9 w skali Loesa [18]. Wówczas metoda ta może całkowicie zahamować proces demielinizacji lub nawet ją odwrócić [19]. Pacjenci z wyższym stadium choroby nie uzyskiwali zadowalających efektów, nie było też możliwości powrotu do wcześniejszego stanu umysłowego i fizycznego [20]. Wyższe wyniki motoryczne i intelektualne są rzadkim zjawiskiem po tym leczeniu. Przeszczep hamuje progresję i stabilizuje już rozpoczęte zmiany w mózgu i rdzeniu kręgowym, nie wpływając na dysfunkcję nadnerczy. W osoczu stwierdza się również spadek VLCFA, który jest minimalnie ponad normę. Należy mieć też na uwadze, że 5 letni wskaźnik przeżycia po przeszczepie wynosi 68% w przypadku dawców

spokrewnionych i 54% w przypadku dawców niespokrewnionych [21]. Jest to spowodowane wysoką śmiertelnością pacjentów, u których decyzję o przeszczepie podjęto za późno, wówczas do zgonu dochodziło w wyniku progresji choroby, albo w wyniku powikłań po przeszczepie.

HSCT nie zatrzymuje progresji demielinizacji obwodowej, lecz jest to zdecydowanie mniejsze zagrożenie dla życia pacjenta. Oprócz tego u pacjentów nie rozwija się później fenotyp adrenomieloneuropatii, lecz nie jest wykluczone, że takowa z czasem prowadzenia obserwacji pacjentów się rozwinie [19].

CHARAKTERYSTYKA LEKU– MECHANIZM DZIAŁANIA, OCZEKIWANE EFEKTY

Chlorowodorek lerigitazonu to selektywny agonista receptora gamma, który jest aktywowany przez proliferatory peroksysomów [22]. Lek ten reguluje ekspresję genów, które odpowiadają za rozwój procesów neurodegeneracyjnych i neurozapalnych zachodzących przy progresji adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X, ingerując jednocześnie w kilka szlaków biologicznych. Do głównych oczekiwanych wobec tego leku efektów należy: przeciwdziałanie stresowi oksydacyjnemu, utrzymanie bioenergetyki i odpowiedniego stężenia trifosforanu adenozyne. Lerigitazon powinien również zachowywać mielinizację neuronów oraz stymulować biogenezę mitochondriów poprzez aktywację szlaku PPAR γ /PPAR γ -koaktywator 1 α , który reguluje ekspresję genów odpowiedzialnych między innymi za metabolizm glukozy, homeostazę lipidów czy mitochondrialny metabolizm oksydacyjny. Występuje głównie w tkance tłuszczowej i neuronach. PPAR γ stymuluje też wzrost aksonów, oligodendrocytów i rozwój neuronów. Oprócz powinowactwa do tego szlaku, jest inhibitorem enzymu monoaminooxygenazy [6, 23]. Tłumi on szlak czynnika jądrowego kappa B. Jest to czynnik transkrypcyjny regulujący ekspresję genów kierujący rozwojem stanu zapalnego i przeżyciem komórki [24]. Oczekiwano zatem, że lek ten będzie zmniejszał stan zapalny oraz ograniczał penetrację bariery krew-mózg. Obecnie jest w fazie testów i oczekuje się, że może pozytywnie wpływać na leczenie adrenomieloneuropatii, adrenoleukodystrofii mózgowej oraz ataksji Friedricha [25]. Wykazuje on działanie neuroprotektcyjne oraz ma zdolność do penetracji mózgu [26]. Wpływ tego typu leków na organizm mierzy się oznaczając stężenie adiponektyny [27]. Jest metabolitem innego leku – pioglitazonu, wykazującego właściwości przeciwcukrzycowe. Lerigitazon ma większą zdolność do penetracji mózgu i rozpuszczalność od pioglitazonu [28].

BADANIA KLINICZNE 1 FAZY

Badania miały na celu przetestować potencjalną użyteczność leriglitazonu w leczeniu X-ALD. Przeprowadzono badania *in vitro* na neuronach, astrocytach, oligodendrocytach, mikrogleju i komórkach śródbłonna gryzoni. Następnie otrzymane wyniki potwierdzano *in vivo* na mysich modelach adrenomielineuropatii, gryzoniach z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu i rdzenia kręgowego oraz na modelu komponenty neurozapalnej mózgowej adrenoleukodystrofii. Sprawdzano również wpływ leku na składowe zapalne monocytów i makrofagów pacjentów o genotypie X-ALD. Badania farmakokinetyczne i farmakodynamiczne zakończono mierząc wpływ leku na zmiany parametrów osocza i płynu mózgowo rdzeniowego u zdrowych ochotników. Zarówno u myszy z nokautem genu ABCD1, jak i u szczurów wykazano neuroprotektoryjne działanie testowanej substancji. Owe działanie objawiało się zwiększeniem aktywności mitochondriów w neuronach, o czym świadczy zwiększenie syntezy adenozynotrójfosforanu oraz zmniejszenie produkcji reaktywnych form tlenu (ROS). Oprócz tego wykazano przeciwzapalne właściwości, które zostały potwierdzone zmniejszoną ekspresją genów kodujących IL-1 β , TNF α , będących cytokinami prozapalnymi w komórkach rdzenia. Podczas 4 miesięcznego leczenia nie tylko otrzymywano podobne wyniki dotyczące opisywanych wyżej parametrów, lecz również wykazano zmniejszenie stosunku C26:0/C22:0 o 13%. Po podaniu większej dawki substancji zauważono zmniejszenie zwyrodnienia aksonów i obniżenie aktywności komórek mikrogleju istoty białej rdzenia kręgowego. Z kolei przy pomocy makrofagów pozyskanych od pacjentów ze stwierdzoną adrenoleukodystrofią potwierdzono przeciwzapalne działanie leriglitazonu przez zmniejszenie ekspresji genu TNF α przez makrofagi, czego nie zaobserwowano w komórkach zdrowych ochotników. Osłabiła się też adhezja do śródbłonna mózgu. Zaobserwowano, że leriglitazon promuje fagocytozę resztek mieliny. Podejrzewa się, że poprzez to stymuluje remielinizację neuronów, o czym może świadczyć też ochrona oligodendrocytów [28].

BADANIA KLINICZNE 2 I 3 FAZY

ADVANCE (NCT03231878) było podwójnie zaślepionym, randomizowanym, z grupą kontrolną przyjmującą placebo, badaniem fazy 2-3. Czas trwania badania wynosił 96 tygodni i zostało ono przeprowadzone w 10 ośrodkach naukowych na terenie: USA, Francji, Niemiec, Węgier, Wielkiej Brytanii, Włoch,

Holandii, Hiszpanii. Grupą badaną byli mężczyźni w wieku od 18 do 65 lat ze stwierdzoną adrenomieloneuropatią, których wyniki nie sugerowały postępującej adrenoleukodystrofii mózgowej. Badani zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących leriglitazon i placebo w stosunku 2:1. Wstępnie dzienna dawka wynosiła 150 mg zawiesiny, lecz docelowo do 12 tygodnia dawkę zmniejszano bądź zwiększano, aby stężenie leriglitazonu w osoczu wynosiło 200 µg-h/ml. Jako pierwszorzędowy punkt skuteczności po zakończeniu badania wyznaczono wydłużenie dystansu w teście 6 minutowego marszu w stosunku do wartości wyjściowych. Drugorzędowym punktem końcowym określono amplitudy kołysania ciała. Oceniano również wyniki według Systemu Oceny Nasilenia Postępującej Mielopatii (SSPROM) i w Rozszerzonej Skali Stanu Niepełnosprawności (EDSS). W badaniu wzięło udział 116 mężczyzn. Zdecydowana większość ukończyła cykl badań. Jako główne działania niepożądane zgłaszano przyrost masy ciała, który był zgłaszany u 70% leczonych leriglitazonem i u 23% w grupie placebo oraz obrzęki obwodowe, które zauważono odpowiednio u 64% przyjmujących lek i u 18% przyjmujących placebo. Oprócz tego u 18% pacjentów wystąpiło zwiększone łzawienie, czego nie zaobserwowano w grupie placebo. W grupie badanej zgłoszono również 4 incydenty kardiologiczne, do których należały kołatanie serca i skurcze dodatkowe o łagodnym i umiarkowanym nasileniu. Co ciekawe, u 6 pacjentów stwierdzono klinicznie postępującą adrenoleukodystrofię mózgową, lecz każdy z nich był przedstawicielem grupy placebo. Może być to potwierdzeniem tego, że leriglitazon spowalnia rozwój tego fenotypu adrenoleukodystrofii. Mimo to pierwszorzędowy punkt skuteczności leku nie został osiągnięty. Pacjenci zakwalifikowani do badania osiągalni w EDSS wynik od 2-6 [29]. Kryterium kwalifikującym do badania była możliwość ukończenia testu marszu 6 minutowego oraz stanie przez co najmniej 20 sekund na płycie siłowej z rozstawionymi nogami i zamkniętymi oczami, a MRI pacjentów wykluczało postępującą adrenoleukodystrofię mózgową. Za kryteria wykluczenia wyznaczono: cukrzycę typu 1 i 2, nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym i znaczącą niedokrwistość (Hb <12,5 g/dl). Pacjenci przyjmowali codziennie rano jedną dawkę przez okres 96 tygodni, następnie zgłaszali się do kliniki odpowiednio w 4, 12, 24 tygodniu trwania badania. Próbkę krwi były pobierane w 4, 12, 24, 48, 72 i 96 tygodniu. Ocenę mózgu wykonywano przy pomocy MRI na początku badania, w 48 i 96 tygodniu badań. Badani mogli ponadto stosować terapie niekolidujące z leriglitazonem m.in. przyjmować olej Lorenza. Do ocenianych biomarkerów należały: adiponektyna, łańcuch lekki neurofilamentu, metaloproteinaza macierzy-9 (MMP-9), białko wiążące kwasy tłuszczowe 4 (FABP4), interleukina-6 (IL-6),

interleukina-8 (IL-8), interleukina-18 (IL-18), antagonist receptoru interleukiny-1 (IL-1Ra), białko chemoatraktantu monocytów 1 (MCP-1) i białko zapalne makrofagów-1 beta (MIP-1 β). Po zakończeniu badań lepsze samopoczucie zgłaszała grupa leczona lerigitazonem. U owej grupy stwierdzono też mniejszy odsetek zmian mózgowych podczas analizy MRI. Przechodząc do parametrów biochemicznych u leczonych lerigitazonem, wzrosło w ich przypadku stężenie adiponektyny i FABP4, podczas gdy u grupy placebo wzrosły parametry: łańcuch lekki neurofilamentu (NfL), MMP-9 oraz markery stanu zapalnego. Wzrost NfL świadczy o toczącym się procesie neurodegeneracyjnym z postępującą utratą aksonów [30]. Z kolei wzrost MMP-9 świadczy o spadku integralności bariery krew-mózg [31]. U 3 z 6 pacjentów ze stwierdzoną w trakcie badań adrenoleukodystrofią mózgową zastosowano lerigitazon przez co najmniej 12 miesięcy jako rozszerzenie badań i zaobserwowano stabilizację zmian u każdego z nich [26].

PODSUMOWANIE I PERSPEKTYWY NA PRZYSZŁOŚĆ

Podsumowując, nie ma żadnej skutecznej metody leczenia adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X. Jedynie przeszczep komórek macierzystych jest metodą, która daje nadzieję chorym na adrenoleukodystrofię mózgową, lecz wiąże się też z wieloma niekorzystnymi efektami i jest rozwiązaniem dla nielicznej grupy chorych. Zatem można pokusić się o stwierdzenie, że lerigitazon jest nadzieją w leczeniu X-ALD stanowiąc największe nadzieje dla adrenomielo-neuropatii. Wprowadzenie w USA badań przesiewowych noworodków w kierunku X-ALD polegających na oznaczeniu poziomu lizofosfatydylocholino C26:0 (C26:0-LPC) w suchych płamach krwi żyłnej jest bardzo obiecujące jeśli chodzi o szybkość włączenia leczenia HSCT lub lerigitazonu [32]. Mimo że w badaniu ADVANCE pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności nie został osiągnięty, drugorzędowe punkty końcowe dają nadzieję na przyszłość. Lerigitazon zmniejszył progresję w skali Loesa oraz analizy MRI wykazały, że lek spowalnia rozwój zmian w mózgu. Zatem można podejrzewać, że lek ten może być środkiem chroniącym pacjentów z adrenomielo-neuropatią przed zagrażającym życiu fenotypem adrenoleukodystrofii mózgowej. Również biomarkery świadczą o tym, że lerigitazon zmniejsza obszar ingerencji w barierę krew-mózg, zapalenia nerwów oraz procesów neurodegeneracyjnych. Zauważono również mniejszy wskaźnik kołysania u grupy badanej, co może znacząco polepszyć jakość życia osób cierpiących na AMN. Zaletą tego leku jest również stosunkowo mało działań niepożądanych, które można łatwo zniwelować przy zastosowaniu diuretyków lub zmniejszeniu

dawki leku, bez konieczności przerywania terapii [26]. Lek nie pogarsza czynności nerek i serca. Przyszłe badania powinny się skoncentrować na tym czy leriglitazon działa neuroprotekcyjnie u pacjentów cierpiących na AMN oraz jak wpływa na pacjentów chorych na postępującą adrenoleukodystrofię mózgową. Obecnie trwa rozszerzenie badania ADVANCE, w którym bierze udział 88 mężczyzn ze stwierdzoną adrenomielineuropatią. Prowadzone jest również badanie NEXUS, które ma na celu zbadanie wpływu leriglitazonu na dzieci i młodzież cierpiącą na adrenoleukodystrofię mózgową oraz badanie CALYX (NCT05819866) dotyczące dorosłych pacjentów z tym fenotypem [30]. Lek ten uzyskał przez Europejską Agencję Leków status leku sierocęgo w leczeniu ataksji Friedricha (EU/3/19/2212). Uzyskane wyniki badań są obiecujące na tyle, że należy rozważyć wykorzystanie tej substancji w leczeniu innych chorób neurodegeneracyjnych.

REFERENCJE

- [1] Volmrich AM, Cuénant LM, Forghani I, Hsieh SL, Shapiro LT. ABCD1 Gene Mutations: Mechanisms and Management of Adrenomyeloneuropathy. *Appl Clin Genet.* 2022;15:111-123. Published 2022 Aug 12. doi:10.2147/TACG.S359479
- [2] Moser AB, Jones RO, Hubbard WC, et al. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Int J Neonatal Screen.* 2016;2(4):15. doi:10.3390/ijns2040015
- [3] TurkBR, ThedaC, FatemiA, MoserAB. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci.* 2020;80(1):52-72. doi:10.1002/jdn.10003
- [4] Raymond GV, Moser AB, Fatemi A. X-Linked Adrenoleukodystrophy. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; March 26, 1999
- [5] Wiesinger C, Eichler FS, Berger J. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. *Appl Clin Genet.* 2015;8:109-121. Published 2015 May 2. doi:10.2147/TACG.S49590

- [6] Ceravolo G, Zhelcheska K, Squadrito V, et al. Update on leukodystrophies and developing trials. *J Neurol.* 2024;271(1): 593-605. doi:10.1007/s00415-023-11996-5
- [7] Loes DJ, Hite S, Moser H, et al. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15(9):1761-1766
- [6] Chu ML, Sala DA, Weiner HL. Intrathecal baclofen in X-linked adrenoleukodystrophy. *Pediatr Neurol.* 2001;24(2):156-158. doi:10.1016/s0887-8994(00)00250-2
- [7] Engelen M, Tran L, Ofman R, et al. Bezafibrate for X-linked adrenoleukodystrophy. *PLoS One.* 2012;7(7):e41013. doi:10.1371/journal.pone.0041013
- [8] Pai GS, Khan M, Barbosa E, et al. Lovastatin therapy for X-linked adrenoleukodystrophy: clinical and biochemical observations on 12 patients. *Mol Genet Metab.* 2000;69(4):312-322. doi:10.1006/mgme.2000.2977
- [9] Cappa M, Bertini E, del Balzo P, Cambiaso P, Di Biase A, Salvati S. High dose immunoglobulin IV treatment in adrenoleukodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57 Suppl(Suppl):69-71. doi:10.1136/jnnp.57.suppl.69
- [1] Mundy HR, Jones SJ, Hobart JC, Hanna MG, Lee PJ. A randomized controlled study of modified cobratoxin in adrenomyeloneuropathy. *Neurology.* 2003;61(4):528-530. doi:10.1212/01.wnl.0000079460.21925.d3.
- [11] Tieu JH, Sahasrabudhe SA, Orchard PJ, Cloyd JC, Kartha RV. Translational and clinical pharmacology considerations in drug repurposing for X-linked adrenoleukodystrophy-A rare peroxisomal disorder. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(6):2552-2563. doi:10.1111/bcp.15090
- [12] Basu C, Ahmed MA, Kartha RV i in. A hierarchical Bayesian approach for combining pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and Phase IIa trial design in orphan drugs: Treating adrenoleukodystrophy with Lorenzo's oil. *J Biopharm Stat.* 2016;26(6):1025-1039. doi:10.1080/10543406.2016.1226326

- [13] Moser HW, Raymond GV, Lu SE, et al. Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. *Arch Neurol.* 2005;62(7):1073-1080. doi:10.1001/arcŠeur.62.7.1073
- [14] Prieto Tenreiro A, Penacho Lázaro MÁ, Andrés Celda R, Fernández Fernández M, González Mateo C, Díez Hernández A. Dietary treatment for X-linked adrenoleukodystrophy: is "Lorenzo's oil" useful?. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(1):37-39. doi:10.1016/j.endonu.2012.01.011
- [15] Gupta AO, Raymond G, Pierpont EI, et al. Treatment of cerebral adrenoleukodystrophy: allogeneic transplantation and lentiviral gene therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2022;22(9):1151-1162. doi:10.1080/14712598.2022.2124857
- [16] Mallack EJ, Turk B, Yan H, Eichler FS. The Landscape of Hematopoietic Stem Cell Transplant and Gene Therapy for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Curr Treat Options Neurol.* 2019 Nov 25;21(12):61. doi: 10.1007/s11940-019-0605-y. PMID: 31768791.
- [17] Shapiro E, Krivit W, Lockman L, et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet.* 2000;356(9231):713-718. doi:10.1016/S0140-6736(00)02629-5
- [18] Waldhüter N, Köhler W, Hemmati PG, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(2):313-324. doi:10.1002/jimd.12044
- [19] Peters C, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(4):229-239. doi:10.1038/sj.bmt.1703839
- [20] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 86748889, Leriglitzone hydrochloride. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Leriglitzone-hydrochloride>. Accessed Jan. 26, 2024

- [21] Pizcueta P, Vergara C, Emanuele M, Vilalta A, Rodríguez-Pascau L, Martinell M. Development of PPAR γ Agonists for the Treatment of Neuroinflammatory and Neurodegenerative Diseases: Leriglitazone as a Promising Candidate. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3201. Published 2023 Feb 6. doi:10.3390/ijms24043201
- [22] Mulero MC, Huxford T, Ghosh G. NF- κ B, I κ B, and IKK: Integral Components of Immune System Signaling. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1172:207-226. doi:10.1007/978-981-13-9367-9_10
- [23] Pandolfo M, Reetz K, Darling A, et al. Efficacy and Safety of Leriglitazone in Patients With Friedreich Ataxia: A Phase 2 Double-Blind, Randomized Controlled Trial (FRAMES). *Neurol Genet.* 2022;8(6):e200034. Published 2022 Nov 1. doi:10.1212/NXG.000000000200034
- [24] Köhler W, Engelen M, Eichler F, et al. Safety and efficacy of leriglitazone for preventing disease progression in men with adrenomyeloneuropathy (ADVANCE): a randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled phase 2-3 trial. *Lancet Neurol.* 2023;22(2):127-136. doi:10.1016/S1474-4422(22)00495-1
- [25] Miyazaki Y, Mahankali A, Wajcberg E, Bajaj M, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4312-4319. doi:10.1210/jc.2004-0190
- [26] Rodríguez-Pascau L, Vilalta A, Cerrada M, et al. The brain penetrant PPAR γ agonist leriglitazone restores multiple altered pathways in models of X-linked adrenoleukodystrophy. *Sci Transl Med.* 2021;13(596):eabc0555. doi:10.1126/scitranslmed.abc0555
- [27] Şen S. Neurostatus and EDSS Calculation with Cases. *Noro Psikiyatr Ars.* 2018;55(Suppl 1):S80-S83. doi:10.29399/npa.23412
- [28] Schöls L. Leriglitazone: frustration and hope in adrenoleukodystrophy. *Lancet Neurol.* 2023;22(2):103-105. doi:10.1016/S1474-4422(22)00518-X
- [29] Musolino PL, Gong Y, Snyder JM, et al. Brain endothelial dysfunction in cerebral adrenoleukodystrophy. *Brain.* 2015;138(Pt 11):3206-3220. doi:10.1093/brain/awv250

- [30] Eng L, Regelmann MO. Adrenoleukodystrophy in the era of newborn screening. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27(1):47-55. doi:10.1097/MED.0000000000000515

TOFERSEN – NOWA NADZIEJA DLA CHORYCH NA STWARDNIENIE ZANIKOWE BOCZNE ZWIĄZANE Z MUTACJĄ GENU DYSMUTAZY PONADTLENKOWEJ

Sara Salam, Lidia Ziętek, Monika Mielcarek, Robert Kasza

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

Abstrakt: Stwardnienie zanikowe boczne to postępująca śmiertelna choroba neurodegeneracyjna, w której dochodzi do zwyrodnienia górnych i dolnych neuronów ruchowych. Na ten moment dokładny jej patomechanizm nie jest znany, tak jak i sposób całkowitego wyleczenia. Dotychczas zastosowanie w terapii miały ryluzol, edarawon i środki leczenia objawowego. Pomimo ich wdrażania, choroba ta prowadzi do zgonu średnio 2-4 lata od wystąpienia pierwszych objawów, w związku z czym nadal jesteśmy w poszukiwaniu skuteczniejszych metod terapii. Niedawno na horyzoncie pojawił się środek o nazwie tofersen, będący oligonukleotydem antysensownym, czyli przedstawicielem leków mających zastosowanie w terapii genowej. Jest on skierowany do chorych na stwardnienie zanikowe boczne związane z mutacją genu dysmutazy ponadtlenkowej (SOD). Jego działanie terapeutyczne opiera się na hamowaniu ekspresji wadliwego białka. Od kilku lat jest w fazie zaawansowanych badań klinicznych, a jego dotychczasowe obiecujące rezultaty poskutkowały przyspieszoną akceptacją przez Agencję ds. Żywności i Leków w Stanach Zjednoczonych.

Słowa kluczowe: stwardnienie zanikowe boczne, tofersen, terapia genowa, oligonukleotydy antysensowny

Abstract: Amyotrophic lateral sclerosis is a progressive, fatal neurodegenerative disease in which upper and lower motor neurons degenerate. Currently, its exact pathomechanism is unknown, as is the method of complete cure. To date, riluzole, edaravone and symptomatic treatments have been used in therapy. Despite their implementation, this disease leads to death on average 2-4 years after the first symptoms appear, therefore we are still seeking more effective methods of therapy. Recently, a drug called tofersen has appeared on the horizon, which is an antisense oligonucleotide,

i.e. a representative of drugs used in gene therapy. It is aimed at patients with amyotrophic lateral sclerosis associated with a mutation in the superoxide dismutase (SOD) gene. Its therapeutic effect is based on inhibiting the expression of the defective protein. It has been in the phase of advanced clinical trials for several years, and its promising results so far have resulted in accelerated approval by the Food and Drug Administration in the United States.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, tofersen, gene therapy, antisense oligonucleotide

WSTĘP

Stwardnienie zanikowe boczne (z ang. ALS – *amyotrophic lateral sclerosis*) to postępująca i śmiertelna choroba neurodegeneracyjna, dla której obecnie nie udało się opracować skutecznej metody leczenia. Częstość występowania ALS w Europie to 5,4 na 100 000 ludności, przy zapadalności 2,08 na 100 000, natomiast średnia długość życia chorych do momentu wystąpienia pierwszych objawów wynosi średnio 2-4 lata [1]. Prognozuje się, że liczba przypadków będzie z czasem rosła (o 20% w Europie), głównie ze względu na starzenie się populacji [2]. Do głównych objawów choroby należą: zaburzenia chodu lub całkowity brak zdolności poruszania się, trudności w przełykaniu, zaburzenia mowy, a także niewydolność oddechowa. Istnieją terapie mające na celu łagodzenie przebiegu choroby oraz kompleksowe teczki opieki paliatywnej. Niemniej jednak, pomimo ich obecności, naukowcy kontynuują poszukiwania coraz bardziej zaawansowanych metod leczenia.

W ostatnim czasie pojawił się nowy lek – tofersen – który może spowolnić przebieg choroby. Jest on skierowany do pacjentów z mutacją w genie SOD1 (z ang. *superoxide dismutase 1*), którzy stanowią odpowiednio około 12% przypadków postaci rodzinnej ALS i 1-2% przypadków sporadycznych [3]. Tofersen jest oligonukleotydem antysensownym (z ang. *antisense oligonucleotide*, ASO), czyli krótką, pojedynczą nicią RNA lub DNA, która przyłącza się do komplementarnych fragmentów w docelowym organizmie, wpływając na proces ekspresji genetycznej [4]. W jego przypadku będzie on wiązał się z mRNA powstałym na bazie zmutowanych genów SOD1 i kierował je ku degradacji, obniżając stężenie białek SOD1 [5]. Dotychczasowe badania kliniczne przyniosły wiele obiecujących rezultatów i został on zaakceptowany przez FDA, jednak wciąż jest on obiektem badań i na ten moment nie jest dopuszczony do terapii w Europie [6].

Niezależnie od tego, czy tofersen okaże się przełomem w leczeniu ALS, czy też stanie się jednym z kroków milowych w długiej drodze poszukiwania

skutecznych terapii, nowatorskie podejścia do walki z tą chorobą zasługują na uwagę i zrozumienie. W rozdziale tym przybliżono losy tej innowacji.

STWARDNIENIE ZANIKOWE BOCZNE

Stwardnienie zanikowe boczne jest chorobą neurodegeneracyjną, której mechanizm opiera się na uszkodzeniu neuronów ruchowych. W Stanach Zjednoczonych bywa nazywana chorobą Lou Gehriga, od nazwiska popularnego sportowca Henry'ego Louisa Gehriga, który zmarł w 1941 roku z powodu ALS. Po raz pierwszy choroba została opisana i zdefiniowana w 1874 roku, za sprawą francuskiego neurologa J. Charcota, który nadał jej nazwę, która dziś jest używana - stwardnienie zanikowe boczne [7]. We Francji bywa nazywana chorobą Charcota, właśnie na cześć tego naukowca. Średni wiek zachorowania na ALS mieści się między 51 a 66 rokiem życia, w zależności od regionu świata [8]. Zauważono, że jest on niższy u osób z rodzinną postacią choroby, w porównaniu do osób cierpiących na postać sporadyczną [9]. Zapadalność na tę chorobę jest nieco większa w przypadku mężczyzn, nowe przypadki dotyczą ich 1,3 raza częściej niż kobiet [10].

Objawy ALS

Charakterystycznym objawem choroby jest postępujący niedowład bez odczuwania bólu [11]. Początkowo najczęściej obejmuje on kończyny, skutkując zaburzeniami chodu. Stopniowo pojawia się także spastyczność mięśni dotkniętych niedowładem. Z biegiem czasu choroba postępuje, prowadząc do takich zaburzeń jak dysfagia (trudności w przełykaniu), dyzartria (zaburzenia mowy) oraz zaburzenia oddychania, które ostatecznie przechodzą w całkowity paraliż mięśni oddechowych. Innymi charakterystycznymi oznakami choroby są spadek masy ciała i kurcze mięśniowe. Dodatkowo nawet do 50% chorych cierpi na zaburzenia funkcji poznawczych, które mogą przybierać postać demencji [12]. Postępujące objawy skutkują utratą niezależności chorego, prowadząc do potrzeby ciągłej opieki. Najczęstszą przyczyną śmierci osób cierpiących na ALS jest krytyczna niewydolność oddechowa [13].

Najważniejszą cechą ALS jest dysfunkcja motoneuronów. Uszkodzenie dotyczy zarówno dolnego neuronu ruchowego (niedowład z obniżonym napięciem mięśniowym, fasykulacje i osłabienie odruchów głębokich), jak i górnego (spastyczność, objaw Babińskiego, objaw Hoffmanna, klonie, niedowład

z wygórowaniem odruchów głębokich) [11]. Zachowana zostaje natomiast funkcja mięśni zewnątrzgałkowych i zwieraczy. Dotknięty chorobą zostaje często także układ autonomiczny - zarówno jego część współczulna, jak i przywspółczulna, co manifestuje się na przykład jako nietrzymanie moczu czy zaparcia. Są to najczęściej jednak objawy łagodne [14, 15].

Typy ALS

Wyróżniamy różne typy tej choroby w zależności od początkowej lokalizacji objawów. Najbardziej typowa jest postać kończynowa, której początkowymi symptomami są zaburzenia chodu oraz inne nieprawidłowości w zakresie funkcjonowania kończyn. Drugim rodzajem jest postać opuszkowa, której początek manifestuje się jako zaburzenia mowy i połykania. Bardzo rzadko (5%) początek choroby ukazuje się w zaburzeniach oddychania, gdy niedowład dotyka mięśni oddechowych przy nieobecnych lub nieznacznych objawach kończynowych i opuszkowych [16]. W miarę postępu choroby objawy zlewają się ze sobą, więc w pełnoobjawowym ALS mamy do czynienia zarówno z upośledzeniem ruchowym, zaburzeniami opuszkowymi, jak i niewydolnością oddechową.

Istnieją także atypowe fenotypy choroby, takie jak pierwotne stwardnienie boczne (z ang. *primary lateral sclerosis* – PLS) i postępujący zanik mięśni (z ang. *progressive muscular atrophy* – PMA), w których dochodzi odpowiednio na początku do uszkodzenia tylko górnego neuronu ruchowego lub tylko dolnego, co odróżnia je od klasycznej postaci ALS. Pytanie, czy powinny być uznawane za odrębne jednostki chorobowe, czy jednak jako jedne z możliwych postaci ALS, nie ma jednoznacznej odpowiedzi [17, 18].

Patofizjologia ALS

Dokładny mechanizm powstawania choroby nie jest znany, jednak na ten moment przyjmuje się, że ALS jest wypadkową czynników genetycznych, środowiskowych i dysfunkcji związanej ze starzeniem [19]. Procesy molekularne podejrzewane o prowadzenie do rozwoju ALS mieszczą się w 5 kategoriach: stres oksydacyjny, dezorganizacja neurofilamentów, ekscytotoksyczność glutaminianu, nagromadzenie agregatów wewnątrzkomórkowych, zaburzenia proteolizy [20]. Na ten moment poznane jest około 40 genów powiązanych z rozwojem ALS, a mechanizm, w jakim nabierają one toksyczności, polega zwykle na nadmiernym zyskaniu przez nie funkcji lub – wręcz przeciwnie – ich utracie. Wspólną

cechą postaci sporadycznej i genetycznej choroby jest nadmierne nagromadzenie białek wewnątrz komórki [21]. W 95% przypadków jest to białko o nazwie TDP-43 [22].

Mutacje mogą być przekazywane rodzinie (najczęściej autosomalnie dominująco) lub pojawiać się *de novo* (postać sporadyczna). Najczęściej dotyczą one genów C9ORF72 i SOD1 [11].

W tym rozdziale największa uwaga jest poświęcona postaci związanej z genem SOD1, która tak jak przytoczono we wstępie, odpowiada odpowiednio za 12% i 1-2% przypadków postaci rodzinnej i sporadycznej [20]. SOD1 jest jednym z trzech izoenzymów dysmutazy ponadtlenkowej, której funkcją jest ochrona organizmów tlenowych przed cytotoksycznym działaniem wolnych rodników ponadtlenkowych poprzez przemianę cząsteczek ponadtlenków w cząsteczki tlenu. Upośledzenie działania tego enzymu skutkuje m.in. zaburzeniami proteostazy, stresem oksydacyjnym i procesem zapalnym, co może stać się prowokatorem choroby. Mutacja i jej powiązanie z ALS zostało zidentyfikowane w roku 1993, będąc jednocześnie pierwszym takim odkryciem w przypadku ALS [23, 24]. Po ponad 30 latach badacze dalej poszukują sposobu złagodzenia skutków mutacji prowadzących do powstania stwardnienia zanikowego bocznego.

Dotychczasowe metody leczenia ALS

W Europie jedynym lekiem dopuszczonym do terapii ALS jest na ten moment ryluzol. Został zaakceptowany przez FDA w roku 1995, a rok później przez EMA (z ang. *European Medical Association*). Początkowo wykazano, że wydłuża on życie chorych o średnio 2-3 miesiące, jednak podejrzewa się, że może być to nawet 19 miesięcy [26]. Dodatkowo opóźnia czas wystąpienia niewydolności oddechowej [25]. Dokładny mechanizm działania ryluzolu nie jest znany, jednak wiadomo, że hamuje on uwalnianie glutaminianu, którego nadmierna ilość może skutkować niszczeniem komórek nerwowych. Nie udowodniono, że lek działa korzystnie na czynności motoryczne, czynność płuc, drżenia włóknikowe, siłę mięśniową i objawy motoryczne. Nie wykazano skuteczności leku w późnych stadiach ALS [25]. Do najczęstszych skutków ubocznych należą: nudności, biegunki, zmęczenie, zawroty głowy i zaburzenia funkcjonowania wątroby.

Drugą metodą leczenia jest terapia edarawonem. Nie jest to lek dopuszczony w Europie, badania kliniczne na jego temat są krytykowane za krótki czas trwania, małą grupę badanych oraz brak danych na temat wydłużenia przeżycia. Mimo to jest stosowany m.in. w USA, Kanadzie czy Japonii. Mechanizm jego działania

polega na eliminacji nadtlenków lipidów i rodników hydroksylowych, co redukuje stres oksydacyjny i podejrzewa się, że w ten sposób lek działa terapeutycznie u osób cierpiących na ALS [27]. Jego najważniejszym efektem jest spowalnianie występowania objawów choroby, a do pomiaru używane są takie skale jak ALSAS-Q-40 (z ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire*) oraz ALSFRS-R (z ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised*) [28]. Oceniają one wiele parametrów, m.in. takie jak sprawność mowy, spożywanie posiłków czy pismo, co ma obrazować poziom zaawansowania ALS.

Na ten moment kluczem do komfortu życia chorych jest działanie multidyscyplinarne, które namacalnie może przynieść pacjentom ulgę i komfort. Wiele aspektów choroby można leczyć objawowo poprzez zastosowanie metod farmakologicznych i niefarmakologicznych. Spastyczność może być neutralizowana przez zastosowanie leków antyspastycznych, takich jak baklofen, tyzanidyna i kannabinoidy. Ślinotok osłabiany jest środkami antycholinergicznymi (np. amitryptylina, oksybutynina) i podawaniem toksyny botulinowej do ślinianek. W przypadku zaburzeń nastroju można zastosować selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, benzodiazepiny czy amitryptylinę w celu polepszenia stanu psychicznego pacjenta. U chorych z problemami z przełykaniem można wykorzystać przezskórną endoskopową gastrostomię (PEG), która ułatwia odżywianie i zmniejsza ryzyko zachłyśnięcia. Ważna jest także terapia logopedyczna, która może pomóc w opracowaniu kompensacyjnych teścił mowy i poprawić zdolność komunikacji, mimo pojawiających się trudności [29]. W przypadku wystąpienia niewydolności oddechowej warto rozważyć inwazyjne lub nieinwazyjne metody wentylacji płuc. Wykazano, że obie metody wydłużają długość życia pacjentów, a także jego komfort [30]. Leczenie objawowe w przypadku ALS powinno być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta. Regularne monitorowanie i dostosowywanie planu leczenia są kluczowe w miarę postępu choroby.

TOFERSEN

Dotychczasowe badania

Pierwsze badania przedkliniczne dotyczące tofersenu zaczęły się już w 2004 roku. Wykazano w nich, że podawanie leku badanym gryzoniom zmniejsza ilość białka SOD1 oraz jego mRNA w ich komórkach. Życie chorych zwierząt zostało wydłużone do średnio 132 dni, w porównaniu do 122 dni przeżytych przez

osobniki, którym w tym badaniu podawano sól fizjologiczną [31]. W tym przypadku było to wydłużenie czasu od początku choroby do śmierci o około 37%, biorąc pod uwagę typowy przebieg choroby u szczurów i fakt, że pierwsze objawy choroby u obu grup wystąpiły mniej więcej 95 lub 97 dnia życia.

W badaniach klinicznych VALOR (NCT02623699), które złożone były z 3 części (A, B i C) dorosłym pacjentom były dokanałowo podawane różne dawki tofersenu (20, 40, 60 lub 100 mg) lub placebo. Stosunek osób przyjmujących placebo do osób przyjmujących tofersen wynosił 1:3 i było to ustalane losowo. Przydział dawek odbywał się w sposób sekwencyjny, a do tego badanie było podwójnie ślepe. Osoby przyjmujące ryluzol były proszone o zażywanie go nadal, zważając na utrzymanie stałej dawki, natomiast osoby przyjmujące edarawon były wykluczane z badania. Do najczęstszych działań niepożądanych tofersenu należały: bóle głowy, ból przy iniekcji, zespół popunkcyjny i upadki. Większość z nich była związana z drogą podawania leku. Jeżeli chodzi natomiast o bardzo poważne przypadki w grupie przyjmującej tofersen, to wystąpiła jedna śmierć z powodu niewydolności oddechowej związanej z ALS i jedna z powodu zatorowości płucnej na etapie obserwacji (137 dnia badania). Nie istnieją dowody, aby te wydarzenia były bezpośrednio powiązane z terapią tofersenem.

Ogólnymi efektami stosowania leku były spadek stężenia neurofilamentów (marker neurodegeneracji) zarówno w osoczu, jak i płynie mózgowo-rdzeniowym oraz zmniejszenie poziomu białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym [32]. Ta obserwacja dotyczyła w największym stopniu osób przyjmujących dawkę 100 mg tofersenu. Spowolnienie utraty sprawności mierzone za pomocą skali ALSFRS-R było zauważone, jednak okazało się nieistotne statystycznie.

W kolejnym badaniu klinicznym o nazwie OLE (z ang. *open label extension*) (NCT03070119) brały udział osoby biorące poprzednio udział w badaniu VALOR. Łącznie badanych było 108. Głównym celem badania OLE jest określenie długotrwałych skutków przyjmowania leku. Pierwotny koniec badania zaplanowany jest na czerwiec 2024 roku, a całość ma ogólnie trwać od 3 do 7 lat. Stworzono tutaj dwie grupy: osoby kontynuujące terapię tofersenem i osoby, które wcześniej przyjmowały placebo. Pacjenci nie są świadomi, do jakiej sekcji w badaniu VALOR byli uprzednio przydzieleni. Oba grupom podawano 100 mg tofersenu. Po 52 tygodniach przeprowadzono analizę wyników w obu grupach i wykazano, że wcześniejsze rozpoczęcie terapii jest związane ze zwolnieniem utraty sprawności, wystąpienia niewydolności oddechowej czy utraty siły mięśniowej [33]. Na podstawie przytoczonych wyników w roku 2023 tofersen został zaakceptowany przed FDA. Nie jest to jednak koniec testowania właściwości tego

leku – obecnie nadal prowadzone są różne badania kliniczne, niektóre z nich nadal rekrutują pacjentów, podczas gdy inne zbliżają się do zakończenia interwencji. Są one głównie sponsorowane przez firmy Biogen i Ionis Pharmaceuticals [34].

Przykładem dalszych interwencji jest badanie ATLAS (NCT04856982), które będzie miało na celu sprawdzenie, czy tofersen może opóźnić pojawienie się klinicznie widocznego ALS u osób, które są nosicielami wadliwego genu SOD1, a nie cierpią jeszcze na żadne objawy [35]. Badanie te ma się składać z 4 części: A, B, C i D. Część A będzie miała charakter obserwacyjny, osoby badane będą miały za zadanie mierzyć swój poziom neurofilamentów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Gdy będzie on wynosił powyżej 44pg/mL i inne przyczyny, poza ALS, zostaną wykluczone, a pacjent nie będzie manifestował żadnych objawów, przejdzie on do części B badania. Pacjenci w fazie B zostaną zrandomizowani i będzie im podawane placebo lub tofersen w mechanizmie podwójnie ślepy. Do części C – otwartej próby - pacjenci będą mogli przejść z fazy B, gdy pojawią się pierwsze objawy ALS. W tej fazie każdy z badanych będzie otrzymywał tofersen. Jeżeli któraś z badanych osób już w fazie A zacznie odczuwać pierwsze dolegliwości związane z chorobą, to zostanie przeniesiona do części D badania, czyli również metody otwartej próby, w której każdy z badanych otrzymuje lek. Badanie jest na etapie rekrutowania uczestników, a jego koniec jest prognozowany na sierpień 2027 roku [36].

Podsumowując, na ten moment lek daje obiecujące rezultaty, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że każdy postęp w przypadku terapii chorób neurodegeneracyjnych jest ogromnym krokiem dla medycyny i daje nadzieję na polepszenie standardu życia osób cierpiących na te choroby, jak i ich bliskich. Niemniej jednak, mimo obiecujących rezultatów, tofersen pozostanie poddawany dalszym badaniom przez co najmniej kilka lat, aby można było lepiej poznać jego właściwości, bezpieczeństwo i dokładniej oszacować skuteczność.

Mechanizm działania

Jak już wcześniej wspomniano, tofersen to oligonukleotyd antysensowny (o długości 20 reszt zasadowych), który wiąże się z cząsteczkami mRNA genu SOD1 i powoduje ich degradację. Dokładnie dzieje się to poprzez aktywację rybonukleazy H1, czyli enzymu posiadającego zdolność hydrolizy RNA [36]. Dzięki temu, lek powoduje zmniejszenie syntezy białka SOD1, a co za tym idzie, także jego stężenia w komórkach. Za tym mechanizmem działania kryją

się właśnie właściwości terapeutyczne tofersenu, jako że zmutowane białko SOD1 jest związane z uszkodzeniami motoneuronów i astrocytów [37].

Dawkowanie

Lek jest podawany dokanałowo, prosto do płynu mózgowo-rdzeniowego. Taki rodzaj administracji leku jest konieczny ze względu na to, że oligonukleotydy antysensowne w ograniczony sposób przechodzą przez barierę krew-mózg. Przed podaniem tofersenu należy pobrać 10 ml płynu mózgowo-rdzeniowego, aby zapobiec późniejszemu zwiększeniu ciśnienia wewnątrzczaszkowego na skutek obecności zbyt dużej ilości cieczy. Lek powinien być podawany za pomocą cienkiej igły przeznaczonej do punkcji lędźwiowej, tej samej, za pomocą której wcześniej została usunięta część płynu mózgowo-rdzeniowego. Sam proces podawania powinien trwać 1-3 minuty i odbywać się powoli. Rekomendowana dawka terapeutyczna to 100 mg substancji czynnej. Terapia rozpoczyna się od podania 3 razy dawki 100 mg w odstępie 14 dni, po tym czasie stosuje się dawki podtrzymujące - 100 mg co 28 dni [37]. Nie zaobserwowano znacznego gromadzenia się leku w płynach ciała, nawet po początkowej nasycającej fazie dawkowania. Same punkcje lędźwiowe są uznawane za proces nieprzyjemny dla pacjenta, z nimi też wiążą się niektóre skutki uboczne leku, takie jak na przykład późniejszy ból w miejscu ukłucia czy zespół popunkcyjny. Inne opisywane dolegliwości to m.in.: ból głowy, bóle stawów i mięśni, zapalenie rdzenia kręgowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pleocytoza, zapalenie opon mózgowych czy zapalenie korzonków nerwowych. Jak widać, niektóre ze skutków ubocznych mogą być bardzo poważne czy nawet zagrażające życiu, zatem należy być w stałym kontakcie z lekarzem podczas terapii i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie, zgodne z obowiązującymi standardami. W przypadku gdy podawanie leku stanowi dla pacjenta duży stres, można rozważyć podanie mu leku uspokajającego [38].

Działania niepożądane i ograniczenia

Na ten moment brak jest badań dotyczących stosowania tofersenu w trakcie ciąży, karmienia piersią i u osób poniżej 18 roku życia. Przebadano natomiast stosowanie leku u pacjentów geriatrycznych i przy obecnym stanie wiedzy nie stwierdza się istotnych różnic w efektywności i bezpieczeństwie leku, jednakże nie można wykluczyć, że u niektórych pacjentów z tej grupy wrażliwość na substancję czynną będzie zwiększona. Nie zaobserwowano także potrzeby rozważenia

specjalnego dawkowania u pacjentów z tej grupy. Przeprowadzono badanie oceniające wpływ na płodność i funkcje rozrodcze u myszy, podając im różne dawki tofersenu (0, 3, 10, 30 mg/kg) w okresie rozrodczym i jakiegokolwiek niekorzystne skutki uboczne (np. zwyrodnienie kanalików nasiennych, zatrzymanie plemników, apoptoza komórek nabłonkowych) zostały zaobserwowane w grupie przyjmującej największą dawkę. Jednakże, te działania niepożądane nie miały ostatecznie wpływu na funkcjonalność narządów tych zwierząt. Zawartość substancji czynnej w osoczu przy dawce 10 mg/kg, czyli przy tej, przy której nie zaobserwowano żadnych komplikacji, jest dwa razy większa niż w przypadku ludzkich pacjentów, którzy otrzymują dawkę 100 mg [38].

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę wszystkie doniesienia, można zauważyć, że tofersen daje wielu chorym szansę na wydłużenie życia. Należy jednak pamiętać, że jest on skuteczny w przypadku tylko jednego podtypu ALS, zatem jego możliwości są ograniczone. Problematyczny może być także sposób podawania leku, który jest związany z dużym dyskomfortem dla pacjenta. Należy kontynuować dalsze badania nad zastosowaniem ASO w terapii stwardnienia zanikowego bocznego, gdyż badania te mogą przyczynić się do odnalezienia nowych metod leczenia choroby o innym podłożu niż mutacja genu SOD1. Już w XX wieku zauważono, że ALS jest chorobą wieloczynnikową [39]. Ten fakt może być według wielu ekspertów kluczowy w poszukiwaniu kolejnych sposobów leczenia. Niewątpliwie należy nadal dążyć do głębszego poznania mechanizmów stojących za tą chorobą, ponieważ nadzieja na skuteczną terapię dla osób dotkniętych ALS rośnie wraz z postępami nauki, a odkrycie tofersenu jest tego niewątpliwym przykładem.

REFERENCJE

- [1] Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ i in. Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review of the Published Literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41(2):118-130. doi:10.1159/000351153
- [2] Arthur KC, Calvo A, Price TR, Geiger JT, Chiò A, Traynor BJ. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. *Nat Commun*. 2016;7(1). doi:10.1038/ncomms12408

- [3] Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A i in. Emerging insights into the complex genetics and pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2022;21(5):465-479. doi:10.1016/s1474-4422(21)00414-2
- [4] Rinaldi C, Wood MJA. Antisense oligonucleotides: the next frontier for treatment of neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(1):9-21. doi:10.1038/nrneurol.2017.148
- [5] Cappella M, Ciotti C, Cohen-Tannoudji M, Biferi MG. Gene Therapy for ALS-A Perspective. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4388. Published 2019 Sep 6. doi:10.3390/ijms20184388
- [6] Blair HA. Tofersen: First Approval. *Drugs.* 2023. doi:10.1007/s40265-023-01904-6
- [7] Rowland LP. How amyotrophic lateral sclerosis got its name. *Arch Neurol.* 2001;58(3). doi:10.1001/arcSeur.58.3.512
- [8] Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(5):771-776. doi:10.1097/wco.0000000000000730
- [9] Mehta PR, Jones AR, Opie-Martin S i in. Younger age of onset in familial amyotrophic lateral sclerosis is a result of pathogenic gene variants, rather than ascertainment bias. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry.* 2018;90(3):268-271. doi:10.1136/jnnp-2018-319089
- [10] Fontana A, Marin B, Luna J i in. Time-trend evolution and determinants of sex ratio in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a dose-response meta-analysis. *J Neurol.* 2021;268(8):2973-2984. doi:10.1007/s00415-021-10464-2
- [11] Elan D. Louis MD MS; MD SA, MD LP. *Merritt's Neurology.* LWW; 2015.
- [12] Phukan J, Elamin M, Bede P i in. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry.* 2011;83(1):102-108. doi:10.1136/jnnp-2011-300188

- [13] Wolf J, Safer A, Wöhrle JC i in. Todesursachen bei amyotropher Lateralsklerose. *Nervenarzt*. 2017;88(8):911-918. doi:10.1007/s00115-017-0293-3
- [14] Piccione EA, Sletten DM, Staff NP, Low PA. Autonomic system and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Amp Nerve*. 2015;51(5):676-679. doi:10.1002/mus.24457
- [15] Błauciak M, Nowakowska-Kotas M, Koszewicz M. Choroby neuronu ruchowego a uszkodzenie innych części układu nerwowego. *Polski Przegląd Neurol*. 2021;17(3):121-127. doi:10.5603/ppn.2021.0021
- [16] Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4(1):3. doi:10.1186/1750-1172-4-3
- [17] van Es MA, Hardiman O, Chio A i in. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10107):2084-2098. doi:10.1016/s0140-6736(17)31287-4
- [18] Grad LI, Rouleau GA, Ravits J, Cashman NR. Clinical spectrum of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;7(8):a024117. doi:10.1101/cshperspect.a024117
- [19] Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2020;27(10):1918-1929. doi:10.1111/ene.14393
- [20] Boylan KB. Amyotrophic lateral sclerosis. W: *Neurology and Clinical Neuroscience*. Elsevier; 2003:859-878. doi:10.1016/b978-0-323-03354-1.50070-5
- [21] Feldman EL, Goutman SA, Petri S i in. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2022. doi:10.1016/s0140-6736(22)01272-7
- [22] Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2006;314(5796):130-133. doi:10.1126/science.1134108
- [23] Rosen DR, Siddique T, Patterson D i in. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993;362(6415):59-62. doi:10.1038/362059a0
- [24] Deng H, Hentati A, Tainer J i in. Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu,Zn superoxide dismutase. *Science*. 1993;261(5124):1047-1051. doi:10.1126/science.8351519

- [25] Rilutek | European Medicines Agency. Homepage | European Medicines Agency. Dostęp 3.01.2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rilutek#ema-inpage-item-authorisation-details>
- [26] Hinchcliffe M, Smith A. Riluzole: real-world evidence supports significant extension of median survival times in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2017;Volume 7:61-70. doi:10.2147/dnnd.s135748
- [27] Petrov D, Mansfield C, Moussy A, Hermine O. ALS clinical trials review: 20 years of failure. are we any closer to registering a new treatment? *Front Aging Neurosci.* 2017;9. doi:10.3389/fnagi.2017.00068
- [28] Brooks BR, Piroo EP, Katz J, et al. Slowing the loss of physical function in amyotrophic lateral sclerosis with edaravone: Post hoc analysis of ALSFRS-R item scores in pivotal study MCI186-19. *Muscle Nerve.* 2022;65(2):180-186. doi:10.1002/mus.27467
- [29] Majmudar S, Wu J, Paganoni S. Rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: why it matters. *Muscle Nerve.* 2014;50(1):4-13. doi:10.1002/mus.24202
- [30] Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [published correction appears in *Neurology.* 2009 Dec 15;73(24):2134] [published correction appears in *Neurology.* 2010 Mar 2;74(9):781]. *Neurology.* 2009;73(15):1218-1226. doi:10.1212/WNL.0b013e3181bc0141
- [30] Smith RA. Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease. *J Clin Investig.* 2006;116(8):2290-2296. doi:10.1172/jci25424
- [31] Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ i in. Phase 1–2 trial of antisense oligonucleotide tofersen for SOD1 ALS. *New Engl J Med.* 2020;383(2):109-119. doi:10.1056/nejmoa2003715
- [32] Miller TM, Cudkowicz M, Genge A, et al. Evaluating efficacy and safety of tofersen in adults with SOD1-ALS: results from the phase 3 VALOR trial and open-label extension [abstract no. C05]. In: 33rd International Symposium on ALS/MND. 2022.

- [33] Blair HA. Tofersen: First Approval. *Drugs*. 2023;83(11):1039-1043. doi:10.1007/s40265-023-01904-6
- [34] A study of BIIB067 (tofersen) initiated in clinically presymptomatic adults with a confirmed superoxide dismutase 1 mutation (ATLAS). *ClinicalTrials.gov*. Dostęp 16.01.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04856982?intr=Tofersen&rank=4>
- [35] Hyjek M, Figiel M, Nowotny M. RNases H: Structure and mechanism. *DNA Repair*. 2019;84:102672. doi:10.1016/j.dnarep.2019.102672
- [36] Tofersen - StatPearls - NCBI Bookshelf. National Center for Biotechnology Information. Dostęp 17.01.2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594270/>
- [37] Biogen MA Inc. QALSODY (tofersen) injection, for intrathecal use: US prescribing information. 2023. Dostęp 17.01.2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215887s000lbl.pdf
- [38] Eisen A. Amyotrophic lateral sclerosis is a multifactorial disease. *Muscle Nerve*. 1995;18(7):741-752. doi:10.1002/mus.880180711

ZILEBESIRAN – PODSKÓRNE INIEKCJE INTERFERUJĄCEGO RNA UKIERUNKOWANE NA ANGIOTENSYNOGEN

Kinga Krzywonos¹, Kinga Krasoń¹, Daria Kłaczka¹,
Piotr Sobków¹, Weronika Starszak²

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach

Abstrakt: Zilebesiran jest pierwszym lekiem przeznaczonym do terapii łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego wykorzystującym siRNA. Lek w sposób selektywny blokuje powstawanie specyficznego białka AGT w wątrobie, hamując jednocześnie układ RAAS, co przyczynia się do trwałego i skutecznego obniżenia ciśnienia krwi przy podaniu raz na kwartał lub dwa razy w roku. Pozawątrobowa ekspresja angiotensynogenu zostaje zachowana, co przyczynia się do ograniczenia działań niepożądanych substancji czynnej. Działanie Zilebesiranu zostało poddane badaniom naukowym, m.in. w czteroczęściowym, wielośrodkowym badaniu I fazy w Wielkiej Brytanii. Według autorów zastosowanie dawki 200 mg i więcej zilebesiranu pozwoliły na spadek skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi odpowiednio o >10 mmHg i >5 mmHg, a po dawce 800 mg zmiana średniego skurczowego i rozkurczowe ciśnienia krwi o $22,5\pm 5,1$ mmHg i $10,8\pm 2,7$ mmHg. Redukcja ciśnienia skurczowego w ciągu dnia i nocy oraz w całym cyklu dobowym utrzymywała się do 24. tygodnia. Inne randomizowane badania kliniczne I fazy przeprowadzone przez Huang, Taubel, Fiore i wsp. potwierdziły bezpieczeństwo oraz skuteczność zilebesiranu. Po 8. tygodniach SBP obniżyło się 10 mmHg a stężenie angiotensynogenu w surowicy krwi spadło o ponad 90% u pacjentów przyjmujących dawkę 100 oraz 200 mg (działanie to utrzymywało się przez 12 tygodni). Obecnie trwają dwa randomizowane badania II fazy: KRADIA-1 oraz KARDIA-2. Wstępne doniesienia KARDIA-1 dowodzą długotrwałego działania zilebesiranu (nawet do 6 miesięcy) oraz silnego efektu redukującego skurczowe ciśnienie tętnicze (według badań lek obniża SBP o ponad 15 mmHg po 3 miesięcznej terapii). Powyższe badania dają podstawę wnioskować, iż zilebesiran wykazuje wysoką skuteczność przeciwnadciśnieniową i prawdopodobnie będzie mógł być podawany raz na kwartał lub dwa razy do roku. Rzadkie iniekcje być może pozwolą na zmniejszenie problemu pomijania przez pacjentów dawek obecnie stosowanych doustnych leków hipotensyjnych,

np. inhibitory ACE, sartany, co przełoży się na lepsze kontrolowanie ciśnienia tętniczego i zmniejszenie częstotliwości występowania powikłań sercowo-naczyniowych. Istnieje jednak konieczność dalszych badań w większej grupie pacjentów z chorobami towarzyszącymi oraz przeprowadzenia badań na populacji reprezentatywnej dla populacji polskiej z nadciśnieniem tętniczym.

Słowa kluczowe: Zilebesiran, nadciśnienie tętnicze, siRNA, AGT

Abstract: Zilebesiran is the first drug to treat mild to moderate hypertension using siRNA. The drug selectively blocks the formation of a specific AGT protein in the liver while inhibiting the RAAS system, which contributes to a sustained and effective reduction in blood pressure when administered once a quarter or twice a year. Extrahepatic expression of angiotensinogen is preserved, which contributes to reducing the drug's side effects. Zilebesiran has been studied in several trials, including a four-part, multicenter phase I study in the UK. The study found that the use of doses of 200 mg or more of zilebesiran resulted in a decrease in systolic and diastolic blood pressure of >10 mmHg and >5 mmHg, respectively, and a change in mean systolic and diastolic blood pressure of 22.5 ± 5.1 mmHg and 10.8 ± 2.7 mmHg after a dose of 800 mg. The reduction in systolic blood pressure during the day and night and throughout the diurnal cycle was maintained until week 24. Another randomized phase I clinical trial by Huang, Taubel, Fiore et al. confirmed the safety and efficacy of zilebesiran. After 8 weeks, SBP decreased 10 mmHg and serum angiotensinogen levels decreased by more than 90% in patients taking 100 and 200 mg doses (this effect was maintained for 12 weeks). Two randomized phase II trials are currently underway: KRADIA-1 and KRADIA-2. Preliminary reports of KRADIA-1 demonstrate the long-lasting effect of zilebesiran (up to 6 months) and the strong reducing effect on systolic blood pressure (according to the study, the drug reduces SBP by more than 15 mmHg after 3 months of therapy). The above studies provide a basis for concluding that zilebesiran has high antihypertensive efficacy and can probably be administered quarterly or twice a year. Infrequent injections will perhaps reduce the problem of patients skipping doses of current oral hypotensive medications, e.g. ACE inhibitors, sartans, which will translate into better blood pressure control and reduced incidence of cardiovascular complications. However, there is a need for further studies in a larger group of patients with comorbidities, as well as studies on a population representative of the Polish hypertensive population

Keywords: : Zilebesiran, hypertension, siRNA, AGT

WSTĘP

Epidemiologia nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze jest głównym czynnikiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, co z kolei wpływa na wysoką liczbę przedwczesnych zgonów na świecie [1]. Co roku z tego powodu umiera 7,5 mln osób. W latach 1990-2019 liczba osób z nadciśnieniem tętniczym wzrosła dwukrotnie, osiągając 1,3 miliarda chorych. Badania wykazały, że obniżenie SBP (ang. *systolic blood pressure* – ciśnienie tętnicze skurczowe) o każde 5 mmHg wpływa pozytywnie na prewencje pierwotnych i wtórnych CVD (ang. *CardioVascular Diseases* – choroby układu krążenia) kolejno o 9% i 11% [2].

Przyczyny nadciśnienia

Istnieje wiele przyczyn nadciśnienia tętniczego, które stanowią podstawę do podziału nadciśnienia na pierwotne i wtórne. Częściej występuje nadciśnienie, którego etiologia nie jest do końca poznana, a na jego rozwój wpływ mogą mieć przede wszystkim: czynniki genetyczne, wpływ środowiska, otyłość. Nadciśnienie wtórne wynika z chorób np. guz chromochłonny, zespół Cushinga, zespół Conna, choroby nerek. Ponadto oprócz przyczyn nadciśnienia, kluczowy wpływ mają również czynniki ryzyka rozwoju nadciśnienia, które zostały przedstawione i omówione w tabeli 1 [3, 4, 5].

Tabela 1. Czynniki rozwoju ryzyka nadciśnienia [4]

Czynnik ryzyka	Omówienie
Kobiety > 65 roku życia Mężczyźni > 55 roku życia	Czynnik ten szczególnie istotny w krajach wysoko rozwiniętych. Wraz z wiekiem drastycznie wzrasta liczba chorych.
Płeć	W młodym wieku większą zapadalność wykazują mężczyźni, jednak zmienia się to po 60 r.ż, kiedy częściej chorują kobiety, ze względu na zmiany hormonalne.
Czynniki genetyczne	Dziedziczone w 20-40%. W szczególności ważny wpływ polimorfizmu pojedynczego nukleotydu.
Otyłość brzuszna	Obwód w talii: - kobiety > 88 cm - mężczyźni > 102 cm
Zaburzenia lipidowe	Cholesterol całkowity > 5,0 mmol/l lub LDL > 3,0 mmol/l lub HDL < 1,0 mmol/l (mężczyźni), <1,2 mmol/l (kobiety) lub triglicerydy na czczo 5,6-6,9 mmol/l
Palenie tytoniu	Wzrost BP (ang. <i>blood pressure</i> – ciśnienie tętnicze) i HR (ang. <i>heart rate</i> - tętno) przez 15 minut od zapalenia papierosa
Spżycie alkoholu	Dzienne spożycie większe niż: - 20-30 g dla mężczyzn (tygodniowo 140 g) - 10-20 g dla kobiet (tygodniowo 80 g)
Nieodpowiednia dieta	Spżycie soli kuchennej powyżej 5-6 g dziennie
Styl życia	Mała ilość ruchu i „siedzący tryb życia”
Stres	Uznany za istotny czynnik ryzyka rozwoju nadciśnienia
Przewlekłe narażenie na hałas	Zaburzenia ciśnienia krwi u osób mieszkających w pobliżu lotnisk
Zanieczyszczenie powietrza	Pyły PM _{2,5} i PM ₁₀ – bardziej podatne na ten czynnik są kobiety

ROZPOZNANIE I KLASYFIKACJA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Podstawą do rozpoznania nadciśnienia tętniczego jest przede wszystkim prawidłowo wykonany pomiar ciśnienia tętniczego krwi (pomiar wykonuje się za pomocą sfigomanometrów oscylometrycznych lub półautomatycznych osłuchowych). Nadciśnienie tętnicze stwierdza się, gdy, średnie wartości BP (ang. *blood pressure* – ciśnienie tętnicze) obliczone na podstawie co najmniej dwóch pomiarów, podczas minimum dwóch wizyt w gabinecie lekarskim, wynoszą odpowiednio dla: ciśnienia skurczowego 140 mmHg lub więcej i ciśnienia rozkurczowego 90 mmHg i więcej [6].

Aktualne wytyczne klasyfikacji ciśnienia i nadciśnienia tętniczego umieszczone zostały w tabeli 2 [7].

Tabela 2. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego [7]

Kategoria	Ciśnienie tętnicze skurczowe (mmHg)	Ciśnienie tętnicze rozkurczowe (mmHg)
CIŚNIENIE TĘTNICZE		
Optymalne	<120	<80
Prawidłowe	120-129	80-84
Wysokie prawidłowe	130-139	85-89
NADCIŚNIENIE TĘTNICZE		
Stopień 1 (łagodne)	140-159	90-99
Stopień 2 (umiarkowane)	160-179	100-109
Stopień 3 (ciężkie)	≥180	≥110
Izolowane skurczowe	≥140	<90

SKUTKI NIELECZONEGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Wysokiemu ciśnieniu krwi mogą towarzyszyć: bóle głowy w okolicy potylicznej, pogorszenie widzenia, zaburzenia snu, zmęczenie, krwotoki z nosa. Nielezione może prowadzić do zaburzeń funkcji nerek, zawału serca, udaru mózgu czy przerostu lewej komory mięśnia sercowego [2, 4, 8].

Przyczyną występowania poważnych powikłań jest m.in. nieprzestrzeganie zaleceń, częste pomijanie dawek leków. Wpływ na takie postępowanie ma: brak świadomości i wiedzy na temat choroby, wielolekowość wynikająca z chorób współistniejących, wysokie ceny leków hipotensyjnych, ograniczony dostęp

do lekarzy specjalistów – długi czas oczekiwania, obawa pacjentów dotycząca działań niepożądanych [1].

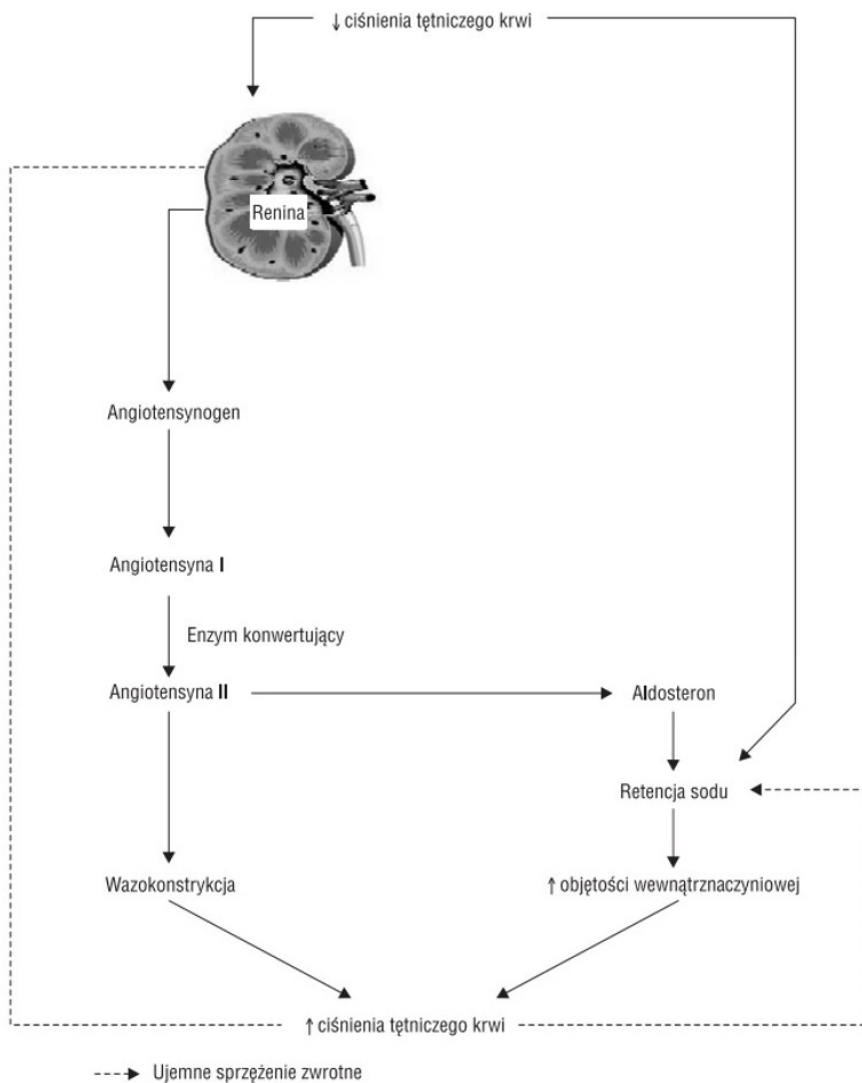
UKŁAD RENINA-ANGIOTENSYNA-ALDOSTERON

Układ RAAS (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system* – układ renina-angiotensyna-aldosteron) działa na zasadzie mechanizmu sprzężenia zwrotnego, a zaburzenia w jego funkcjonowaniu są kluczowym elementem rozwoju nadciśnienia tętniczego. Początek RAAS stanowią komórki przykłębuszkowe nerek, które w odpowiedzi na obniżenie wartości BP, uwalniają reninę. Renina katalizuje przemianę angiotensynogenu w angiotensynę I, a ta za pośrednictwem ACE (ang. *angiotensin converting enzyme* – enzym konwertujący angiotensynę) jest konwertowana do angiotensyny II. Angiotensyna jest najsilniejszą substancją wazokonstrykcyjną [9, 10, 11, 12], powodującą wzrost ciśnienia tętniczego przez bezpośrednie działanie na naczynia oporowe. Angiotensyna II oddziałuje na korę nadnerczy, stymulując uwalnianie aldosteronu, który odpowiada za retencję sodu i wzrost objętości płynów wewnątrznacyniowych, prowadząc tym samym do wzrostu ciśnienia. Mechanizm został wyjaśniony na rycinie 1 [9, 10, 11, 12]. Inhibitory RAAS, w szczególności inhibitory ACE, uważane są za „złoty standard” leczenia nadciśnienia tętniczego [1].

BADANIE WYKORZYSTUJĄCE DANE GENETYCZNE PONAD MILIONA OSÓB PRZEPROWADZONE PRZEZ BOVIJN, CENSIN, LINDGREN I WSP.

Celem badania było wykazanie zależności pomiędzy mniejszą ekspresją genu AGT (ang. *angiotensinogen* - angiotensynogen) a ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wynikiem badania: genetyczna niższa ekspresja genu AGT, która wpływając na SBP obniża je o 10 mmHg, ma związek z obniżeniem poważnych zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego o 41%. Wyniki powyższego badania nie zostały poddane jeszcze szczegółowej ocenie i konieczna jest ich kontrola w randomizowanych badaniach klinicznych [13].

Powyższa zależność wpływa na możliwość dalszych rozważań, czy możliwe jest farmakologiczne obniżenie ekspresji AGT, co pozwoliłoby na zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi i, w konsekwencji, przyczyniłoby się do redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z nadciśnieniem tętniczym [13].



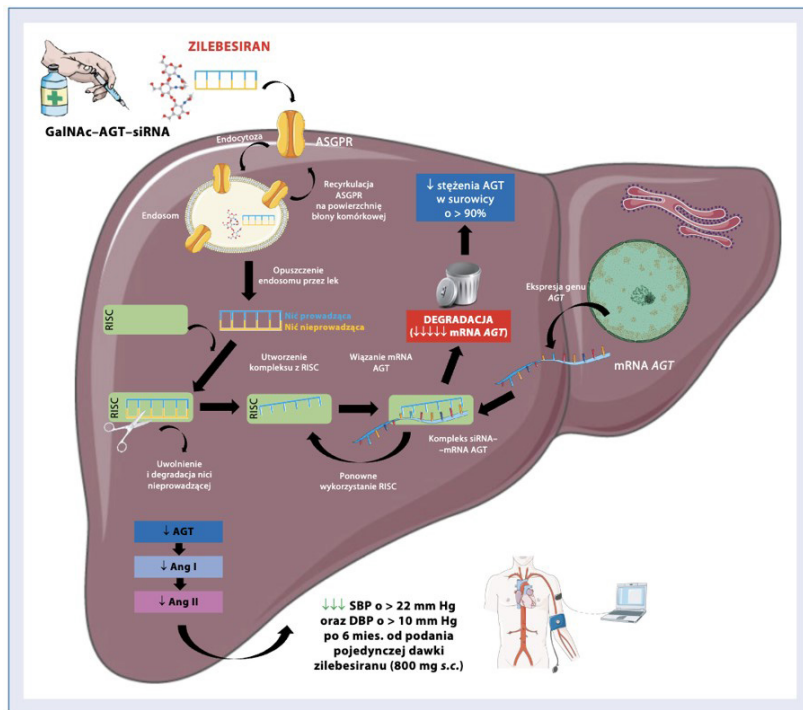
Rycina 1. Mechanizm sprzężeń zwrotnych w układzie RAAS [9]

PROFIL DZIAŁANIA ZILEBESIRANU

Zilebesiran to pierwszy lek stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego wykorzystujący małe interferujące RNA (siRNA, ang. *small interference RNA*).

Lek składa się z dwuniciowego RNA połączonego z N-acetylogalaktozaminą (GalNAc, ang. *N-acetylgalactosamine*). Sprzężenie z GalNAc umożliwia

selektywne wychwytywanie zilebesiranu przez receptory asialoglikoprotein (ASGPR, ang. *asialoglycoprotein receptor*) występujące wyłącznie na powierzchni hepatocytów i wnikanie do wnętrza komórki na zasadzie endocytozy. Po opuszczeniu endosomu zilebesiran-GalNac wiązany jest z RISC - indukowany przez RNA kompleks wyciszający (ang. *RNA-induced silencing complex*) w cytoplazmie. Jedna z nici – „nieprzewodząca” jest degradowana, a druga – „antysensowna” uznawana jest za „przewodzącą” i zostaje zatrzymana w komórce. Z kompleksem RISC-zilebesiran-GalNac łączy się mRNA AGT (ang. *messenger Ribonucleic Acid angiotensinogen* – informacyjny RNA AGT) - komplementarne wobec nici przewodzącej. Powstały kompleks GalNac-siRNA blokuje powstawanie specyficznego białka AGT – angiotensynogenu w wątrobie, hamując jednocześnie RAAS. Szczegółowy mechanizm został przedstawiony na rycinie 2 [1].



Rycina 2. Mechanizm działania Zilebesiranu [1]

W zakresie farmakodynamiki GalNac-siRNA charakteryzuje się długotrwałym działaniem, dzięki czemu istnieje możliwość trwałego i skutecznego obniżenia ciśnienia krwi przy podaniu raz na kwartał lub dwa razy w roku. Dodatkowo dzięki

selektywnemu działaniu na hepatocyty, pozawątrobowa ekspresja angiotensynogenu zostaje zachowana, co wiąże się z ograniczeniem działań niepożądanych wobec układu moczowego oraz innych tkanek [14, 15, 16, 17, 18].

CZTEROCZĘŚCIOWE, WIELOOŚRODKOWE BADANIE I FAZY ZILEBESIRANU PRZEPROWADZONE W WIELKIEJ BRYTANII

Celem badania była ocena bezpieczeństwa stosowania, właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych zilebesiranu z 24-godzinnym monitorowaniem ciśnienia krwi u pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze. Części A i B były podwójnie ślepyimi próbami, kontrolowanymi placebo. Część E, będąca badaniem otwartym, dotyczyła skojarzonej, jednocześnie podawanej dawki zilebesiranu z irbesartanem. Część D jest w toku badań, natomiast część C została wycofana [14].

Uczestnicy badania (tab. 3.)

Tabela 3. Uczestnicy badania [14]

Część badania	Uczestnicy badania
Część A	Dorośli 18-65 lat z leczonym lub nieleczonym nadciśnieniem tętniczym (średnie skurczowe ciśnienie krwi 130-165 mmHg w pozycji siedzącej, mierzone za pomocą automatycznego mankietu)
Część B	Dorośli 18-65 lat z leczonym lub nieleczonym nadciśnieniem tętniczym (średnie skurczowe ciśnienie krwi 130-165 mmHg w pozycji siedzącej, mierzone za pomocą automatycznego mankietu)
Część E	Dorośli 18-65 lat z leczonym lub nieleczonym nadciśnieniem tętniczym (średnie skurczowe ciśnienie krwi 135-165 mmHg w pozycji siedzącej, mierzone za pomocą automatycznego mankietu oraz średnie skurczowe ciśnienie krwi 130 mmHg lub więcej – w 24-godzinnym monitorowaniu ciśnienia krwi ambulatoryjnie, po niestosowaniu leków przeciwnadciśnieniowych od minimum 2 tygodni).

Kryteria wykluczenia uczestników z badania: cukrzyca, zdarzenia sercowo-naczyniowe, nadciśnienie wtórne, niedociśnienie ortostatyczne, aktualne lub zaplanowane w przyszłości stosowanie antagonistów receptorów β -adrenergicznych [14].

Części badania

Część A badania

Pacjenci zakwalifikowani i podzieleni losowo do grup (12 osób na kohortę) w stosunku 2:1 – grupa otrzymująca podskórną, pojedynczą dawkę testowanego leku (dawki: 10, 25, 50, 100, 200, 400, 800 mg): placebo. Gdy po 8 tygodniach utrzymywało się niekontrolowane, podwyższone ciśnienie, wdrożono dodatkowe leki hipotensyjne [14].

Część B badania

Do tej części badania zostali zakwalifikowani pacjenci, którzy od 8 do 21 dni wstecz stosowali dietę z wysoką zawartością soli (tj. 5,75 g soli na dzień) i niską zawartością soli (tj. 0,23 g soli na dzień). Uczestnicy zostali podzieleni losowo w stosunku 2:1 – pojedyncza dawka leku (800mg) : placebo. Pacjenci nadal stosowali się do zaleceń dietetycznych przez 43-56 dni (czas ten zapewnia możliwość maksymalnego działania leku). Celem tej części był wpływ spożycia soli na stopień działania zilebesiranu [14].

Część E badania

Początkowo wszyscy uczestnicy otrzymali dawkę pojedynczą – 800 mg. Pacjenci, u których skurczowe ciśnienie krwi wynosiło 120 mmHg lub więcej podczas 6. tygodnia badań otrzymali dodatkowo 300 mg irbesartanu (raz na dobę przez okres dwóch tygodni) [14].

Okres obserwacji i punkty końcowe

Okres obserwacji trwał 12 tygodni, po którym rozpoczął się okres obserwacji mający na celu ocenę bezpieczeństwa, podczas którego uczestnicy otrzymali zalecenia odnośnie spożywania alkoholu, suplementów diety oraz spożycia soli (do 2 g na dzień), z wyłączeniem Części B badania, w której zalecenia mogły się różnić [14].

Za pierwszorzędowy punkt końcowy ustalono częstość działań niepożądanych, natomiast drugorzędowym punktem końcowym była zmiana stężeń poziomu angiotensynogenu w stosunku do wartości początkowych. Punkty końcowe

odnoszono w korelacji do wyjściowych wartości ciśnienia, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego: w Części A mierzonego w 6, 8, 12, 24 tygodniu, w Części B podczas spożywania małych i dużych ilości soli, przed i po podaniu dawki leku, natomiast w Części E przed stosowaniem oraz po jednoczesnym zażyciu irbesartanu [14].

Badana populacja

Badanie prowadzono w okresie od 30 maja 2019 roku od 26 stycznia 2022 roku w Wielkiej Brytanii. W badaniu udział wzięło 107 pacjentów. Część A stanowiło 84 pacjentów (56 stosujących zilebesiran: 28 stosujących placebo). W Części B udział wzięło 8 osób z grupy zilebesiranu i 4 placebo, w sumie 12 pacjentów). Część E tworzyło 16 uczestników, 5 z nich brało udział w części A i zażywało placebo [14].

Średni wiek populacji badanej – 53,5 lat (od 35 do 65 lat). 62% badanych stanowili mężczyźni. 25% stanowiły osoby rasy czarnej. Uzyskane średnie ciśnienie skurczowe wynosiło $140,3 \pm 9,0$ mmHg. Pod względem płci i rasy badana populacja była reprezentatywna dla Brytyjczyków z nadciśnieniem tętniczym, natomiast wiekowo pacjenci byli nieco młodszy, z powodu wykluczenia osób powyżej 65 roku życia [14].

Zdarzenia niepożądane

Częstość działań niepożądanych wynosiła 72% spośród pacjentów stosujących zilebesiran i 88% spośród pacjentów otrzymujących placebo. Do najczęstszych (występujących u co najmniej 5% badanych) należały: bóle głowy, kaszel czy reakcja w miejscu wstrzyknięcia – pacjenci subiektywnie ocenili charakter objawów od łagodnego po umiarkowany. Ponadto u trzech pacjentów wystąpiły poważne działania niepożądane: rak prostaty (pacjent w Części A leczony 200 mg zilebesiranu), niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (pacjent w Części A stosujący placebo) oraz powikłanie badania przesiewowego przed zakwalifikowaniem do badania – ostra niedokrwistość (pacjent w Części E przyjmujący zilebesiran w połączeniu z irbesartanem). Stężenie sodu, potasu i kreatyniny oznaczone w surowicy, jak również współczynnik filtracji kłębuszkowej pozostały w normie. Podczas badań nie zarejestrowano zgonów oraz nagłych hospitalizacji, u pacjentów również nie odnotowano niedociśnienia, zaburzeń funkcji nerek czy hiperkalcemii. Tylko u jednego pacjenta przejściowo doszło do trzykrotnego wzrostu

powyżej górnej granicy normy aminotransferazy alaninowej (podejrzewa się, że wzrost spowodowany jest spożywaniem alkoholu). U 2 % pacjentów wykryto przejściowe przeciwciała przeciwłecowe (o niskim mianie). Masa ciała pacjentów w Części A nie zmieniła się znacząco [14, 19, 20].

Wyniki farmakokinetyczne i farmakodynamiczne

Skuteczność działania zilebesiranu jest proporcjonalna do zastosowanej dawki leku. W Części A wykryto ujemnie skorelowaną zmianę stężenia angiotensynogenu z dawką leku (w 8. tygodniu). Przy podaniu dawek 100 mg lub większych poziom angiotensynogenu spadał o 90% (utrzymując się przez 3-12 tygodni), a u uczestników z 800 mg nawet 24 tygodnie – podobne zależności zaobserwowano w 12. tygodniu w zarówno Częściach B jak i E. Dodatkowe stosowanie irbesartanu w części E nie udowodniło wpływu na stężenie angiotensynogenu. Spadek stężenia reniny, aldosteronu oraz angiotensyny I i II zaobserwowano przy dawkach zilebesiranu < 200 mg [14].

Eksploracyjne punkty końcowe

W Części A:

- 1) Ujemna zależność: dawka zilebesiranu - zmiana ciśnienia skurczowego (24-godzinne) w stosunku do wyjściowych wartości [14].
- 2) Korelacja spadku ciśnienia skurczowego krwi ze stężeniem angiotensynogenu we krwi [14].
- 3) Przy dawkach 200 mg i więcej spadek skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi: odpowiednio >10 mmHg i >5 mmHg [14].
- 4) U ośmiu uczestników w 24. tygodniu po dawce 800 mg zmiana średniego skurczowego i rozkurczowe ciśnienia krwi $22,5 \pm 5,1$ mmHg i $10,8 \pm 2,7$ mmHg [14].
- 5) Spadek ciśnienia skurczowego w ciągu dnia i nocy oraz w całym cyklu dobowym, aż do 24. tygodnia [14].

W Części B:

- 1) Na początku badania, stosując tylko dietę: spadek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (24-godzinnego) wynosił odpowiednio $9,1 \pm 4,5$ i $2,4 \pm 3,1$ mmHg [14].

- 2) Stosując dawkę 800 mg zilebesiranu przy diecie o niskiej zawartości soli: zmiany wynosiły $-9,1 \pm 4,5$ i $-2,4 \pm 3,1$ mmHg [14].
- 3) Po powrocie uczestników do diety bogatej w sól ciśnienie wraca do wartości początkowych [14].
- 4) Wnioski: większe obniżenie ciśnienia krwi u osób jednocześnie ograniczających spożycie soli i przyjmujących zilebesiran, w porównaniu z pacjentami stosującymi tylko dietę eliminacyjną [14].

W Części E:

- 1) U 6 pacjentów po 6. tygodniach od otrzymania 800 mg zilebesiranu nastąpiło średnie obniżenie ciśnienia skurczowego krwi w stosunku do wartości początkowych [14].
- 2) 10 uczestników z ciśnieniem 120 mmHg i więcej w 6. tygodniu badań otrzymało jednocześnie włączenie irbesartanu, po którym w 8. tygodniu odnotowano dalszy spadek średniego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi ($6,3 \pm 3,1$ mmHg i $3,0 \pm 1,9$ mmHg) [14].

RANDOMIZOWANE BADANIE KLINICZNE I FAZY PRZEPROWADZONE PRZEZ HUANG, TAUBEL, FIORE I WSP.

Celem badania była ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności zilebesiranu podawanego w różnych dawkach w stosunku do placebo. Badanie obejmowało 60 chorych w wieku 18 - 65 lat z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Uczestników podzielono losowo: pojedyncza dawka zilebesiranu (10, 25, 50, 100, 200 mg) lub placebo [21, 22, 23].

Po 8. tygodniach SBP obniżyło się 10 mmHg a stężenie angiotensynogenu w surowicy krwi spadło o ponad 90% u pacjentów przyjmujących dawkę 100 oraz 200 mg (działanie to utrzymywało się przez 12 tygodni). Podczas badania pacjenci nie zgłaszali poważnych działań niepożądanych wymagających leczenia, wzrostu stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi oraz hipotensji [21, 22, 23].

RANDOMIZOWANE BADANIE KLINICZNE I FAZY PRZEPROWADZONE PRZEZ TAUBEL, DESAI, LASKO I WSP.

Badanie miało na celu ocenę skuteczności zilebesiranu w odniesieniu do irbesartanu. Wzięło w nim udział 20 osób z nadciśnieniem tętniczym, otyłością, nie chorujących na cukrzycę. Pacjentów podzielono losowo do dwóch grup:

pierwsza – podawane codziennie placebo i dwukrotnie podany zilebesiran w dawce 800 mg (w dniu 1. i 85.), druga: podawany codziennie irbesartan w dawce 150 mg i dwukrotnie podana sól fizjologiczna (w dniu 1. i 85.). W 24 tygodniu obserwacji stężenie angiotensynogenu w pierwszej grupie (zilebesiran) spadło o 99% - od 4. do 24. tygodnia, natomiast w grupie drugiej (irbesartan) nie wykazało zmian. Spadek SBP do 24. tygodnia wynosił kolejno dla grup: 27 ± 8 mmHg i 19 ± 6 mmHg. Wyniki sugerują, że BMI nie ma wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo zilebesiranu, jednak obserwacje te należy poddać dalszym badaniom [24].

RANDOMIZOWANE BADANIA KLINICZNE II FAZY

Aktualnie trwają dwa randomizowane badania KRADIA-1 (numer Clinical-Trials.gov, NCT04936035; przewidywany koniec 31.12.2024) oraz KARDIA-2 (NCT05103332; przewidywany koniec 31.12.2025) [14]. Wstępne doniesienia KARDIA-1 dowodzą długotrwałego działania zilebesiranu oraz silnego efektu redukującego skurczowe ciśnienie tętnicze. Lek ten według badań obniża SBP o ponad 15 mmHg (po 3 miesięcznej terapii), utrzymuje zmniejszone SBP po 6 miesiącach – możliwość stosowania leku 2 razy w ciągu roku oraz odznacza się wysokim profilem bezpieczeństwa u osób dorosłych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym [1].

DYSKUSJA

Czteroczęściowe, wielośrodkowe badanie I fazy zilebesiranu przeprowadzone w Wielkiej Brytanii wykazało spadek stężenia angiotensynogenu oraz wartości ciśnienia tętniczego krwi utrzymujący się na stałym poziomie nawet przez 24. tygodnie przy podskórnej iniekcji zilebesiranu w dawce 200 mg lub więcej [1]. Podobne wnioski wynikały z randomizowanego badania klinicznego I fazy przeprowadzonego przez Huang, Taubel, Fiore i wsp. Dowiodło ono bezpieczeństwa oraz skuteczności zilebesiranu: po 8. tygodniach SBP obniżyło się 10 mmHg a stężenie angiotensynogenu w surowicy krwi spadło o ponad 90% u pacjentów przyjmujących dawkę 100 oraz 200 mg. Działanie to utrzymywało się przez 12. tygodni [21, 22, 23].

Ponadto randomizowane badanie kliniczne I fazy przeprowadzone przez Taubel, Desai, Lasko i wsp. wykazało znaczącą przewagę w zakresie obniżenia stężenia angiotensynogenu zilebesiranu nad irbesartanem – przedstawicielem

obecnie stosowanych leków hipotensyjnych. W 24. tygodniu badań stężenie angiotensynogenu w grupie pacjentów przyjmujących zilebesiran spadło o 99%, a SBP charakteryzowało się spadkiem o 27 ± 8 mmHg, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących irbesartan nie wykazano zmian stężenia AGT, a spadek SBP wynosił 19 ± 6 mmHg [24].

Długość działania oraz stabilność w kontrolowaniu ciśnienia tętniczego – wysoka skuteczność przeciwnadciśnieniowa, wynikająca z działania GalNAc-siRNA, pozwala na podawanie zilebesiranu raz na kwartał lub dwa razy do roku [1]. Powyższe parametry pozostają jednak w zależności z uwarunkowaniami osobniczymi. Rzadkie iniekcje pozwolą na ograniczenie ryzyka pomijania dawek przez pacjentów podczas codziennego przyjmowania leków, np. inhibitory ACE, sartany, co może mieć wpływ na lepsze kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zmniejszenie częstotliwości występowania powikłań sercowo-naczyniowych, w tym śmierci [14, 25].

Podczas wszystkich przytoczonych badań pacjenci nie zgłaszali poważnych działań niepożądanych wymagających leczenia, wzrostu stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi oraz hipotensji [21, 22, 23, 24]. Profil bezpieczeństwa leku oraz ryzyko poważnych działań niepożądanych na ten moment wydają się obiecujące, również u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością [24]. Istnieje jednak konieczność dalszych badań nad lekiem w większej i bardziej obciążonej grupie pacjentów (cukrzyca typu 2, choroby nerek, niewydolność serca) oraz przeprowadzenia badań na populacji reprezentatywnej dla populacji polskiej z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym.

Obecnie największy problem stanowi brak antidotum na długotrwałe działanie zilebesiranu przy nagłej potrzebie odwrócenia jego działania na RAAS, m.in. przy wystąpieniu długotrwałej hipotensji. Ponadto zilebesiran działa teratogenie, dlatego jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym.

Zilebesiran to nowoczesny lek, którego działania powinny być stale monitorowane w kolejnych badaniach klinicznych. Jego potwierdzone działanie w dużych populacjach może wpłynąć na standardy leczenia nadciśnienia. [1, 4, 26].

REFERENCJE

- [1] Surma S, Narkiewicz K. Zilebesiran-pierwszy lek oparty na technologii siRNA w terapii nadciśnienia tętniczego. *Choroby Serca i Naczyń. Via Medica*. 2023: 70-78.

- [2] Doroszko A, Dobrowolski P, Prejbisz A, Małek Ł, Śliż D, Begier-Kraśnińska B, Dąbrowska-Kugacka A, Wolf J. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Stylu Życia dotyczące aktywności sportowej i seksualnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie tętnicze w praktyce. Via Medica*. 2023: 1-25.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. *Facts About Hypertension*. 2021.
- [4] Mroczek A, Pawlicki M, Pawlicka M, Bałabuszek K, Misztal Z. Nadciśnienie tętnicze-epidemiologia i etiologia. *Nauki Przyrodnicze i Medyczne. Żywność, sport oraz zdrowie. Instytut Promocji Kultury i Nauki*. 2018.
- [5] Pojda SM, Bandych-Biniszkiwiczowa D, Borowska TA. Nadciśnienie tętnicze i stwardnienie naczyń jako podstawowe przyczyny ślepoty w cukrzycy [Arterial hypertension and arteriosclerosis as basic causes of blindness in diabetes mellitus]. *Klin Oczna*. 1984 Apr;86(4):153-4. Polish. PMID: 6471762.
- [6] Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, Januszewicz A, Litwin M, Kostka-Jeziorny K. *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym-2015 roku. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego*. 2015
- [7] *Medycyna Praktyczna dla pacjentów* https://www.mp.pl/pacjent/nadcisnienie/informacje/cisnienie_nadcisnienie/58731,klasyfikacja-nadcisnienia-tetniczego Dostępne: 24.12.2023
- [8] Kazimierska I. *Nieleczone nadciśnienie tętnicze=udar mózgu, demencja, przewlekła choroba nerek. Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego*. 21.09.2022.
- [9] Pizoń T, Rajzer M, Kameczura T. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in etiology and pathogenesis of arterial hypertension and its systemic complications – what remains from Laragh and Alderman idea? *Via Medica*. 2011.
- [10] Siedlecki P, Kasprzak J. D. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system: how to choose properly in 2022? *Choroby Serca i Naczyń. Via Medica*. 2022.

- [11] Rhian M. Touyz, M.B., B.Ch., Ph.D. Wyciszenie angiotensynogenu w nadciśnieniu. *N Engl J Med.* 278-281. 2023. DOI: 10.1056/NEJMe2303534
- [12] Addison ML, Ranasinghe P, Webb DJ. Nowe podejścia farmakologiczne w leczeniu nadciśnienia: skupienie się na terapiach opartych na RNA. *Nadciśnienie.* 2023 listopad;80(11):2243-2254. doi: 10.1161/NADCIŚNIENIEAHA.122.19430. Epub 2023, 14 września. PMID: 37706295.
- [13] Bovijn J, Censin J. C, Lindgren C. M. Assessing the efficacy and safety of angiotensinogen inhibition using human genetics. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.08.13.20174094v1
- [14] Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., David J. Webb, MD, D.Sc, Jorg Taubel, lekarz medycyny, Sarah Casey, M.B., Ch.B. Zilebesiran, środek terapeutyczny wykorzystujący interferencję RNA w leczeniu nadciśnienia. *N Engl J Med.* 2023. 389: 228-238. doi: 10.1056/NEJMoa2208391
- [15] Uijl E, Mirabito Colafella KM, niedziela Y. Silne i trwałe działanie przeciwnadciśnieniowe małego interferującego RNA ukierunkowanego na angiotensynogen wątrobowy. *Nadciśnienie.* 1249-1257. 2019
- [16] CARNEY, Ellen F. Interferencja RNA w leczeniu nadciśnienia. *Nefrologia Nature Reviews.* 622-622. 2023.
- [17] Addison ML, Ranasinghe P, Webb DJ. Pojawiające się spostrzeżenia i przyszłe perspektywy terapeutycznego zastosowania siRNA ukierunkowanego na angiotensynogen w nadciśnieniu. *Ekspert, ks. Clin Pharmacol.* 2023 lipiec-grudzień;16(11):1025-1033. doi: 10.1080/17512433.2023.2277330. Epub 2023, 22 listopada. PMID: 37897397.
- [18] Al-Mosawi A. Hypertension Cure Research Progress: The Use of Zilebesiran in Hypertension. *Journal of Medical and Clinical Studies.* 2023. <https://doi.org/10.36266/JMCS/194>
- [19] van Twist DJL, Kalic H. Zilebesiran for Hypertension. *N Engl J Med.* 2023 Oct 12;389(15):1438-1439. doi: 10.1056/NEJMc2310167. PMID: 37819964.

- [20] ABASZEWA, Daria; FERNANDEZ-FERNANDEZ, Beatriz; ORTIZ, Alberto. Zilebesiran na nadciśnienie. *The New England Journal of Medicine*. 2023.
- [21] Angeli F, Zappa M, Bartolini C, Verdecchia P. La terapia genica dell'ipertensione arteriosa: focus su zilebesiran [Terapia genowa nadciśnienia: skupienie się na zilebesiran]. *G Ital Cardiol (Rzym)*. 2023 grudzień;24(12):948-950. Włoski. doi: 10.1714/4139.41339. PMID: 38009345.
- [22] Lifschitz M. Zilebesiran na nadciśnienie. *N Engl J Med*. 12 października 2023 r.;389(15):1438. doi: 10.1056/NEJMc2310167. PMID: 37819963.
- [23] Huang S. A, Taubel J, Fiore G. Dose-Related Reductions in Blood Pressure With a RNA Interference (RNAi) Therapeutic Targeting Angiotensinogen in Hypertensive Patients: Interim Results From a First-In-Human Phase 1 Study of ALN-AGT01. *Circulation*. 2020. doi: 10.1161/circ.142.suppl_3.14387
- [24] Taubel J, Desai A. S, Lasko M. Safety and Tolerability of Zilebesiran, An RNA interference therapeutic targeting hepatic angiotensinogen synthesis, in obese patients with hypertension. *Hypertension*. 2023. doi: 10.1161/hyp.80.suppl1.116
- [25] Hill MN, Miller NH, Degeest S. Przestrzeganie i wytrwałość w przyjmowaniu leków kontrolujących wysokie ciśnienie krwi. *J Am Soc Hypertens*. 63-56;5. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2011.01.001>.
- [26] Ranasinghe P, Addison ML, Webb DJ. Terapia małymi interferującymi RNA w nadciśnieniu: punkt widzenia na strategię wazopresyjną i oszczędzającą wazopresory w przeciwdziałaniu obniżeniu ciśnienia krwi przez małe interferujące RNA ukierunkowane na angiotensynogen. *J Am Heart Assoc*. 18 października 2022 r.;11(20):e 027694. doi: 10.1161/JAHA.122.027694. EPUB 2022, 10 października. PMID: 36216481; PMCID: PMC9673665.

NOWE HORYZONTY W TERAPII NIEDOKRWISTOŚCI SIERPOWATOKRWINKOWEJ: ROLA TERAPII GENOWEJ W PRZEKSZTAŁCANIU STANDARDÓW OPIEKI

**Katarzyna Lis, Gabriela Mysiek, Dominika Nicz,
Emilia Słabońska, Monika Otocka, Alicja Dubiel**

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

Abstrakt: Współczesna technologia stosowana w medycynie pozwala na osiągnięcie coraz lepszych rezultatów w leczeniu wielu chorób. Niestety nie na wszystkie opracowano skuteczną terapię. Jedną z tych chorób, jest niedokrwistość sierpowata ang. *sickle cell disease* (SCD). Jej przyczyną to dziedzicznie przenoszona mutacja punktowa, zmieniająca budowę krwinki czerwonej. Zniekształcony erytrocyt nieskutecznie transportuje tlen w układzie naczyniowym, co powoduje niedotlenienie tkanek i ból. Choroba ta dotyczy głównie mieszkańców Afryki tropikalnej oraz czarnoskórych mieszkańców Ameryki Południowej i Północnej. Europejczycy rzadko są nosicielami mutacji. Dotychczas leczenie niedokrwistości sierpowatokrwinkowej polegało na zapobieganiu ostrym i przewlekłym powikłaniom oraz łagodzeniu objawów bólowych farmakologicznie. W 2023 roku przez Agencję do spraw żywności i Leków ang. *US Food and Drug Administration (FDA)* zatwierdziła dwie pierwsze terapie genowe dla chorych z anemią sierpowatą. Jedną z nich jest Casgevy, którą można zastosować u pacjentów od 12 roku życia. Ta metoda umożliwia zastosowanie leczenia w sposób bardziej precyzyjny. Celem tej pracy jest przybliżenie możliwości jakie daje nowo zatwierdzona terapia oraz zgłębienie jej mechanizmu.

Słowa kluczowe: niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, terapia genowa, Exagamglogene autotemcel, Casgevy

Abstract: Modern medical technology is improving the treatment of many diseases. Unfortunately, effective therapies have not been developed for all of them. One of that disease is sickle cell anaemia. Its cause is an inherited point mutation that alters the structure of the red blood cell. The deformed erythrocyte inefficiently transports oxygen in the vascular system, resulting in tissue hypoxia and pain. The disease mainly affects tropical Africans and black people in South and North America. Europeans rarely carry the mutation. To date, the treatment of sickle cell disease (SCD) has consisted of the prevention of acute and chronic complications and the alleviation of pain symptoms with pharmacological treatment. In 2023, the first two gene therapies for patients with sickle cell anaemia were approved by the US Food and Drug Administration (FDA). One of these is Casgevy, which can be used in patients aged 12 years and older. This method allows the treatment to be applied more precisely. The aim of this work is to give an overview of the possibilities offered by the newly approved therapy and to explore its mechanism.

Keywords: sickle cell anaemia, gene therapy, Exagamglogene autotemcel, Casgevy

1. WSTĘP

Czerwone krwinki ang. *human red blood cell* (RBC, erythrocyte) w większości wypełnia hemoglobina ang. *hemoglobin* (Hb) [1]. Globina, wchodząca w jej skład, zbudowana jest z jednej pary łańcuchów alfa oraz jednej pary łańcuchów innych niż alfa [2]. U ludzi występuje kilka rodzajów hemoglobiny. Hemoglobina A1 (HbA1) — 2 łańcuchów beta, stanowi 97% hemoglobiny u ludzi dorosłych. Hemoglobina A2 (HbA2) — 2 łańcuchów delta δ , liczy mniej niż 2,5% hemoglobiny u ludzi dorosłych. Hemoglobina płodowa ang. *fetal hemoglobin* (HbF)—2 łańcuchów gamma, występuje u noworodków, a u dorosłych jest jej mniej niż 0,5%. Hemoglobina sierpowata ang. *sickle cell hemoglobin* (HbS)—2 łańcuchów beta (powstały na skutek mutacji), pojawia się u ludzi cierpiących na niedokrwistość sierpowatokrwinkową [3]. Układ krwiotwórczy, przez swoją złożoną regulację bardzo łatwo, może ulec zaburzeniom. Jednym z nich jest niedokrwistość, która charakteryzuje się niedoborem hemoglobiny, co prowadzi do niedotlenieniem tkanek organizmu [4]. Niedokrwistość to stan w którym stężenie hemoglobiny u mężczyzn wynosi mniej niż 13g/dl, a u kobiet mniej niż 12g/dl [5].

2. NIEDOKRWISTOŚĆ SIERPOWATOKRWINKOWA

Hemoglobinopatie są najczęstszymi chorobami dziedzicznymi w światowej populacji [6]. Szacuje się, że 7% ludzi jest nosicielem nieprawidłowych genów hemoglobiny [7]. Są one szczególnie częste w regionach, gdzie występowała malaria. Największy odsetek chorych boryka się z anemią sierpowatą 83% i talasemią 17%. Patologie budowy hemoglobiny są przyczyną 3,4% zgonów dzieci poniżej

5 roku życia [8]. Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa jest dziedziczną patologią hematologiczną, powodującą uszkodzenia wielonarządowe [9]. Wedle danych z 2022 roku 400 000 dzieci rocznie rodzi się z niedokrwistością sierpowatą [10].

Choroba ta jest spowodowana dziedziczną mutacją genu odpowiedzialnego za nieprawidłową budowę hemoglobiny beta *HBB*-rs334 (Glu6Val) [11]. Zamiast kwasu glutaminowego w genie kodującym beta globinę występuje walina w wyniku konwersji nukleotydu A do T w pozycji 20 w genie *HBB* [12]. Najczęściej występuje w formie homozygotycznej hemoglobiny S (HbSS), talasemii HbS β^0 oraz anemii sierpowatokrwinkowej ang. *sickle cell anemia* (SCA). SCA to homozygotyczna postać SCD, posiada dwa allele β^S (β^S/β^S) [13]. Patogenna mutacja prowadzi do powstania hemoglobiny sierpowatej HbS. Odtleniona HbS polimeryzuje, co przyczynia się do szybkiej zmiany kształtu z dwuwklęsłego na sierpowaty [14]. Obecność tej mutacji w 90% zmniejsza ryzyko wystąpienia malarii u nosicieli (heterozygot) tej wersji genu [11]. Długość życia osób z SCD zdiagnozowanym od urodzenia szacuje się na 52,6 lat (przedział ufności 95%: 51,9-53,4 lat) [15].

Objawy

Choroba ta wiąże się z wieloma objawami, od ostrego bólu przez udar i nefropatię, aż do niewydolności wielonarządowej [14]. Dzieci obciążone tą jednostką chorobową, do 6 miesiąca życia nie wykazują objawów, ze względu na obecność wysokiego procenta HbF w ich krwioobiegu [16].

Najbardziej uciążliwym objawem jest intensywny ból nazywany kryzysem okluzyjnym naczyń ang. *vaso-occlusive crises* (VOCs). Ma on charakter epizodyczny i ciężko prognozować jego progresję. Spowodowany jest zamknięciem światła naczynia krwionośnego, które stymuluje receptory bólowe mikronaczyń. Zablockowanie mikrokrążenia manifestuje się również niedokrwieniem, obrzękiem, bólem, martwicą i uszkodzeniem narządów [17]. Ostry ból może przerodzić się w ból przewlekły [18].

Zmiana kształtu krwinki wpływa też na przepływ krwi przez śledzionę. Dochodzi do powiększenia śledziony, a to prezentuje się jako wzdęcia brzucha, nagłego osłabienia, wzrostu pragnienia oraz tachykardię. Nieleczony kryzys sekwestracji śledziony jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia [19].

Około jedna trzecia pacjentów z SCD cierpi również na nefropatię sierpowato krwinkową. Choroba ta ma początek w dzieciństwie i manifestuje się hiperfiltracją kłębuszkową oraz białkomoczem, co jest wynikiem przewlekłego niedokrwienia przez zamknięcie naczyń [20].

Pacjenci często mierzą się z udarami niedokrwiennymi już w wieku dziecięcym. Udar bardzo często wynika z postępującą u chorych z SCD zwięzającą arteriopatią mózgową [21].

Wpływ mają również wszelkiego rodzaju infekcje. W wielu krajach afrykańskich szacuje się, że jedynie 50% dzieci przetrwa, co jest głównie związane z czynnikami środowiskowymi. Infekcje wirusowe szczególnie zwiększają liczbą powikłań w SCD [22].

Pacjenci mają skłonności do patologii w czasie trwania odstępu QT ang. *QT interval* (QTc). Zbyt wydłużony QTc jest klasycznym czynnikiem ryzyka chorób krążeniowych, co dodatkowo obciąża organizm [23,24].

Poniżej zestawiono pozostałe objawy towarzyszące niedokrwistości sierpowatokrwinkowej wraz z podziałem na objawy ostre (Tabela 1) i przewlekłe (Tabela 2).

Tabela 1 Ostre powikłania kliniczne niedokrwistości sierpowatokrwinkowej [opracowanie własne] [25,26].

Rodzaj powikłania	Manifestacje
Bolesne wydarzenia	Zapalenie palców; ból mostka/żeber; ból kości długich; priapizm;
Infekcja	bakteriemia/sepsa; zapalenie opon mózgowych; zapalenie szpiku; zapalenie płuc; malaria;
Niedokrwistość	Sekwestracja śledziony; przejściowy kryzys aplastyczny; reakcja transfuzyjna; martwica brodawek;
Uszkodzenie narządów	Udar mózgu; ostry zespół klatki piersiowej; zawał śledziony; martwica brodawek;

Tabela 2 Przewlekłe powikłania kliniczne niedokrwistości sierpowatokrwinkowej [opracowanie własne] [27].

Organ	Manifestacja
Mózg	Niedokrwienie mózgu, krwotok mózgowy, ciche niedokrwienie mózgu, spadek neurokognitywny;
Serce i płuca	Niewydolność serca, kardiomiopatia restrykcyjna, tętnicze nadciśnienie płucne, ostry zespół klatki piersiowej;
Oko	Retinopatia, odwarstwianie siatkówki, krwotoki siatkówkowe;
Wątroba, pęcherzyk żółciowy, śledziona	Hemosplenomegalia, sekwestracja śledziony, zanik śledziony, kamienie żółciowe;
Nerka	Nefropatia, schyłkowa niewydolność nerek, krwimocz;
Kość	Martwica jałowa;
Skóra	Owrzodzenia skóry/nóg;
Genitalia	Bezpłodność;

Jakość życia

Wskaźnik oceniający jakość życia związaną ze stanem zdrowia ang. *health-related quality of life* (HRQoL) służy do oceny skutków choroby w postaci objawów samych w sobie oraz utrudnień jakie niesie ze sobą leczenie [28]. W SCD HRQoL definiuje się na podstawie zewnętrznych czynników stresogennych, niepokoju emocjonalnego, pobudzenia fizjologicznego, bólu i innych powikłań tej jednostki chorobowej [29]. Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci z SCD, obserwuje się istotne obniżenie HRQoL. W porównaniu do osób zdrowych, pacjenci doświadczają ograniczeń w każdej sferze życia. Zarówno młodzież, jak i dorośli zgłaszają trudności związane ze snem, umiarkowanym poziomem zmęczenia. Zauważają też, że jakość snu wpływa na związek między bólem a zmęczeniem [30]. Częstość występowania depresji oscyluje między 20% a 57%, natomiast zaburzeń lękowych między 6,5% a 29%. Objawy związane z tymi zaburzeniami obejmują izolację społeczną, drażliwość, poczucie bezradności, myśli samobójcze, zmęczenie i utratę apetytu [31].

Dotychczasowe leczenie

Leczenie bólu

Ponad połowa chorych na SCD doświadczała bólu przez większość dni, a intensywność bólu, zarówno w sytuacjach nie kryzysowych, jak i kryzysowych, wzrastała wraz z częstotliwością jego występowania [32]. Ból wielokrotnie jest tak silny, że pacjent musi udać się na oddział ratunkowy w celu uzyskania pomocy, co często kończy się hospitalizacją [33]. Schemat leczenia bólu w takich przypadkach polega na pozajelitowym podaniu opioidów, a następnie podaniu ich doustnie [34]. Niestety z uwagi na fakt nadużywania tych środków znieczulających i przeciwbólowych pojawiło się etyczne wyzwanie dotyczące leczenia pacjentów z SCD [35]. Zastosowanie opioidów wiąże się również z zagrożeniem dla zdrowia. Chorzy doświadczają też uprzedzeń rasowych w trakcie korzystania z opieki zdrowotnej, a to może zwiększać ryzyko śmiertelności związanej z leczeniem bólu przewlekłego. Wzrasta również prawdopodobieństwo, że ludzie nie otrzymają właściwego leczenia z powodu uprzedzeń i/lub braku zaufania do systemu opieki zdrowotnej [36].

Farmakoterapia

Obecnie na rynku farmaceutycznym zatwierdzono 4 leki dedykowane leczeniu objawów SCD. Hydroksymocznik jest najstarszym lekiem stosowanym w tej chorobie. Dopiero po 20 latach od jego wprowadzenia ukazały się nowe leki dla pacjentów z SCD. L-glutamina, Woxelotor, Kryzanlizumab podaje się pacjentom by złagodzić dolegliwości wiążące się z chorobą. W Tabeli 3 omówiono wyżej wymienione leki.

Tabela 3. Zestawienie leków zatwierdzonych do stosowania w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej [opracowanie własne].

Lek	Hydroksymocznik	L-glutamina	Woxelotor	Kryzanlizumab
Od którego roku życia	2 [37]	5 [43]	4 [48]	16 [53]
Mechanizm	hamowanie enzymu reduktazy rybonukleinowej i blokada replikacji genomu [38]	wzrost poziom czynników redoks i ochrona komórki przed stresem oksydacyjnym [44]	wiązanie się z łańcuchem alfa-globiny HbS [49]	hamuje integrację między trombocytami, sierpowatymi erytrocytami i komórkami śródbłonna [54]
Efekt	zmniejszenie napadów bólowych, ostrych zespołów klatki piersiowej oraz zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzje krwi [39]	łagodzeniu stresu oksydacyjnego powodującego hemolizę i VOCs [45]	zahamowuje występowanie objawów niedotlenienia [50]	hamowanie bolesnych kryzysów [55]
Dawki	-15 mg/kg/dzień dla dorosłych, -20 mg/kg/dzień dla dzieci; doustnie [40,41]	10-15g dziennie w zależności od wagi; doustnie [46]	600-1500mg dziennie w zależności od wagi; doustnie [51]	5 mg/kg; w seriach zastrzyków [56]
Działania niepożądane	łysienie, wysypka, przebarwienia paznokci, nudności, przyrost masy ciała, problemy z płodnością [42]	zaparcia, nudności, ból brzucha, ból kończyn i ból pleców [47]	ból głowy, biegunka, nudności, bóle brzucha i wysypka [52]	bóle stawów, biegunka, świąd, wymioty, bóle w klatce piersiowej [57]

Transfuzje krwi

Mimo leków, podstawą w schemacie leczenia doraźnego pozostaje transfuzja krwi. Około 90% dorosłych pacjentów z SCD wymaga co najmniej 1 transfuzji erytrocytów w ciągu swojego życia [58]. Transfuzje stosuje się głównie w celu leczenia ostrych powikłań związanych z anemią [59]. Celem tego rodzaju terapii jest podniesienie stężenia hemoglobiny powyżej 10g/dl lub obniżenie zawartości procentowej HbS we krwi poniżej 30% [60]. W efekcie wzrasta zdolność transportu tlenu oraz powraca prawidłowy przepływ krwi w naczyniach [61]. Głównymi ostrymi wskazaniami do transfuzji w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej są: ostry udar mózgu, ostry zespół klatki piersiowej, ostra niewydolność wielonarządowa, cholestaza wewnątrzwątrobowa, sekwestracja wątroby lub śledziony [62]. Transfuzje zaleca się również jako przewlekłą terapię u chorych w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórej udaru mózgu, w przypadku konieczności przeprowadzenia operacji, ciąży oraz nawracających epizodów bólowych opornych na hydroksymocznik [63]. Ilość krwi niezbędnej do przetoczenia dla dzieci wynosi 10-15ml/kg krwinek czerwonych. Dorośli otrzymują 1-2 jednostki krwi, w zależności od wyjściowej wartości hemoglobiny [64]. Przygotowując krew do transfuzji, należy dokładnie dopasować antygeny. Najlepiej jeszcze przed pierwszym przetoczeniem określić rozszerzony profil antygenowy biorcy (co najmniej C/c, E/e, K, Jk^a/Jk^b, Fy^a/Fy^b, M/N, and S/s) [65]. Podczas stosowania tej terapii może wystąpić alloimmunizacja, obciążenie żelazem, zwiększone ryzyko infekcji oraz opóźniona reakcja hemolityczna na transfuzje [66]. Należy pamiętać, iż w przypadku chorego będącego Świadkiem Jehowy, u którego wykryto alloprzeciwciała lub który narażony jest na ciężkie reakcje po transfuzji należy odstąpić od tego rodzaju leczenia [67].

Na ten moment dostępne są 3 rodzaje transfuzji które można zastosować u pacjentów z niedokrwistością sierpowatą, między innymi prosta transfuzja [68], zmodyfikowana transfuzja wymienna [69], inaczej ręczna transfuzja wymienna oraz zautomatyzowana transfuzja wymienna [65]. Porównanie transfuzji krwi wykorzystywanych w terapii anemii sierpowatokrwinkowej przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4. Porównanie transfuzji wykonywanej w SCD [opracowanie własne] [70].

Cechy transfuzji	Prosta transfuzja	Zmodyfikowana transfuzja wymienna	Zautomatyzowana transfuzja wymienna
Specjalistyczny sprzęt	Nie	Nie	Tak
Wyszkolony personel	Nie	Tak	Tak
Dostęp naczyniowy	Peryferyjnie	Cewnik do żyły centralnej	Cewnik do żyły centralnej
Ekspozycja na czerwone krwinki	Najmniejsza	Pośrednie ryzyko	Minimalne
Nadmierna lepkość	Wysokie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Minimalne ryzyko
Bilans płynów	Potencjalne przeciążenie płynem	Minimalne zmiany	Izowolemiczny
Przeciążenie żelazem	Występuje	Pośrednie ryzyko	Minimalne ryzyko

Przeszczep Komórek

Przeszczep komórek krwiotwórczych obecnie jest szeroko stosowaną metodą leczenia wielu chorób. Zastosowanie allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych ang. *haematopoietic stem-cell transplantation* (HSCT) wykazuje również skuteczność w leczeniu SCD [71]. Wskaźnik pięcioletniego przeżycia po przeszczepie w przypadku tych pacjentów wynosi 90% [30]. Mimo że transplantacja pozwala na wyleczenie anemii sierpowatej, to wiąże się ona z wysokim ryzykiem oraz trudnością w dostosowaniu dawcy do biorcy [72]. W przypadku zastosowania przeszczepu u pacjentów z SCD poniżej 5 roku życia pozwala na 100% wyleczenie choroby [73]. Najbardziej odpowiednimi dawcami komórek są rodzeństwo i rodzice biorcy, dopasowani pod względem HLA [74]. Istotne jest, aby dawca z rodziny miał co najmniej 5 z 10 loci HLA takich samych jak biorca [75]. Niestety nie każdy pacjent ma krewnego zgodnego genomowo. Obecnie możliwe jest dobranie dawcy niespokrewnionego i wykonanie przeszczepu szpiku kostnego, krwi pępowinowej oraz dawcy haploidentycznego [76]. Przed wykonaniem HSCT niezbędne jest kondycjonowanie pacjenta. Można zastosować kondycjonowanie mieloblastyczne, uniemożliwiające odnowę autologicznej hematopoezy oraz niemieloblastyczne, które w niewielkim stopniu powoduje cytopenie [72]. U dorosłych pacjentów zaleca się stosowanie kondycjonowanie niemieloblastycznego [77]. Wskazania do zastosowania transplantacji komórek krwiotwórczych to: waskułopatia mózgowa, występowanie zdarzeń zamykających naczynia pomimo hydroksymocznika, choroby nerek i wątroby związane z SCD, przewlekła niedokrwistość

< 7 g/dl pomimo hydroksymocznika, konieczność dłuższego utrzymania programów transfuzji niż sześć miesięcy oraz poważne trudności w transfuzji związane z alloimmunizacją czerwonych krwinek [78]. Efektem ubocznym zastosowania tej terapii są infekcje, proces kondycjonowania, bezpłodność, odrzucenie przeszczepu, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi ang. *graft-vs-host disease* (GvHD) oraz wysokie ryzyko śmierci [79,90].

3. TERAPIA GENOWA

Istota terapii genowej

Najbardziej nowoczesnym leczeniem jakie jest dostępne to terapie komórkowe i terapie genowe. Mają one swoje zastosowanie w leczeniu chorób genetycznych o dokładnie określonych mutacjach [81]. Terapia komórkowa obejmuje leczenie za pomocą immunoterapii komórkowych, szczepionek przeciwnowotworowych oraz komórki macierzyste krwiotwórcze i dorosłe embrionalne. Termin terapii genowej odnosi się do modyfikacji ekspresji genu lub właściwości biologicznych żywej komórki w celach terapeutycznych [82]. Obecnie FDA zatwierdziło 34 produkty do stosowania w terapii komórkowej i genowej [83]. Konieczność rozważenia terapii genowej wynika głównie z ograniczonej skuteczności istniejących metod leczenia oraz niemożności całkowitego wyleczenia danej choroby [85].

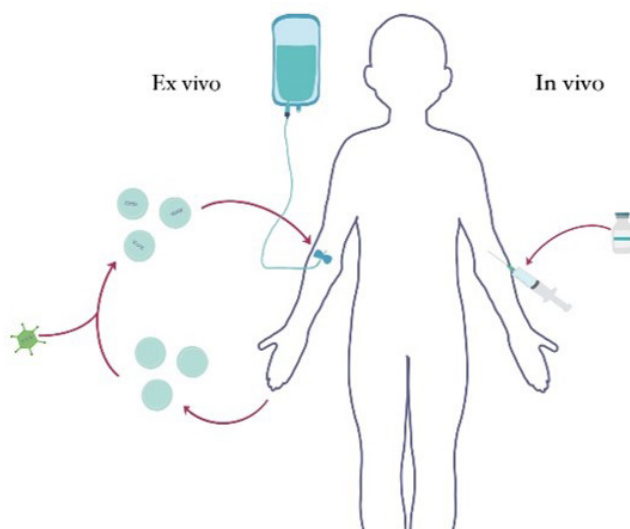
Ze względu na szeroki wachlarz możliwości jaki oferuje terapia genowa, została ona wcielona w program leczenia chorób genetycznych monogenowych i wielogenowych, nowotworów oraz infekcji. Choroby którym najczęściej przyglądali się badacze na przestrzeni ostatnich 10 lat to: białaczka i chłoniak, szpiczak mnogi, rdzeniowy dystrofia mięśniowa, dystrofia mięśniowa Duchenne'a, hemofilia, HIV, COVID-19, choroba naczyń obwodowych i choroba zwyrodnieniowa stawów [86].

Pierwotnie metoda ta miała na celu transport materiału genetycznego do komórek, aby naprawić wadę lub doprowadzić do powstania nowej cechy. Terapię genową można wykorzystać w zależności od podstawowego problemu: 1) zastąpienie zmutowanego genu, prawidłową kopią; 2) zahamowanie ekspresji nieprawidłowego genu; 3) wyciszenie nieprawidłowego genu; 4) dostarczenie genu terapeutycznego do tkanki docelowej⁸⁷. Przykładem zastosowania tych możliwości jest dodanie prawidłowej kopii allelu ludzkiego czynnika krzepnięcia IX, pozwalające na zwiększenie jego ilości u chorych na hemofilię typu B [88].

Genetyczna stymulacja układu odpornościowego pozwoliła na opracowywanie szczepionek przeciwko Covid-19, poprzez wprowadzenie określonego antygeny [89]. W przypadku inaktywacji nieprawidłowego genu wykorzystuje się często siRNA lub CRISPR, aby zmniejszyć wytwarzanie białka TTR w leczeniu amyloidozy zależnej od transtyretyny [90].

Przebieg terapii genowej u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

Przed rozpoczęciem całego procesu, należy odstawić u chorego hydroksymocznik, gdyż utrudnia on podziały komórkowe. Następnie pacjenci powinni otrzymać wymienne transfuzje krwi, w celu zmniejszenia procentowej ilości HbS [91]. Pierwszym etapem jest przygotowanie komórek macierzystych które będą modyfikowane. Mobilizuje się pule komórek za pomocą Pleryksafor (cząsteczka mobilizująca komórki CD34+) i pobiera się od pacjenta hematopoetycznych komórek macierzystych i progenitorowych CD34+. Należy podkreślić, iż nie można mobilizować komórek przez G-CSF u pacjentów z SCD, ponieważ może to doprowadzić do epizodów okluzji naczyń [92]. Wyizolowane komórki przechodzą modyfikowanie materiału genetycznego w laboratorium. Równocześnie pacjent zostaje poddawany chemioterapii, stosując kondycjonowanie mieloablacyjne. Po zakończonym etapie przygotowywania, organizmowi pacjenta zostają wszczepione zmodyfikowane genetycznie komórki macierzyste [93].



Rycina 1. Obrazowe przedstawienie różnic w podaniu i przygotowaniu komórek za pomocą ex vivo i in vivo [opracowanie własne].

Dostarczenie materiału genetycznego może odbywać się na dwa sposoby, przedstawione na rycinie 1. Terapia genowa ex vivo polega na ekstrakcji komórek od pacjenta lub dawcy oraz ich modyfikacji w laboratorium, gdzie przenoszony jest materiał genetyczny za pomocą wektorów. Kolejnym etapem jest namnażanie komórek w hodowli oraz podanie ich pacjentowi. Metoda in vivo nie wymaga nośnika komórkowego. Polega ona na podaniu wektora, który transportuje do docelowych komórek transgen terapeutyczny [94].

Wektory

Aby wprowadzić obcy lub zmodyfikowany materiał genetyczny niezbędne jest użycie przenośnika, który umożliwi jego transport do pożądanej komórki lub struktury. Wektory wykorzystywane do przenoszenia genów powinny wykazywać, tropizm komórkowy w stosunku do określonych typów komórek docelowych, wysoką wydajnością transdukcji, niewielką lub żadną genotoksyczność i cytotoksyczność oraz możliwie jak najmniej aktywować odpowiedź immunologiczną [95]. Istotną cechą wektorów integrujących jest to, że są wstawiane do genomu gospodarza i są replikowane przez komórkę. Z tymi cechami wiąże się ryzyko uszkodzenia istniejących genów. Zaletą wektorów nieintegrujących jest potencjalnie mniejsze zagrożenie mutagenezy insercyjnej. Brak związania z genomem biorcy może doprowadzić do eliminacji wektora [96]. Aby zapewnić bezpieczeństwo podczas stosowania wektorów wirusowych, usuwa się w nich gen wirusa i wstawia gen terapeutyczny [97].

Wśród wektorów nie wirusowych praktykuje się metody fizyczne i chemiczne. Do fizycznych sposobów transportowania materiału genetycznego ex vivo zaliczamy elektroporację i mikroiniekcję. Elektroporacja (nukleofekcja) wykorzystuje prąd elektryczny do tworzenia tymczasowych porów w błonie komórkowej [98]. Mikroiniekcja za pomocą igły przenosi plazmid, DNA, mRNA lub białko [99]. Stosowanie chemicznych metod przenoszenia genów odbywa się za pośrednictwem polimerów, lipidów, cząsteczek nieorganicznych i ich kombinacji. Pozytywnymi cechami tych form jest niska cytotoksyczność, immunogenność i mutageneza. Jednak z uwagi na fakt, że mają słabą wydajność transferu genów, specyficzność i czas trwania ekspresji genów sprawia, że nie mają one jeszcze zastosowania w leczeniu [100].

Skutki uboczne

Terapia genowa niesie ze sobą ryzyko związane z procedurą przygotowawczą i samym leczeniem. Poczynając od pobierania komórek i transfuzji krwi, może dojść do alloimmunizacji i przeciążenia układu krążenia. Właściwości pleryksaforu, leku stosowanego do mobilizacji komórek macierzystych, mogą wywoływać działania niekorzystne dla układu pokarmowego, w tym objawy toksyczne dotyczące żołądka i jelit. Również afereza wiąże się z bólem, wywołanym zamknięciem naczyń i koniecznością leczenia objawowego [101]. Kondycjonowanie, które pacjent musi przejść, stanowi dodatkowe wyzwanie, ponieważ niesie ze sobą ryzyko toksyczności dla narządów, infekcji, często antybiotykoterapii i wielu skutków ubocznych związanych z chemioterapią, takich jak niepłodność czy cytopenia [102]. W przypadku bezpieczeństwa terapii genowej należy mierzyć się z zagrożeniem genotoksyczności wektorów integrowanych. Wiąże się to z nieprawidłową ekspresją genów w pobliżu miejsca insercji oraz powstawaniem onkogennych białek [103]. Wystąpić może też reakcja immunologiczna spowodowana wcześniejszą odpornością na wirusa, który został użyty jako nośnik materiału genetycznego [104]. Istnieje również ryzyko wtórnego nowotworu szpiku lub układu krwiotwórczego związanego z używaniem środków alkilujących [105].

NOWE OBLCZE TERAPII GENOWEJ W SCD

Terapia genowa w leczeniu anemii sierpowatokrwinkowej stanowi przełom. FDA zatwierdziła 2 komórkowe terapie genowe Casgevy i Lyfgenia do stosowania w leczeniu SCD [106]. Zastosowanie tej metody pozwala na przywrócenie wytwarzania erytrocytów z nie sierpowatą hemoglobina [107]. Przeszczepienie zmodyfikowanych autologicznych komórek krwiotwórczych eliminuje trudności w znalezieniu dawcy do przeszczepu krwi [108]. Nadal niezbędne jest kondycjonowanie pacjenta, aby uchronić przed odrzuceniem przeszczepionych HSC [109].

Dzięki tej metodzie możliwe jest zajęcie się źródłem problemu, czyli mutacją w genie łańcucha beta hemoglobiny. Początkowo sądzono, że terapia genowa w SCD skupi się jedynie na modyfikacji zaistniałej mutacji. Pojawiła się możliwość dodawania genów oraz regulacji genów innych niż ludzkiej hemoglobiny [110]. Wykorzystanie terapii genowej w SCD polega na wzroście ekspresji nie-sierpowatej β -globiny (β^A), ekspresji przeciw sierpowatej globiny podobnej do β lub zwiększeniu ekspresji HbF poprzez dodawanie genów lub edycję genów [111].

Wybierając strategie dodawania genu można za pomocą wektorów wirusowych aktywować transkrypcje genów, w tym γ -globiny, hybryd γ/β -globiny i β -globiny przeciw sierpowi. Wyróżnia się 5 podejść opartych na wektorach lentiwirusowych w terapii genowej niedokrwistości sierpowatokrwinkowej: 1) wektor lentiwirusowy γ -globiny zawierający regiony genu γ -globiny; 2) hybrydowy wektor lentiwirusowy γ/β -globiny zawierający regiony kodujące gen γ -globiny, 3' UTR β -globiny; 3) wektor lentiwirusowy T87Q zawierający zmodyfikowany gen β -globiny ze zmianą aminokwasową T87Q w celu promowania właściwości przeciw sierpowaniu; 4) wektor lentiwirusowy β AS3 zawierający trzy zmiany aminokwasów przeciw sierpowi (G16D, E22A, T87Q) w genie β -globiny; 5) wektor lentiwirusowy BCL11A shRNA miR zawierający BCL11A shRNA miR, syntetyczny poliA [112].

W przypadku skupienia się na edycji genomu można wyszczególnić 4 główne nurty terapii: 1)zakłócenie wzmacniacza erytroidalnego BCL11A—wykorzystanie CRISPR-Cas9 do przerwania regionu wzmacniacza erytroidalnego w intronie 2 BCL11A na chromosomie 2 prowadzi do obniżenia poziomu BCL11A; 2)zakłócenie promotora gamma-globuliny;-- zmiana sekwencji wiązania promotora z BCL11A zakłóci represję HbF; 3)korekta E6V za pomocą naprawy ukierunkowanej na homologię—polega na namierzaniu mutacji punktowej i naprawie ukierunkowanej na hemoglobinę; 4)edycja podstawowa do wariantu Makassar—ma na celu wytworzenie niepatogenego wariantu hemoglobiny [113].

Casgevy

CTX001, czyli Exagamglogene autotemcel (nazw handlowa Casgevy) to jednorazowa terapia genowa wykorzystująca edycję genów która w grudniu 2023 roku została zatwierdzona przez FDA do stosowania w terapii anemii sierpowatokrwinkowej. Opracowały ją zespoły z Vertex Pharmaceuticals i CRISPR Therapeutics wykorzystujący edycję genomu przy użyciu technologii CRISPR/Cas9. Casgevy otrzymał miano leku sierocego (leku opracowanego w celu leczenia rzadkiej choroby lub stanu), szybkiej ścieżki i terapii zaawansowanej medycyny regeneracyjnej [114].

Exagamglogene autotemcel to populacja genetycznie zmodyfikowanych autologicznych hematopoetycznych komórek macierzystych. Zatwierdzono jej stosowanie u pacjentów powyżej 12 roku życia, z nawracającymi przełomami

naczyniowo-okluzyjnymi, którzy mają β^S/β^S , β^S/β^+ lub genotyp β^S/β^0 oraz którzy nie posiadają dawcy do przeszczepu HSC [115].

Do stworzenia tej terapii niezbędne jest pobranie od pacjenta HSC, w celu uzyskania komórek CD34+. Minimalna dawka wynosi 4×10^6 komórek CD34+/kg.m.c., a maksymalna 13×10^6 komórek CD34+/kg.m.c zawieszonych w 1,5 do 20 ml podłoża kriokonserwującego. Terapia podawana jest w pojedynczej dawce do infuzji. Przed kondycjonowaniem mieloablacyjnym pacjenta, należy upewnić się że może on otrzymać przeszczep. Przeciwwskazane jest zastosowanie terapii u pacjentów z aktywnym wirusem HIV-1, HIV-2, HBV, HCV [116].

Przygotowanie pacjenta

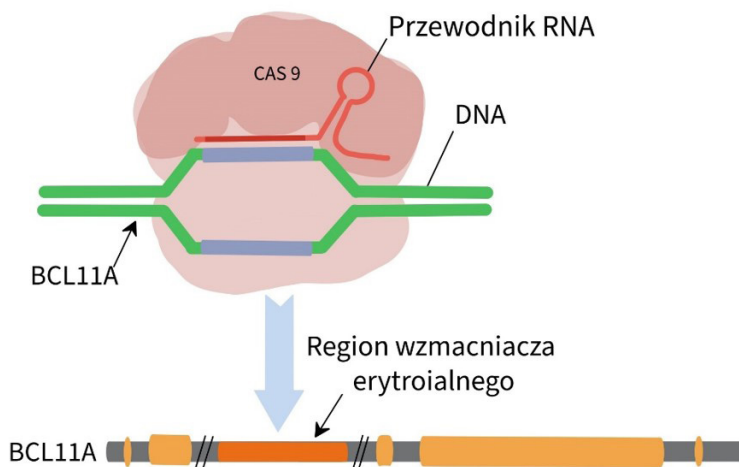
Wpierw pacjent musi przejść cykl transfuzji koncentratu krwinek czerwonych, aby ilość HbS była mniejsza niż 30% wszystkich RBC. Następnie od pacjenta należy pobrać hematopoetyczne komórki macierzyste i progenitorowe CD34+, za pomocą aferezy po uprzedniej mobilizacji pleryksaforem. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci przechodzą mieloablacyjne kondycjonowanie busulfanem. Busulfan podaje się przez 4 kolejne dni dożylnie w dawce 3,2mg/kg/dobę. Protekcyjnie pacjenci otrzymują również profilaktykę przeciwdrgawkową. Dodatkowo należy podać lek przeciwgorączkowy (np. acetaminofen) i przeciwhistaminowy (np. chlorowodorek difenhydraminy) [117].

Mechanizm terapii

Hemoglobina płodowa odgrywa istotną rolę w przypadku leczenia niedokrwistości sierpowatokrwinkowej. Gen gamma-globuliny znajduje się w dwóch lokalizacjach HBG2 (G gamma) oraz HBG1 (A gamma). Te dwa typy łańcuchów gamma różnią się resztą 136, gdzie glicyna występuje w produkcie G-gamma (HBG2), a alanina występuje w produkcie A-gamma (HBG1) [118]. Ekspresja tych genów jest zależna od trzech loci cech ilościowych: BCL11A, MYB oraz locus promotora w HBG2 [119].

W przypadku Casgevy skupiono się na inhibicji BCL11A. Znajduje się on na chromosomie 2. Jest to czynnik transkrypcyjny, który odpowiada za hamowanie produkcji gamma-globuliny w pierwszym roku życia [117]. W celu dezaktywacji BCL11A użyto mikro RNA o strukturze spiniki do włosów (shRNA MiR) z promotorami charakterystycznymi dla erytroidów. W efekcie aktywacji gamma-globuliny, dochodzi do zmniejszonej ekspresji szkodliwej beta-globuliny [120].

Edycja genów pozwala na zastosowanie nukleaz, które poprzez indukowanie pęknięć w niciach DNA powodują zakłócenia w funkcjach genów. Procesy naprawcze polegają na niehomologicznym łączeniu końcówek (NHEJ) lub naprawie ukierunkowanej na homologie (HDR) [121]. Niezbędne jest zaprojektowanie odpowiedniej endonukleazy, która rozpozna mutacje SCD na hematopoetycznych komórkach macierzystych CD34+. W Casgevy użyto skupionych, regularnie rozmieszczonych krótkich powtórzeń palindromowych (CRISPR) z białkiem Cas9 [122]. Jest to endonukleaza Cas9 połączona z pojedynczym prowadzącym RNA (sgRNA). By wykorzystać ten system niezbędne jest, aby za docelowym fragmentem nici znajdował się region bogaty w guaninę [123]. Mechanizm działania polega na tym, że sgRNA prowadzi Cas9 do odpowiedniej lokalizacji. Następnie endonukleaza tworzy pęknięcie dwuniciowe. Korzystając z naprawy homologicznej powstaje komórka z poprawnym genem. Najczęściej kompleks Cas9 i sgRNA jest transportowany dzięki elektroporacji stosowanej w hodowli komórek poza organizmem lub wektorów wirusowych i nanocząstek. Schemat tego procesu przedstawiono na rycinie 2 [124].



Rycina 2 Na rycinie zaprezentowano lokalizację docelową pojedynczego przewodnika RNA (sgRNA), który kieruje CRISPR-Cas9 w kierunku specyficznego dla erytroidów regionu wzmacniającego BCL11A (na pomarańczowo). Eksony BCL11A zostały zaznaczone żółtym kolorem [opracowanie własne].

Próby terapeutyczne

Badaniem zajmującym się CTX001 jest badanie NCT03745287 [125]. Głównym jego celem jest określenie odsetka pacjentów, którzy bez transfuzji RCB osiągnęli średni poziom Hb powyżej 9g/dl, po 12 miesiącach od podania

Casgevy. Kolejnym przedmiotem badań była ocena średniego poziomu Hb powyżej 9g/dl bez transfuzji RCB przez co najmniej 6 miesięcy w dowolnym momencie od podania Casgevy [126]. Dane do analizy, obejmujące okres do 16 stycznia 2023 r. 35 pacjentów miało dostateczny okres obserwacji (minimum 16 miesięcy po podaniu leku i co najmniej 14 miesięcy od ostatniej transfuzji krwi czerwonych komórek po przeszczepie) w celu oceny skuteczności terapii. W trakcie analizy tymczasowej 91,4% badanych nie doświadczyło żadnych ciężkich chorób układu oddechowego określonych w protokole przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy w ciągu pierwszych 24 miesięcy po podaniu eksagamglogenu autotemcel. W ciągu 24 miesięcy analizy, wszyscy pacjenci oceniani pod kątem ciężkich chorób układu oddechowego (VOCs) nie wymagali hospitalizacji przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy [127]. Podczas fazy klinicznej najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie błon śluzowych, neutropenia z gorączką i zmniejszenie apetytu oraz neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość i limfopenia [125]. Kliniczne korzyści zdają się utrzymywać przy stałym poziomie hemoglobiny ogólnej i płodowej, oraz niezmiennym profilu alleli w szpiku kostnym i krwi obwodowej. Istotne zagrożenia dla bezpieczeństwa obejmują potencjalne modyfikacje poza docelowymi obszarami za pomocą CRISPR/Cas9 oraz opóźnienia w przeszczepie płytek krwi. Nie odnotowano przypadków nowotworów złośliwych. W rezultacie ogólny bilans korzyści w stosunku do ryzyka prezentuje się pozytywnie [116].

Obecnie trwają jeszcze badania nad Exagamglogene autotemcel (NCT04208529, NCT05951205), kolejne dwa są w trakcie rekrutacji (NCT05477563, NCT05329649).

5. DYSKUSJA

Choroby o etiopatologii genetycznej wciąż stanowią wyzwanie dla lekarzy i badaczy z całego świata. Z perspektywy globalnej, anemia sierpowata stanowi znaczący problem zdrowotny, który nadal jest zagrożeniem życia. Objawy towarzyszące chorobie znacząco obniżają komfort życia. Przewlekły i ostry ból wielokrotnie uniemożliwia uczęszczanie do szkoły czy pracy. Dodatkowo ryzyko udaru niedokrwinnego i powikłań z nim związanych sprawiają, że choroba ta staje się trudna do przewidzenia w swoim przebiegu. Wskaźnik HRQoL jednoznacznie pokazuje jak dużym ograniczeniem jest ta choroba. Każdy chory na SCD doświadczył VOCs i niejednokrotnie odwiedzał placówki szpitalne w celu uzyskania pomocy. Leczenie bólu staje się trudniejsze w dobie epidemii uzależnień

i nadużywania środków przeciwbólowych jakimi są opioidy. To wszystko sprawia, że pacjenci są źle postrzegani przez pracowników medycznych. Mimo obecności leków dedykowanych leczeniu SCD, choroba ta dalej stanowi problem dla pacjentów. Farmaceutyki nie wykazują jednakowej skuteczności wśród pacjentów oraz wiążą się z uciążliwymi skutkami ubocznymi, przez które pacjenci czasem rezygnują z terapii. Transfuzje krwi również nie są na tyle efektywne aby zaprzestać nawrotom choroby. Ostatecznością staje się wtedy przeszczep komórek krwiotwórczych. Pomimo bardzo optymistycznych prognoz związanych z tym leczeniem, największą barierę w wykorzystaniu tej metody stanowi jednak znalezienie dawcy oraz ogromny koszt z jakim wiąże się cała procedura przygotowania pacjenta i komórek do przeszczepu oraz tak samo jak w wyżej wymienionych sposobach działania niepożądane.

Pacjenci z niedokrwistością sierpowatokrwiową otrzymali szansę na poprawę jakości życia. Casgevy, jako terapia genowa, wykorzystuje najbardziej zaawansowane technologie dostępne w dzisiejszych czasach. Metoda ta jako pierwsza pozwala na zredukowanie przyczyny SCD. Zmniejszenie ilości HbS w krwioobiegu niweluje większość objawów choroby. Daje też optymistyczne prognozy na życie bez bólu po zastosowaniu terapii. Strategia edycji genów oferuje najpotężniejsze narzędzia do trwałej korekty zaburzeń genetycznych poprzez bezpośrednią modyfikację genomu. Jednakże stwarza dodatkowe ryzyko dla bezpieczeństwa, takie jak onkogenność. Dodatkowo przejście procesu kondycjonowania, obciąża i osłabia organizm chorego. Terapia genowa pozostaje jednak przedmiotem znacznych wyzwań technologicznych, regulacyjnych oraz finansowych. Możliwość stosowania Casgevy w populacji światowej pozwoli na dostarczenie naukowcom i lekarzom nowych informacji na temat jej działań, co umożliwi jej ulepszenie oraz tworzenie nowych alternatyw tej terapii. Dążenie do bezpiecznego, efektywnego, ekonomicznego i trwałego leczenia chorób układu krążenia reprezentuje istotny postęp, rozpoczynając obiecujący etap w poszukiwaniach medycyny precyzyjnej w zwalczaniu schorzeń.

REFERENCJE

- [1] Narla M. UpToDate. [www.uptodate.com](https://www.uptodate.com/contents/red-blood-cell-membrane-structure-and-dynamics?search=erythrocyte&source=search_result&selectedTitle=3-150&usage_type=default&display_rank=3#topicContent). Published May 22, 2023. Accessed February 6, 2024. https://www.uptodate.com/contents/red-blood-cell-membrane-structure-and-dynamics?search=erythrocyte&source=search_result&selectedTitle=3-150&usage_type=default&display_rank=3#topicContent

- [2] Risinger M, Kalfa TA. Red cell membrane disorders: structure meets function. *Blood*. 2020;136(11):1250-1261. doi:<https://doi.org/10.1182/blood.2019000946>
- [3] Steinberg MH, Quinn CT. UpToDate. www.uptodate.com. Published October 30, 2023. Accessed February 6, 2024. https://www.uptodate.com/contents/unstable-hemoglobin-variants?search=erythrocyte%20phizjology&topicRef=7072&source=see_link#topicContent
- [4] Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2007-2011. doi:<https://doi.org/10.1002/ehf2.12797>
- [5] Newhall DA, Oliver R, Lugthart S. Anaemia: A disease or symptom. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2020;78(3):104-110. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32332184/>
- [6] Hartevelde CL, Achour A, Arkesteijn SJG, et al. The hemoglobinopathies, molecular disease mechanisms and diagnostics. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2022;44(S1):28-36. doi:<https://doi.org/10.1111/ijlh.13885>
- [7] Franco E, Karkoska KA, McGann PT. Inherited disorders of hemoglobin: A review of old and new diagnostic methods. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. Published online May 18, 2023:102758. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2023.102758>
- [8] Sani A, Idrees Khan M, Shah S, et al. Diagnosis and screening of abnormal hemoglobins. *Clinica Chimica Acta*. 2024;552:117685. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117685>
- [9] Zahr RS, Ataga KI, Lebensburger JD, Winer JC. Kidney failure outcomes in children and young adults with sickle cell disease in the United States Renal Data System. *Pediatric Nephrology*. 2023;39(2):619-623. doi:<https://doi.org/10.1007/s00467-023-06136-0>
- [10] An R, Huang Y, Rocheleau AD, et al. Multispectral imaging for MicroChip electrophoresis enables point-of-care newborn hemoglobin variant screening. *Heliyon*. 2022;8(12):e11778-e11778. doi:<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11778>

- [11] Hong HG, Gouveia MH, Ogwang MD, et al. Sick cell allele HBB-rs334(T) is associated with decreased risk of childhood Burkitt lymphoma in East Africa. *American Journal of Hematology*. 2023;99(1):113-123. doi:<https://doi.org/10.1002/ajh.27149>
- [12] Kamimura S, Smith M, Vogel S, Almeida LEF, Thein SL, Quezado ZMN. Mouse models of sickle cell disease: Imperfect and yet very informative. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. Published online June 17, 2023;102776. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2023.102776>
- [13] Nader E, Conran N, Leonardo FC, et al. Piezo1 activation augments sickling propensity and the adhesive properties of sickle red blood cells in a calcium-dependent manner. *British Journal of Haematology*. 2023;202(3):657-668. doi:<https://doi.org/10.1111/bjh.18799>
- [14] Almeida LEF, Smith ML, Kamimura S, Vogel S, Quezado ZMN. Calcium flux alterations in erythrocytes from sickle cell mice: The relevance of mean corpuscular volume. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2024;104:102800. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2023.102800>
- [15] Jiao B, Jořson KM, Ramsey SD, Bender MA, Devine B, Basu A. Long-Term Survival with Sickle Cell Disease: A Nationwide Cohort Study of Medicare and Medicaid Beneficiaries. *Blood Advances*. Published online March 16, 2023. doi:<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009202>
- [16] Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. Longo DL, ed. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(16):1561-1573. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmra1510865>
- [17] Novelli EM, Gladwin MT. Crises in Sickle Cell Disease. *Chest*. 2016;149(4):1082-1093. doi:<https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.12.016>
- [18] Piel FB, Tewari S, Brousse V, et al. Associations between environmental factors and hospital admissions for sickle cell disease. *Haematologica*. 2016;102(4):666-675. doi:<https://doi.org/10.3324/haematol.2016.154245>

- [19] Ben Khaled M, Ouederni M, Mankai Y, et al. Prevalence and predictive factors of splenic sequestration crisis among 423 pediatric patients with sickle cell disease in Tunisia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2020;80:102374. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2019.102374>
- [20] Brewin J, Tewari S, Hannemann A, et al. Early Markers of Sickle Nephropathy in Children With Sickle Cell Anemia Are Associated With Red Cell Cation Transport Activity. *HemaSphere*. 2017;1(1):e2. doi:<https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000002>
- [21] Amlie-Lefond C, Flanagan J, Kanter J, Dobyns WB. The Genetic Landscape of Cerebral Steno-Occlusive Arteriopathy and Stroke in Sickle Cell Anemia. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018;27(11):2897-2904. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.004>
- [22] Rees DC, Brousse VAM, Brewin JN. Determinants of severity in sickle cell disease. *Blood Reviews*. 2022;56:100983. doi:<https://doi.org/10.1016/j.blre.2022.100983>
- [23] Zhang M, Hillegass WB, Yu X, et al. Genetic variants and effect modifiers of QT interval prolongation in patients with sickle cell disease. *Gene*. 2024;890:147824. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147824>
- [24] Yu X, Majumdar S, Pollard JD, et al. Clinical and Laboratory Correlates of QTc Duration in Adult and Pediatric Sickle Cell Disease. *American Journal of Medicine Open*. 2023;10:100045. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajmo.2023.100045>
- [25] Ballas SK. Sickle cell disease: Classification of clinical complications and approaches to preventive and therapeutic management. Connes P, ed. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2018;68(2-3):105-128. doi:<https://doi.org/10.3233/ch-189002>
- [26] Maitra P, Caughey M, Robinson L, et al. Risk factors for mortality in adult patients with sickle cell disease: a meta-analysis of studies in North America and Europe. *Haematologica*. 2017;102(4):626-636. doi:<https://doi.org/10.3324/haematol.2016.153791>
- [27] Farooq S, Testai FD. Neurologic Complications of Sickle Cell Disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019;19(4):17. doi:<https://doi.org/10.1007/s11910-019-0932-0>

- [28] Moody KL. Healthcare utilization and the quality of life of children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatric Blood & Cancer*. 2022;69(8). doi:<https://doi.org/10.1002/pbc.29685>
- [29] Treadwell MJ, Anie KA. Quality of Life in Sickle Cell Disease: What Matters. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2022;36(6):1137-1149. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.06.010>
- [30] Kato GJ, Piel FB, Reid CD, et al. Sickle cell disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1). doi:<https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.10>
- [31] Jonassaint CR, Lukombo I, Feldman R, et al. Differences in the prevalence of mental health disorders among Black American adults with sickle cell disease compared to those with non-heritable medical conditions or no medical conditions. *British Journal of Haematology*. Published online December 3, 2021. doi:<https://doi.org/10.1111/bjh.17962>
- [32] Carroll CP, Brandow AM. Chronic Pain: Prevalence and Management. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2022;36(6):1151-1165. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.06.009>
- [33] Tolu SS, Van Doren L. Acute and chronic pain management in patients with sickle cell disease in the modern era: a comprehensive review. *Transfusion and Apheresis Science*. 2022;61(5):103533. doi:<https://doi.org/10.1016/j.transci.2022.103533>
- [34] Zassman SM, Zamora FJ, Roberts JD. Inpatient pain management in sickle cell disease. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2019;76(23):1965-1971. doi:<https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz228>
- [35] Mulchan SS, Wakefield EO, Martin SR, Ayr-Volta L, Krenicki K, Zempsky WT. Navigating Ethical Challenges for Pediatric Sickle Cell Pain Management in the Context of the Opioid Epidemic. *The Clinical Journal of Pain*. 2022;38(2):88-94. doi:<https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000001007>

- [36] Sidhom D, Aboul-Hassan D, Clauw DJ, Cofield C, Bergmans R. Chronic pain management in sickle cell disease: A systematic scoping review of controlled trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2023;190:104087. doi:<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104087>
- [37] Dick MH, Abdelgadir A, Kulkarni VV, et al. Comparing the Safety and Efficacy of L-Glutamine, Voxelotor, and Crizanlizumab for Reducing the Frequency of Vaso-Occlusive Crisis in Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *Cureus*. Published online May 11, 2022. doi:<https://doi.org/10.7759/cureus.24920>
- [38] Musiałek MW, Rybaczek D. Hydroxyurea—The Good, the Bad and the Ugly. *Genes*. 2021;12(7):1096. doi:<https://doi.org/10.3390/genes12071096>
- [39] Kroner BL, Hankins JS, Pugh N, et al. Pregnancy outcomes with hydroxyurea use in women with sickle cell disease. *American Journal of Hematology*. 2022;97(5):603-612. doi:<https://doi.org/10.1002/ajh.26495>
- [40] Crego N, Douglas C, Bonnabeau E, et al. Sickle-Cell Disease Co-Management, Health Care Utilization, and Hydroxyurea Use. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2020;33(1):91-105. doi:<https://doi.org/10.3122/jabfm.2020.01.190143>
- [41] Ehsan M, Smita Maruvada. Sickle Cell Anemia. *Nih.gov*. Published November 14, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482164/>
- [42] Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online April 20, 2017. doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.cd002202.pub2>
- [43] Commissioner O of the FDA approves new treatment for sickle cell disease. *FDA*. Published March 24, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-sickle-cell-disease>
- [44] Gardner RV. Sickle Cell Disease: Advances in Treatment. *Ochsner Journal*. 2018;18(4):377-389. doi:<https://doi.org/10.31486/toj.18.0076>

- [45] Sadaf A, Quinn CT. L-glutamine for sickle cell disease: Knight or pawn? *Experimental Biology and Medicine*. 2020;245(2):146-154. doi:<https://doi.org/10.1177/1535370219900637>
- [46] Neumayr LD, Hoppe CC. Sickle Cell Disease: Current Treatment and Emerging Therapies. *AJMC*. Published November 27, 2019. <https://www.ajmc.com/view/sickle-cell-disease-current-treatment-and-emerging-therapies>
- [47] Cieri-Hutcherson NE, Hutcherson TC, Conway-Habes EE, Burns BN, White NA. Systematic Review of l -glutamine for Prevention of Vaso-occlusive Pain Crisis in Patients with Sickle Cell Disease. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;39(11):1095-1104. doi:<https://doi.org/10.1002/phar.2329>
- [48] Idowu M, Haque A, Williams EM, Sridhar A. Patient perception of voxelotor treatment benefit in sickle cell disease. *Journal of Investigative Medicine*. 2022;70(5):1316-1319. doi:<https://doi.org/10.1136/jim-2021-002215>
- [49] Han J, Saraf SL, Gordeuk VR. Systematic Review of Voxelotor: A First-in-Class Sickle Hemoglobin Polymerization Inhibitor for Management of Sickle Cell Disease. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;40(6):525-534. doi:<https://doi.org/10.1002/phar.2405>
- [50] Research C for DE and. FDA approves drug to treat sickle cell disease in patients aged 4 up to 11 years. FDA. Published online December 17, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-treat-sickle-cell-disease-patients-aged-4-11-years>
- [51] Estep JH, Kalparthi R, Woods G, et al. Safety and efficacy of voxelotor in pediatric patients with sickle cell disease aged 4 to 11 years. *Pediatric Blood & Cancer*. 2022;69(8). doi:<https://doi.org/10.1002/pbc.29716>
- [52] Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*. Published online June 13, 2019. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa1903212>

- [53] Center for Drug Evaluation and Research. FDA approves crizanlizumab-tmca for sickle cell disease. U.S. Food and Drug Administration. Published 2019. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-crizanlizumab-tmca-sickle-cell-disease>
- [54] Blair HA. Crizanlizumab: First Approval. *Drugs*. 2020;80(1):79-84. doi:<https://doi.org/10.1007/s40265-019-01254-2>
- [55] Gardner RV. Crizanlizumab in vaso-occlusive crisis caused by sickle cell disease. *Drugs of Today*. 2020;56(11):705. doi:<https://doi.org/10.1358/dot.2020.56.11.3178111>
- [56] Stevens DL, Hix M, Gildon BL. Crizanlizumab for the Prevention of Vaso-Occlusive Pain Crises in Sickle Cell Disease. *Journal of Pharmacy Technology*. Published online April 19, 2021:875512252110084. doi:<https://doi.org/10.1177/87551225211008460>
- [57] Leibovitch JN, Tambe AV, Cimpeanu E, et al. l-glutamine, crizanlizumab, voxelotor, and cell-based therapy for adult sickle cell disease: Hype or hope? *Blood Reviews*. 2022;53:100925. doi:<https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100925>
- [58] Baba Inusa, Wale Atoyebi, Biree Andemariam, Hourani J, Omert L. Global Burden of Transfusion in Sickle Cell Disease. *Transfusion and Apheresis Science*. Published online July 1, 2023:103764-103764. doi:<https://doi.org/10.1016/j.transci.2023.103764>
- [59] Linder GE, Chou ST. Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Haematologica*. 2021;106(7). doi:<https://doi.org/10.3324/haematol.2020.270546>
- [60] Atwood CM, Gnagi SH, Teufel RJ, Nguyen SA, White DR. Blood transfusion in children with sickle cell disease undergoing tonsillectomy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2017;103:117-120. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.10.013>
- [61] Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *The Lancet*. 2017;390(10091):311-323. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30193-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30193-9)

- [62] Sharma D, Ogbenna AA, Kassim A, Andrews J. Transfusion support in patients with sickle cell disease. *Seminars in Hematology*. 2020;57(2):39-50. doi:<https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2020.07.007>
- [63] Howard J. Sickle cell disease: when and how to transfuse. *Hematology*. 2016;2016(1):625-631. doi:<https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.625>
- [64] Merlin E, Hequet O, Kanold J. Red blood cell exchange in children and adolescents with sickle cell disease. *Transfusion and Apheresis Science*. 2019;58(2):136-141. doi:<https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.03.006>
- [65] Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Advances*. 2020;4(2):327-355. doi:<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001143>
- [66] Chou ST, Fasano RM. Management of Patients with Sickle Cell Disease Using Transfusion Therapy. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2016;30(3):591-608. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.01.011>
- [67] Tabiti BF, Ozawa S, Mian A, Suri M, Yates HL, Hsu LL. Managing Sickle Cell Disease in Patients for Whom Blood Transfusion Is Not an Option. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2023;16(3):254-261. doi:<https://doi.org/10.56875/2589-0646.1044>
- [68] Coates TD, Wood JC. How we manage iron overload in sickle cell patients. *British Journal of Haematology*. 2017;177(5):703-716. doi:<https://doi.org/10.1111/bjh.14575>
- [69] Faye BF, Sow D, Seck M, et al. Efficacy and Safety of Manual Partial Red Cell Exchange in the Management of Severe Complications of Sickle Cell Disease in a Developing Country. *Advances in Hematology*. 2017;2017:3518402. doi:<https://doi.org/10.1155/2017/3518402>
- [70] Zheng Y, Chou ST. Transfusion and Cellular Therapy in Pediatric Sickle Cell Disease. *Clinics in laboratory medicine*. 2021;41(1):101-119. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cl.2020.10.007>

- [71] Nickel RS, Kamani NR. Ethical Challenges in Hematopoietic Cell Transplantation for Sickle Cell Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(2):219-227. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.08.034>
- [72] Eapen M, Brazauskas R, Walters MC, et al. Effect of donor type and conditioning regimen intensity on allogeneic transplantation outcomes in patients with sickle cell disease: a retrospective multicentre, cohort study. *The Lancet Haematology*. 2019;6(11):e585-e596. doi:[https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(19\)30154-1](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(19)30154-1)
- [73] Anurogo D, Yuli Prasetyo Budi N, Thi Ngo MH, Huang YH, Pawitan JA. Cell and Gene Therapy for Anemia: Hematopoietic Stem Cells and Gene Editing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6275. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms22126275>
- [74] Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *Journal of Hematology & Oncology*. 2022; 15(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s13045-022-01237-z>
- [75] Patel DA, Akinsete AM, de la Fuente J, Kassim AA. Haploidentical bone marrow transplant with posttransplant cyclophosphamide for sickle cell disease: An update. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2020;13(2):91-97. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2020.01.002>
- [76] Piel FB, Rees DC, DeBaun MR, et al. Defining global strategies to improve outcomes in sickle cell disease: a Lancet Haematology Commission. *The Lancet Haematology*. 2023;10(8):e633-e686. doi:[https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(23\)00096-0](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(23)00096-0)
- [77] de la Fuente J, Gluckman E, Makani J, et al. The role of haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease in the era of targeted disease-modifying therapies and gene editing. *The Lancet Haematology*. 2020;7(12):e902-e911. doi:[https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30283-0](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30283-0)
- [78] Dhédin N, Paillard C, Dalle JH, et al. [Allogeneic hematopoietic stem cell transplant in children and adults with sickle cell disease: Indications and modalities]. *Bulletin Du Cancer*. 2020;107(9):925-933. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.06.003>

- [79] Mufaddal Mahesri, ScSeeweiß S, Mutebi A, et al. Clinical outcomes following bone marrow transplantation in patients with sickle cell disease: A cohort study of US Medicaid enrollees. *European Journal of Haematology*. 2020;106(2):273-280. doi:<https://doi.org/10.1111/ejh.13546>
- [80] Devadasan D, Sun CW, Westin ER, et al. Bone Marrow Transplantation after Nonmyeloablative Treosulfan Conditioning Is Curative in a Murine Model of Sickle Cell Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(8):1554-1562. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.04.011>
- [81] Chancellor D, Barrett DA, Ly Nguyen-Jatkoe, Millington S, Eckhardt F. The State of Cell and Gene Therapy in 2023. *Molecular Therapy*. Published online November 1, 2023. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2023.11.001>
- [82] Center for Biologics Evaluation and Research. Cellular & Gene Therapy Products. U.S. Food and Drug Administration. Published 2019. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products>
- [83] Food and Drug Administration. Approved Cellular and Gene Therapy Products. U.S. Food and Drug Administration. Published 2019. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>
- [84] Anguela XM, High KA. Entering the Modern Era of Gene Therapy. *Annual Review of Medicine*. 2019;70(1):273-288. doi:<https://doi.org/10.1146/annurev-med-012017-043332>
- [85] Zabaleta N, Unzu C, Weber ND, Gonzalez-Aseguinolaza G. Gene therapy for liver diseases — progress and challenges. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. Published online January 16, 2023:1-18. doi:<https://doi.org/10.1038/s41575-022-00729-0>
- [86] Arabi F, Mansouri V, Ahmadbeigi N. Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;153:113324. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113324>
- [87] Büşra Cesur-Ergün, Devrim Demir Dora. Gene therapy in cancer. *Journal of Gene Medicine*. Published online June 24, 2023. doi:<https://doi.org/10.1002/jgm.3550>

- [88] Hu Y, Fang Y, Lai Y, Feng X, Xu S. Application of Gene Therapy in Hemophilia. *Current Medical Science*. 2022;42(5):925-931. doi:<https://doi.org/10.1007/s11596-022-2645-x>
- [89] Nakagami H. Development of COVID-19 vaccines utilizing gene therapy technology. *International Immunology*. Published online March 27, 2021. doi:<https://doi.org/10.1093/intimm/dxab013>
- [90] Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(6). doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa2107454>
- [91] Hsieh MM, Tisdale JF. Hematopoietic stem cell mobilization with plerixafor in sickle cell disease. *Haematologica*. 2018;103(5):749-750. doi:<https://doi.org/10.3324/haematol.2018.190876>
- [92] Lagresle-Peyrou C, Lefrère F, Magrin E, et al. Plerixafor enables safe, rapid, efficient mobilization of hematopoietic stem cells in sickle cell disease patients after exchange transfusion. *Haematologica*. 2018;103(5):778-786. doi:<https://doi.org/10.3324/haematol.2017.184788>
- [93] Grimley M, Asnani M, Shrestha A, et al. Safety and Efficacy of Aru-1801 in Patients with Sickle Cell Disease: Early Results from the Phase 1/2 Momentum Study of a Modified Gamma Globin Gene Therapy and Reduced Intensity Conditioning. *Blood*. 2021;138:3970. doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2021-147469>
- [94] Bulcha JT, Wang Y, Ma H, Tai PWL, Gao G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00487-6>
- [95] Athanasopoulos T, Munye MM, Yáñez-Muñoz RJ. Nonintegrating Gene Therapy Vectors. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2017;31(5):753-770. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.06.007>
- [96] Flomenberg P, Daniel R. UpToDate. www.uptodate.com. Published February 2AD. Accessed February 11, 2024. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-gene-therapy-gene-editing-and-gene-silencing?search=integracja%20wektorq%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2213213341

- [97] Olowoyeye A, Okwundu CI. Gene therapy for sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online November 30, 2020. doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.cd007652.pub7>
- [98] Lino CA, Harper JC, Carney JP, Timlin JA. Delivering CRISPR: a review of the challenges and approaches. *Drug Delivery*. 2018;25(1):1234-1257. doi:<https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1474964>
- [99] Chuang CK, Chen CH, Huang CL, et al. Generation of GGTA1 Mutant Pigs by Direct Pronuclear Microinjection of CRISPR/Cas9 Plasmid Vectors. *Animal Biotechnology*. 2016;28(3):174-181. doi:<https://doi.org/10.1080/10495398.2016.1246453>
- [100] Zu H, Gao D. Non-viral Vectors in Gene Therapy: Recent Development, Challenges, and Prospects. *The AAPS Journal*. 2021;23(4):78. doi:<https://doi.org/10.1208/s12248-021-00608-7>
- [101] Alavi A, KrisSamurti L, Abedi M, et al. Preliminary Safety and Efficacy Results from Precizn-1: An Ongoing Phase 1/2 Study on Zinc Finger Nuclease-Modified Autologous CD34+ HSPCs for Sickle Cell Disease (SCD). *Blood*. 2021;138(Supplement 1):2930-2930. doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2021-151650>
- [102] Río P, Navarro S, Wang W, et al. Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia. *Nature Medicine*. 2019;25(9):1396-1401. doi:<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0550-z>
- [103] Koš DB, Chen YY, Spencer MJ. Successes and challenges in clinical gene therapy. *Gene Therapy*. Published online November 8, 2023:1-9. doi:<https://doi.org/10.1038/s41434-023-00390-5>
- [104] High KA, Roncarolo MG. Gene Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(5):455-464. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmra1706910>
- [105] Hsieh MM, Bonner M, Pierciey FJ, et al. Myelodysplastic syndrome unrelated to lentiviral vector in a patient treated with gene therapy for sickle cell disease. *Blood Advances*. 2020;4(9):2058-2063. doi:<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001330>

- [106] FDA. FDA Approves First Gene Therapies to Treat Patients with Sickle Cell Disease. FDA. Published December 8, 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease>
- [107] Leonard A, Tisdale JF, Bonner M. Gene Therapy for Hemoglobinopathies. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2022;36(4):769-795. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.03.008>
- [108] Ma L, Yang S, Peng Q, Zhang J, Zhang J. CRISPR/Cas9-based gene editing technology for sickle cell disease. *Gene*. 2023;874:147480. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147480>
- [109] Curtis SA, Shah NC. Gene therapy in sickle cell disease: Possible utility and impact. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020;87(1):28-29. <https://www.ccmj.org/content/87/1/28>
- [110] Tanhehco YC. Gene therapy for hemoglobinopathies. *Transfusion and Apheresis Science*. 2021;60(1):103061. doi:<https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103061>
- [111] Morgan RA, Gray D, Lomova A, Koš DB. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy: Progress and Lessons Learned. *Cell stem cell*. 2017;21(5):574-590. doi:<https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.10.010>
- [112] Ulas T, Dal MS. Gene therapy approaches for sickle cell anemia. *Transfusion and Apheresis Science*. Published online February 2023:103677. doi:<https://doi.org/10.1016/j.transci.2023.103677>
- [113] White SL, Hart K, Koš DB. Diverse Approaches to Gene Therapy of Sickle Cell Disease. *Annual Review of Medicine*. Published online September 6, 2022. doi:<https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-021707>
- [114] Han R. First in vivo base-editing trial shows promise. *Molecular Therapy*. 2024;32(1):1-2. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2023.12.001>
- [115] Hoy SM. Exagamglogene Autotemcel: First Approval. *PubMed*. Published online January 17, 2024. doi:<https://doi.org/10.1007/s40291-024-00696-z>

- [116] 3 Vertex Pharmaceuticals Incorporated. HIGHLIGHTS of PRESCRIBING INFORMATION.; 2023. <https://www.fda.gov/media/174615/download?attachment>
- [117] Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;384(3). doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa2031054>
- [118] HBG1 hemoglobin subunit gamma 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. www.ncbi.nlm.nih.gov. Published January 31, 2024. Accessed February 11, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=3047>
- [119] Steinberg MH. Fetal Hemoglobin in Sickle Cell Anemia. *Blood*. 2020;136(21). doi:<https://doi.org/10.1182/blood.2020007645>
- [120] Brendel C, Negre O, Rothe M, et al. Preclinical Evaluation of a Novel Lentiviral Vector Driving Lineage-Specific BCL11A Knockdown for Sickle Cell Gene Therapy. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*. 2020;17:589-600. doi:<https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.03.015>
- [121] Rotin LE, Viswabandya A, Kumar R, Patriquin CJ, Kuo KHM. A systematic review comparing allogeneic hematopoietic stem cell transplant to gene therapy in sickle cell disease. *Hematology*. 2023;28(1). doi:<https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2163357>
- [122] Uchida N, Li L, Nassehi T, et al. Preclinical evaluation for engraftment of CD34+ cells gene-edited at the sickle cell disease locus in xenograft mouse and non-human primate models. *Cell Reports Medicine*. 2021;2(4):100247. doi:<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100247>
- [123] Zhang M, Yang C, Tasan I, Zhao H. Expanding the Potential of Mammalian Genome Engineering via Targeted DNA Integration. *ACS Synthetic Biology*. 2021;10(3):429-446. doi:<https://doi.org/10.1021/acssynbio.0c00576>
- [124] Germino-Watnick P, Hinds M, Le A, Chu R, Liu X, Uchida N. Hematopoietic Stem Cell Gene-Addition/Editing Therapy in Sickle Cell Disease. *Cells*. 2022;11(11):1843. doi:<https://doi.org/10.3390/cells11111843>

- [125] ClinicalTrials.gov. clinicaltrials.gov. Published November 27, 2018. Accessed February 11, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03745287?cond=NCT03745287&rank=1&tab=history>
- [126] Kwilas A. Summary Basis for Regulatory Action.; 2023. Accessed February 11, 2024. <https://www.fda.gov/media/175179/download?attachment>
- [127] Kwilas A. *Summary Basis for Regulatory Action.*; 2024. <https://www.fda.gov/media/175842/download?attachment>

NOWE PERSPEKTYWY W LECZENIU CUKRZYCY TYPU 2: POTENCJAŁ KLINICZNY IMEGLIMINU

**Gabriela Mysłək, Dominika Nicz, Monika Otocka,
Katarzyna Lis, Alicja Dubiel, Emilia Słabońska**

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

Abstrakt: Cukrzyca typu 2 stanowi najczęstszy typ cukrzycy dotykający osoby dorosłe. Jest schorzeniem metabolicznym charakteryzującym się przewlekłą hiperglikemią. Wiele czynników wpływa na jej rozwój, jednak najważniejsze z nich to nieprawidłowe wydzielanie insuliny oraz oporność tkanek obwodowych na ten hormon. Podstawowym metodami leczenia jest zmiana nawyków żywieniowych oraz zwiększenie dziennej aktywności fizycznej. Jednakże w wielu przypadkach taka strategia jest niewystarczająca i konieczne może okazać się wprowadzenie doustnych leków przeciwcukrzycowych. Na rynku dostępnych jest wiele substancji leczniczych opierających się na różnych mechanizmach działania. U części pacjentów mogą powodować poważne zdarzenia niepożądane takie jak hipoglikemia czy kwasica mleczanowa. Imeglimin jako przedstawiciel nowej grupy doustnych leków hiperglikemicznych, może być rozwiązaniem dla tego problemu. Badania trzeciej fazy przeprowadzone na japońskich pacjentach wykazały pozytywne wyniki. Celem pracy jest przedstawienie plejotropowego mechanizmu działania imegliminu oraz analiza przeprowadzonych do tej pory badań klinicznych.

Słowa kluczowe: Imeglimin, T2D, gliminy, mitochondria

Abstract: Type 2 diabetes is the most common type of diabetes affecting adults. It is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia. Many factors contribute to its development, but the most important are abnormal insulin secretion and resistance of peripheral tissues to the hormone. The primary methods of treatment are changing dietary habits and increasing daily physical activity. However, in many cases, such a strategy is insufficient, and the introduction of oral anti-diabetic drugs may be necessary. There are many therapeutic substances available on the market based on different mechanisms of action. In some patients, they can cause serious

adverse events such as hypoglycemia or lactic acidosis. Imeglimin, as a representative of a new group of oral hyperglycemic drugs, may be a solution to this problem. Phase 3 studies conducted on Japanese patients have shown positive results. The purpose of this paper is to present the pleiotropic mechanism of action of imeglimin and to analyze the clinical trials conducted so far.

Keywords: imeglimin, T2D, glimins, mitochondrias

WSTĘP

Cukrzyca typu 2 ang. Type 2 diabetes (T2D) jest chorobą wieloczynnikową, w której składowa środowiskowa i genetyczna odgrywają różną rolę. Przypuszcza się, iż patofizjologia schorzenia może być zróżnicowana w zależności od osobnika [1]. Według danych z 2021 roku Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej ang. International Diabetes Federation (IDF) liczba osób dorosłych w wieku 20 – 79 lat z T2D wynosi około 573 miliony, czyli 10,5%, z czego ponad połowa może nie być świadoma o istnieniu choroby. Szacuje się, że do 2045 roku liczba ta wzrośnie aż do 783 milionów [2,3]. Charakterystyczna dla cukrzycy typu 2 hiperglikemia może być wynikiem względnego niedoboru insuliny, zaburzonego metabolizmu lipidów i białek, bądź niedostatecznej wrażliwości komórek docelowych na insulinę, czyli insulinooporności ang. Insulin Resistance (IR) [4,5]. Dodatkowo sama hiperglikemia może powodować upośledzone działanie komórek beta trzustki, co w mechanizmie zwanym „glukotoksycznością” powoduje nasilenie IR [6]. Diagnostyka T2D polega na pomiarach podwyższonej glikemii, która może wynikać z wadliwego działania bądź wydzielania insuliny [4]. Do czynników ryzyka powodujących schorzenie należy podatność genetyczną, płeć (kobiety w wieku dorosłym mają większe ryzyko zachorowania niż mężczyźni), a także wiek oraz czas dojrzewania płciowego, gdyż w tym okresie występuje fizjologiczna oporność na insulinę [7]. Coraz częściej wymienia się również otyłość głównie związaną z brzuszną, inaczej centralną, dystrybucją tkanki tłuszczowej [8]. Ważną rolę odgrywają także czynniki środowiskowe do których należy palenie papierosów, niewystarczająca aktywność fizyczna, ilość i jakość snu, a także dieta bogata w czerwone bądź przetworzone mięso, a uboga w warzywa i owoce, orzechy czy produkty pełnoziarniste [9]. Leczenie opiera się przede wszystkim na zmianie nawyków żywieniowych oraz zwiększeniu aktywności fizycznej, jednakże jeśli działania te nie przynoszą oczekiwanych rezultatów stosowane są doustne leki przeciwcukrzycowe takie jak metformina, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego ang. sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2), agoniści

receptora glukagonopodobnego peptydu-1 ang. glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1), inhibitory peptydazy dipeptydyłowej 4 ang. dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP-4) i tiazolidynediony [10,11]. Nową klasą doustnych leków przeciwcukrzycowych są gliminy, których obecnie jedyny przedstawiciel, imeglimin, znacząco obniża poziom glukozy nie powodując tym samym ciężkiej hipoglikemii [12].

ROLA INSULINY W PATOFIZJOLOGII CUKRZYCY TYPU 2

Cukrzyca typu 2 jest wynikiem połączenia dwóch czynników, nieprawidłowego wydzielania insuliny, na skutek pogorszenia funkcjonalności komórek beta wysp trzustkowych oraz wadliwej reakcji tkanek wrażliwych na ten hormon, czyli insulinooporności [13,14]. Sugeruje się, że obecność stanu zapalnego, rozregulowanie adipocytokin czy nieprawidłowości w mikrobiocie jelitowej także odgrywają znaczącą rolę w patogenezie choroby. Hiperglikemia występująca w jej trakcie jest skutkiem nieprawidłowo funkcjonującej pętli sprzężenia zwrotnego pomiędzy działaniem, a wydzielaniem insuliny [13].

INSULINOOPORNOŚĆ

IR jest złożonym stanem, w którym tkanki obwodowe takie jak wątroba, mięśnie szkieletowe czy tkanka tłuszczowa reagują nieprawidłowo na stymulację insuliną [15]. W związku z tym, tkanki te wykazują zmniejszoną zdolność do wychwytu glukozy, co w konsekwencji prowadzi do hiperglikemii, a pośrednio do hiperinsulinemii [16]. Insulinooporność może powodować nie tylko T2D, ale także wiele współczesnych chorób, chociażby jak niealkoholowe stłuszczenie wątroby ang. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), zespół metaboliczny czy miażdżyca [17].

W prawidłowo oddziałującej tkance, połączenie łańcucha alfa insuliny z receptorem na komórce powoduje aktywację kaskady reakcji, w której stymulowane są transport glukozy, glikogenogeneza i lipogenogeneza oraz proliferacja i różnicowanie komórek. Natomiast szlaki glukoneogenezy i lipolizy są w tym samym czasie hamowane [18]. Proces ten rozpoczyna się autofosforylacją łańcucha beta insuliny, co umożliwia aktywację substratu receptora insuliny ang. insulin receptor substrate (IRS). Uruchamia to kilka szlaków, z których najważniejsze to pobudzenie PI3 kinazy ang. PI3 kinase (PI3K) oraz kinazy białkowej B ang. protein kinase B (AKT), które uruchamiają transporter glukozy typu 4

ang. glucose transporter type 4 (GLUT4) odpowiedzialny za metaboliczne działanie insuliny [18,19]. Transporter GLUT4 występuje w zwiększonym stężeniu w wyżej wspomnianych tkankach, mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej [20]. Mięśnie szkieletowe spełniają rolę centralnej tkanki dla utylizacji glukozy stymulowanej insuliną, w przeciwieństwie do wątroby i tkanki tłuszczowej, które odpowiadają za sygnalizację insulinową indukowaną glukozą [17].

Insulinooporność specyficzna dla mięśni szkieletowych może wynikać z defekcji receptora insulinowego bądź transportera glukozy typu 4, jednakże sugeruje się raczej nieprawidłowości w szlaku sygnałowym insuliny chociażby na poziomie PI3K lub AKT, aniżeli defektu samego transportu [17]. Dodatkowo badania wykazały, iż u pacjentów z cukrzycą typu 2 fosforylacja tyrozyny IRS nie zachodzi prawidłowo, w wyniku hiperglikemii. Według innych analiz stwierdzono, że przewlekła IR może wynikać ze zmniejszonej syntezy glikogenu mięśniowego oraz utleniania glukozy [20].

Wątroba jest odpowiedzialna za prawidłowe stężenie węglowodanów po posiłku, jak również za produkcję odpowiedniej ilości glukozy na czczo. Charakterystyczna dla chorych z T2D hiperglikemia na czczo jest skutkiem zwiększonej glukoneogenezy wątrobowej, w wyniku upośledzonej regulacji syntezy glikogenu lub produkcji glukozy [17]. Wadliwe tłumienie tego procesu wiąże się znacząco z defektami lipolizy w tkance tłuszczowej [17,21]. Obserwuje się w niej defekt receptora insulinowego jak również kinazy białkowej B, co skutkuje obniżoną sygnalizacją transportera GLUT4, a więc zmniejszonym wychwytem glukozy²¹. Niewielkie znaczenie ma także wzmożenie lipolizy i zwiększone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych występujące u osób otyłych [17,21]. W obu procesach powstają substraty do glukoneogenezy intensywnie przeprowadzanej w wątrobie [21].

Insulinooporność może być zwalczana dzięki prawidłowej diecie i redukcji masy ciała. Nieleczona skutkować może dysfunkcją komórek β trzustki, hiperglikemią na czczo i po posiłku oraz hiperinsulinemią, co oznacza początek cukrzycy typu 2 [20,22].

Dysfunkcja komórek β trzustki

Powszechnie uważano, że dysfunkcja komórek β trzustki ang. pancreatic β cells (PBC) jest związana z ich śmiercią [20]. Najnowsze doniesienia sugerują jednak, że glukotoksyczność, lipotoksyczność, defekty genetyczne, reakcje oksydacyjne, stres wewnątrzkomórkowy czy stan zapalny mają znaczący udział

w tym procesie [22]. Określenia glukotoksyczność i lipotoksyczność odnoszą się do przewlekłej hiperglikemii i hiperlipidemii, które są wynikiem stopniowo pogarszającej się kompensacji wysepek Langerhansa. Początkowo hiperglikemia jest wyrównywana przez PBC dzięki zwiększonemu uwalnianiu insuliny, jednak z czasem zdolność wydzielnicza tych komórek spada jak i ich tolerancja na glukozę oraz tkanek obwodowych ulega pogorszeniu [23].

Komórki β dzięki swojej wrażliwości na środowisko odżywcze reagują już na zmiany stężenia glukozy we krwi między 4,5 a 8 mmol [24]. Gwałtowny wzrost stężenia glukozy w organizmie powoduje równie gwałtowny wzrost wydzielania insuliny [25,26]. Uwalniana jest w dwóch fazach – faza pierwsza osiąga szczyt w przeciągu pierwszych trzech do pięciu minut, trwa maksymalnie do dziesięciu minut, natomiast jeśli glukoza pozostaje na podwyższonym poziomie wydzielanie insuliny jest podtrzymywane (faza druga) [26]. Spadek bądź brak wydzielania insuliny w fazie pierwszej jest wczesną zapowiedzią dysfunkcji komórek [26]. Pacjenci z początkową T2D mają obkurczone wysepkę trzustkowe oraz zmniejszoną masę PBC, co ostatecznie może prowadzić do śmierci tych komórek [25,27]. Mechanizm tego zdarzenia nie został jednak poznany [27].

OBECNIE STOSOWANE FORMY LECZENIA NIEFARMAKOLOGICZNEGO

Jak powszechnie wiadomo genetyka, płeć oraz wiek są niemodyfikowalnymi czynnikami ryzyka zwiększającymi prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy typu 2. Jednakże zmiana rytmu okołodobowego, diety oraz zwiększenie ilości ćwiczeń i zmniejszenie masy ciała mogą znacząco poprawić kliniczne wyniki pacjentów z T2D [28].

Według wielu badań ćwiczenia, niezależnie czy są aerobowe czy oporowe, znacząco poprawiają metabolizm glikolipidów u pacjentów z cukrzycą typu 2 [29]. Udowodniono, że regularna aktywność fizyczna ułatwia kontrolę glikemii, poprawia ciśnienie krwi i wskaźnik masy ciała, a także korzystnie wpływa na wydolność tlenową i funkcję śródbłonna [29,30]. Trening aerobowy, w porównaniu z treningiem oporowym, skupia się na większej grupie mięśni, jednak sporą część chorych na T2D stanowią osoby z otyłością lub mające problemy z poruszaniem się. Dla takiej populacji pacjentów trening oporowy może być bardziej efektywny, pomimo krótkotrwałej i izolowanej aktywności pojedynczych grup mięśni [30]. Trening wytrzymałościowy zwiększa pojemność mitochondriów w komórkach mięśniowych, co poprawia ich funkcję i warunkuje lepsze utlenianie glukozy

[29]. Na uwagę zasługuje również fakt, że ćwiczenia fizyczne zwiększają ekspresję i translokację transportera GLUT4 do błony komórkowej w mięśniach szkieletowych, co promuje wychwyt i transport glukozy w tych komórkach [29,31].

Zmiana stylu życia, w tym modyfikacja niezdrowej diety i nieprawidłowych nawyków żywieniowych, jest filarem profilaktyki jak i leczenia cukrzycy typu 2. Za zdrowe wzorce żywieniowe uważane są diety niskowęglowodanowe, wegańskie lub wegetariańskie oraz diety typu śródziemnomorskiego [32]. Spożywanie wegańskich posiłków przez dłuższy okres obniża poziom hemoglobiny glikowanej ang. Glycated hemoglobin (HbA1c), pomimo wysokiej zawartości węglowodanów. Jest to najprawdopodobniej związane ze zwiększoną ilością błonnika obecnego w produktach roślinnych, który obniża poposiłkową odpowiedź glukozy w mechanizmie opóźnionego opróżniania żołądka [33]. W innych przeprowadzonych badaniach dotyczących diety ketogenicznej, polegającej na spożywaniu wysokich ilości tłuszczu, średnich ilości białka i niskich ilości węglowodanów, zaobserwowano spadek stężenia glukozy we krwi, spadek masy ciała jak i cholesterolu całkowitego i trójglicerydów u pacjentów [34,35].

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Cukrzyca typu 2 jest leczona stopniowo, począwszy od zmiany stylu życia do doustnych leków przeciwcukrzycowych które, jeśli są niewystarczające w monoterapii lub w połączeniu, zostają zastąpione insuliną [36]. Na rynku dostępnych jest wiele substancji leczniczych pomagających kontrolować glikemię nieopartych na insulinie. Można podzielić je na takie grupy jak biguanidy, leki pobudzające wydzielanie insuliny, mimetyki inkretynowe, inhibitory alfa glukozydazy, inhibitory SGLT2 i tiazolidinediony [14,37].

Sulfynyłomoczniki to przedstawiciele grupy substancji pobudzających wydzielanie insuliny. Ich działanie opiera się na uwrażliwieniu komórek beta na glukozę, w wyniku czego ilość insuliny wydzielanej przez trzustkę zostaje zwiększona [38]. Sulfynyłomoczniki można stosować w monoterapii lub w połączeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Najbardziej znanym przedstawicielem tej grupy jest glimepiryd, choć można zaliczyć do niej także gliburyd czy glipizyd [39]. Glimepiryd w monoterapii przyjmują pacjenci nietolerujący metforminy, częściej jednak stosowany jest jako lek drugiego rzutu w terapii skojarzonej z tą substancją. Warunkiem jego przyjmowania jest brak jakiegokolwiek postaci miażdżycowej choroby naczyniowo-sercowej u pacjentów [40]. Istotną reakcją niepożądaną jest przyrost masy ciała, jednak najważniejszym działaniem

niepożądanym, charakterystycznym dla tej grupy leków, jest występująca ze zwiększoną częstością poważna hipoglikemia, która u pacjentów z długotrwałą cukrzycą może nie dawać swoistych objawów i skutkować śpiączką hipoglikemiczną [40,41].

Agoniści receptora GLP-1 oraz inhibitory DPP-4 są substancjami leczniczymi opartymi na inkretynach. Inhibitory DPP-4 mają neutralny wpływ na masę ciała jak i umiarkowaną zdolność do obniżania poziomu glukozy, w przeciwieństwie do agonistów receptora GLP-1, którzy redukują masę ciała i powodują znaczący spadek HbA1c oraz są zalecane dla pacjentów z towarzyszącymi chorobami sercowo-naczyniowymi lub zmagającymi się z nadwagą [42]. Dodatkowo agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 chronią komórki β wysepek trzustki oraz promują ich proliferację. Wspomagają utratę masy ciała poprzez tłumienie apetytu, opóźnione opróżnianie żołądka oraz zmniejszone odkładanie tkanki tłuszczowej dzięki korzystnemu wpływowi na metabolizm lipidów [43]. Pomimo niewielkich skutków ubocznych analogi GLP-1 są zalecane u pacjentów nietolerujących metforminy, gdyż ze względu na słabą biodostępność po podaniu dostępnym podawane są podskórnie [44]. Inhibitory DPP-4, w przeciwieństwie do wyżej podanych analogów, są dostępne doustnie. Ich rola polega na hamowaniu aktywności peptydazy dipeptydylowej 4, przez co zwiększają poziom aktywnych GLP-1 i polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy ang. glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Te substancje ułatwiają stymulowane glukozą wydzielanie insuliny jednocześnie hamując uwalnianie glukagonu oraz spowalniają opróżnianie żołądka [45]. Inhibitory DPP-4, znane także jako gliptyny, oprócz wyżej wspomnianego działania przeciwhiperглиekmicznego obniżają ciśnienie krwi oraz wywierają immunomodulujący wpływ na nerki, serce i naczynia krwionośne [46]. W umiarkowany sposób obniżają HbA1c i nie wiążą się ze znacznymi skutkami ubocznymi takimi jak hipoglikemia [47].

Inhibitory α -glukozydazy ang. Alpha-glucosidase inhibitors (AGIs) poprzez hamowanie jelitowej glukozydazy alfa spowalniają wchłanianie węglowodanów oraz poposiłkowy wzrost stężenia glukozy [48,49]. Najbardziej znane AGI to akarboza, wogliboza i miglitol [50]. Są szczególnie dedykowane pacjentom z ryzykiem hipoglikemii bądź kwasicy mleczanowej, u których nie można stosować sulfynylo moczników ani metforminy. Nie wpływają na stężenie insuliny i trójglicerydów na czczo [49]. Mogą być stosowane w monoterapii bądź w połączeniu, jednak długotrwałe ich przyjmowanie wiąże się z charakterystycznymi działaniami niepożądanymi takimi jak silne bóle brzucha, wzdęcia czy biegunki,

jednakże ich stosowanie nie wiąże się z hipoglikemią [48]. Akarboza dodatkowo została powiązana z rzadkimi przypadkami uszkodzenia wątroby [50].

Kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna i ertugliflozyna należą do grupy inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego. SGLT2 są obecne w kanalikach proksymalnych nerek. Ich zablokowanie uniemożliwi zwrotne wchłanianie glukozy, zwiększy wydalanie glukozy z moczem oraz obniży próg nerkowy dla tej substancji [51]. Z tego względu fozyny dedykowane są pacjentom z chorobami nerek chroniąc ich przed niewydolnością poprzez zmniejszenie ryzyka spadku współczynnika filtracji kłębuszkowej. Według przeprowadzonych badań inhibitory SGLT2 zmniejszają również ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych jak i poprawiają wyniki u chorych z niewydolnością serca, najprawdopodobniej przez stymulację produkcji erytropoetyny i zwiększenie hematokrytu [52]. Zapobiegają zarówno hiperglikemii jak i hipoglikemii oraz zmniejszają ilość tkanki tłuszczowej, jednakże wiążą się ze zwiększeniem ilości ciał ketonowych w moczu co może być przyczyną rozwoju kwasicy ketonowej pomimo prawidłowego bądź minimalnie podwyższonego stężenia glukozy w osoczu [52,53]. Innymi najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są infekcje grzybicze narządów płciowych i dróg moczowych oraz zwiększone oddawanie moczu. Odnotowano przypadki owrzodzeń oraz infekcji kończyn dolnych, które najczęściej kończyły się amputacją kończyny, w przypadku kanagliflozyny bądź palców, w przypadku dapagliflozyny [51].

Tiazolidinediony ang. Thiazolidinediones (TZD) uwrażliwiają tkanki na glukozę poprzez aktywację izoformy γ receptora aktywowanego proliferatami peroksysomów ang. gamma isoform of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ). Dzięki temu mięśnie oraz adipocyty w większym stopniu wychwytyują glukozę co w konsekwencji poprawia funkcjonowanie trzustki [54]. Oznacza to, że TZD, potocznie zwane glitazonami, nie tylko odpowiadają za kontrolę glikemii u chorych na T2D, ale także u osób z insulinoopornością. Obecnie dostępne są 2 leki z tej grupy pioglitazon i mniej znany rosiglitazon, mogą być stosowane samodzielnie bądź w połączeniu z metforminą lub sulfonilomocznikami, jednak służą raczej jako terapia drugiego bądź trzeciego rzutu [55,56]. Pacjenci często zgłaszali działania niepożądane takie jak przyrost masy ciała, hipoglikemia, osteoporoza, obrzęki, spowodowane nadmierną retencją płynów i mogące prowadzić do poważnego powikłania jakim jest niewydolność serca [56,57].

Metformina to lek pierwszego rzutu w leczeniu T2D dzięki temu, że silnie obniża poziom glikemii, ma relatywnie niski koszt oraz jest stosunkowo bezpieczna [58]. Jej mechanizm działania nie został dokładnie poznany, jednak

najprawdopodobniej opera się na hamowaniu glukoneogenezy wątrobowej oraz zmniejszeniu jelitowego wchłaniania glukozy jak i zwiększeniu wrażliwości tkanek na insulinę [58,59]. W rezultacie podstawowy jak i poposiłkowy poziom glukozy we krwi jest skutecznie obniżany [59]. Należy do grupy biguanidów. W ostatnim czasie odkryto jej plejotropowe działanie, bowiem metformina silnie wpływa na niektóre nowotwory, choroby układu krążenia, wątroby czy nerek, a także na otyłość [60]. Możliwe, że utrata masy ciała spowodowana jest modulowaniem ośrodków regulujących apetyt w podwzgórz. Udowodniono także, że stosowanie metforminy przez pacjentów z grupy wysokiego ryzyka T2D znacząco zmniejsza ryzyko rozwinięcia się choroby [61]. Mimo że metformina uznawana jest za lek bezpieczny to około 30% pacjentów dotykają działania niepożądane takie jak biegunka, bóle brzucha czy wymioty. Długotrwałe przyjmowanie leku może powodować obniżenie poziomu witaminy B₁₂. Jednak najcięższym skutkiem ubocznym, dotyczącym około 1 na 30 000 pacjentów, jest akumulacja kwasu mlekowego powodująca kwasicę metaboliczną [59].

IMEGLIMIN

Imeglimin należy do nowej klasy doustnych leków przeciwcukrzycowych stosowanych w cukrzycy typu 2 nazywanych gliminami. Działa przy udziale wielu mechanizmów między innymi zwiększa wydzielanie insuliny i prawdopodobnie działa ochronnie na narządy przez odwrócenie dysfunkcji komórek β trzustki oraz zapobieganie obumieraniu komórek nabłonkowych [62]. Przeprowadzone badania na gryzoniach sugerują istotny wpływ na mitochondria. Zmiany obejmują kompleks II i III powodując zwiększone utlenianie kwasów tłuszczowych. Substancja zwiększa także wychwyty glukozy przez mięśnie. Podejrzewa się także poprawę czynności serca i nerek u chorych z zespołem metabolicznym [63]. Podczas badań III fazy wykazano istotne obniżenie stężenia glukozy, bez powodowania hipoglikemii oraz dobrą tolerancję u pacjentów jak i pozytywny profil bezpieczeństwa [64].

Mechanizm działania

Jak wcześniej wspomniano mechanizm działania imegliminy jest szeroki. Obejmuje on podwójne efekty: z jednej strony zwiększa wydzielanie insuliny stymulowane glukozą przy jednoczesnym zachowaniu masy wysepek β , z drugiej potencjalnie hamuje glukoneogenezę wątrobową oraz zwiększa wrażliwość

wątroby i mięśni szkieletowych na insulinę [64]. Na poziomie molekularnym lek powoduje poprawę funkcji mitochondriów dzięki regulacji aktywności łańcucha oddechowego, jednocześnie zmniejszając produkcję reaktywnych form tlenu ang. reactive oxygen species (ROS) [64,65]. Jest to możliwe dzięki hamowaniu kompleksu I oraz stymulowaniu utleniania kwasów tłuszczowych, dzięki zwiększonemu przepływowi przez kompleks II i III [65]. Wzrasta także liczba enzymów zaangażowanych w ten proces. Spadek ROS możliwy jest najprawdopodobniej dzięki zapobieganiu odwrotnemu transportowi elektronów z kompleksu II na kompleks I [63,65]. Warto zaznaczyć, że podczas badań porównawczych pomiędzy imegliminem, a metforminą drugi związek wykazywał się zmniejszoną aktywnością metaboliczną, w tym zmniejszoną produkcją ATP, w porównaniu z imegliminą, która nie wykazywała żadnej zmiany w aktywności metabolicznej [63].

Utrzymanie prawidłowej funkcji i struktury mitochondriów oraz prawidłowe funkcjonowanie retikulum endoplazmatycznego wysepek β skutkuje hamowaniem apoptozy tych komórek jak i zwiększeniem wydzielania insuliny stymulowanej glukozą. Jak wcześniej wspomniano, PBS są komórkami wrażliwymi, nie tylko na stężenie glukozy, ale także na stres oksydacyjny ze względu na ich słaby mechanizm ochrony antyoksydacyjnej. Prawidłowe funkcjonowanie mitochondriów w tych komórkach umożliwi zachowanie odpowiedniej masy wysepek β , a w związku z tym zapobiegnie ich śmierci [66]. Mechanizm ten wiąże się także ze zmniejszeniem glukotoksyczności, ponieważ wykazano w badaniach również hamujący wpływ imegliminy na otwieranie porów przejścia przepuszczalności ang. permeability transition pore (PTP) mitochondriów, dzięki czemu PBS nie są narażone na śmiertelne dla nich stężenia glukozy [65,67]. Nieoczekiwanie udokumentowano także spadek masy wysepek α , najpewniej przez antyproliferycyjny wpływ leku na ten typ komórek [67].

Wykazano, zależny od stężenia, hamujący wpływ imegliminy na glukoneogenezę wątrobową oraz zmniejszenie stężenia glukozy zarówno w skrawkach jak i izolowanych komórkach wątroby szczura. W izolowanych komórkach redukcja stężenia tego cukru wynosiła odpowiednio 9% dla stężenia leku 0,25 mmol/l i 80% dla stężenia leku 1,5 mmol/l. Z kolei w skrawkach wątroby spadek stężenia glukozy wynosił odpowiednio 14% dla stężenia imegliminy 2,5 mmol/l i 84% dla stężenia 10 mmol/l [68]. Jest to możliwe dzięki hamowaniu aktywności karboksylazy fosfoenolopirogronianowej oraz glukozy-6-fosfatazy [66,68].

Agencja Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration (FDA) w 2008 roku zaleciła, aby nowo zatwierdzane leki przeciwhiperglykemiczne były

oceniane pod kątem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. Testy imegliminu na myszach wykazały zmniejszenie przerostu serca jak i zwłóknienia oraz dysfunkcji lewej komory u myszy poddawanych diecie wysokotłuszczowej, z upośledzoną tolerancją glukozy. Jest to najprawdopodobniej spowodowane hamowaniem przez badany lek zwiększonej ekspresji indukowanej syntazy tlenu azotu ang. inducible nitric oxide synthase (iNOS) w sercu, a w związku z tym zmniejszeniem stężenia produkowanego przez nią tlenu azotu i częściowym tłumieniem stanu zapalnego [69].

Badania kliniczne z udziałem imegliminu

W czerwcu 2021 roku Japonia zatwierdziła imeglimin do leczenia cukrzycy typu 2 w monoterapii - dawka 1000mg dwa razy na dobę ang. twice daily (BID), bądź w skojarzeniu z innymi lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu T2D. Wiązało się to ze skutecznością i bezpieczeństwem substancji, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym i ze współistniejącymi chorobami nerek [70]. We wrześniu 2022 roku również Indie zatwierdziły ten lek w takiej samej dawce i częstotliwości przyjmowania [71].

W fazie pierwszej przeprowadzono dwa randomizowane kontrolowane badania kliniczne na zdrowych pacjentach pochodzenia kaukaskiego i japońskiego. Wybrana populacja kaukaska przyjmowała pojedyncze dawki imegliminu w stężeniu 250mg-8000mg, jak i wielokrotne w ilości 250mg-2000mg BID. Populacja japońska przyjmowała dawki pojedyncze 500mg-6000mg oraz wielokrotne w ilości 500mg-2000mg BID. Stwierdzono, że dawki do 2000mg u obu grup etnicznych były dobrze tolerowane. Przy dawce 6000mg część pacjentów obu populacji zgłaszała żołądkowo-jelitowe działania niepożądane, przy dawce 8000mg 100% badanych pochodzenia kaukaskiego skarżyło się na dolegliwości żołądkowe. Przyjęto, że imeglimina jest dobrze tolerowana w dawkach 1000mg-1500mg [72].

Przeprowadzono siedem badań fazy drugiej, zarówno u pacjentów pochodzenia kaukaskiego jak i japońskiego z T2D, oraz trzy badania fazy trzeciej [71].

W badaniach fazy drugiej przeprowadzanych na japońskich pacjentach, porównywano różne dawki leku w monoterapii [73]. Podczas pierwszego badania fazy 2, trwającego 4 tygodnie, oceniano za pomocą doustnego testu tolerancji glukozy ang. oral glucose tolerance test (OGTT) wpływ dawki 1000 mg BID oraz dawki 2000 mg przyjmowanej raz dziennie w porównaniu z metforminą w stężeniu 850 mg BID. Stwierdzono podobny spadek OGTT u pacjentów

stosujących metforminę oraz imeglimin w dawce 1000mg, dawka 2000mg była mniej skuteczna. Jednakże działania niepożądane występowały rzadziej u obu grup pacjentów zażywających imeglimin w porównaniu z metforminą [71]. Inne badanie fazy drugiej trwające 18 tygodni, oceniało wpływ stężenia 1500mg imegliminu w monoterapii w porównaniu do placebo. Stwierdzono znaczne obniżenie OGTT u pacjentów stosujących lek w porównaniu do kontroli [74]. Analizy zbiorcze wykazały, że badana substancja lecznicza w dawce 1000mg jak i 1500mg BID znacznie redukuje HbA1c w porównaniu z placebo, ale żołądkowo-jelitowe działania niepożądane występują częściej w miarę zwiększania stężenia leku [75]. Z tego względu dawka 1000mg BID w monoterapii została wybrana do fazy trzeciej Badań nad Skutecznością i Bezpieczeństwem Imegliminu ang. Trial for Imeglimin Efficacy and Safety (TIMES) [73]. Faza 3 składała się z trzech badań, odpowiednio TIMES 1 i TIMES3 – podwójnie ślepych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, oraz TIMES2 – badania otwartego [71,73].

Badanie TIMES1, trwające 24-tygodnie, oceniało wpływ imegliminu w dawce 1000mg BID w porównaniu z placebo u japońskich pacjentów z T2D leczonych dietą i ćwiczeniami. Kryterium wyjściowym był wiek powyżej 20 lat, stabilna cukrzyca typu 2 na okres przynajmniej 12 tygodni przed badaniem oraz HbA1c w granicach 7%-10%. Większy odsetek badanych przyjmujących imeglimin osiągnął cel HbA1c <7% w 24-tygodniu w porównaniu z grupą placebo. Odsetek działań niepożądanych był podobny w obu analizowanych grupach [76].

TIMES2, które trwało 52-tygodnie, oceniało długoterminowe bezpieczeństwo i efektywność imegliminu u populacji japońskiej z T2D [77]. Imeglimin w dawce 1000mg był podawany BID w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami hipoglikemizującymi pacjentom z nieodpowiednio kontrolowaną cukrzycą typu 2 [73,77]. Zaobserwowano spadek HbA1c <7% u większości pacjentów obu grup potwierdzając długoterminową skuteczność leku. Dodatkowo nie zaobserwowano tendencji do występowania działań niepożądanych w monoterapii, w tym nie zgłaszano przypadków ciężkiej hipoglikemii [73].

Ostatnie z badań fazy 3 – TIMES3, trwające także 52-tygodnie polegało na ocenie skuteczności i efektywności imegliminu w skojarzeniu z insuliną. Japońscy pacjenci, z niedostateczną kontrolą T2D insuliną, przyjmowali 1000mg BID leku w skojarzeniu z hormonem bądź placebo przez 16-tygodni. W kolejnych 36-tygodniach wszyscy uczestnicy otrzymywali imeglimin w dawce 1000mg BID. Wyniki potwierdziły spadek HbA1c <7% u większej grupy pacjentów stosujących lek w porównaniu z placebo. Profil bezpieczeństwa był podobny w obu grupach.

Do najczęstszych działań niepożądanych w obu grupach należy lekka hipoglikemia oraz zapalenie nosa i gardła, jednakże zdarzenia te dotyczyły mniej niż 5% pacjentów. Stwierdzono, iż imeglimin może stanowić potencjalny dodatek do leczenia T2D insuliną u tej grupy pacjentów [78].

Bezpieczeństwo i działania niepożądane

Imeglimina przyniosła dobre rezultaty pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Jednakże, jak wcześniej wspomniano, zbyt wysoka dawka leku powodowała dolegliwości żołądkowo-jelitowe, co mogło być przyczyną zmniejszonego wchłaniania leku oraz obniżonego działania [79]. Metformina w niektórych przypadkach może powodować niedobory witaminy B12 jak i akumulacje kwasu mlekowego, powodując kwasicę mleczanową [80]. W przeprowadzonych do tej pory badaniach przy użyciu imegliminu nie stwierdzono przypadków kwasicy metabolicznej ani znaczących różnic w średnich poziomach mleczanów w porównaniu z placebo, w tym w badaniach testujących imeglimin jako terapię dodatkową dla metforminy [81]. Stężenie 1000mg BID imegliminu było dawką, przy której zaobserwowano najlepsze efekty, zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej, bez zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych oraz hipoglikemii [82]. Warto jednak zaznaczyć, że najdłuższe badanie kliniczne trwało 52-tygodnie. Z tego powodu nie należy wyciągać pochopnie wniosków na temat długoterminowego bezpieczeństwa imegliminu [65]. Na uwagę zasługuje także fakt, że imeglimin mógłby być stosowany także przez pacjentów z T2D podlegających dializie. Z przeprowadzonego badania na małej grupie chorych wynika, że substancja lecznicza w dawce 500 mg na dzień umożliwiła znaczący spadek stężenia glukozy na czczo oraz HbA1c. Co ważne, u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano działań niepożądanych takich jak hipoglikemia, biegunka, wymioty czy nudności [82].

DYSKUSJA

Ciągle zwiększający się odsetek pacjentów borykających się z cukrzycą typu 2 wymaga opracowywania nowszych metod leczenia skupiających się na kluczowych przyczynach choroby. Imeglimin jako lek o unikalnym mechanizmie, poprawia wydzielanie insuliny chroniąc wysepki β przed apoptozą oraz zwiększając wrażliwość wątroby i mięśni szkieletowych na ten hormon, a to wszystko dzięki polepszeniu funkcjonowania mitochondriów oraz zmniejszeniu produkcji

reaktywnych form tlenu. Żaden z obecnie dostępnych leków nie wykazuje takiego profilu działania. Badania na myszach potwierdziły bezpieczeństwo imegliminu pod względem sercowo-naczyniowym, wykazując zmniejszenie przerostu serca jak i polepszenie funkcji lewej komory.

Lek z grupy glimin, jest dobrze tolerowany przez pacjentów, nie powoduje ciężkich działań niepożądanych jakimi mogą być hipoglikemia czy kwasica mleczanowa. Dodatkowo imeglimin wykazał się pozytywnym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dializowanych. Jednakże, ze względu na małą grupę poddaną badaniu, analizę należy przeprowadzić na większym odsetku pacjentów, aby otrzymać miarodajne wyniki. Najkorzystniejsza dawka leku w wysokości 1000mg dwa razy dziennie spowodowała podobny spadek OGTT w porównaniu z pacjentami przyjmującymi metforminę w ilości 850mg BID, jednakże działania niepożądane występowały ze zmniejszoną częstotliwością. Imeglimin w trakcie badań TIMES2 i TIMES3 potwierdził korzystny profil bezpieczeństwa zarówno w terapii długoterminowej jak i skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym z insuliną. Jednakże wszystkie przedawnione powyżej badania kliniczne opierały się na populacji japońskiej bądź kaukaskiej. Nie jest znany wpływ leku na pacjentów europejskich bądź amerykańskich. Warto zaznaczyć także, że najdłużej trwające badania, czyli TIMES2 oraz TIMES3, trwały tylko 52-tygodnie co może nie w pełni obrazować wpływ imegliminu przy długotrwałym stosowaniu.

W związku z tym jedynie dalsze badania, między innymi na populacji europejskiej jak i amerykańskiej oraz trwające dłuższy okres, mogą jednoznacznie potwierdzić bądź zaprzeczyć skuteczności leku i jego wyższości nad innymi, obecnie dostępnymi i stosowanymi formami terapii cukrzycy typu 2.

REFERENCJE

- [1] Mizukami H, Kudoh K. Diversity of Pathophysiology in Type 2 Diabetes Revealed by Islet Pathology. *Journal of Diabetes Investigation*. 2021;13(1). doi:<https://doi.org/10.1111/jdi.13679>
- [2] <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
- [3] Kim HJ, Kim K. Blood Pressure Target in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2022;46(5):667-674. doi:<https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0215>

- [4] R Paul Robertson. UpToDate. www.uptodate.com. Published November 29, 2023. https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?search=Type%20%20diabetes&source=search_result&selectedTitle=3-150&usage_type=default&display_rank=3
- [5] Guo H, Wu H, Li Z. The Pathogenesis of Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(8):6978. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms24086978>
- [6] Ashok Balasubramanyam,. UpToDate. www.uptodate.com. Published November 2023. Accessed December 26, 2023. https://www.uptodate.com/contents/classification-of-diabetes-mellitus-and-genetic-diabetic-syndromes?search=type%20%20diabetes%20patogenesis&source=search_result&selectedTitle=8-150&usage_type=default&display_rank=4
- [7] LoriLaffel.UpToDate.www.uptodate.com.PublishedFebruary16,2023. Accessed December 27, 2023. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-presentation-and-diagnosis-of-type-2-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents?search=type%20%20diabetes%20patogenesis&source=search_result&selectedTitle=6-150&usage_type=default&display_rank=2
- [8] Leigh Perreault. UpToDate. www.uptodate.com. Published November 2023. Accessed December 27, 2023. https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-prevalence-screening-and-evaluation?search=type%20%20diabetes%20obesity&source=search_result&selectedTitle=2-150&usage_type=default&display_rank=2
- [9] R Paul Robertson. UpToDate. www.uptodate.com. Published September 15, 2023. Accessed December 27, 2023. https://www.uptodate.com/contents/type-2-diabetes-mellitus-prevalence-and-risk-factors?sectionName=Obesity&search=type%20%20diabetes%20patogenesis&topicRef=5820&anchor=H5&source=see_link#H5
- [10] <https://idf.org/about-diabetes/type-2-diabetes/>
- [11] Veelen A, Erazo-Tapia E, Oscarsson J, Schrauwen P. Type 2 diabetes subgroups and potential medication strategies in relation to effects on insulin resistance and beta-cell function: A step toward personalised

- diabetes treatment? *Molecular Metabolism*. 2021;46:101158. doi:<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101158>
- [12] Hallakou-Bozec S, Vial G, Kergoat M, et al. Mechanism of action of Imeglimin: A novel therapeutic agent for type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2021;23(3):664-673. doi:<https://doi.org/10.1111/dom.14277>
- [13] Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):1-34. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- [14] Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*. 2020;25(8):1987. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules25081987>
- [15] Martins FO, Conde SV. Impact of Diet Composition on Insulin Resistance. *Nutrients*. 2022;14(18):3716. doi:<https://doi.org/10.3390/nu14183716>
- [16] Kosmas CE, Bousvarou MD, Kostara C, Evangelia Papakonstantinou, Evdokia Salamou, Guzman E. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Journal of International Medical Research*. 2023;51(3):030006052311645-030006052311645. doi:<https://doi.org/10.1177/03000605231164548>
- [17] Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: from Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2021;46(1). doi:<https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>
- [18] Marušić M, Paić M, Knobloch M, Liberati Pršo AM. NAFLD, Insulin Resistance, and Diabetes Mellitus Type 2. Filipović B, ed. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021;2021:1-9. doi:<https://doi.org/10.1155/2021/6613827>
- [19] Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):1-25. doi:<https://doi.org/10.1038/s41392-022-01073-0>
- [20] da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, Gordon JW. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose

- tissue. *Physiological Reports*. 2020;8(19). doi:<https://doi.org/10.14814/phy2.14607>
- [21] Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Molecular Metabolism*. 2020;34:27-42. doi:<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.12.014>
- [22] Ying W, Fu W, Lee YS, Olefsky JM. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(2):81-90. doi:<https://doi.org/10.1038/s41574-019-0286-3>
- [23] Narasimhan A, Flores RR, Robbins PD, Niedernhofer LJ. Role of Cellular Senescence in Type II Diabetes. *Endocrinology*. 2021;162(10):bqab136. doi:<https://doi.org/10.1210/endo/bqab136>
- [24] Hudish LI, Reusch JEB, Sussel L. B Cell Dysfunction during Progression of Metabolic Syndrome to Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*. 2019;129(10):4001-4008. doi:<https://doi.org/10.1172/JCI129188>
- [25] Lee JH, Lee J. Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Its Role in Pancreatic β -Cell Dysfunction and Senescence in Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9):4843. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms23094843>
- [26] R Paul Robertson. UpToDate. www.uptodate.com. Published July 25, 2022. Accessed January 18, 2024. https://www.uptodate.com/contents/pancreatic-beta-cell-function?search=beta%20cell%20dysfunction&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1
- [27] Li D, Jiang C, Mei G, et al. Quercetin Alleviates Ferroptosis of Pancreatic β Cells in Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2020;12(10):2954. doi:<https://doi.org/10.3390/nu12102954>
- [28] Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Journal of Diabetes Research*. 2020;2020:1-16. doi:<https://doi.org/10.1155/2020/3920196>

- [29] Yang D, Yang Y, Li Y, Han R. Physical Exercise as Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus: from Mechanism to Orientation. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2019;74(4):313-321. doi:<https://doi.org/10.1159/000500110>
- [30] Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2019;62(2):98-103. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.11.001>
- [31] Saatmann N, Zaharia OP, Loenneke JP, Roden M, Pesta DH. Effects of Blood Flow Restriction Exercise and Possible Applications in Type 2 Diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2021;32(2):106-117. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.11.010>
- [32] Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. *Nutrients*. 2020;12(8):2236. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7468821/>
- [33] Pollakova D, Andreadi A, Pacifici F, Della-Morte D, Lauro D, Tubili C. The Impact of Vegan Diet in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;13(6):2123. doi:<https://doi.org/10.3390/nu13062123>
- [34] Dashti HM, Mathew TC, Al-Zaid NS. Efficacy of low carbohydrate ketogenic diet in the treatment of Type 2 Diabetes. *Medical Principles and Practice*. 2020;30(3). doi:<https://doi.org/10.1159/000512142>
- [35] Zhou C, Wang M, Liang J, He G, Chen N. Ketogenic Diet Benefits to Weight Loss, Glycemic Control, and Lipid Profiles in Overweight Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trails. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(16):10429. doi:<https://doi.org/10.3390/ijerph191610429>
- [36] Daly A, Hovorka R. Technology in the management of type 2 diabetes – present status and future prospects. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2021;23(8):1722-1732. doi:<https://doi.org/10.1111/dom.14418>

- [37] Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;131(4):110708. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110708>
- [38] Akkati S, Sam KG, Tungha G. Eemergence of Promising Therapies in Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;51(6):796-804. doi:<https://doi.org/10.1177/0091270010376972>
- [39] Costello RA, Shivkumar A. Sulfonylureas. PubMed. Published 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513225/>
- [40] Trerattanavong K, Tadi P. Glimepiride. PubMed. Published 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554600/>
- [41] Taylor SI, Yazdi ZS, Beitelshes AL. Pharmacological Treatment of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2021;131(2). doi:<https://doi.org/10.1172/jci142243>
- [42] Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide Vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults with Type 2 Diabetes Uncontrolled with Metformin Alone or with Sulfonylurea. *JAMA*. 2019;321(15):1466. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2019.2942>
- [43] Zhao X, Wang M, Wen Z, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12. doi:<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.721135>
- [44] Collins L, Costello RA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. PubMed. Published January 13, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>
- [45] Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11. doi:<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00178>
- [46] Kasina SVSK, Baradhi KM. Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors. PubMed. Published 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542331/>

- [47] Scheen AJ. Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents. *Circulation Research*. 2018;122(10):1439-1459. doi:<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311588>
- [48] Alpha Glucosidase Inhibitors. PubMed. Published January 12, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548416/>
- [49] Akmal M, Wadhwa R. Alpha Glucosidase Inhibitors. PubMed. Published 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557848/>
- [50] Hossain U, Das AK, Ghosh S, Sil PC. An overview on the role of bioactive α -glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications. *Food and Chemical Toxicology*. 2020;145:111738. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111738>
- [51] Padda IS, Mahtani AU, Parmar M. Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors. PubMed. Published 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576405/>
- [52] Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annual Review of Physiology*. 2020;83(1). doi:<https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031620-095920>
- [53] Palmer BF, Clegg DJ. Euglycemic Ketoacidosis as a Complication of SGLT2 Inhibitor Therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. Published online February 9, 2021:CJN.17621120. doi:<https://doi.org/10.2215/cjn.17621120>
- [54] Priyanka Majety, Alejandra F, Edem D, Hamdy O. Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14. doi:<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1118848>
- [55] Eggleton JS, Jialal I. Thiazolidinediones. PubMed. Published 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551656/>
- [56] Singh G, Correa R. Pioglitazone. PubMed. Published 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544287/>
- [57] Kavitha Ganesan, Senan Sultan. Oral hypoglycemic medications. Nih.gov. Published 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482386/>

- [58] LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocrine Reviews*. 2020;42(1). doi:<https://doi.org/10.1210/edrev/bnaa023>
- [59] Corcoran C, Jacobs TF. Metformin. Nih.gov. Published August 17, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518983/>
- [60] Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11(191). doi:<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00191>
- [61] Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Current Obesity Reports*. 2019;8(2):156-164. doi:<https://doi.org/10.1007/s13679-019-00335-3>
- [62] Giruzzi M. Imeglimin. *Clinical Diabetes*. 2021;39(4):439-440. doi:<https://doi.org/10.2337/cd21-0085>
- [63] Konkwo C, Perry RJ. Imeglimin: Current Development and Future Potential in Type 2 Diabetes. *Drugs*. 2020;81(2):185-190. doi:<https://doi.org/10.1007/s40265-020-01434-5>
- [64] Hallakou-Bozec S, Vial G, Kergoat M, et al. Mechanism of action of Imeglimin: A novel therapeutic agent for type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2021;23(3):664-673. doi:<https://doi.org/10.1111/dom.14277>
- [65] Nowak M, Grzeszczak W. Imeglimin: a new antidiabetic drug with potential future in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Endokrynologia Polska*. 2022;73(2). doi:<https://doi.org/10.5603/ep.a2022.0014>
- [66] Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Glucose-Lowering Effects of Imeglimin and Its Possible Beneficial Effects on Diabetic Complications. *Biology*. 2023;12(5):726. doi:<https://doi.org/10.3390/biology12050726>
- [67] Hallakou-Bozec S, Kergoat M, E. Moller D, Bolze S. Imeglimin preserves islet β -cell mass in Type 2 diabetic ZDF rats. *Endocrinol Diabetes Metabolism*. 2020;4(2):e00193. doi:<https://doi.org/10.1002/edm2.193>

- [68] Doupis J, Baris N, Avramidis K. Imeglimin: A New Promising and Effective Weapon in the Treatment of Type 2 Diabetes. *European Endocrinology*. 2021;17(2):88. doi:<https://doi.org/10.17925/ee.2021.17.2.88>
- [69] Kitakata H, Endo J, Hashimoto S, et al. Imeglimin prevents heart failure with preserved ejection fraction by recovering the impaired unfolded protein response in mice subjected to cardiometabolic stress. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2021;572:185-190. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.07.090>
- [70] Chevalier C, Pascale Fouqueray, Bolze S. Imeglimin: A Clinical Pharmacology Review. *Clinical Pharmacokinetics*. 2023;62(10):1393-1411. doi:<https://doi.org/10.1007/s40262-023-01301-y>
- [71] Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Efficacy and safety of imeglimin in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2023;17(2):102710. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2023.102710>
- [72] Pascale Fouqueray, Chevalier C, Bolze S. Pharmacokinetics of Imeglimin in Caucasian and Japanese Healthy Subjects. *Clinical Drug Investigation*. 2022;42(9):721-732. doi:<https://doi.org/10.1007/s40261-022-01181-3>
- [73] Dubourg J, Fouqueray P, Quinslot D, Grouin J, Kaku K. Long-term safety and efficacy of imeglimin as monotherapy or in combination with existing antidiabetic agents in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 2): A 52-week, open-label, multicentre phase 3 trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;24(4):609-619. doi:<https://doi.org/10.1111/dom.14613>
- [74] Theurey P, Thang C, Pirags V, et al. Phase 2 trial with imeglimin in patients with Type 2 diabetes indicates effects on insulin secretion and sensitivity. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. 2022;5(6):e371. doi:<https://doi.org/10.1002/edm2.371>
- [75] Hikmat Permana, Mulyani N, Theo Audi Yanto, Marshall Tendean, Timotius Ivan Hariyanto, Ketut Suastika. Different doses of imeglimin for management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review,

- meta-analysis, and meta-regression of randomized clinical trials. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2023;19(1):89-98. doi:<https://doi.org/10.1080/17446651.2023.2290488>
- [76] Dubourg J, Fouquieray P, Thang C, Grouin JM, Ueki K. Efficacy and Safety of Imeglimin Monotherapy Versus Placebo in Japanese Patients With Type 2 Diabetes (TIMES 1): A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Phase 3 Trial. *Diabetes Care*. 2021;44(4):dc200763. doi:<https://doi.org/10.2337/dc20-0763>
- [77] admin. Poxel starts TIMES 2 and TIMES 3 trials of Imeglimin. *Clinical Trials Arena*. Published March 14, 2018. Accessed February 21, 2024. <https://www.clinicaltrialsarena.com/company-news/poxel-starts-times-2-times-3-trials-imeglimin/>
- [78] Reilhac C, Dubourg J, Thang C, Grouin J, Fouquieray P, Watada H. Efficacy and safety of imeglimin add-on to insulin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 3): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with a 36-week open-label extension period. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022;24(5):838-848. doi:<https://doi.org/10.1111/dom.14642>
- [79] Alamer AA, Alsaleh NB, Aodah AH, et al. Development of Imeglimin Electrospun Nanofibers as a Potential Buccal Antidiabetic Therapeutic Approach. *Pharmaceutics*. 2023;15(4):1208. doi:<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041208>
- [80] Nomoto H, Takahashi A, Nakamura A, et al. Add-on imeglimin versus metformin dose escalation regarding glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor plus low-dose metformin: study protocol for a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group comparison study (MEGMI study). *BMJ open diabetes research & care*. 2022;10(6):e002988-e002988. doi:<https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-002988>
- [81] Theurey P, Vial G, Fontaine E, et al. Reduced lactic acidosis risk with Imeglimin: Comparison with Metformin. *Physiological Reports*. 2022;10(5). doi:<https://doi.org/10.14814/phy2.15151>
- [82] AKIRA M. Safety and Efficacy of Imeglimin for Type 2 Diabetes in Patients Undergoing Dialysis. *In Vivo*. 2023;37(3):1334-1338. doi:<https://doi.org/10.21873/invivo.13214>

IMEGLIMINA JAKO INNOWACYJNY LEK W LECZENIU CUKRZYCY TYPU 2

Martyna Kulwicka¹, Natalia Krauzowicz¹,
Julia Konieczny¹, Piotr Kuczera²

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

Abstrakt: Cukrzyca typu 2 to najczęściej występujący na świecie typ cukrzycy. W jej powstaniu uczestniczą 2 czynniki: genetyczny, niemodyfikowalny i środowiskowy, czynnik modyfikowalny, zależy w znacznej mierze od trybu życia i mogący ulec zmianie wskutek odpowiedniego postępowania. Mechanizm patofizjologiczny cukrzycy typu 2 jest dobrze znany, stąd lek, który obejmuje najważniejsze aspekty tego patomechanizmu takie jak zwiększanie wydzielania insuliny oraz odwracanie dysfunkcji komórek β trzustki jest przyszłością dla chorych. Na poziomie molekularnym cząsteczka moduluje funkcję mitochondriów, co prowadzi do poprawy metabolizmu energii komórkowej i ochrony przed śmiercią komórek związaną z nadmiernym tworzeniem się ROS lub innymi uszkodzeniami. Dodatkowy efekt poprzez zwiększoną syntezę NAD⁺ i zwiększoną mobilizację Ca⁺⁺ działa w komórkach β wysp. Porównanie dotychczasowych leków z imegliminą pokazuje jej przewagę również w kwestii kumulacji mleczanów, a tym samym w mniejszym ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Celem tej pracy jest zwrócenie uwagi na nowy lek, a w szczególności na innowacyjny mechanizm działania tego leku – imegliminy.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, T2D, innowacyjne, imeglimina

Abstract: Type 2 diabetes is the most common type of diabetes in the world. Two factors are involved in its development: genetic, unmodifiable, and environmental, a modifiable factor that depends largely on lifestyle and may change as a result of appropriate treatment. The pathophysiological mechanism of type 2 diabetes is well known, therefore a drug that covers the most important aspects of this pathomechanism, such as increasing insulin secretion and reversing pancreatic β -cell dysfunction, is the future for patients. At the molecular level, the molecule modulates

mitochondrial function, leading to improved cellular energy metabolism and protection against cell death associated with excessive ROS formation or other damage. An additional effect through increased NAD⁺ synthesis and increased Ca⁺⁺ mobilization acts in islet β -cells. Comparison of existing drugs with imeglimine shows its advantage also in terms of lactate accumulation, and thus in a lower risk of lactic acidosis. The aim of this work is to draw attention to a new drug, and in particular to the innovative mechanism of action of this drug - imeglimine.

Keywords: type 2 diabetes, T2D, innovative, imeglimine

WSTĘP

Cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 diabetes, T2D) to choroba metaboliczna charakteryzująca się zaburzeniem metabolizmu glukozy, które prowadzi do ciągłego, podwyższonego poziomu cukru we krwi. U chorych wydzielana jest wystarczająca ilość insuliny, aby nie doszło do ketozy i równocześnie niewystarczająca do utrzymania prawidłowego metabolizmu glukozy. W T2D dochodzi do zaburzenia efektywnego wykorzystywania insuliny, co w nieleczonej postaci może powodować dysfunkcję organizmu, szczególnie układu nerwowego i krwionośnego, a w następstwie doprowadzić do ślepoty, niewydolności nerek, zawałów serca, udarów mózgu i amputacji kończyn dolnych. Cukrzyca rozwija się stopniowo. T2D najczęściej jest spowodowana postępującym upośledzeniem wydzielania insuliny w warunkach insulinooporności. Może mieć podłoże genetyczne, ale decydującą rolę odgrywają czynniki środowiskowe, takie jak otyłość i mała aktywność fizyczna. Istotny wpływ diabetogenny ma nadmiar tkanki tłuszczowej trzewnej, także u osób bez otyłości definiowanej na podstawie wskaźnika masy ciała (ang. Body mass index, BMI). Nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych uwalnianych przez trzewną tkankę tłuszczową jest przyczyną lipotoksyczności, zwiększona oksydacja tłuszczów w mięśniach powoduje zahamowanie glikolizy, a w wątrobie przyczynia się do nasilenia glukoneogenezy, co wymaga kompensacyjnego wydzielania insuliny przez komórki β i może prowadzić do stopniowego wyczerpania ich rezerw i załamania metabolizmu glukozy. Na tym etapie stężenie glukozy we krwi zaczyna rosnąć i dochodzi do zdiagnozowania T2D [1]. Pacjenci chorujący na T2D stanowią 95% wszystkich chorych na cukrzycę. Liczba chorych wzrosła ze 108 milionów w 1980 r. do 422 milionów w 2014 r [2].

Imeglimina reprezentuje nowatorski lek przeciwcukrzycowy, będący pionierem w swojej klasie, mający na celu zwalczanie kluczowych aspektów patofizjologii T2D. Przynależy do nowej klasy doustnych środków przeciwcukrzycowych,

zwanych gliminami, które opierają się na tetrahydrotriazynie. Mechanizm działania imegliminy obejmuje aspekty, takie jak zwiększanie wydzielania insuliny oraz przywracanie funkcji komórek β trzustki. Pomimo braku zatwierdzenia przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA), imeglimina może w przyszłości stanowić nową i wartościową opcję terapeutyczną. Jeśli uzyska zgodę FDA, prawdopodobnie będzie wskazywana u pacjentów z T2D jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej w celu poprawy kontroli glikemii. Dodatkowo, planowane jest zatwierdzenie imegliminy jako terapii wspomagającej u pacjentów stosujących metforminę lub inhibitory peptydu dipeptydylowego 4 (ang. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors, DPP-4) [3]. Przedstawiona praca ma na celu ukazanie różnych aspektów patofizjologicznych związanych z T2D oraz analizę wpływu imegliminy na te elementy.

EPIDEMIOLOGIA

T2D jest globalnym problemem zdrowotnym i stanowi znaczący udział w chorobach przewlekłych. Tradycyjnie występowała głównie u osób starszych, czasem nazywana nawet cukrzycą starczą. Jednak z powodu epidemii otyłości, wiek, w którym pojawia się cukrzyca typu 2, znacznie się obniżył, i obecnie coraz częściej występuje u młodszych osób, w tym nawet u nastolatków. Czynniki ryzyka podzielone są na modyfikowalne i niemodyfikowalne. Do modyfikowalnych należą otyłość, brak aktywności fizycznej, niezdrowa dieta (zwłaszcza o dużym udziale cukrów prostych i tłuszczów nasyconych) i palenie tytoniu, natomiast predyspozycje genetyczne i wiek są czynnikami niemodyfikowalnymi [2].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Insulinooporność, która zwykle towarzyszy T2D jest manifestowana w różnych tkankach, takich jak mięśnie szkieletowe i wątroba, gdzie działanie insuliny, które zwykle hamuje produkcję glukozy, ulega osłabieniu [4]. Dysfunkcja komórek β jest widoczna poprzez znaczące zmniejszenie natychmiastowej reakcji uwalniania insuliny w odpowiedzi na glukozę (ang. Glucose-stimulated insulin secretion, GSIS) – zarówno w warunkach *in vivo*, jak i w izolowanych wyspach trzustkowych pochodzących od pacjentów – oraz częściową utratę reakcji na inne bodźce, takie jak peptyd glukagonopodobny-1 (ang. Glucagon like peptide-1, GLP-1) [5-8]. Ponadto, u osób cierpiących na T2D potwierdzono zauważalną utratę masy komórek β [9,10]. Na poziomie molekularnym, nieprawidłowość

w funkcjonowaniu mitochondriów stanowi kluczową cechę patologii T2D, przyczyniając się zarówno do defektów komórek β [11], jak i insulinooporności [12]. Znaczenie czynności mitochondriów odgrywa istotną rolę w patogenezie niektórych dziedzicznych postaci T2D, wynikających z mutacji w mitochondrialnym DNA (ang. deoxyribonucleic acid) [13]. Niesprawne mitochondria są ujawniane na kilka sposobów, takich jak wadliwy metabolizm oksydacyjny, spadek produkcji ATP (ang. Adenosine triphosphate) w tkankach lub bardziej specyficzne defekty, które powiązane są ze zmniejszonym utlenianiem kwasów tłuszczowych, co z kolei powoduje nagromadzenie lipidów komórkowych. Zaobserwowano również spadek liczby mitochondriów i uszkodzenia strukturalne. Kolejną, kluczową rolę w patofizjologii T2D odgrywają reaktywne formy tlenu (ang. Reactive oxygen species, ROS) [14], które powstają w nadmiernej ilości z powodu dysfunkcji mitochondrialnego łańcucha oddechowego [15,16]. Dinukleotydnikotynoamidoadeninowy (ang. Nicotinamideadeninedinucleotide, forma utleniona NAD⁺, forma zredukowana NADH) jest istotnym kofaktorem niezbędnym do funkcjonowania mitochondriów oraz wielu innych podstawowych funkcji komórkowych [17-19]. Co istotne, zaburzenia metaboliczne, w tym otyłość i T2D, są powiązane ze zmienionym metabolizmem NAD⁺ [20]. Dodatkowo, wykazano, że egzogenny nikotynamid, prekursor NAD⁺, poprawia funkcję wysp komórkowych β trzustki [21].

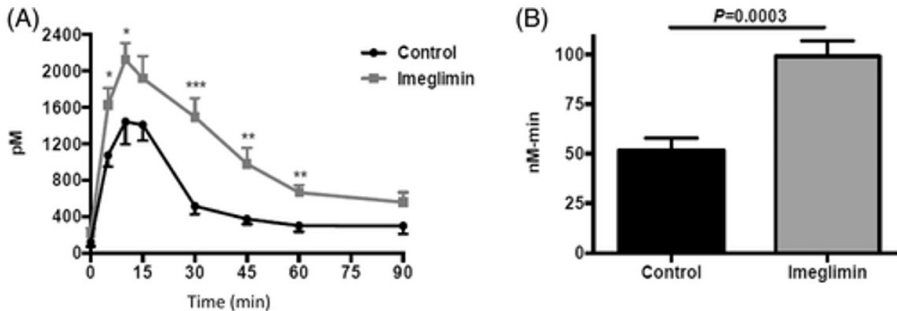
Jak przedstawiono poniżej, mechanizm działania imegliminy może wynikać z bardziej specyficznych działań ukierunkowanych na wspomniane molekularne aspekty patofizjologii cukrzycy. Obejmuje to odwracanie dysfunkcji komórek β poprzez wzmacnianie wydzielania GSIS i zwiększanie efektywności insuliny w wątrobie oraz mięśniach szkieletowych. U podstaw tych efektów leży poprawa funkcji mitochondriów, potwierdzona w różnych typach komórek. Ponadto, imeglimina indukuje wzrost poziomu komórkowego NAD⁺ (w wyspach trzustkowych), co jest również związane z mobilizacją jonów wapnia (ang. Calcium, Ca⁺⁺) i zwiększonym GSIS.

Przywrócenie funkcji komórek B

Reakcja na hiperglikemię u pacjentów cierpiących na T2D, którzy otrzymywali przez 7 dni imegliminę, była znacząco wyższa w porównaniu z grupą placebo, co zostało potwierdzone badaniami, które wykazały wzrost GSIS u leczonych pacjentów. Udowodniono również, że imeglimina poprawia wrażliwość na insulinę komórek β u pacjentów z T2D [22]. Wskaźnik funkcji komórek β [23], również

wzrósł w porównaniu z placebo w badaniu III fazy w monoterapii [34]. Ponadto imeglimina znacząco zmniejszała stosunek proinsulina/insulina (lub proinsulina/peptyd C) w badaniach II fazy [24], co dodatkowo sugeruje poprawę czynności komórek β .

W kilku badaniach opisano działanie imegliminy w zakresie poprawy funkcji komórek β i wzrostu GSIS u gryzoni z T2D. Imeglimina obniżała hiperglikemię zarówno u szczurów z cukrzycą streptozotocyną (ang. Streptozotocin diabetes, STZ), jak i szczurów Goto-Kakizaki (GK). Modele te charakteryzują się insulinoopornością, pierwotnym defektem masy i funkcji komórek β . Zaobserwowano również niższe wyniki poziomu glukozy sprawdzane za pomocą doustnych testów tolerancji glukozy (ang. Oral glucose tolerance tests, OGTT) w tych modelach [25] oraz w dodatkowych badaniach przeprowadzonych na szczurach Zucker z cukrzycą cukrzycową (ang. Zucker diabetic fatty rats, ZDF) [26]. Na Ryc. 1 można zauważyć, że stosowanie imegliminy znacznie nasilało in vivo GSIS u szczurów chudych, jak i szczurów karmionych dużą ilością tłuszczu (ang. High-fat-fed, HFF) [27], podobny efekt zaobserwowano u myszy na diecie wysokotłuszczowej i wysokosacharowej (ang. high-fat, high-sugar diet, HFHSD) [28]. Zwiększony poziom GSIS in vivo był także widoczny w badaniach przeprowadzonych zarówno u szczurów bez cukrzycy, jak i u szczurów z cukrzycą STZ [25].



Rycina 1. Wpływ imegliminy (150 mg/kg) in vivo na zwiększenie wydzielania insuliny stymulowanej glukozą (GSIS) w gryzoniowym modelu T2D. Pokazano A, poziomy insuliny w osoczu i B, pole pod krzywą insuliny (AUC) uzyskane podczas doustnego testu tolerancji glukozy u szczurów HFF [27].

Bezpośrednie oddziaływanie imegliminy na pracę komórek β trzustki zostało udowodnione na kilka sposobów. Po pierwsze, zaobserwowano aż sześciokrotny wzrost GSIS w pierwszej fazie w izolowanym modelu perfuzji trzustki

pochoďzącej od szczurów cierpiących na cukrzyęę STZ [25]. Po drugie, używając wysepek izolowanych od zdrowych szczurów, zaobserwowano bezpośredni efekt imegliminy polegający na zwiększeniu wydzielania insuliny w obecności wysokiego poziomu glukozy [27]. Po trzecie, w najnowszych badaniach ustalono, że inkubacja *in vitro* z imegliminą może skutecznie, chociaż tylko częściowo (w porównaniu do zdrowych zwierząt kontrolnych), przywrócić zależne od glukozy wydzielanie insuliny w izolowanych wysepkach pochodzących od szczurów z cukrzyą GK i STZ. Ten efekt jest podobny do działania GLP-1. Należy również zaznaczyć, że wariant szczura z cukrzyą STZ użyty w tych badaniach posiadał ograniczoną liczbę resztkowych komórek β trzustki, co umożliwiło obserwację wpływu na GSIS. Ani w tych, ani w opisanych wcześniej badaniach, nie wykryto żadnego wpływu imegliminy na wydzielanie insuliny w obecności niskiego poziomu glukozy. W przeciwieństwie do tego stwierdzono, że sulfonylomocznik (tolbutamid) stymuluje uwalnianie insuliny z wysepek szczurów GK inkubowanych w niskiej zawartości glukozy w równoległych eksperymentach. W związku z tym liczne eksperymenty przedkliniczne, obejmujące różne metody zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*, potwierdziły spójny i silny wpływ imegliminy na poprawę funkcji komórek β trzustki [29].

Poza bezpośrednim wpływem, polegającym na zwiększeniu GSIS, wcześniejsze badania *in vitro* przeprowadzone na izolowanych ludzkich lub szczurzych wysepkach trzustkowych, a także na hodowanych komórkach insulinoma szczura, wykazały, że imeglimina wykazuje działanie ochronne. Objawia się to ograniczeniem apoptozy w odpowiedzi na cytokiny lub inkubację w wysokim stęzeniu glukozy [25,30]. Te efekty sugerują, że imeglimina może przynosić długoterminowe korzyści, zapobiegając utracie funkcjonalnych komórek β w przypadku T2D. Aby zweryfikować tę hipotezę, zbadano również długoterminowe skutki stosowania imegliminy u samców szczurów ZDF, którzy stanowią skrajny model T2D związanej z otyłością, charakteryzującej się niewystarczającą masą komórek β oraz zwiększoną śmiertelnością komórek β [31]. W kontekście tego badania leczenie imegliminą przez okres 5 tygodni złagodziło spadek utraty komórek β . Efekt ten wydawał się być wynikiem umiarkowanego wzrostu proliferacji komórek β oraz zmniejszenia apoptozy [32]. Te najnowsze odkrycia przedkliniczne sugerują, że istnieje potencjał uzyskania korzyści, które modyfikują przebieg choroby w przypadku wysepek trzustkowych u pacjentów z T2D. Jednak czy ta terapia doustna ma potencjał do zapewnienia trwałych korzyści będzie wymagało długoterminowych badań klinicznych w przyszłości.

Wzmocnienie działania insuliny

Poza istotnym wpływem na przywracanie funkcji komórek β , istnieje kilka dowodów sugerujących, że imeglimina może wzmacniać efekty działania insuliny.

U myszy HFHSD leczenie imegliminą nasilało działanie hipogennej insuliny obniżającej stężenie glukozy. Były doniesienia także o działaniu tej cząsteczki uwrażliwiającej na insulinę zarówno w wątrobie, jak i mięśniach szkieletowych; określono to poprzez pomiar stopnia fosforylacji kinazy białkowej B (ang. Protein kinase B, PKB) metodą Western blot – kluczowego składnika szlaku sygnalizacji insuliny – w odpowiedzi na egzogenną insulinę. W tym samym modelu przewlekłe leczenie imegliminą zmniejszało również stężenie wątroby, co wskazywałoby na poprawę wrażliwości wątroby na insulinę [28]. Po 45 dniach terapii imegliminą, zauważono zwiększony wychwytywanie ^{14}C -2-deoksyglukozy przez mięśnie szkieletowe szczurów dotkniętych cukrzycą STZ. Ten rezultat koresponduje z poprawą wrażliwości na insulinę, lecz prawdopodobnie był także efektem zwiększonego wydzielania insuliny. Eksperymenty z hodowlą komórek mięśni szkieletowych dodatkowo potwierdziły, że inkubacja imegliminy wywiera efekt podobny do insuliny na wychwytywanie glukozy *in vitro*. Wpływ imegliminy na działanie insuliny na wątrobę obejmuje zależne od dawki hamowanie wytwarzania glukozy przy użyciu pierwotnie hodowanych hepatocytów szczura (Wistar); podobny efekt wykazano również w przypadku inkubacji *in vitro* skrawków wątroby pochodzących od szczurów ZDF opornych na insulinę [25].

Efekt imegliminy na zahamowanie glukoneogenezy w izolowanych hepatocytach szczura, opisany wcześniej, został potwierdzony w kolejnych badaniach, co wydaje się być analogiczne do działania metforminy. Niemniej jednak, jak omówiono poniżej i podsumowano w Tabeli 1, mechanizmy, na których opiera się działanie imegliminy i metforminy są rozbieżne.

Tabela 1. Mechanizmy, na których opiera się działanie imegliminy i metforminy. Skrót: GTT, test tolerancji glukozy; NAMPT, fosforybozylotransferazanikotynamidowa, \uparrow - wzrost, \downarrow - spadek.[33]

Imeglimina	Metformina
In vivo (kliniczne)	
\uparrow Wydzielanie insuliny stymulowane glukozą (klamra hiperglikemiczna)	Brak doniesień o wpływie na wydzielanie insuliny
Dowody wrażliwości na insulinę – QUICKI, Stumvoll	Brak wyraźnego wzrostu wrażliwości na insulinę

In vivo (przedkliniczne)	
↑Wydzielanie insuliny stymulowane glukozą (GTT) ; kłamra hiperglikemiczna	Brak wpływu na wydzielanie insuliny
↑Utylizacja glukozy; ↑ wrażliwość na insulinę	± Uczulenie na insulinę
Komórka i narząd	
↑Wydzielanie insuliny stymulowane glukozą (wyspy/perfundowana trzustka)	Brak wpływu na wydzielanie insuliny stymulowane
Ochrona komórek β wysp; zachowana masa komórek β	Ochrona komórek β in vitro; brak znanego wpływu in vivo na masę komórek β
↑Wychwyty glukozy przez mięśnie	↑Wychwyty glukozy przez mięśnie
↓Glukoneogeneza (hepatocyty)	↓Glukoneogeneza (hepatocyty)
Wewnątrzkomórkowy	
Kompetycyjne/częściowe hamowanie kompleksu mitochondrialnego I; brak zmniejszenia oddychania mitochondrialnego; ↓ tworzenie się ROS	Hamowanie niekonkurencyjnego kompleksu mitochondrialnego I; ↓ oddychanie; ↓ tworzenie się ROS
Brak wpływu na mitochondrialny glicerofosforan	↓Mitochondrialna dehydrogenaza glicerofosforanowa
↑ synteza NAD^+ ; potencjalnie poprzez NAMPT ; ↑stężenie wewnątrzkomórkowego Ca^{++} reagującego na glukozę	Brak wzrostu Ca^{++} , brak wpływu na NAD^+

W kolejnych badaniach przeprowadzono euglikemiczną kłamrę hiperinsulinemiczną w celu oceny efektu leczenia imegliminą w kontekście wrażliwości na insulinę. Po 2 tygodniach terapii u szczurów dotkniętych cukrzycą STZ, całkowita szybkość wlewu glukozy potrzebna do utrzymania euglikemii znacznie wzrosła (+215%), co wskazuje na istotną poprawę wrażliwości całego organizmu na insulinę. Nie zaobserwowano znaczącego wpływu na podstawową produkcję endogennej glukozy; jednakże, podczas hiperinsulinemii szczury leczone imegliminą wykazywały znaczny spadek wytwarzania glukozy w wątrobie w porównaniu z grupą kontrolną (-40%).

Z kolei w innych badaniach nie został zauważony istotny wpływ imegliminy na wrażliwość całego ciała lub wątroby na insulinę u szczurów HFF po dwóch tygodniach leczenia imegliminą [27]. Powody tej rozbieżności pozostają niejasne, jednak mogą obejmować kilka czynników. Oprócz różnic w szczepie (Wistar vs. Sprague-Dawley) i modelu, mogą występować różnice w ekspozycji na lek z uwagi na zróżnicowane metody podawania (poprzez zgłębnik doustny lub domieszkę do pokarmu). Warto również zaznaczyć, że szczury HFF i STZ były utrzymywane przy różnych poziomach glukozy. Ponadto konieczne mogą być dłuższe okresy leczenia, aby uzyskać wyraźny wpływ na wrażliwość na insulinę.[28].

Mechanizmy molekularne

Zważywszy na wpływ imegliminy na różne narządy i typy komórek, nie jest zaskakujące, że korzystne zmiany fenotypowe wywołane leczeniem imegliminą mogą mieć swoje podłoże w modulacji funkcji mitochondriów [34]. Imeglimina, w przypadku uszkodzonych wysp trzustkowych, zwiększa produkcję ATP i poprawia stosunek ATP/ADP, co wskazuje na ogólną poprawę funkcji mitochondriów [29]. Ponadto, działanie imegliminy wzmacnia wydzielanie GSIS, utrzymując się w obecności niezbędnych paliw mitochondrialnych, takich jak leucyna lub bursztynian [27]. Imeglimina również wspomaga syntezę NAD⁺ w wyspach trzustkowych chorych na cukrzycę u szczurów GK. W tym kontekście, choć nie zauważono zmiany w zawartości komórkowego NADH, to stosunek NAD/NADH wzrósł istotnie o 30–31% [29]. Mimo braku netto wzrostu całkowitego NADH w wyspach, zwiększenie puli NAD⁺ sugeruje potencjał zwiększonej dostawy równoważników redukcyjnych, co jest niezbędne do napędzania fosforylacji oksydacyjnej poprzez mitochondrialny łańcuch transportu elektronów [17]. Ocena poprawy procesu oddychania została przeprowadzona przy użyciu mitochondriów wyizolowanych z wątroby myszy, które miały cukrzycę wywołaną dietą, a następnie były leczone imegliminą. W bardziej szczegółowym ujęciu, imeglimina przywróciła niedoborową aktywność Kompleksu III, jednocześnie częściowo hamując Kompleks I. Ten efekt przywracania równowagi był związany ze znacznym zmniejszeniem nadmiernego powstawania ROS związanego z chorobą, co było mierzone na podstawie produkcji nadtlenku wodoru (H₂O₂) z użyciem bursztynianu jako substratu.

Podsumowując, wyniki te sugerują możliwość związku z obniżeniem ilości ROS generowanych w wyniku odwróconego przepływu elektronów przez Kompleks I. W ramach tego badania zarejestrowano również potencjalnie korzystny

wpływ imegliminy na elementy strukturalne mitochondriów, takie jak zawartość kardiolipiny [28]. Badania, przeprowadzone na ludzkich komórkach śródbłonna (ang. Human endothelial cells, HMEC-1), potwierdziły wpływ imegliminy na redukcję powstawania ROS poprzez ograniczenie odwrotnego transportu elektronów przez Kompleks I, a jednocześnie nie stwierdzono istotnego zmniejszenia całkowitego zużycia tlenu przez komórki [35]. Znane jest, że zwiększona produkcja ROS prowadzi do zwiększenia otwarcia mitochondrialnych porów przejściowych przepuszczalności (ang. Permeability transition pores, PTP). Ten proces występuje w różnych przypadkach patologicznych i może prowadzić do uwolnienia białek proapoptotycznych do cytozolu, co z kolei skutkuje apoptozą [36,37]. W przypadku komórek HMEC-1, imeglimina skutecznie zapobiega otwarciu PTP, co jest związane ze zmniejszeniem apoptozy [35]. To odkrycie sugeruje możliwość, że działanie imegliminy, mające na celu zahamowanie śmierci komórkowej w hodowanych komórkach β wysp trzustkowych, może być związane z regulacją otwarcia PTP. Konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia tej hipotezy.

Na koniec, wpływ imegliminy na ograniczenie procesu glukoneogenezy w hepatocytach i potencjalnie jej wpływ na redukcję wytwarzania glukozy w wątrobie *in vivo* może być początkowo związany z częściowym hamowaniem Kompleksu I łańcucha oddechowego. Wiadomo także, że metformina ogranicza glukoneogenezę przez łagodne hamowanie Kompleksu I. Zarówno imeglimina, jak i metformina hamują proces glukoneogenezy w izolowanych hepatocytach szczurów; jednakże ich oddziaływanie na Kompleks jest odmienny. Badając powinowactwo NADH do łańcucha oddechowego w permeabilizowanych mitochondriach hepatocytów, zaobserwowano, że imeglimina hamowała kompetycyjnie łańcuch oddechowy, ponieważ zmniejszała powinowactwo NADH do łańcucha oddechowego, ale nie miała wpływu na jego prędkość maksymalną (ang. Velocity max, V_{max}), podczas gdy metformina obniżała zarówno V_{max} , jak i powinowactwo, czyli hamowała niekompetycyjnie. Zważywszy na to, że imeglimina powoduje łagodne, konkurencyjne zahamowanie Kompleksu I, nie wpływając na całkowite zużycie tlenu przez komórkę, można przypuszczać, że skutkuje to kinetycznym ograniczeniem łańcucha oddechowego. To ograniczenie nie wpływa na jego maksymalną aktywność, ale może być wystarczające do wpływu na proces glukoneogenezy w hepatocytach. W przeciwieństwie do tego, metformina działa jako inhibitor niekompetycyjny łańcucha oddechowego i istotnie zmniejsza tempo zużycia tlenu przez komórkę [35].

IMEGLIMINA I METFORMINA, A KUMULACJA MLECZANÓW

Ryzyko kwasicy mleczanowej istnieje w wypadku przedawkowania metforminy lub niewydolności nerek. Należało rozważyć czy stosowanie imegliminy również niesie takie ryzyko, ponieważ podobnie jak metformina hamuje Kompleks I. Mitochondrialna dehydrogenaza glicerofosforanowa (ang. Mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase, mGPD) jest hamowana przez metforminę, co może również prowadzić zarówno do hamowania glukoneogenezy, jak i akumulacji mleczanu [38,39]. Z nowych ustaleń wynika, że imeglimina nie hamuje mGPD u szczurów w porównaniu z metforminą, która działała zgodnie z oczekiwaniami. Ponadto zostały przeprowadzone dodatkowe badania *in vivo* na dwóch modelach zwierzęcych, aby wykazać, że metformina, ale nie imeglimina, może powodować znaczne zwiększenie stężenia mleczanu w osoczu [33].

PORÓWNANIE Z INNYMI GŁÓWNYMI KLASAMI TERAPEUTYCZNYMI

Mechanizm działania imegliminy różni się od istniejących terapii stosowanych w leczeniu T2D (Tabela 2). Tak jak agoniści receptora GLP-1, zwiększa wydzielanie insuliny w sposób wyłącznie zależny od glukozy; jednakże szlaki komórkowe wykorzystywane przez inkretyny i imegliminę są odmiennie. Sulfonilomoczniki i glinidy działają poprzez zamknięcie podjednostki kanału potasowego ATP-zależnego w sposób niezależny od glukozy, który wyraźnie różni się od imegliminy. Metformina również działa odmiennie co zaznaczono w Tabeli 1. Inne główne klasy leków, takie jak inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (ang. Sodium-glucose co-transporter-2, SGLT2), agoniści receptora gamma aktywowanego przez proliferatoryperoksysomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) inaczej zwane tiazolidinedionami i inhibitory α -glukozydazy, pośredniczą w obniżaniu poziomu glukozy poprzez szlaki, które wydają się nie pokrywać się z działaniem imegliminy. Biorąc pod uwagę te różnice, imeglimina może mieć działanie uzupełniające po dodaniu do istniejących leków, jak to wcześniej zgłaszano w przypadku sitagliptyny [40] i metforminy [24]. Ponadto wydaje się, że właściwości farmakokinetyczne imegliminy zasadniczo przemawiają za stosowaniem terapii skojarzonej. Cząsteczka imegliminy jest dobrze wchłaniana, T_{max} wynosi 4 godziny, a eliminacja t_{1/2} wynosi 5-6 godzin; jest w dużej mierze usuwany przez nerki, ale nie występują klinicznie znaczące interakcje z metforminą lub sitagliptyną [41].

Tabela 2. Porównanie z innymi głównymi klasami terapeutycznymi [33]

Lek	Kliniczne działanie obniżające HbA1c	Inne kluczowe informacje	Mechanizm działania
Biguanidy (metformina)	-0,7% do 1,2%	Możliwe ryzyko kwasicy mleczanowej; Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego	Zobacz tabelę 1
Sulfonilomoczniki, glinidy	≈-1,0% z potencjalną utratą efektu w czasie	hipoglikemia; przybranie na wadze; zwiększone ryzyko śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych	Wiązanie podjednostki kanału potasowego ATP-zależnego → zamknięcie kanału → wydzielanie insuliny niezależne od glukozy
SGLT2	-0,6% do 0,9%	korzyści dla nerek i układu sercowo-naczyniowego; łagodna utrata masy ciała; zmniejszona skuteczność glikemiczna przy niewydolności nerek; wyczerpanie objętości; zakażenia układu moczowo-płciowego	Hamuje wchłanianie zwrotne glukozy w nerkach; wtórne wzrasta wrażliwość na insulinę
Inhibitory α-glukozydazy	-0,44% do 1,0% (-0,78% przy 100 mg TID)	działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (do 74%); umiarkowana utrata masy ciała	Hamuje trawienie węglowodanów w jelitach
Agoniści receptora GLP-1 (mimetykiinkretynowe) ^a	-0,8% do 1,4% ⁸	Utrata masy ciała; Redukcja ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych	sygnalizacja cAMP → zwiększenie GSIS; zmniejszyć opróżnianie żołądka; inne
Inhibitory DPP4	-0,6% do 0,8%	Potencjalna utrata skuteczności po 9-12 miesiącach	Ustabilizuj i zwiększ poziom inkretyn, prowadząc do ↑ GSIS ⁸
Tiazolidynodiony	-1,0% do 1,6%	Przybranie na wadze; obrzęk; zwiększone ryzyko złamania kości	Agoniści PPARγ → uczulenie na insulinę
Imeglimina	-0,94% do 1,0%	-	Modulować funkcję mitochondriów; zwiększyć syntezę ATP i NAD ⁺ (wysepkki) → zwiększyć GSIS; wzmacniają działanie insuliny

PODSUMOWANIE

Ze względu na skuteczne zmniejszanie stężenia glukozy i korzystny profil tolerancji, imeglimina może być rozważana jako terapia dla niektórych, trudnych do leczenia pacjentów z T2D, szczególnie takich jak osoby starsze lub pacjenci z niewydolnością nerek. Natomiast pacjenci dobrze reagujący na inne leki lub ci, którzy potrzebują dodatkowych korzyści (np. zmniejszenia masy ciała), jakie mogą zapewnić inne leki, mogą nie być odpowiednimi kandydatami do jej stosowania. Działanie niepożądane leku, takie jak objawy żołądkowo-jelitowe (biegunka) mogą wystąpić, chociaż częstość takich działań jest znacznie mniejsza niż obserwowana w przypadku metforminy; dlatego pacjenci doświadczający takich objawów mogą preferować alternatywne schematy leczenia. Ponadto, imeglimina nie została dostatecznie zbadana w wybranych grupach pacjentów, takich jak dzieci z T2D czy osoby z niewydolnością wątroby, co tylko dowodzi, że wymaga dalszych badań.

REFERENCJE

- [1] Medycyna Praktyczna. Interna - mały podręcznik. Cukrzyca. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1>. Dostęp: 16.02.2024r
- [2] Światowa Organizacja Zdrowia. Cukrzyca. Dostępne na stronie <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Dostęp 4.01.2024r
- [3] Giruzzi M. Imeglimin. *ClinDiabetes*. 2021;39(4):439-440. doi:10.2337/cd21-008
- [4] Kozak-Nurczyk, PK, Nurczyk, K., Prystupa, A., Szcześniak, G. i Panasiuk, L. (2018). Wpływ substancji tłuszczowej i wybrany adipokin na insulinoooporność oraz rozwój cukrzycy typu 2. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 24 (4), 210-213.
- [5] Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic beta cell failure. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1756-1760. doi:10.1172/JCI29189
- [6] Kaš SE, Zraika S, Utzscšneider KM, Hull RL. The beta cell lesion in type 2 diabetes: the rehas to be a primary functional abnormality. *Diabetologia*. 2009;52(6):1003-1012. doi:10.1007/s00125-009-1321-z

- [7] Deng S, Vatamaniuk M, Huang X, et al. Structural and functional abnormalities in the islets isolated from type 2 diabetic subjects. *Diabetes*. 2004;53(3):624-632. doi:10.2337/diabetes.53.3.624
- [8] Del Guerra S, Lupi R, Marselli L, et al. Functional and molecular defects of pancreatic islets in human type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(3):727-735. doi:10.2337/diabetes.54.3.727
- [9] Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102-110. doi:10.2337/diabetes.52.1.102
- [10] Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, Sempoux C, Henquin JC. Pancreatic beta-cell mass in European subject with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(Suppl4):32-42. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00969.x
- [11] Ma ZA, Zhao Z, Turk J. Mitochondrial dysfunction and β -cell failure in type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:703538. doi:10.1155/2012/703538
- [12] Gonzalez-Franquesa A, Patti ME. Insulin Resistance and Mitochondrial Dysfunction. *Adv Exp Med Biol*. 2017;982:465-520. doi:10.1007/978-3-319-55330-6_25
- [13] Pinti MV, Fink GK, Hathaway QA, Durr AJ, Kunovac A, Hollander JM. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ-based analysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;316(2):E268-E285. doi:10.1152/ajpendo.00314.2018
- [14] Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133-2223. doi:10.1152/physrev.00063.2017
- [15] Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*. 2006;440(7086):944-948. doi:10.1038/nature04634
- [16] Anderson EJ, Lustig ME, Boyle KE, et al. Mitochondrial H₂O₂ emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *J Clin Invest*. 2009;119(3):573-581. doi:10.1172/JCI37048

- [17] Cantó C, Menzies KJ, Auwerx J. NAD(+) Metabolism and the Control of Energy Homeostasis: A Balancing Act between Mitochondria and the Nucleus. *Cell Metab.* 2015;22(1):31-53. doi:10.1016/j.cmet.2015.05.023
- [18] Katsyuba E, Romani M, Hofer D, Auwerx J. NAD⁺ homeostasis in health and disease. *Nat Metab.* 2020;2(1):9-31. doi:10.1038/s42255-019-0161-5
- [19] Yang H, Yang T, Baur JA, et al. Nutrient-sensitive mitochondrial NAD⁺ levels dictate cell survival. *Cell.* 2007;130(6):1095-1107. doi:10.1016/j.cell.2007.07.035
- [20] Okabe K, Yaku K, Tobe K, Nakagawa T. Implications of altered NAD metabolism in metabolic disorders. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):34. Published 2019 May 11. doi:10.1186/s12929-019-0527-8
- [21] Amjad, S., Nisar, S., Bhat, AA, Frenneaux, MP, Fakhro, K., Haris, M., ... & Bagga, P. (2021). Rola NAD⁺ w regulacji komórkowych i metabolicznych szlaków sygnałowych. *Metabolizm molekularny*, 49, 101195
- [22] Pacini G, Mari A, Fouqueray P, Bolze S, Roden M. Imeglimin increases glucose-dependent insulin secretion and improves β -cell function in patient with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(6):541-545. doi:10.1111/dom.12452
- [23] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-419. doi:10.1007/BF00280883
- [24] Fouqueray P, Pirags V, Inzucchi SE, et al. The efficacy and safety of imeglimin as add-on therapy in patient with type 2

SEMAGLUTYD – NOWY KIERUNEK TERAPII PACJENTÓW Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA Z ZACHOWANĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ (HFPEF) I OTYŁOŚCIĄ

Daria Kłaczka^{1,2}, Piotr Sobków^{1,2},
Kinga Krzywonos^{1,2}, Kinga Krasoń^{1,2}

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

Abstrakt: Pacjenci ze stwierdzoną niewydolnością serca (HF) z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) stanowią na obecną chwilę większość wszystkich przypadków HF w społeczeństwie. Stanowi ona duże wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne dla obecnej medycyny klinicznej ze względu na złe rokowania oraz ograniczone możliwości terapeutyczne. Obserwuje się stale rosnącą ilość nowych rozpoznań, które coraz częściej są powiązane z otyłością. W badaniu STEP-HFpEF wykazano, że lek zatwierdzony do terapii cukrzycy typu 2, semaglutyd, który prowadzi do utraty masy ciała poprzez zmniejszenie zapotrzebowania energetycznego przy minimalnym wpływie na wydatek energetyczny organizmu, ma korzystny wpływ w leczeniu chorych na HFpEF z otyłością. Udowodniono, że podawanie 2,4 mg semaglutylu podskórnie raz w tygodniu jako uzupełnienie standardowego leczenia przez 52 tygodnie łagodziło objawy związane z HF i ograniczoną sprawnością fizyczną, a także zmniejszało masę ciała, poziom białka C-reaktywnego i NT-proBNP. Złożyło się to na poprawę wyniku KCCQ-CSS niezależnie od wartości wyjściowych. Wyniki tego badania rzucają nowe spojrzenie na otyłość jako przyczynę HFpEF, a nie chorobę współistniejącą. Trwające na szeroką skalę badania nad tą jednostką chorobową oraz semaglutylem dają zupełnie nowe możliwości terapii i szanse na lepsze życie i rokowanie otyłych pacjentów z HFpEF.

Słowa kluczowe: niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, otyłość, semaglutyd

Abstract: Patients diagnosed with heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFpEF) currently constitute most of all HF cases in society. It is major diagnostic and therapeutic challenge for current clinical medicine due to poor prognosis and limited therapeutic options. There is a constantly growing number of new diagnoses, which are increasingly related to obesity. The STEP-HFpEF study showed that a drug approved for the treatment of type 2 diabetes, semaglutide, which leads to weight loss by reducing energy demand with minimal impact on the body's energy expenditure, has a beneficial effect in the treatment of obese patients with HFpEF. It was proven that the administration of 2.4 mg of semaglutide subcutaneously once a week in addition to standard treatment for 52 weeks alleviated symptoms associated with HF, limited physical function, and reduced body weight, C-reactive protein and NT-proBNP levels. This resulted in an improvement in the KCCQ-CSS score regardless of baseline values. The results of this study shed new insight into obesity as a cause of HFpEF rather than a comorbid condition. Ongoing large-scale research on this disease and semaglutide provide completely new therapy options and chances for a better life and prognosis for obese patients with HFpEF.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, obesity, semaglutide

WSTĘP

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową

Niewydolność serca (HF) z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) ma cechy klinicznej HF ze strukturalnymi i/lub czynnościowymi nieprawidłowościami serca, potwierdzoną wzrostem stężenia peptydu natriuretycznego i/lub obiektywnymi objawami zatoru płucnego lub ogólnoustrojowego [1].

W ciągu ostatnich 20 lat podejście diagnostyczne do HFpEF znacznie ewoluowało, równoległe z wiedzą naukową na temat tego złożonego zespołu klinicznego [2]. Z początku uznawano, że HFpEF jest spowodowane dysfunkcją rozkurczową wynikającą z wywołanej nadciśnieniem tętniczym izolowanej przebudowy lewej komory serca (LV), zaostrzoną przez nieprawidłowe sprzężenie komorowo-tętnicze i niewydolność chronotropową. Mechanizmy te obserwowano u pacjentów z HFpEF z nadciśnieniem tętniczym. Główne hipotezy skupiały się wówczas wokół przerostów LV ze sztywnymi i stosunkowo małymi rozmiarami wywołanymi zwiększonym ciśnieniem tętniczym [3–5]. W ciągu ostatnich dwudziestu lat dominujący fenotyp kliniczny HFpEF zmienił się z osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym na pacjentów z wielochorobowością, otyłością, cukrzycą i zespołem metabolicznym [6,7]. Skupiono większą uwagę na ogólnoustrojowych stanach zapalnych, dysfunkcji śródbłonna, zmienionej energetyce mięśnia sercowego i nieprawidłowości w mięśniach szkieletowych [8,9]. U większości pacjentów z HFpEF wiele mechanizmów przedstawionych i omówionych

w tabeli 1. współdziała w złożony sposób, prowadząc do nieprawidłowości hemodynamicznych [10,11].

Tabela 1. Mechanizmy i ich przyczyny prowadzące do nieprawidłowości hemodynamicznych [10,11]

Mechanizm	Przyczyny
Wewnętrzna dysfunkcja mięśnia sercowego (może dotyczyć przedsionków oraz komór serca)	Przerost/przebudowa wywołana nadciśnieniem tętniczym Sztwywność naczyń Zwłóknienie śródmiąższowe Niedokrwienie (nasilone w nasierdziu lub mikronaczyniowo) Pozbawienie kardiomiocytów energii Stres oksydacyjny/nitrozacyjny Insulinooporność Otyłość
Hiperwoleミア	Otyłość Aktywacja reniny-angiotensyny-aldosteronu Przewlekła choroba nerek
Dysfunkcja mięśnia sercowego spowodowana obciążeniem następczym	Nadciśnienie skurczowe. Sztwywność aorty
Wzrost objętości krwi w warunkach stresu (SBV)	Otyłość Nadmierne pobudzenie układu współczulnego
Wzrost interakcji komór serca i ograniczającego wpływu osierdzia na serce	Otyłość Przebudowa i dysfunkcja prawostronnego serca Niedomykalność zastawki trójdziałnej

Rozpoznanie

Rozpoznanie HFpEF opiera się na wywiadzie ujawniającym objawy duszności i zmęczenia w połączeniu z obiektywnymi dowodami zatorowości i frakcją wyrzutową (EF) $\geq 50\%$ [12]. Na podstawie wyników badania przedmiotowego mogą być widoczne objawy zatorowości, jednak nie stwierdza się ich u pacjentów ambulatoryjnych [13]. Badania obrazowe mogą być przydatne do oceny zewnętrznych lub przewlekłych markerów zastoju, takich jak powiększenie lewego przedsionka, zmniejszone napięcie mięśniówki lewego przedsionka, wzrost szacunkowego ciśnienia w tętnicy płucnej i poszerzenie żyły głównej dolnej [14]. Obecność echokardiograficznych wskaźników zatoru jest przydatna w celu zwiększenia prawdopodobieństwa obecności HFpEF, ale ich brak nie jest pomocny w wykluczeniu HFpEF [15]. Często w celu rozpoznania lub wykluczenia HFpEF wymagana jest próba wysiłkowa. Złotym standardem jest badanie obejmujące ocenę hemodynamiczną w spoczynku i w wysiłku podczas cewnikowania prawego serca.

Jest to zgodne z nową uniwersalną definicją wymagającą obiektywnych dowodów na występowanie zatorowości [16,17]. Wzrost ciśnienia zaklinowania włóśniczek płucnych (PCWP) w spoczynku (≥ 15 mm Hg) lub podczas wysiłku (≥ 25 mm Hg) stwierdzony na końcu wydechu potwierdza rozpoznanie podczas ćwiczeń w pozycji leżącej [17]. Do ustalenia rozpoznania HFpEF wykorzystano także wzrost PCWP w stosunku do wzrostu rzutu serca podczas wysiłku >2 mm Hg/l/min, ale wskaźnik ten może odnosić się tylko do ćwiczeń w pozycji pionowej, ponieważ ciśnienia są znacznie wyższe w pozycji leżącej na plecach i zastosowanie w niej ćwiczeń może spowodować przeklasyfikowanie znacznej mniejszości pacjentów do niewłaściwej kategorii diagnostycznej [18]. Chociaż inwazyjne badanie wysiłkowe zapewnia ostateczną diagnozę, nie jest ono powszechnie dostępne i wiąże się z większymi kosztami i wymaganiami specjalistycznej wiedzy w porównaniu z nieinwazyjnymi metodami obrazowania. Przetestowano alternatywne metody prowokacyjne, w tym wlew soli fizjologicznej i bierne unoszenie kończyn dolnych. Wzrost PCWP ≥ 18 mm Hg przy stosowaniu soli fizjologicznej lub ≥ 19 mm Hg przy uniesieniu kończyn dolnych może również pomóc w identyfikacji pacjentów z HFpEF [19,20]. Chociaż przedstawione testy alternatywne są lepsze od samej oceny spoczynkowej, nie odzwierciedlają one odczuwanej przez pacjenta duszności podczas wysiłku, są mniej istotne fizjologicznie i nie obciążają układu sercowo-naczyniowego w takim stopniu jak podczas ćwiczeń, które prowadzą do zwiększenia kurczliwości i częstości akcji serca, jego obciążenia i pobudzenia układu autonomicznego [21].

Opracowano systemy punktacji diagnostycznej, aby pomóc w podejmowaniu decyzji medycznych dotyczących potrzeby inwazyjnych testów wysiłkowych w ocenie pacjentów z możliwą HFpEF, w tym H2FPEF score i HFA-PEFF score (Heart Failure Association Pre-test assessment, Echocardiography & natriuretic peptide, Functional testing, Final aetiology) [15,17]. Niskie lub wysokie wyniki w dowolnym schemacie służą odpowiednio do wykluczenia lub rozpoznania HFpEF, a pacjentów z wynikami pośrednimi najlepiej kierować na próbę wysiłkową. Wykazano jednak, że skala H2FPEF jest bardziej czuła i dokładniejsza niż skala HFA-PEFF, pomimo wymogu mniejszej liczby zmiennych wejściowych [20].

Epidemiologia

Na podstawie zbiorczych danych z CHS (Cardiovascular Health Study) i MESA (Multi-EtĹic Study of Atherosclerosis), szacowane ryzyko wystąpienia

HFpEF w ciągu całego życia w wieku 45 lat wynosi >10% zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet [2]. W badaniu Framingham Heart Study wykazano, że w latach 2000–2009 współczynnik zapadalności na HFpEF był o ponad 50% wyższy w porównaniu z latami 1990–1999. Oznacza to, że częstość występowania HFpEF wzrasta i przewiduje się, że w najbliższej przyszłości przewyższy częstość występowania niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) [22].

Otyłość a HFpEF

Większość tradycyjnych czynników ryzyka HF jest wspólna dla HFpEF i HFrEF, w tym podeszły wiek, nadciśnienie i choroba niedokrwienna serca [23]. Należy zwrócić uwagę, że otyłość, zaburzenia metaboliczne i brak aktywności fizycznej predysponują w większym stopniu do HFpEF niż HFrEF. W 4 kohortach środowiskowych, zarówno wśród mężczyzn i kobiet, wyższy wskaźnik masy ciała (BMI) i insulinooporność były w różny sposób powiązane z przyszłym HFpEF [24]. Nadmiar tkanki tłuszczowej prowadzi do rozwoju HFpEF poprzez różne mechanizmy. Wraz z ciągłym wzrostem epidemii otyłości i braku aktywności fizycznej oraz powiązаныmi konsekwencjami kardiometabolicznymi, obecne tendencje w zakresie zwiększania częstości występowania HFpEF będą w dalszym ciągu narastać [6]. Przebudowa mięśniówki komór i wzrost ilości tłuszczu nasierdziowego spowodowane otyłością prowadzą do kardiomegalii. W porównaniu z pacjentami nieotyłymi, osoby ze zwiększonym BMI (body mass index) wykazują upośledzoną funkcję sarkomerów prawej komory (RV), zmniejszoną wydolność mięśnia sercowego oraz poważny wzrost objętości krwi w warunkach stresu (SBV) i stosunku SBV do całkowitej objętości krwi (TBV), co znajduje odzwierciedlenie w zmniejszonej pojemności żyłnej u otyłych pacjentów z HFpEF. Związana z wiekiem sztywność mięśnia sercowego w lewej komorze serca (LV) w fazie rozkurczu jest nasiloną u pacjentów z otyłością [24,25].

Leczenie

W badaniach EMPEROR-Preserved (EMPagliflozin outcomE tRial in Students with chrOnic heaRt Failure with Preserved Ejection Fraction) i DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Students With Preserved Ejection Fraction Heart Failure) wykazano, że leczenie inhibitorami SGLT2- empagliflozyną i dapagliflozyną, wiązało się ze zmniejszeniem o 18–21% epizodów

hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z HF i frakcją wyrzutową (EF) >40% [2,26]. Dapagliflozyna poprawia jakość życia i wydolność wysiłkową mierzoną na podstawie dystansu 6-minutowego marszu. Korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT2 występują u pacjentów z cukrzycą, bez cukrzycy oraz u pacjentów z całym spektrum EF [27].

Wykazano korzyść ze stosowania leków moczopędnych w celu złagodzenia objawów zatorowości u pacjentów z HFpEF [28]. W przypadku zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF pokładano nadzieje w antagonistach receptora dla aldosteronu [29]. Badanie TOPCAT (Treatment Of Preserved Cardiacfunction Heart Failure with an Aldosterone antagonist Trial) dotyczące stosowania spironolaktonu w HFpEF jednak nie wykazało zmniejszenia ilości hospitalizacji z powodu HF lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [30]. Skojarzone połączenie inhibitorów receptora angiotensyny i neprylizy, odpowiednio walsartanu i sakubitrylu, również nie zmniejszało znacząco epizodów hospitalizacji spowodowanych HF ani liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych jak doniesiono w badaniu PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction) [29]. Badanie PARALLAX (Prospective Comparison of ARNI vs Comorbidity-Associated Conventional Therapy on Quality of Life and Exercise) podobnie nie dowiodło zbawionego wpływu skojarzonej terapii walsartanem i sakubitryklem na stan zdrowia lub submaksymalną zdolność wysiłkową, w przeciwieństwie do korzystnych efektów obserwowanych w przypadku inhibitorów SGLT2 [31,32].

Skupiono się zatem na złagodzeniu objawów i terapii chorób współistniejących. Przy nadciśnieniu tętniczym zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej dąży się do docelowych wartości ciśnienia krwi <130/80 mm Hg w leczeniu HFpEF [28]. Cele terapii obejmują zapobieganie chorobie zakrzepowo - zatorowej, modyfikację czynników ryzyka i kontrolę objawów. Pojawiające się dane sugerują, że otyłość jest bardzo powszechna w HFpEF i utrata masy ciała poprzez ograniczenie kalorii poprawia wydolność wysiłkową, stan zdrowia i markery stanu zapalnego u pacjentów z HFpEF ze współistniejącą otyłością [33]. Utrata masy ciała w wyniku operacji bariatrycznej i innych interwencji może również poprawić czynność serca, a także zredukować zaburzenia hemodynamiczne [34,35].

W ostatnim czasie skupiono się na terapii semaglutydem, który ma poprawić jakość życia i złagodzić objawy występujące u pacjentów z HFpEF ze współistniejącą otyłością [36].

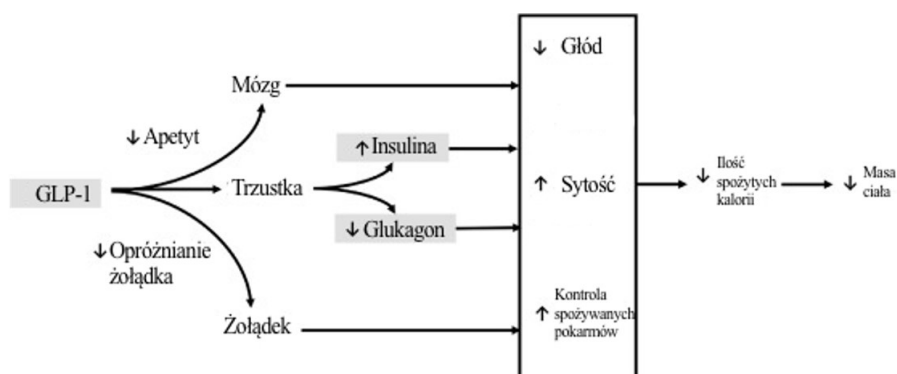
SEMAGLUTYD

Semaglutyd jest agonistą receptora dla peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1), który został zatwierdzony w 2021 roku przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do stosowania w leczeniu otyłości [37]. Doustna postać tego leku do stosowania raz dziennie w maksymalnej dawce 14 mg została zatwierdzona do leczenia cukrzycy typu 2 w USA w 2019 roku i w Europie przez Europejską Agencję Leków (EMA) w 2020 roku. Obecnie semaglutyd jest dopuszczony w USA wraz z innymi 6 lekami (liraglutyd, orlistat, naltrekson/bupropion, fentermina/topiramata, tirzepatyd, setmelanotyd) do leczenia otyłości [38]. W Polsce natomiast, semaglutyd jest dostępny w formie wstrzykiwaczy zawierających gotowy roztwór do wstrzykiwań (Ozempic i Wegovy FlexTouch) oraz tabletek (Rybelsus)[39,40].

Mechanizm działania

Leki stosowane w leczeniu otyłości mają różne mechanizmy działania, które ukierunkowane są na różne ścieżki związane z regulacją masy ciała. Jednym z takich szlaków jest inkretynowy układ hormonalny. GLP-1 to hormon uwalniany z genu proglukagonu w komórkach L dystalnej części jelita cienkiego i okrężnicy w odpowiedzi na doustne przyjmowanie składników odżywczych [41]. Hormon wiąże się z receptorami GLP-1 ulegającymi ekspresji w tkankach, takich jak komórki beta trzustki, błona śluzowa żołądka, nerki, serce i podwzgórze. Pobudza uwalnianie i wydzielanie insuliny w stanach hiperglikemii, hamuje uwalnianie glukagonu w stanach hiperglikemii lub euglikemii, spowalnia opróżnianie żołądka i zmniejsza spożycie pokarmu [42,43]. Okres półtrwania GLP-1 wynosi od 1 do 2 minut w wyniku degradacji N-końca przez enzym dipeptydylopeptydazę 4 (DPP-4) [44,45]. Syntetyczni agoniści GLP-1 mają zmienną oporność na degradację enzymatyczną i dlatego charakteryzują się dłuższym okresem półtrwania, co ułatwia zastosowanie terapeutyczne. Semaglutyd stosowany jest jako lek wspomagający utratę masy ciała przy zmniejszonym spożyciu kalorii i zwiększonej aktywności u dorosłych z otyłością (początkowe BMI ≥ 30 kg/m²) lub nadwagą (początkowe BMI ≥ 27 kg/m²), z co najmniej jedną chorobą współistniejącą związaną ze zwiększoną masą ciała [46]. Semaglutyd jest długo działającym agonistą receptora dla GLP-1, wykazującym 94% homologii z natywnym ludzkim GLP-1. Posiada modyfikacje strukturalne umożliwiające odwracalne wiązanie albumin, zmniejszające klirens nerkowy i zmniejszające degradację przez DPP-4,

jednocześnie pozwalając na wystarczająco wysokie powinowactwo do receptora dla GLP-1 [47]. Preparat ten charakteryzuje wolniejszy rozkład i okres półtrwania wynoszący 155 do 184 godzin, co pozwala na podawanie podskórne raz w tygodniu bez uszczerbku dla skuteczności utraty masy ciała [48]. Semaglutyd pobudza wydzielanie insuliny z komórek beta trzustki i zmniejsza wydzielanie glukagonu w sposób zależny od glukozy [49]. Powoduje również utratę masy ciała poprzez zmniejszenie zapotrzebowania energetycznego przy minimalnym wpływie na wydatek energetyczny organizmu [50]. Przypuszcza się, że działanie agonistów receptora GLP-1 na utratę masy ciała jest wspomagane przez wpływ na przewód pokarmowy. Jednakże tylko bardzo niewielką część (<1 punkt procentowy) utraty wagi można wytłumaczyć nudnościami lub wymiotami [51]. Opóźnione opróżnianie żołądka może hipotetycznie przyczynić się do utraty wagi. Jednakże badania wykazały, że semaglutyd ma zwykle minimalny wpływ na opróżnianie żołądka [52]. Teoretyczne i poparte dowodami mechanizmy działania semaglutylu zostały przedstawione na Rycinie 1.



Rycina 1. Teoretyczne i poparte dowodami mechanizmy działania semaglutylu [37]

BADANIE STEP-HFPEF

STEP-HFpEF (NCT04788511) było randomizowanym, międzynarodowym badaniem klinicznym kontrolowanym placebo. Badanie prowadzono metodą podwójnie ślepej próby, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania semaglutylu w dawce 2,4 mg raz na tydzień w porównaniu z placebo u pacjentów z HFpEF ze współistniejącą otyłością bez cukrzycy. Oceniono jak niewydolność serca wpływa na codzienne życie uczestników, a także

uwzględniono ich zmianę masy ciała od początku do końca badania. Miało to na celu porównanie wpływu semaglutynu na objawy niewydolności serca oraz masę ciała u osób przyjmujących semaglutyn z osobami przyjmującymi placebo [53].

Uczestnicy

Kwalifikujący się uczestnicy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej semaglutyn w dawce 2,4 mg podskórnie lub odpowiadające im placebo raz w tygodniu jako uzupełnienie standardowego leczenia przez 52 tygodnie [36]. Pacjenci kwalifikowali się do badania, jeśli mieli udokumentowaną HFpEF z frakcją wyrzutową lewej komory $\geq 45\%$, klasę II-IV niewydolności serca w skali NYHA (New York Heart Association), charakteryzowało ich BMI ≥ 30 kg/m², w skali KCCQ-CSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score) < 90 punktów oraz co najmniej 1 z następujących kryteriów: (1) podwyższone ciśnienie napełniania lewej komory (ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej lub ciśnienie końcoworozkurczowe lewej komory ≥ 15 mm Hg w spoczynku lub ≥ 25 mm Hg podczas wysiłku udokumentowanego podczas cewnikowania lub ciśnienie rozkurczowe w tętnicy płucnej mierzone za pomocą wszczepialnego monitora ≥ 15 mm Hg, oceniane inwazyjnie); (2) podwyższone stężenie N-końcowego probrainowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP) (≥ 220 pg/ml dla pacjentów z BMI $< 35,0$ i rytmem zatokowym, ≥ 660 pg/ml dla pacjentów z BMI $< 35,0$ i przewlekłym/utrwalonym migotaniem przedsionków, ≥ 125 pg/ml u pacjentów z BMI $\geq 35,0$ i rytmem zatokowym lub ≥ 375 pg/ml u pacjentów z BMI $\geq 35,0$ i przewlekłym/utrwalonym migotaniem przedsionków wraz z nieprawidłowościami echokardiograficznymi [co najmniej 1 z poniższych: {I} przegrodowe e' < 7 cm/s lub boczne e' < 10 cm/s lub średnie E/e' ≥ 15 , {II} ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej > 35 mm Hg, {III} powiększenie lewego przedsionka określone przez lokalne laboratorium; {IV} przerost lewej komory o grubości przegrody lub tylnej ściany $\geq 1,2$ cm]); lub (3) hospitalizacja z powodu HF w ciągu ostatnich 12 miesięcy plus konieczność ciągłego przyjmowania leków moczopędnych i nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym (zdefiniowane powyżej). Kluczowymi kryteriami wykluczenia były: wcześniejsza lub planowana operacja bariatryczna, zgłaszana przez pacjentów zmiana masy ciała o wartości > 5 kg w ciągu 90 dni przed randomizacją lub ciśnienie skurczowe krwi > 160 mm Hg podczas badania przesiewowego. Pacjenci zostali wykluczeni z badania, jeśli ich poziom hemoglobiny glikowanej wynosił $\geq 6,5\%$ lub występowała u nich cukrzyca w wywiadzie, ponieważ charakterystyka

kliniczna i odpowiedź na semaglutyd mogą różnić się u pacjentów chorych na cukrzycę [53].

Ocena KCCQ

KCCQ to wystandaryzowane, składające się z 23 elementów narzędzie do samodzielnego stosowania, które służy do ilościowej oceny objawów związanych z HF (w tym skali nasilenia objawów i częstości występowania, podsumowanych za pomocą całkowitej punktacji objawów [TSS]), funkcjonowania fizycznego (podsumowanego za pomocą Oceny Ograniczeń Fizycznych [PLS]), jakości życia (podsumowana przez Wynik Jakości Życia [QoLS]) i funkcji społecznych (podsumowanych przez Ocena Ograniczeń Społecznych [SLS]) [54]. Wyniki są przekształcane do zakresu od 0 do 100, gdzie wyższe wyniki odzwierciedlają lepszy stan zdrowia. KCCQ-CSS obejmuje oceny występujących objawów i funkcjonowania fizycznego KCCQ, a ogólny wynik podsumowujący KCCQ (OSS) obejmuje wszystkie te wyniki. Wszystkie oceny KCCQ uzyskano po 20, 36 i 52 tygodniach po randomizacji [55].

Wyniki badania

Stan zdrowia na poziomie wyjściowym

W sumie przebadano 817 pacjentów, natomiast tylko 529 z nich spełniło kryteria kwalifikacyjne. Włączono ich do badania i losowo przydzielono (263 do grupy otrzymującej semaglutyd i 266 do grupy otrzymującej placebo) w okresie od 19 marca 2021 roku do 9 marca 2022 roku. Dane KCCQ były dostępne od 529 (100%) uczestników na początku badania i 480 (91%) uczestników w 52. tygodniu. Mediana KCCQ-CSS wyniosła 59 punktów; mediana KCCQ-CSS w obrębie tercylu wyniosła odpowiednio 37, 59 i 77 punktów. W porównaniu z pacjentami, u których wyjściowo wyższy był wynik KCCQ-CSS, osobami z niższym KCCQ-CSS były częściej starsze kobiety z wyższym BMI, gorszym wynikiem dystansu marszu 6-minutowego (6MWD) i klasyfikacją niewydolności serca w poważniejszych klasach w skali NYHA oraz częstszym stosowaniem diuretyków pętlowych i antagonistów receptora dla aldosteronu. Natomiast nie stwierdzono różnic w poziomach NT-proBNP ani częstości występowania migotania przedsionków lub innych chorób współistniejących u uczestników w 3 tercylach KCCQ-CSS [53].

Efekty leczenia według wartości wyjściowych KCCQ-CSS

Leczenie semaglutydem w porównaniu z placebo poprawiło KCCQ-CSS i zmniejszyło masę ciała we wszystkich tertylach KCCQ-CSS. Chociaż poprawa w KCCQ-CSS była liczbowo większa u pacjentów z największym obciążeniem objawami i ograniczeniami fizycznymi, różnice te nie były istotne statystycznie. Semaglutyd poprawił także wyniki 6MWD, spowodował większą liczbę zwycięstw w porównaniu z placebo dla złożonego hierarchicznego punktu końcowego oraz obniżył poziom białka C-reaktywnego i NT-proBNP w tertylach KCCQ-CSS, bez znaczącej heterogeniczności korzyści z leczenia.

Leczenie semaglutydem (w porównaniu z placebo) poprawiło wszystkie 3 domeny sumaryczne KCCQ (szacunkowe różnice w leczeniu i 95% CI dla KCCQ-CSS, OSS i TSS: 7,8 [4,8 do 10,9], 7,5 [4,4 do 10,6] i 9,0 [5,4 do 12,5] punktów, $P < 0,0001$ dla wszystkich). Większy odsetek pacjentów leczonych semaglutydem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo doświadczył poprawy o ≥ 5 , 10, 15 i 20 punktów we wszystkich domenach KCCQ ($p < 0,05$ dla wszystkich). Spośród pacjentów leczonych semaglutydem u 37,9% zaobserwowano wzrost KCCQ-CSS o ≥ 20 punktów w porównaniu z 26,6% pacjentów leczonych placebo. Odwrotnie, u 4,9% pacjentów leczonych semaglutydem zaobserwowano spadek KCCQ-CSS o ≥ 10 punktów w porównaniu z 11% w grupie placebo [53].

DYSKUSJA

HFpEF stanowi jedno z najpilniejszych wyzwań diagnostycznych i terapeutycznych współczesnej medycyny klinicznej, biorąc pod uwagę jego rosnącą częstość występowania, niedostateczną diagnostykę, złe rokowania, ograniczone możliwości terapeutyczne i znaczne obciążenie systemu opieki zdrowotnej na całym świecie. Pomimo tych wyzwań, sukces tego badania nad semaglutydem wykazał, że jest on potencjalnie nową nadzieją w terapii HFpEF u pacjentów ze współistniejącą otyłością. Leczenie semaglutydem (w porównaniu z placebo) konsekwentnie łagodziło objawy związane z HF, ograniczoną sprawnością fizyczną, a także zmniejszało masę ciała, poziom białka C-reaktywnego i NT-proBNP, niezależnie od wyjściowego KCCQ-CSS. Ponadto semaglutyd spowodował znaczną poprawę we wszystkich kluczowych podsumowanych i indywidualnych domenach KCCQ, które łącznie obejmują objawy (obciążenie i częstotliwość), ograniczenie fizyczne, jakość życia i ograniczenie społeczne.

Wreszcie, większy odsetek pacjentów leczonych semaglutydem doświadczył co najmniej małej, umiarkowanej, dużej i bardzo dużej poprawy we wszystkich kluczowych domenach KCCQ w porównaniu z placebo. Kluczową hipotezą leżącą u podstaw badania STEP-HFpEF było to, że otyłość nie jest jedynie chorobą współistniejącą, ale raczej pierwotną przyczyną rozwoju i progresji HFpEF w tej grupie pacjentów za pośrednictwem szeregu mechanizmów, dlatego ukierunkowanie na otyłość mogło poprawić kluczowe wyniki definiujące zespół HFpEF (tj. objawy i ograniczenia funkcjonalne). W badaniu tym wykazano, że u pacjentów leczonych semaglutydem większy stopień utraty masy ciała wiązał się z większą poprawą w różnych obszarach KCCQ. Sugeruje to, że utrata masy ciała jest istotnym czynnikiem wpływającym na korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania semaglutylidu. Co więcej zaobserwowano również znaczącą redukcję NT-proBNP w porównaniu do uczestników otrzymujących placebo (zarówno ogólnie, jak i w tercylach wyjściowego KCCQ-CSS). Ponieważ oczekuje się, że stężenie NT-proBNP będzie wzrastać wraz ze zmniejszeniem masy ciała, jak wykazano w poprzednich badaniach [56], zmniejszenie stężenia NT-proBNP obserwowane w przypadku semaglutylidu, pomimo znacznej związanej z tym utraty masy ciała, sugeruje działanie modyfikujące przebieg choroby i zmniejszające zatorowość, które wykracza poza wpływ na masę ciała.

Trwające na szeroką skalę badania nad HFpEF oraz kolejne badania kliniczne nad semaglutydem w HFpEF dają przeblysłk nadziei na przyszłość o zmniejszonej chorobowości, zachorowalności na HFpEF u otyłych pacjentów i śmiertelności związanej z HFpEF ze współistniejącą otyłością, co byłoby kluczowym postępowaniem w zakresie zdrowia populacji.

REFERENCJE

- [1] Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(3):352-380. doi:10.1002/ejhf.2115
- [2] Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective | *Circulation Research*. Accessed January 31, 2024. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.119.313572>

- [3] Kawaguchi M, Hay I, Fetters B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation*. 2003;107(5):714-720. doi:10.1161/01.CIR.0000048123.22359.A0
- [4] Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114(20):2138-2147. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632745
- [5] Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation*. 2007;115(15):1982-1990. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.659763
- [6] Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, Lam CSP, Obokata M, Rider OJ. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovascular Research*. 2022;118(18):3434-3450. doi:10.1093/cvr/cvac120
- [7] Ng ACT, Delgado V, Borlaug BA, Bax JJ. Diabetes: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18(4):291-304. doi:10.1038/s41569-020-00465-5
- [8] Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263-271. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092
- [9] Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Research*. 2021;117(2):423-434. doi:10.1093/cvr/cvaa217
- [10] Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884

- [11] Sorimachi H, Omote K, Borlaug BA. Clinical Phenogroups in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Failure Clinics*. 2021;17(3):483-498. doi:10.1016/j.hfc.2021.02.009
- [12] Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(9):559-573. doi:10.1038/s41569-020-0363-2
- [13] Jering K, Claggett B, Redfield MM, et al. Burden of Heart Failure Signs and Symptoms, Prognosis, and Response to Therapy: The PARAGON-HF Trial. *JACC: Heart Failure*. 2021;9(5):386-397. doi:10.1016/j.jchf.2021.01.011
- [14] Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(1):245-257. doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.034
- [15] Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-870. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646
- [16] Omote K, Hsu S, Borlaug BA. Hemodynamic Assessment in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cardiology Clinics*. 2022;40(4):459-472. doi:10.1016/j.ccl.2022.06.010
- [17] Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297-3317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641
- [18] Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP, et al. Pulmonary Capillary Wedge Pressure Patterns During Exercise Predict Exercise Capacity and Incident Heart Failure. *Circulation Heart failure*. 2018;11(5):e004750. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004750
- [19] D'Alto M, Badesch D, Bossone E, et al. A Fluid Challenge Test for the Diagnosis of Occult Heart Failure. *Chest*. 2021;159(2):791-797. doi:10.1016/j.chest.2020.08.019

- [20] Reddy YNV, Kaye DM, Handoko ML, et al. Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction among Patients with Unexplained Dyspnea. *JAMA Cardiology*. 2022;7(9):891-899. doi:10.1001/jamacardio.2022.1916
- [21] Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(1):41-48. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001731
- [22] Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: Prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770
- [23] Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, et al. Predicting Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction: The International Collaboration on Heart Failure Infotypes. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(6). doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003116
- [24] Savji N, Meijers WC, Bartz TM, et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(8):701-709. doi:10.1016/j.jchf.2018.05.018
- [25] Pandey A, LaMonte M, Klein L, et al. Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(9):1129-1142. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.081
- [26] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038
- [27] Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nature Medicine*. 2022;28(9):1956-1964. doi:10.1038/s41591-022-01971-4
- [28] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint

- Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):e263-e421. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.012
- [29] Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131(1):34-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255
- [30] Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1383-1392. doi:10.1056/NEJMoa1313731
- [31] Pieske B, Wachter R, Shah SJ, et al. Effect of Sacubitril/Valsartan vs Standard Medical Therapies on Plasma NT-proBNP Concentration and Submaximal Exercise Capacity in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The PARALLAX Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021;326(19):1919-1929. doi:10.1001/jama.2021.18463
- [32] Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nature Medicine*. 2021;27(11):1954-1960. doi:10.1038/s41591-021-01536-x
- [33] Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016;315(1):36-46. doi:10.1001/jama.2015.17346
- [34] Sorimachi H, Obokata M, Omote K, et al. Long-Term Changes in Cardiac Structure and Function Following Bariatric Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(16):1501-1512. doi:10.1016/j.jacc.2022.08.738
- [35] Reddy YNV, Anantha-Narayanan M, Obokata M, et al. Hemodynamic Effects of Weight Loss in Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(8):678-687. doi:10.1016/j.jchf.2019.04.019

- [36] Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Design and Baseline Characteristics of STEP-HFpEF Program Evaluating Semaglutide in Patients With Obesity HFpEF Phenotype. *JACC: Heart Failure*. 2023;11(8, Part 1):1000-1010. doi:10.1016/j.jchf.2023.05.010
- [37] Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2023;33(3):159-166. doi:10.1016/j.tcm.2021.12.008
- [38] Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(1):18-35. doi:10.1111/dom.14863
- [39] Semaglutyd - Medycyna Praktyczna. Accessed March 4, 2024. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=5893>
- [40] Semaglutyd (semaglutide) - wszystkie preparaty o tym składzie - Indeks Leków MP. Accessed March 4, 2024. <https://indeks.mp.pl/subst.php?id=5893>
- [41] Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: A powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Therapy*. 2011;2(2):101-121. doi:10.1007/s13300-011-0002-3
- [42] Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. *British Journal of Pharmacology*. 2012;166(1):27-41. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01687.x
- [43] Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2014;63(1):9-19. doi:10.1016/j.metabol.2013.09.010
- [44] Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological Reviews*. 2007;87(4):1409-1439. doi:10.1152/physrev.00034.2006
- [45] Vilsbøll T, Agersø H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(1):220-224. doi:10.1210/jc.2002-021053
- [46] Commissioner O of the. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014. FDA. Published June 21, 2021. Accessed January 31, 2024. <https://www.fda.gov/>

- news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014
- [47] Knudsen LB, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10(APR). doi:10.3389/fendo.2019.00155
- [48] Lau J, Bloch P, Schäffer L, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;58(18):7370-7380. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00726
- [49] Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and safety of once-Weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, open-Label, randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):258-266. doi:10.2337/dc17-0417
- [50] Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(9):1242-1251. doi:10.1111/dom.12932
- [51] Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(3):754-762. doi:10.1111/dom.14280
52. Wharton S, Calanna S, Davies M, et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022;24(1):94-105. doi:10.1111/dom.14551
53. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(12):1069-1084. doi:10.1056/NEJMoa2306963

54. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(5):1245-1255. doi:10.1016/S0735-1097(00)00531-3
55. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(20):2379-2390. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.542
56. Bertoni AG, Wagenknecht LE, Kitzman DW, Marcovina SM, Rushing J, Espeland MA. Impact of the Look AHEAD intervention on NT-pro Brain Natriuretic Peptide in overweight and obese adults with diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(7):1511-1518. doi:10.1038/oby.2011.296

WPŁYW MIKROBIOTY JELITOWEJ I SKŁADNIKÓW MINERALNYCH NA ROZWÓJ OTYŁOŚCI

Natalia Nafalska, Małgorzata Stopyra,
Michał Przywuski, Krzysztof Feret

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

Abstrakt: Otyłość, uznana przez Światową Organizację Zdrowia za chorobę, stanowi globalny problem zdrowotny, ze stale rosnącą liczbą chorych na całym świecie. Patogeneza otyłości jest złożona i obejmuje czynniki genetyczne, metaboliczne i środowiskowe. Mikroflora jelitowa oraz składniki mineralne wykazują istotny wpływ na metabolizm i funkcje organizmu, co może odgrywać rolę w rozwoju otyłości. Dostępne badania potwierdzają, że mikroflora jelitowa moduluje metabolizm energetyczny gospodarza poprzez wpływ na wchłanianie składników odżywczych, produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz regulację metabolizmu lipidów i glukozy. Dodatkowo, niedobory składników mineralnych, takich jak cynk czy witamina D, mogą być związane z zaburzeniami metabolicznymi sprzyjającymi rozwojowi otyłości. Intensyfikacja badań oraz zrozumienie roli mikroflory jelitowej i składników mineralnych daje perspektywę odkrycia nowych lub zoptymalizowania obecnych strategii w leczeniu tej choroby.

Słowa kluczowe: mikrobiota jelitowa, otyłość, przeszczep mikroflory jelitowej, składniki mineralne, leczenie otyłości

Abstract: Obesity, recognized by the World Health Organization as a disease, constitutes a global health problem, with a steadily increasing number of affected individuals worldwide. The pathogenesis of obesity is complex and involves genetic, metabolic, and environmental factors. Gut microbiota and mineral components have a significant impact on metabolism and bodily functions, which may play a role in the development of obesity. Available research confirms that gut microbiota modulates host energy metabolism by influencing nutrient absorption, producing short-chain fatty acids, and regulating lipid and glucose metabolism. Additionally, deficiencies in mineral components such as zinc or vitamin D may be associated with metabolic disturbances

that contribute to obesity development. The intensification of research and understanding of the role of gut microbiota and mineral components offer the prospect of discovering new or optimizing current strategies in treating this disease.

Keywords: gut microbiota, obesity, fecal microbiota transplant, mineral components, obesity treatment

OTYŁOŚĆ- DEFINICJA I EPIDEMIOLOGIA

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje nadwagę i otyłość jako nieprawidłowe i nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka, które stanowi zagrożenie dla zdrowia[1]. Otyłość, już w 1966 roku została uznana za chorobę i wpisana na listę Międzynarodowych Chorób i Problemów Zdrowotnych (kod E66 w klasyfikacji ICD-10). Na lekarza nałożony jest więc etyczny obowiązek rozpoznania oraz leczenia otyłości[2]. WHO podaje, że nadmierne odżywienie jest w dzisiejszych czasach częstszą przyczyną zgonów niż niedożywienie. Od 1975 roku odnotowano ponad 3-krotne zwiększenie występowania otyłości na świecie. W 2016 roku niemal 2 mld dorosłych miało nadwagę, a ponad 650 mln było otyłych. W Polsce na otyłość choruje około 8 mln osób pełnoletnich. Wyniki badań przeprowadzonych wśród dorosłych Europejczyków z 20 krajów wykazały, że nadwaga i otyłość występują u ponad połowy z nich (53,1%)[3]. W badaniu WOBASZ II częstość występowania otyłości wynosiła 24,4% u mężczyzn i 25,0% u kobiet, a nadwagi odpowiednio 43,2% i 30,5%. Z kolei otyłość brzuszna (definiowaną jako obwód w talii ≥ 102 cm u mężczyzn lub ≥ 88 cm u kobiet) rozpoznano u 32,2% mężczyzn i 45,7% kobiet[4]. Dane Eurostatu z lat 2008-2017 pokazują zwiększenie częstości występowania nadwagi z 54% do 56% i nieznaczny wzrost otyłości z 16,4% do 16,9% wśród osób dorosłych w Polsce[5].

PATOGENEZA OTYŁOŚCI

Patogeneza otyłości jest wieloczynnikowa. Składają się na nią czynniki genetyczne, metaboliczne oraz środowiskowe. Dyskusje nad procentowym udziałem poszczególnych czynników wciąż budzą wiele wątpliwości. Najpopularniejsza teoria tłumacząca genetyczne, czyli wrodzone predyspozycje do otyłości to teoria oszczędnego genotypu. Zakłada ona, że przeżycie osobnika w warunkach przewlekłego niedoboru żywności jest uzależnione od jego zdolności do gromadzenia

„zapasów”[6]. Kolejna teoria opisuje prawdopodobny mechanizm powstania otyłości i insulinooporności - jest to tak zwana hipoteza oszczędnego fenotypu. W teorii tej uważa się, że niedożywienie w okresie przedporodowym, którego konsekwencją jest niska masa urodzeniowa, w momencie poprawy warunków bytowych może doprowadzić do otyłości, a nawet do rozwoju cukrzycy typu 2[7]. Otyłość można podzielić na pierwotną i wtórną. Najpowszeźniej występująca otyłość pierwotna wynika z przyjmowania nadmiernej ilości energii z pożywienia w stosunku do zapotrzebowania organizmu. Natomiast otyłość wtórna współistnieje z zaburzeniami endokrynologicznymi, chorobami organicznymi podwzgórza oraz rzadkimi zespołami genetycznymi. Nie należy też zapominać o jatrogennych przyczynach otyłości. Zatem, by skutecznie leczyć otyłość, w każdym przypadku należy wykluczyć jej ewentualne wtórne przyczyny[8].

Czynniki społeczne i środowiskowe

Udział czynników społecznych i środowiskowych jest coraz częściej zauważalną przyczyną rozwoju otyłości pierwotnej. Rozpowszeźnienie przetworzonej i wysokokalorycznej żywności, która jest stosunkowo łatwo dostępna i atrakcyjna ma ogromny wpływ na zwiększenie odsetka ludzi otyłych. Podwaliną większości problemów związanych z nieprawidłowym odżywianiem są braki w edukacji społeczeństwa (szczególnie dzieci i młodzieży) w tym zakresie. Do trwale dodatniego bilansu energetycznego przyczynia się również ograniczona potrzeba aktywności fizycznej, związana z postępowaniem cywilizacyjnym[8].

KONSEKWENCJE ZDROWOTNE OTYŁOŚCI

Otyłość w swoim przebiegu może prowadzić do rozwoju wielu powikłań, w tym zaburzeń gospodarki węglowodanowej, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii aterogennej, miażdżycy, powikłań sercowo-naczyniowych, niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby czy zwyrodnień dużych stawów. Pacjenci otyli skarżą się również na obturacyjny bezdech senny, zaburzenia hormonalne, niepłodność i problemy z nietrzymaniem moczu. Ponadto, zauważa się niewystarczającą świadomość społeczeństwa, na temat zwiększonego ryzyka rozwoju chorób nowotworowych oraz zgonu (nie tylko z powodu nowotworu) w przebiegu otyłości. W dwóch badaniach opublikowanych w 2016 roku- metaanalizie obejmującej 10,6 mln osób[9] oraz przeglądzie systematycznym obejmującym

30 mln osób- jednoznacznie wykazano, że zarówno nadwaga, jak i otyłość wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zgonu[10].

KOMPLEKSOWE PODEJŚCIE DO LECZENIA OTYŁOŚCI

W związku z wieloczynnikową etiologią, terapia otyłości powinna mieć charakter kompleksowy, skupiający się na kilku najważniejszych punktach potencjalnie zaburzonych. Złożone i całościowe podejście terapeutyczne do patologicznie nadmiernej masy ciała obejmuje: restrykcje kaloryczne, ćwiczenia fizyczne, wsparcie farmakologiczne oraz chirurgię bariatryczną[8]. Obecnie zainteresowanie zyskuje również zwrócenie uwagi na stan mikroflory jelitowej oraz strategie poznawczo- behawioralne. Poniżej przybliżony został wpływ stanu mikroflory jelitowej oraz zawartości mikroskładników pokarmowych na rozwój otyłości.

ZWIĄZEK STANU MIKROFLORY JELITOWEJ Z RYZYKIEM ROZWOJU OTYŁOŚCI

Mikrobiota przewodu pokarmowego, która coraz częściej nazywana jest „nowym organem w obrębie ludzkiego organizmu”, ma istotny wpływ na funkcjonowanie organizmu ludzkiego już od okresu prenatalnego. Flora jelitowa stała się ostatnimi czasy tematem wielu badań i analiz naukowych. Powszechnym jest fakt, że stanowi ona czynnik immunomodulujący i wpływa na odporność organizmu. Mikroflora oddziałuje na czynność motoryczną przewodu pokarmowego oraz bierze udział w metabolizmie leków. Udowodniono nawet rolę mikrobiomu w rozkładaniu przyjmowanych toksyn i karcynogenów. Najnowsze doniesienia wskazują również istotny wpływ bakterii bytujących w jelicie na masę ciała organizmu. Mikrobiota jelitowa wpływa na homeostazę energetyczną organizmu gospodarza, co określa się tzw. „hipotezą magazynowania”[11]. Istnieje kilka mechanizmów, które wyjaśniają interakcje między mikrobiotą, a metabolizmem gospodarza mogących przyczynić się do rozwoju otyłości. Dzięki syntezie i wydzielaniu określonych związków chemicznych mikrobiota może wpływać na zwiększenie gęstości naczyń włosowatych w nabłonku jelita cienkiego, co skutkuje zwiększonym wchłanianiem monosacharydów w tym odcinku przewodu pokarmowego[12]. Ponadto określone bakterie bytujące w jelicie wytwarzają hydrolazy, które wpływają na metabolizm tłuszczów w wątrobie, oddziałując na metabolizm cholesterolu i kwasów tłuszczowych. W warunkach prawidłowych przewodu pokarmowego powinna panować homeostaza, czyli stan równowagi,

w którym dominują bakterie beztlenowe, takie jak: *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* czy *Eubakterium* nazywane mikroorganizmami korzystnymi (eubiotycznymi), czyli pozostającymi w symbiozie z gospodarzem. Ich podstawowe funkcje to przede wszystkim fermentacja sacharydów oraz zakwaszenie środowiska jelita. Spekuluje się, iż oprócz bakterii w patogenezie otyłości biorą udział także archeony jelitowe, grzyby i wirusy. Jednakże hipoteza ta oczekuje na potwierdzenie w dalszych badaniach[13].

Fermentacja polisacharydów zawartych w diecie

Bakterie jelitowe wykazują zdolność do rozkładu niestrawionych przez organizm ludzki polisacharydów i pozyskiwania z nich energii. Mikrobiom, rozkładając błonnik do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, dostarcza dodatkowo 80–200 kcal w ciągu doby[14]. Potwierdziły to wyniki badań przeprowadzonych na myszach[15]. Wykazano też, że wartość kaloryczna ludzkiego stolca wzrasta proporcjonalnie do ilości *Bacteroidetes*, a odwrotnie proporcjonalnie do obecności *Firmicutes* w badanym kale. Dwudziestoprocentowy wzrost liczby *Firmicutes* i odpowiedni spadek liczby *Bacteroidetes* mogą powodować zwiększenie poboru energii z pożywienia o 150 kcal[16]. Zatem określone gatunki bakterii oraz ich wzajemny stosunek liczbowy mogą przyczyniać się do przyswajania większej ilości kcal, a w konsekwencji do powstania nadwagi i otyłości.

Akkermansia muciniphila

Istnieją badania wskazujące znaczenie wielu innych gatunków mikrobioty jelitowej, mających wpływ na aspekty związane z metabolizmem energetycznym organizmu i rozwojem otyłości. *A. muciniphila* została scharakteryzowana jako korzystny czynnik metabolizmu organizmu i stanowi perspektywę w leczeniu zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością, a także jest rozważana jako środek terapeutyczny nowej generacji[17]. Analizy naukowe pokazują, że osoby posiadające większą liczebność *A. muciniphila* w jelitach, prezentowały niższy wskaźnik masy ciała i wykazywały przyspieszony metabolizm[18]. Jedno z nowszych, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie na ludziach sugeruje, że suplementacja *A. muciniphila* miała wpływ na zmniejszenie masy ciała, redukcję dysfunkcji wątroby, a także ograniczenie stanu zapalnego u pacjentów[19].

Wpływ składu flory bakteryjnej na zdolność gromadzenia się tkanki tłuszczowej

Monosacharydy, które organizm metabolizuje do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, dostarczane są do wątroby i przekształcane do triacylogliceroli. Te następnie gromadzone są w adipocytach, w procesie, który w części obejmuje stłumioną przez bakterie w nabłonku jelita produkcję krążącego inhibitora LPL (lipazy lipoproteinowej)– czynnika tłuszczowego indukowanego głodem (FIAF)[20]. FIAF przede wszystkim odpowiada za hamowanie lipazy lipoproteinowej, niemożliwa jest więc dysocjacja wolnych kwasów tłuszczowych od triglicerydów. Powyższe mechanizmy i ich wpływ na redukcję zawartości tkanki tłuszczowej były kierunkiem doświadczalnych badań na myszach. Przeprowadzone zostały badania dotyczące przeniesienia mikroflory bakteryjnej z przewodu pokarmowego otyłych myszy do przewodu pokarmowego tych o prawidłowej masie ciała. Wyniki sugerują, że intensywność gromadzenia tkanki tłuszczowej przez ustrój zależy od składu flory bakteryjnej. Myszy otyłe, w porównaniu z myszami o prawidłowej masie, wykazywały o 50% mniejszą zawartość *Bacteroides* i proporcjonalny wzrost *Firmicutes*. Obserwowano również wzrost genów związanych z wykorzystaniem energii z pożywienia, co może być dodatkowym czynnikiem rozwoju otyłości[21-22]. W kolejnym badaniu, po karmieniu tą samą dietą wysokotłuszczową (HFD) u myszy typu dzikiego rozwinęła się otyłość, podczas gdy u myszy wolnych od zarazków nie. Wskazuje to, że myszy pozbawione patogennej flory nie były podatne na rozwój otyłości wywołanej HFD. Kolejną obserwacją był fakt, że bakteria *Enterobacter cloacae*, ściśle powiązana z otyłością, powodowała obniżony poziom adiponektyny, podwyższone stężenie białka wiążącego lipopolisacharydy (LBP), zaburzenie tolerancji glukozy i przyrost masy ciała po wprowadzeniu jej do myszy wolnych od niekorzystnych bakterii. Co więcej, u myszy z korzystną florą jelitową, rozwinęła się otyłość po przeszczepieniu mikroflory kałowej od otyłych myszy. I odwrotnie, objawy zespołu metabolicznego u otyłych myszy uległy znacznej poprawie po otrzymaniu mikroflory kałowej od myszy o prawidłowej masie ciała. Powyższe obserwacje mogą stanowić dowód potwierdzający pogląd, iż określone bakterie jelitowe są ściśle powiązane z rozwojem otyłości[13]. Mikroorganizmy jelitowe, przylegając do ściany jelita, zapobiegają kolonizacji jelita przez potencjalnie chorobotwórczą florę bakteryjną. Dysbioza, czyli zaburzenie składu mikroflory jelitowej, upośledza także syntezę białek, zonuliny 1 i okludyny, co w konsekwencji prowadzi do uszkodzeń integralności błony śluzowej przewodu pokarmowego. Nieszczelna bariera jelitowa

umożliwia przenikanie przez nią wielu antygenów, patogenów oraz innych substancji szkodliwych. Rozwój zapalenia nabłonka jelitowego, jako konsekwencja stosowania diety wysokotłuszczowej, może zaburzać regulację przyjmowania pokarmu i prawdopodobnie wpływać na rozwój otyłości[23].

Przeszczep mikroflory jelit (TMJ)

Istnieją doniesienia, stwierdzające, iż tecSologia TMJ, poprzez modyfikację składu, wykazuje pewien potencjał we wspomaganiu leczenia różnych schorzeń przewodu pokarmowego. Przeszczep mikroflory z powodzeniem stosowany jest już w leczeniu nawracających infekcji *Clostridium difficile*- schorzeniu charakteryzującym się ciężką dysbiozą mikroflory jelitowej. Obecnie prowadzone badania wskazują również na prawdopodobne właściwości lecznicze przeszczepu mikroflory we wspomaganiu terapii otyłości. Idea TMJ opiera się na wprowadzeniu mikrobioty z kału zdrowego dawcy do jelit chorego w celu wywołania efektu leczniczego[24]. Istnieje wiele metod wykonywania TMJ, takich jak transfer doustny przez górny odcinek przewodu pokarmowego czy kapsułki donosowe. Przeszczep można wykonać też doodbytniczo w trakcie zabiegu kolonoskopowego. Przeprowadzono badanie, w którym zdrowym dawcom podawano doustnie kapsułki TMJ. Przez 12 tygodni nie zaobserwowano klinicznie istotnych efektów metabolicznych zarówno w grupie otrzymującej TMJ, jak i placebo[25]. Jednak, mimo że nie zarejestrowano różnic w indeksie masy ciała, obserwowano znaczący wzrost insulinowrażliwości (mierzonej medianą szybkością zaniku glukozy) i różnorodności mikroflory kałowej, a także zmniejszenie stężenia krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w kale grupy allogeniczej w porównaniu z grupą autologiczną. Natomiast Vrieze i wsp. przeprowadzili podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie u 18 mężczyzn z rozpoznaniem zespołu metabolicznego. Dziewięciu uczestników otrzymało TMJ od szczupłych dawców tej samej płci, podczas gdy grupa kontrolna otrzymała autologiczne przeszczepy kału. Tutaj również wyniki wykazały zwiększoną wrażliwość na insulinę i wzrost liczby bakterii jelitowych wytwarzających maślany (*Roseburia intestinalis* i *Eubacterium hallii*) po 6 tygodniach stosowania lewatyw w grupie badanej, natomiast nie zaobserwowano żadnych zmian w grupie kontrolnej[26]. Postuluje się też, że bakterie jelitowe od zdrowych osób zastępują lub „dominują” bakterie u chorych. Kellermayer przeprowadził szczegółową analizę tego zagadnienia, dochodząc do wniosku, że TMJ nie powoduje zasiedlenia przewodu pokarmowego

biorcy nowymi silnymi bakteriami, ale działa jak bodziec szokowy na mikroflorę gospodarza, zmuszając ją do większej aktywności[27].

Potencjalne ograniczenia TMJ

Wyniki wyżej przytoczonych badań pokazują, jak istotną rolę mogą pełnić bakterie jelitowe w patogenezie otyłości. Przyszłe analizy i obserwacje wydają się perspektywiczne, jednak obecnie większość analiz prowadzonych jest na modelach zwierzęcych, przez co nie można określić dokładnego przebiegu, skuteczności i skutków TMJ u ludzi. Konieczne więc są dalsze badania w celu ustalenia, czy TMJ może mieć długotrwały wpływ na wrażliwość insulinową i/lub masę ciała. Podobnie jak w przypadku innych przeszczepów narządów, należy wziąć pod uwagę ryzyko związane z tą procedurą i odpowiednim doбором dawcy. Niektóre badania sugerują niekorzystne skutki przeszczepu mikrobioty, takie jak zakażenie wirusem cytomegalii, zakażenie norowirusem i bakterią *Escherichia coli*[28]. Wiadomo także, że droga transferu mikroflory przez górny odcinek przewodu pokarmowego powoduje powikłania, takie jak nudności, wymioty, przekrwienie błony śluzowej nosa. Natomiast transfer mikroflory przez dolny odcinek przewodu pokarmowego może wywołać bóle brzucha, dyskomfort okolic odbytu i ropień odbytnicy[29-33].

Alternatywne metody dla TMJ

Bacterial consortium transplantation (BCT)

Alternatywą dla TMJ wydaje się sztucznie i indywidualnie zdefiniowana mikroflora (BCT)[34]. Dzięki spersonalizowanemu doborowi bakterii można specyficznie modulować ekosystemem jelitowy. Konsorcja bakterii są precyzyjnie selekcyonowane. Mogą być przygotowywane na podstawie różnych poziomów lub typów dysbiozy występującej u danego pacjenta. Poprzez kontrolę bakteryjnych kombinacji zapewnia się również eliminację drobnoustrojów patogennych. W tym kontekście BCT może być bezpieczniejszą alternatywą dla TMJ w celu modulowania dysbiozy jelitowej[35].

Terapia fagowa

Kolejną możliwością zastępującą TMJ, może okazać się terapia fagowa. Bakteriofagi wykazują duży potencjał w modulowaniu składu flory bakteryjnej[35]. Potrzebne są jednak dalsze badania i istotne dane, które należy uwzględnić, zanim podejmie się próby wykorzystania bakteriofagów w leczeniu otyłości[36].

MIKROSKŁADNIKI POKARMOWE I ICH WPŁYW NA ZWIĘKSZONĄ MASĄ CIAŁA

Cynk

Cynk (Zn) znany jest jako składnik mineralny niezbędny dla wszystkich form życia. Udowodniono, że jego niedobór wiąże się z otyłością, cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową[37-38]. Przeprowadzono badanie na otyłych szczurach dotyczące działania przeciwutleniającego i metabolicznego cynku wraz z suplementacją aminokwasów rozgałęzionych. Przez okres 19 tygodni samce szczurów Wistar były karmione dietą wysokotłuszczową/fruktozową (HFD) i dietą standardową (SD). Stwierdzono, że zwierzęta karmione HFD miały podwyższony poziom leptyny, triglicerydów, insuliny osoczowej, zwiększoną masę ciała i tłuszczu w jamie brzusznej w porównaniu z grupą zwierząt karmionych SD. Co zaskakujące, wszystkie te parametry zostały zredukowane przez suplementację cynkiem. Najnowsze analizy, badające rolę tego pierwiastka przeprowadzone w latach 2010-2020 wykazały działanie adipotropiczne białek palcowych Zn, transporterów Zn i glikoproteiny Zn-alfa2. To z kolei zobrazowało jego rolę w otyłości i patogenezie cukrzycy typu 2[39]. Zn jest bezpośrednio zaangażowany w wydzielanie insuliny, moduluje długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA) i pośrednio uczestniczy w metabolizmie lipidów. Wykazano również, że Zn wspomaga wychwyt glukozy i hamuje uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych- tym samym pełni bezsprzeczną rolę w rozwoju zespołu metabolicznego i otyłości[40].

Kwas retinowy

Kwas retinowy, jako metabolit witaminy A bierze udział w rozwoju narządu wzroku i tkanki nabłonkowej. Ostatnie doniesienia wykazały, że ma znaczenie

również w etiopatogenezie chorób metabolicznych[41]. Wiele badań obserwacyjnych i epidemiologicznych sugeruje, że ryzyko rozwoju otyłości jest związane z niskim poziomem karotenoidów we krwi. Badacze przedstawili wnioski, że BMI i poziom karotenoidów (z wyjątkiem likopenu) są odwrotnie skorelowane[42].

Witamina D

Powszechnie wiadomo, że witamina D jest niezbędna w homeostazie wapnia dla zachowania zdrowego układu kostnego[43]. Receptor witaminy D (VDR) wykazuje silną ekspresję u osób chorujących na otyłość i reaguje również na jej metabolit rozpuszczalny w tłuszczach- 1,25(OH)₂ D. Badanie populacyjne przeprowadzone w Norwegii wykazało odwrotną zależność między niskim stężeniem 25(OH)D w surowicy a zwiększonym BMI[44]. Dostępne są różne metaanalizy wykazujące odwrotną zależność między masą ciała a poziomem witaminy D, jednak pogląd ten wymaga potwierdzenia w bardziej zaawansowanych badaniach[45-48]. Większość aktualnie dostępnych analiz pokazuje, że suplementacja witaminą D nie ma bezpośredniego wpływu na masę ciała lub BMI, ale wpływa na rozkład tkanki tłuszczowej w organizmie[46-47]. Co ciekawe, w badaniu japońskich nastolatków wykazano, że niski poziom witaminy D w surowicy wiąże się z otyłością i miażdżycą tylko u nastoletnich chłopców, a nie u nastoletnich dziewcząt. Konieczne jest więc ustalenie konkretnej zależności w tym aspekcie[46].

Kwas foliowy

Kwas foliowy (inaczej witamina B₉)- to rozpuszczalny w wodzie związek, niezbędny dla zdrowia i rozwoju człowieka[49]. W badaniu przeprowadzonym na myszach przez Zhao i wsp. długoterminowe stosowanie diety ubogiej w foliany wiązało się ze zwiększeniem masy ciała, zaburzeniami regulacji genów lipidowych w wątrobie, hipertriglicydemią, podwyższonym poziomem VLDL i cholesterolu oraz insulinoopornością[50]. W badaniach wykazano, że suplementacja folianów i witaminy B₁₂ jest ściśle związana ze zmniejszeniem ryzyka udaru mózgu i chorób sercowo-naczyniowych, będących następstwem zespołu metabolicznego i otyłości, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet w Stanach Zjednoczonych[51-52].

WNIOSKI I PODSUMOWANIE

Otyłość stanowi globalny problem zdrowotny, któremu towarzyszą liczne powikłania metaboliczne i choroby przewlekłe. Najnowsze odkrycia potwierdzają ścisły związek mikrobioty jelitowej z metabolizmem energetycznym gospodarza. Przeszczep mikroflorej jelitowej wydaje się obiecującą terapią wspomagającą leczenie otyłości. Chociaż istnieją pewne ograniczenia i ryzyka związane z tą procedurą, dalsze badania nad jej skutecznością mogą prowadzić do zoptymalizowania leczenia otyłości. Składniki mineralne, takie jak cynk, kwas retinowy czy witamina D również zdają się odgrywać znaczącą rolę w metabolizmie lipidów i glukozy. Wnioski te podkreślają złożoność mechanizmów patogenezy otyłości oraz potrzebę zintegrowanego podejścia do jej leczenia, uwzględniającego aspekty metaboliczne, hormonalne oraz dietetyczne. Dalsze badania nad rolą mikroflorej jelitowej i składników mineralnych mogą prowadzić do opracowania bardziej skutecznych strategii terapeutycznych w zwalczaniu otyłości i jej powikłań.

REFERENCJE

- [1] World Health Organisation. Obesity and Overweight. World Health Organisation. Published June 9, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [2] Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SB. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity*. 2018;27(1):7-9. doi:<https://doi.org/10.1002/oby.22378>
- [3] Marques A, Peralta M, Naia A, Loureiro N, de Matos MG. Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014. *European Journal of Public Health*. 2017;28(2):295-300. doi:<https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx143>
- [4] Stepaniak U, Micek A, Waśkiewicz A, et al. Prevalence of general and abdominal obesity and overweight among adults in Poland. Results of the WOBASZ II study (2013–2014) and comparison with the WOBASZ study (2003–2005). *Polish Archives of Internal Medicine*. Published online August 18, 2016. doi:<https://doi.org/10.20452/pamw.3499>

- [5] Obesity rate by body mass index (BMI) (sdg_02_10). ec.europa.eu. Accessed February 22, 2023. https://ec.europa.eu/eurostat/cache/metadata/en/sdg_02_10_esmsip2.htm
- [6] NEEL JV. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”?. *American journal of human genetics*. 1962;14(4):353-362. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1932342/>
- [7] Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *British medical bulletin*. 2001;60(1):5-20. doi:<https://doi.org/10.1093/bmb/60.1.5>
- [8] Adamski W., Szulińska M., Bogdański P.: Wtórne przyczyny otyłości. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2012, 3 (1): 6–13.
- [9] Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*. 2016;388(10046):776-786. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30175-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30175-1)
- [10] Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. Published online May 4, 2016:i2156. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.i2156>
- [11] Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetologica*. 2011;48(4):257-273. doi:<https://doi.org/10.1007/s00592-011-0333-6>
- [12] Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Nonlinear partial differential equations and applications: Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(24):15451-15455. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.202604299>
- [13] Cheng Z, Zhang L, Yang L, Chu H. The critical role of gut microbiota in obesity. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13. doi:<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1025706>

- [14] Xu J, Gordon JI. Honor thy symbionts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(18):10452-10459. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.1734063100>
- [15] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031. doi:<https://doi.org/10.1038/nature05414>
- [16] Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;94(1):58-65. doi:<https://doi.org/10.3945/ajcn.110.010132>
- [17] Xu Y, Wang N, Tan HY, Li S, Zhang C, Feng Y. Function of *Akkermansia muciniphila* in Obesity: Interactions With Lipid Metabolism, Immune Response and Gut Systems. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11(219). doi:<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00219>
- [18] Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. 2015;65(3):426-436. doi:<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308778>
- [19] Depommier C, Everard A, Druart C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nature Medicine*. 2019;25(7):1096-1103. doi:<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2>
- [20] Fredrik Bäckhed, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(3):979-984. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.0605374104>
- [21] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031. doi:<https://doi.org/10.1038/nature05414>

- [22] Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-Induced Obesity Is Linked to Marked but Reversible Alterations in the Mouse Distal Gut Microbiome. *Cell Host & Microbe*. 2008;3(4):213-223. doi:<https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.02.015>
- [23] Marlicz W, Ostrowska L, Łoniewski I. Intestinal microbiota and its potential relationship with obesity. *Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders*. 2013;9(1):20-28. Accessed February 22, 2023. <https://journals.viamedica.pl/eoizpm/article/view/34276>
- [24] Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013;78(2):240-249. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.03.1329>
- [25] Haifer C, Kelly CR, Paramsothy S, et al. Australian consensus statements for the regulation, production and use of faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2020;69(5):801-810. doi:<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320260>
- [26] Lee P, Yacyshyn BR, Yacyshyn MB. Gut microbiota and obesity: An opportunity to alter obesity through faecal microbiota transplant (FMT). *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;21(3):479-490. doi:<https://doi.org/10.1111/dom.13561>
- [27] Kellermayer R. Prospects and challenges for intestinal microbiome therapy in pediatric gastrointestinal disorders. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2013;4(4):91. doi:<https://doi.org/10.4291/wjgp.v4.i4.91>
- [28] Baxter M, Ahmad T, Colville A, Sheridan R. Fatal Aspiration Pneumonia as a Complication of Fecal Microbiota Transplant. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(1):136-137. doi:<https://doi.org/10.1093/cid/civ247>
- [29] DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, et al. Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *New England Journal of Medicine*. Published online October 30, 2019. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa1910437>

- [30] Hohmann EL, Ananthakris̄san AN, Deshpande V. Case 25-2014. Cabot RC, Rosenberg ES, Harris NL, et al., eds. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(7):668-675. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmcp1400842>
- [31] Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015;149(1):102-109.e6. doi:<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.001>
- [32] Sbahi H, Di Palma JA. Faecal microbiota transplantation: applications and limitations in treating gastrointestinal disorders. *BMJ Open Gastroenterology*. 2016;3(1):e000087. doi:<https://doi.org/10.1136/bmjgast-2016-000087>
- [33] Li M, Liang P, Li Z, et al. Fecal microbiota transplantation and bacterial consortium transplantation have comparable effects on the re-establishment of mucosal barrier function in mice with intestinal dysbiosis. *Frontiers in Microbiology*. 2015;6. doi:<https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00692>
- [34] Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(8):1679. doi:<https://doi.org/10.3390/ijerph15081679>
- [35] Skalny AV, Asc̄er M, Lei XG, et al. Gut Microbiota as a Mediator of Essential and Toxic Effects of Zinc in the Intestines and Other Tissues. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(23):13074. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms222313074>
- [36] Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage*. 2011;1(2):111-114. doi:<https://doi.org/10.4161/bact.1.2.14590>
- [37] Zhang H, Cai L. Zinc homeostasis plays an important role in the prevention of obesity-induced cardiac inflammation, remodeling and dysfunction. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2020;62:126615. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126615>

- [38] Gomes C de C, Passos TS, Morais AHA. Vitamin A Status Improvement in Obesity: Findings and Perspectives Using Encapsulation Techniques. *Nutrients*. 2021;13(6):1921. doi:<https://doi.org/10.3390/nu13061921>
- [39] Kimmons JE, Blanck HM, Tohill BC, Zhang J, Khan LK. Associations between body mass index and the prevalence of low micronutrient levels among US adults. *MedGenMed: Medscape General Medicine*. 2006;8(4):59. Accessed January 9, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17415336/>
- [40] García OP, Long KZ, Rosado JL. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutrition Reviews*. 2009;67(10):559-572. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00228.x>
- [41] Andersen LF, Jacobs DR, Gross MD, Schreiner PJ, Dale Williams O, Lee DH. Longitudinal associations between body mass index and serum carotenoids: the CARDIA study. *British Journal of Nutrition*. 2006;95(2):358-365. doi:<https://doi.org/10.1079/bjn20051638>
- [42] Coronel J, Pinos I, Amengual J. β -carotene in Obesity Research: Technical Considerations and Current Status of the Field. *Nutrients*. 2019;11(4):842. doi:<https://doi.org/10.3390/nu11040842>
- [43] BARREA L, FRIAS-TORAL E, PUGLIESE G, et al. Vitamin D in obesity and obesity-related diseases: an overview. *Minerva Endocrinology*. 2021;46(2). doi:<https://doi.org/10.23736/s2724-6507.20.03299-x>
- [44] Knutsen KV, Brekke M, Gjelstad S, Lagerlöv P. Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: A cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2010;28(3):166-171. doi:<https://doi.org/10.3109/02813432.2010.505407>
- [45] Lim HH. Commentary on “Low serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with obesity and atherogenesis in adolescent boys.” *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2022;27(1):3-4. doi:<https://doi.org/10.6065/apem.2221056edi01>

- [46] Naganuma J, Koyama S, Arisaka O, Yoshihara S. Low serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with obesity and atherogenesis in adolescent boys. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2022;27(1):30-36. doi:<https://doi.org/10.6065/apem.2142112.056>
- [47] Mallard SR, Howe AS, Houghton LA. Vitamin D status and weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled weight-loss trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;104(4):1151-1159. doi:<https://doi.org/10.3945/ajcn.116.136879>
- [48] Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *International Journal of Obesity*. 2011;36(3):387-396. doi:<https://doi.org/10.1038/ijo.2011.119>
- [49] Naderi N, House JD. Recent Developments in Folate Nutrition. *Advances in Food and Nutrition Research*. Published online 2018:195-213. doi:<https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2017.12.006>
- [50] Zhao M, Yuan MM, Yuan L, et al. Chronic folate deficiency induces glucose and lipid metabolism disorders and subsequent cognitive dysfunction in mice. Nerurkar PV, ed. *PLOS ONE*. 2018;13(8):e0202910. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202910>
- [51] Bazzano LA, He J, Ogden LG, et al. Dietary Intake of Folate and Risk of Stroke in US Men and Women. *Stroke*. 2002;33(5):1183-1189. doi:<https://doi.org/10.1161/01.str.0000014607.90464.88>
- [52] Wang LX, Gurka MJ, Deboer MD. Metabolic syndrome severity and lifestyle factors among adolescents. *Minerva Pediatrica*. 2018;70(5). doi:<https://doi.org/10.23736/s0026-4946.18.05290-8>

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE I PROFILAKTYKA UZALEŻNIEŃ OD ŚRODKÓW OPIOIDOWYCH

**Emilia Słabońska, Alicja Dubiel, Katarzyna Lis,
Gabriela Mysłək, Dominika Nicz, Monika Otocka**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurochirurgii w Katowicach,
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Światowa Organizacja Zdrowia *ang. World Health Organization* definiuje uzależnienie jako powtarzające się używanie substancji psychoaktywnej lub substancji psychoaktywnych, w stopniu powodującym okresowe lub chroniczne odurzenie się, wykazuje przymus zażywania danej substancji, ma duże trudności z dobrowolnym zaprzestaniem lub ograniczeniem używania substancji i wykazuje determinację w zdobywaniu substancji psychoaktywnych niemal wszelkimi sposobami. W ostatnich latach obserwuje się niepokojący wzrost uzależnień od środków opioidowych. Związane jest to głównie z coraz większą skłonnością do przepisywania środków opioidowych, stworzeniem wielu syntetycznych opioidów i łatwą ich dostępnością. Niepokojącym czynnikiem jest również coraz młodszy wiek osób sięgających po morfinę czy fentanyl. Celem pracy jest przedstawienie metod leczenia uzależnień od substancji opioidowych oraz profilaktyki.

Sowa kluczowe: uzależnienie, opioidy, odstawienie

Abstract: The World Health Organization defines addiction as the repeated use of a psychoactive substance or substances to the extent that one becomes periodically or chronically intoxicated, exhibits a compulsion to use the substance, has great difficulty voluntarily stopping or reducing the use of the substance, and shows determination to acquire psychoactive substances by almost any means. In recent years, there has been an alarming increase in addiction to opioid drugs. This is mainly related to the increasing propensity to prescribe opioid drugs, the creation of many synthetic opioids and their easy availability. The increasingly younger age of those reaching for morphine or fentanyl is also a worrying factor. The purpose of this paper is to present opioid substance abuse treatment and prevention.

Key words: addiction, opioids, withdrawal

WSTĘP

Uzależnienie od opioidów jest przewlekłą chorobą psychiczną, która powoduje, że osoby uzależnione doświadczają wielu nawrotów i remisji przez całe życie i cierpią z powodu wielu nieprzyjemnych objawów, w tym rozwoju tolerancji i odstawienia [1,3]. Na przestrzeni ostatnich 10 lat obserwuje się znaczny wzrost odsetka pacjentów uzależnionych od substancji opioidowych. W Stanach Zjednoczonych, w 2016 roku na skutek przedawkowania związanego z uzależnieniem zmarło 42 000 pacjentów [2]. Oprócz pacjentów, którzy cierpią na ból przewlekły spowodowany nowotworem, leki z grupy opioidów są wykorzystywane przez osoby, które nie mają żadnych dolegliwości bólowych, aby uzyskać stan euforyczny [3]. Wraz z długością trwania uzależnienia, rozwija się także zjawisko tolerancji. Sprawia to, że aby uzyskać podobny efekt przeciwbólowy lub osiągnąć stan euforyczny, konieczne jest zwiększenie dawki [4]. Długofalowym skutkiem rozbudowanej tolerancji jest zgon z przedawkowania następujący w mechanizmie depresji oddechowej wywołanej działaniem środków opioidowych [5]. Oprócz zagrożenia niewydolnością oddechową, problemem w leczeniu uzależnienia są objawy zespołu odstawiennego, które manifestują się jako: silny ból mięśni, ból kości, łzawienie, katar, ziewanie, biegunkę, skurcze brzucha, pobudzenie, niepokój i pocenie się oraz hiperalgezia [6].

MECHANIZM UZALEŻNIENIA OD ŚRODKÓW Z GRUPY OPIOIDÓW

Uzależnienie opioidowe cechuje rozregulowanie układów odpowiedzialnych w mózgu za procesy motywacyjne i mechanizmy nagrody [7]. Długotrwałe zażywanie substancji z grupy opioidów powoduje zwiększony poziom stresu i negatywnie wpływa na zdolności poznawcze, znacznie je ograniczając. Także niebezpiecznym zjawiskiem, towarzyszącym uzależnieniu od tych środków, jest stopniowy rozwój tolerancji. Często jest to związane z występowaniem objawów odstawiennych, które powodują, że osoba uzależniona nie jest w stanie funkcjonować prawidłowo, do momentu przyjęcia kolejnej dawki [8].

Wszystko to jest spowodowane oddziaływaniem opioidów na układ nerwowy i neuroprzebieżniki. Ich działanie jest szczególnie ukierunkowane na mezokortykolimbiczny układ dopaminowy, który definiujemy jako obejmujący pole brzuszne nakrywkę, jądro półleżące i korę przedczołową. Pomimo ich różnorodności chemicznej i indywidualnych celów molekularnych, wszystkie

leki uzależniające mają wspólną cechę, że zwiększają stężenie dopaminy w polu brzusznej nakrywki [9]. Obszarem działania opioidów są interneurony GABA-ergiczne w polu brzusznej nakrywki i zmniejszają ich aktywność, co prowadzi do pośredniego wzrostu aktywności neuronów dopaminergicznych. Takie odhamowanie może wystąpić z powodu specyficznej dla typu komórki ekspresji odpowiednich receptorów (np. receptory μ -opiodowe są wyrażane na GABA, ale nie na neuronach dopaminę) lub dlatego, że neurony GABA są bardziej wrażliwe na lek niż neurony dopaminergiczne [10].

Obok tzw. układu nagrody, czyli pola brzusznej nakrywki, jądra półleżącego i ciała migdałowatego, w mechanizm uzależnienia opioidowego zaangażowane są także inne struktury mózgu, takie jak wzgórze, kora przedczołowa, kora zakrętu obręczy, wyspy i inne. Kora przedczołowa zaangażowana jest w pamięć operacyjną – kontroluje „głód” opioidu. Kora zakrętu obręczy kontroluje „głód” narkotyku oraz lęk i nastrój. Istotną rolę odgrywa też zespół jąder migdałowatych i hipokamp, struktury odpowiedzialne za zachowania emocjonalne i pamięć. W uzależnieniu nasila się aktywność struktur odpowiedzialnych za poziom lęku i agresję, jak na przykład zespół jąder migdałowatych [11].

FARMAKOTERAPIA

Metadon

Należy do grupy agonistów receptorów opioidowych. Stosowany jest w leczeniu uzależnienia od morfiny i heroiny. Działanie metadonu rozpoczyna się już po 30-60 minutach i utrzymuje się od 4 do 8 godzin. Metabolizowany jest w wątrobie i wydalany z żółcią oraz moczem. Ze względu na doustną drogę podania, ogranicza śmiertelność i zachorowalność na AIDS, zapalenie wątroby B i C związane z iniekcjami narkotyku, często z wykorzystaniem jednej igły do iniekcji narkotyku przez kilka osób [12, 13]. Metadon znacznie ogranicza także ryzyko przedawkowania [14,15]. Lek ten znacznie poprawia komfort życia pacjentów będących w trakcie leczenia uzależnienia, dzięki łagodzeniu objawów odstawienia [16]. Ta właściwość leku powoduje także, że pacjenci rzadko rezygnują z leczenia, które musi być systematyczne, by uzyskać pożądaną efekt terapeutyczny [17]. Badania przeprowadzone przez E. Tuchman, C. Gregory, C. Simson i E. Drucker przedstawiają, że w grupie złożonej z 14 pacjentek, każda z nich utrzymała ciągłość terapii metadonem [18]. Stan psychiczny badanych także ulega znaczącej poprawie po przyjmowaniu metadonu. Stwierdza się

zmniejszenie nasilenia stanów depresyjnych i poprawę się jakości snu wśród pacjentów [19].

Metadon nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży ze względu na kategorię C. Jednak znane są przypadki leczenia pacjentek ciężarnych metadonem. Noworodki od razu po urodzeniu wykazywały często objawy zespołu abstynencyjnego [19]. Matki, które postanowiły przerwać leczenie metadonem zgłaszały często wzmożone ruchy płodu, co prawdopodobnie ma związek z uruchomieniem odpowiedzi katecholaminowej [19,20].

Efekty niepożądane metadonu obejmują objawy w wielu układach narządowych. Najbardziej niebezpiecznym dla pacjenta powikłaniem kardiologicznym jest wydłużenie odcinka QT, które może doprowadzić do torsades de pointes [21]. Nieprawidłowe dawkowanie metadonu może prowadzić także do depresji oddechowej, zaparc i zaburzeń erekcji u mężczyzn [21].

Przedawkowanie metadonu należy leczyć podaniem naloksonu, jednak może okazać się, że jednorazowa dawka odtrutki nie wystarcza - główną przyczyną takiego zjawiska jest długotrwałe działanie metadonu. Zazwyczaj następuje konieczność powtórzenia podania naloksonu po dwóch godzinach. Niezbędna jest także obserwacja pacjenta przez 48 do 72 godzin w warunkach szpitalnych [22].

Buprenorfina

Buprenorfina jest częściowym agonistą μ -receptora opioidowego [23]. Dzięki tylko częściowemu agonizmowi, możliwe są uniknięcie zatrucia lub przedawkowania tej substancji [24]. Jednocześnie wykazuje ona wyższe powinowactwo do tych receptorów niż większość uzależniających substancji opioidowych. Ogranicza to szanse na wystąpienie stanu euforycznego po zażyciu środków opioidowych jak morfina [25]. Stosuje się ją głównie w podaniu podjęzykowym, ograniczając efekt pierwszego przejścia przez wątrobę [26]. Charakteryzuje ją również długi okres półtrwania, wynoszący do 20 godzin. Istotną cechą buprenorfiny, jest brak kardiotoksyczności, w przeciwieństwie do metadonu. Nie odnotowuje się także wpływu immunosupresyjnego w terapii buprenorfiną, który często pojawia się w terapii metadonem. Znacznie rzadziej występują także zaparcia. Również wpływ na funkcje poznawcze i psychomotoryczne jest mniejszy, niż w przypadku metadonu [27, 28].

Stosowanie buprenorfiny w ciąży nie jest wskazane, jednak w przypadku matek w trakcie terapii substytucyjnej nie odnotowano wad rozwojowych

u dzieci [29]. Także czas trwania i częstotliwość występowania syndromu odstawienia u noworodków matek zażywających buprenorfinę były znacznie mniejsze niż u noworodków matek stosujących metadon. Nie zaleca się stosowania buprenorfiny w okresie laktacji ze względu na przenikanie jej do mleka kobiecego, a także ograniczający wpływ na produkcję mleka [30].

Efekty uboczne buprenorfiny to głównie senność, zwężenie źrenic, wymioty oraz w skrajnych przypadkach- depresja oddechowa [31].

Nalokson i buprenorfina jako jeden preparat

Nalokson jest substancją z grupy całkowitych antagonistów receptorów opioidowych. Jest podawany podjęzykowo w połączeniu z buprenorfiną. Stosowanie tego leku jest dozwolone u pacjentów już od 15 roku życia, co pozwala na wczesne i efektywne leczenie uzależnienia od opioidów nawet w młodym wieku. Jest to szczególnie istotne, ponieważ coraz młodsze osoby zyskują dostęp do środków opioidowych w celach rekreacyjnych [32]. W przypadku preparatu o nazwie handlowej Zubsolv, substancje aktywne (buprenorfina i nalokson) są łączone w stosunku 0,7mg+0,18mg, 1,4mg+0,36mg, 2,9mg+0,71mg, 5,7mg+1,4mg, 8,6mg+2,1mg oraz 11,4mg+2,9 [33]. Dzięki takiej kombinacji składników aktywnych, dawka buprenorfiny jest mniejsza niż w przypadku preparatów zawierających tylko buprenorfinę [34]. Rozpoczęcie terapii Zubsolv należy rozważyć zgodnie ze Kliniką Skalą Objawów Związanych z Odstawieniem Opioidów *ang. Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS)*. Pacjenci uzależnieni od substancji krótkodziałających, jak heroina powinni zażyć lek zaraz po wystąpieniu objawów odstawiennych, ale nie wcześniej niż 6 godzin po przyjęciu narkotyku. W przypadku zastępowania metadonu preparatem dwuskładnikowym należy odczekać 24 godziny od ostatniego przyjęcia metadonu [35].

Preparat złożony z buprenorfiny i naloksonu dostępny jest zarówno w formie tabletek stosowanych podjęzykowych jak i w formie doustnie rozpuszczalnego filmu *ang. Oral dissolving film (ODF)*, także aplikowanego podjęzykowo [36]. Dzięki takiej formie, wchłanianie jest znacznie szybsze, bez utraty właściwości leczniczych i pogorszenia biodostępności leku [37]. Kolejną zaletą takiego podania znacznie ogranicza ryzyko wystąpienia zadławienia, a także dla wielu pacjentów forma ta jest bardziej komfortowa.

U dzieci matek stosujących buprenorfinę z naloksonem nie odnotowuje się uszkodzeń płodu i wad rozwojowych. Także zespół abstynencyjny u noworodków występuje rzadziej niż przy leczeniu matki metadonem [38]. Preparat

ten jest także na tyle skuteczny, że znacznie ogranicza użycie narkotyków przed samym porodem, co dodatkowo chroni noworodka przed niekorzystnym wpływem opioidów [39].

Jednym z efektów niepożądanych stosowania tego leku jest uszkodzenie błony śluzowej jamy ustnej związane z drogą przyjmowania leku. Oprócz tego możliwe jest wystąpienie zaparc, nudności, bóle głowy [40, 41].

Naltrekson

Naltrekson jest substancją należącą do grupy antagonistów μ -receptorów opioidowych. Szczególnie efektywnie blokuje działanie heroiny [42]. Może być stosowany doustnie w formie tabletki, ale także jako implant wszywany do ramienia, między łopatki lub w podbrzusze pacjenta [43].

Szczególnie ważną zaletą naltreksonu jest bardzo szybka detoksykacja, dzięki której możliwe jest uzyskanie szybszych rezultatów w terapii uzależnienia [44]. Jednocześnie, tak szybkie działanie powoduje wystąpienie objawów odstawienia, dlatego istotne jest stopniowe dawkowanie substancji. Wyjściową dawką jest 12,5 mg, aby w kolejnych dniach móc osiągnąć dawkę wysokości 50 mg. Niestety dużym utrudnieniem w terapii z wykorzystaniem naltreksonu jest konieczność tygodniowej, całkowitej abstynencji od środków opioidowych, co zniechęca dużą liczbę pacjentów [45].

W przypadku kobiet ciężarnych nie jest zalecane podawanie naltreksonu, ponieważ przenika on przez łożysko [44]. W badaniach przeprowadzonych przez E. Wachmann i M. Elisha wykazano jednak, że pomimo przyjmowania przez matki naltreksonu, u noworodków nie stwierdza się żadnych anomalii, a także żaden noworodek nie wykazywał objawów noworodkowego zespołu abstynencyjnego [46].

Efektami ubocznymi występującymi podczas stosowania naltreksonu są: nudności i wymioty, zawroty głowy, bóle podbrzusza, drżenie rąk i całego ciała, nadmierna potliwość, spadek apetytu i ogólne złe samopoczucie [47].

Lofeksydyna

Lofeksydyna jest agonistą alfa-2A i alfa-2C receptorów adrenergicznych [48]. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po około 3 do 5 godzin od przyjęcia leku [49]. Stosowana jest doustnie, w dawce 0,54 mg do 4 razy na dobę w przypadku szczytu dolegliwości wywołanych odstawieniem opioidu [50]. Terapia lofeksydyną może

trwać do 14 dni, po czym stopniowo odstawia się lek, zmniejszając dawki przez 2 do 4 dni [51]. Zalecana jest ona głównie dla pacjentów, którzy wykazują spadek ciśnienia tętniczego przy klonidynie- działa ona na te same receptory i również jest stosowana w leczeniu objawów odstawiennych, jednak częściej wykazuje efekty uboczne [52]. Znacznie łagodzi objawy odstawienia, jednak nie jest wystarczająco skuteczna przy bólach mięśni, stawów i głowy [53]. Odnotowano także, że objawy odstawienne po zastosowanie lofeksydyny występują znacznie wcześniej niż w przypadku przyjęcia metadonu. Także czas trwania terapii jest znacznie krótszy niż w przypadku metadonu [54]. W porównaniu z buprenorfiną terapia lofeksadyną także trwa krócej, ale mniej pacjentów kończy pełną terapię odwykową [55].

Skutkami ubocznymi w stosowaniu lofeksydyny są: bezsenność, poczucie senności, obniżenie ciśnienia tętniczego, suchość śluzówek, zawroty głowy i astenia [56].

PROFILAKTYKA

Pierwszą możliwością profilaktyki jaką można wprowadzić jest maksymalne ograniczenie samodzielnego przyjmowania przez pacjentów substancji opioidowych zaleconych przez lekarza. Oznacza to, że zaleca się podawanie tych leków w formie zastrzyków bądź wlewów kroplowych. Dzięki temu pacjenci będą mieli ograniczone możliwości przyjmowania leków w warunkach ambulatoryjnych [57]. Jest to szczególnie istotne, ponieważ uzależnienie może nastąpić już po 5 dniach ciągłego stosowania leku zawierającego substancje opioidowe [58].

Jeśli nie jest możliwe kontrolowanie dawek przez lekarza, zaleca się stosowanie pomp, które precyzyjnie dozują dawki w odpowiednich odstępach czasowych. Niestety, stworzenie odpowiedniego urządzenia, które dostosowywałoby objętość wlewu dostarcza wielu trudności technicznych. Agencja do Spraw Leków i Żywności *ang. Food and Drug Administration (FDA)* była zmuszona wycofać wiele z prototypów takich pomp z powodu nieproporcjonalnie dużego ryzyka w stosunku do korzyści. Odnotowano bowiem zgony pacjentów wywołane niewłaściwym odmierzaniem dawki przez pompę [59]. Wiąże się to także z dodatkowymi wydatkami, ponieważ procedury założenia takiej pompy bądź implantu wymagają procedury chirurgicznej. Jest to także dodatkowe obciążenie organizmu pacjenta.

Także osoby nieuzależnione mogą pomóc pacjentom, którzy nałogowo przyjmują opioidy. W Stanach Zjednoczonych istnieją liczne programy społeczne,

mające na celu szerzenie wiedzy o możliwości pomocy w sytuacji przedawkowania. Szczególnie popularne jest propagowanie posiadania preparatu o nazwie handlowej Narcan- jest to nalokson w formie aerozolu do nosa [60]. Należy wprowadzić go do nosa osoby nieprzytomnej i tam rozpylić, a w razie konieczności- ponowić rozpylenie [61].

Niezbędne jest także kontrolowanie firm farmaceutycznych, tak by nie dochodziło do nadprodukcji leków opioidowych. Powinny one także dostarczać wiarygodnych informacji i ostrzeżeń o możliwym uzależnieniu od produktu leczniczego [62].

Dodatkowo, niezbędne jest uświadamianie młodzieży w wieku szkolnym, o szkodliwości przyjmowania opioidów. W Stanach Zjednoczonych istnieją liczne programy, gdzie specjaliści w leczeniu uzależnień- lekarze i terapeuci, przeprowadzają szkolenia w liceach i szkołach podstawowych. Uczniom są prezentowane są skutki uzależnienia i wpływ takowego na relacje między najbliższymi [63,63,65].

PODSUMOWANIE

Uzależnienie od opioidów jest problemem dotyczącym nie tylko najniższych warstw społecznych. Szczególnie niepokojącym jest fakt sięgania po substancje z grupy opioidów przez coraz młodszych użytkowników. Zbyt częste przepisywanie na receptę na takich środków jak i ich łatwa dostępność na ulicach, prowadzi do ciągłego wzrostu odsetka osób uzależnionych. W walce z uzależnieniem niezbędna jest edukacja, dzięki której zarówno młodzież jak i ich rodzice będą mogli szybciej wykryć objawy lub całkowicie uchronić się od uzależnienia. Konieczne jest także szerokie promowanie możliwości terapii odwykowej. Dzięki temu, pacjenci, którzy już nałogowo przyjmują substancje opioidowe, zyskają dostęp do informacji o opcjach skutecznego leczenia. Pacjentom pozostaje jedynie wykazanie silnej woli i chęci zmiany, bowiem tylko wówczas leczenie jest skuteczne. Należy pamiętać także o wsparciu psychicznym dla osób zmagających się z uzależnieniem - jest to bardzo istotne, ze względu na to jak trudna jest terapia odwykowa. W powyższej pracy wymieniono i opisano możliwe opcje leczenia farmakologicznego i profilaktyki uzależnień.

REFERENCJE

- [1] Grant BF, Goldstein RB, Saha TD, et al. Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):757-766. doi:<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0584>
- [2] Coussens NP, Sittampalam GS, Jonson SG, et al. The Opioid Crisis and the Future of Addiction and Pain Therapeutics. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2019;371(2):396-408. doi:<https://doi.org/10.1124/jpet.119.259408>
- [3] Spaš V, Fischer O, Endres-Becker J, Schäfer M, Stein C, Zöllner C. Opioid withdrawal increases transient receptor potential vanilloid 1 activity in a protein kinase A-dependent manner. *Pain*. 2013;154(4):598-608. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.12.026>
- [4] Gaspari S, Immanuel Purushothaman, Cogliani V, et al. Suppression of RGSz1 function optimizes the actions of opioid analgesics by mechanisms that involve the Wnt/ β -catenin pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018;115(9). doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.1707887115>
- [5] Kiyatkin EA. Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: Morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl. *Neuropharmacology*. 2019;151:219-226. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.02.008>
- [6] Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies. Longo DL, ed. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(13):1253-1263. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmra1507771>
- [7] Koob G, Le Moal M. Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. *Neuropsychopharmacology*. 2001;24(2):97-129. doi:[https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(00\)00195-0](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(00)00195-0)
- [8] Przewłocki R. Mechanizmy uzależnienia od analgetyków opioidowych. *Via Medica*. 2017;11(1898–0678):55-60.
- [9] Lüscher C, Malenka Robert C. Drug-Evoked Synaptic Plasticity in Addiction: From Molecular Changes to Circuit Remodeling. *Neuron*. 2011;69(4):650-663. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.017>

- [10] Saal D, Dong Y, Bonci A, Malenka RC. Drugs of Abuse and Stress Trigger a Common Synaptic Adaptation in Dopamine Neurons. *Neuron*. 2003;37(4):577-582. doi:[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00021-7](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00021-7)
- [11] Kreek MJ, Levran O, Reed B, Schlussman SD, Zhou Y, Butelman ER. Opiate addiction and cocaine addiction: underlying molecular neurobiology and genetics. *Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(10):3387-3393. doi:<https://doi.org/10.1172/jci60390>
- [12] Samsó Jofra L, Puig T, Solà I, Trujols J. Interim opioid agonist treatment for opioid addiction: a systematic review. *Harm Reduction Journal*. 2022;19(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12954-022-00592-x>
- [13] Gowing L, Farrell MF, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online August 10, 2011. doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.cd004145.pub4>
- [14] Platt L, Minozzi S, Reed J, et al. Needle syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing hepatitis C transmission in people who inject drugs. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;9(9):CD012021. doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012021.pub2>
- [15] Ma J, Bao YP, Wang RJ, et al. Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. 2018;24(12):1868-1883. doi:<https://doi.org/10.1038/s41380-018-0094-5>
- [16] Santo T, Clark B, Hickman M, et al. Association of Opioid Agonist Treatment with All-Cause Mortality and Specific Causes of Death among People with Opioid Dependence. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(9). doi:<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0976>
- [17] Feelemyer JP, Jarlais DCD, Arasteh K, Phillips BW, Hagan H. Changes in quality of life (WHOQOL-BREF) and addiction severity index (ASI) among participants in opioid substitution treatment (OST) in low and middle income countries: An international systematic review. *Drug and Alcohol Dependence*. 2014;134:251-258. doi:<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.10.011>

- [18] Wu L, Još WS, Morse ED, et al. Opioid treatment program and community pharmacy collaboration for methadone maintenance treatment: results from a feasibility clinical trial. *Addiction*. Published online August 16, 2021. doi:<https://doi.org/10.1111/add.15641>
- [19] Tuchman E, Gregory C, Simson M, Drucker E. Safety, Efficacy, and Feasibility of Office-based Prescribing and Community Pharmacy Dispensing of Methadone. *Addictive Disorders & Their Treatment*. 2006;5(2):43-51. doi:<https://doi.org/10.1097/01.adt.0000210713.80198.d1>
- [20] Fudalej S, Wojnar M. Accessed February 24, 2024. <https://journals.viamedica.pl/psychiatria/article/download/49972/36885>
- [21] Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, et al. Neonatal Abstinence Syndrome after Methadone or Buprenorphine Exposure. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(24):2320-2331. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa1005359>
- [22] McCarthy JJ, Finnegan LP. Methadone and neonatal abstinence syndrome (NAS): what we think we know, but do not. *Frontiers in Pediatrics*. 2023;11. doi:<https://doi.org/10.3389/fped.2023.1316583>
- [23] Schrott LM, Baumgart MI, Zhang X, Sparber SB. Prenatal Opiate Withdrawal Activates the Chick Embryo Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Dilates Vitelline Blood Vessels via Serotonin₂ Receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002;303(1):257-264. doi:<https://doi.org/10.1124/jpet.102.037044>
- [24] Mujtaba S, Romero J, Taub CC. Methadone, QTc prolongation and torsades de pointes: Current concepts, management and a hidden twist in the tale? *Journal of Cardiovascular Disease Research*. Published online November 2013. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcdr.2013.10.001>
- [25] Senay EC. Methadone Maintenance Treatment. *International Journal of the Addictions*. 1985;20(6-7):803-821. doi:<https://doi.org/10.3109/10826088509047754>
- [26] Shulman M, Wai JM, Nunes EV. Buprenorphine Treatment for Opioid Use Disorder: An Overview. *CNS drugs*. 2019;33(6):567-580. doi:<https://doi.org/10.1007/s40263-019-00637-z>

- [27] Calcaterra SL, Bach P, Chadi A, et al. Methadone Matters: What the United States Can Learn from the Global Effort to Treat Opioid Addiction. *Journal of General Internal Medicine*. 2019;34(6):1039-1042. doi:<https://doi.org/10.1007/s11606-018-4801-3>
- [28] Foster B, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Buprenorphine. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2013;45(5):939-949. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.03.001>
- [29] Elkader A, Sproule B. Buprenorphine. *Clinical Pharmacokinetics*. 2005;44(7):661-680. doi:<https://doi.org/10.2165/00003088-200544070-00001>
- [30] Zalewska-Kaszubska J. Buprenorfina: alternatywa dla metadonu w terapii substytucyjnej uzależnienia od opioidów. *Farmacja Polska*. 2017;73(0014-8261):44-49. Accessed March 2, 2024. https://piktorex.pl/wp-content/uploads/2018/12/Akty_Delegowane_Opracowanie_2017.pdf#page=44
- [31] Shmygalev S, Damm M, Weckbecker K, Berghaus G, Petzke F, Sabatowski R. The impact of long-term maintenance treatment with buprenorphine on complex psychomotor and cognitive function. *Drug and Alcohol Dependence*. 2011;117(2-3):190-197. doi:<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.01.017>
- [32] Frost EAM. Handbook of Methadone Prescribing and Buprenorphine Therapy. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2014;26(3):250-251. doi:<https://doi.org/10.1097/ana.0000000000000020>
- [33] Kocot-Kępska M, Przeklasa-Muszyńska A, Dobrogowski J. Buprenorfina – opioid o unikalnych właściwościach. *Via Medical*. 2016;10(3):77-88.
- [34] Toce MS, Chai PR, Burns MM, Boyer EW. Pharmacologic Treatment of Opioid Use Disorder: a Review of Pharmacotherapy, Adjuncts, and Toxicity. *Journal of Medical Toxicology*. 2018;14(4):306-322. doi:<https://doi.org/10.1007/s13181-018-0685-1>
- [35] Heo Young-A, Scott LJ. Buprenorphine/Naloxone (Zubsolv®): A Review in Opioid Dependence. *CNS drugs*. 2018;32(9):875-882. doi:<https://doi.org/10.1007/s40263-018-0560-2>

- [36] Gunderson EW, Hjelmström P, Sumner M. Effects of a Higher-bioavailability Buprenorphine/Naloxone Sublingual Tablet Versus Buprenorphine/Naloxone Film for the Treatment of Opioid Dependence During Induction and Stabilization: A Multicenter, Randomized Trial. *Clinical Therapeutics*. 2015;37(10):2244-2255. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.08.025>
- [37] Jönsson M, Mundin G, Sumner M. Pharmacokinetic and pharmaceutical properties of a novel buprenorphine/naloxone sublingual tablet for opioid substitution therapy versus conventional buprenorphine/naloxone sublingual tablet in healthy volunteers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;122:125-133. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.06.024>
- [38] Tingley K, Mierzwinski-Urban M. Buprenorphine-Naloxone Film versus Tablets for Opioid Use Disorder: CADTH Health Technology Review. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023. Accessed March 2, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38320070/>
- [39] Soyka M. Buprenorphine–naloxone buccal soluble film for the treatment of opioid dependence: current update. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2014;12(2):339-347. doi:<https://doi.org/10.1517/17425247.2014.953479>
- [40] Ordean A, Tubman-Broeren M. Safety and Efficacy of Buprenorphine-Naloxone in Pregnancy: A Systematic Review of the Literature. *Pathophysiology*. 2023;30(1):27-36. doi:<https://doi.org/10.3390/pathophysiology30010004>
- [41] Dooley J, Gerber-Finn L, Antone I, et al. Buprenorphine-naloxone use in pregnancy for treatment of opioid dependence: Retrospective cohort study of 30 patients. *Canadian Family Physician*. 2016;62(4):e194-e200. Accessed March 2, 2024. <https://www.cfp.ca/content/62/4/e194.short>
- [42] Webster L, Hjelmström P, Sumner M, Gunderson EW. Efficacy and safety of a sublingual buprenorphine/naloxone rapidly dissolving tablet for the treatment of adults with opioid dependence: A randomized trial. *Journal of Addictive Diseases*. 2016;35(4):325-338. doi:<https://doi.org/10.1080/10550887.2016.1195608>

- [43] Larance B, Mattick R, Ali R, et al. Diversion and injection of buprenorphine-naloxone film two years post-introduction in Australia. *Drug and Alcohol Review*. 2015;35(1):83-91. doi:<https://doi.org/10.1111/dar.12344>
- [44] Lobmaier PP, Kunøe N, Gossop M, Waal H. Naltrexone Depot Formulations for Opioid and Alcohol Dependence: A Systematic Review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2010;17(6):629-636. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00194.x>
- [45] Edinoff AN, Nix CA, Orellana CV, et al. Naltrexone Implant for Opioid Use Disorder. *Neurology International*. 2022;14(1):49-61. doi:<https://doi.org/10.3390/neurolint14010004>
- [46] Bisaga A, Popik P, Janusz H, Kleber H, Vetulani J, Radomska M. Monika RADOWSKA Współczesne Metody Farmakoterapii W Uzależnieniu Opiatowym Currently Used Pharmacotherapy in Opiate Dependence Treatment. Accessed March 2, 2024. https://ruj.uj.edu.pl/xmlui/bitstream/handle/item/273305/radomska_et-al_wspolczesne-metody_farmakoterapii_2000.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- [47] Caritis SN, Venkataramanan R. Naltrexone use in pregnancy: a time for change. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;222(1):1-2. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.041>
- [48] Wachman EM, Saia K, Bressler J, Werler M, Carter G, Jones HE. Case Series of Individuals Treated with Naltrexone during Pregnancy for Opioid and/or Alcohol Use Disorder. *Journal of Addiction Medicine*. Published online October 3, 2023:10.1097/ADM.0000000000001293. doi:<https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000001293>
- [49] Trivedi MH, Walker R, Ling W, et al. Bupropion and Naltrexone in Methamphetamine Use Disorder. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(2):140-153. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa2020214>
- [50] Srivastava AB, Mariani JJ, Levin FR. New directions in the treatment of opioid withdrawal. *The Lancet*. 2020;395(10241):1938-1948. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30852-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30852-7)
- [51] Kuszmaul AK, Palmer EC, Frederick EK. Lofexidine versus clonidine for mitigation of opioid withdrawal symptoms: A systematic review.

- Journal of the American Pharmacists Association. 2020;60(1):145-152. doi:<https://doi.org/10.1016/j.japh.2019.10.004>
- [52] Doughty B, Morgenson D, Brooks T. Lofexidine: A Newly FDA-Approved, Nonopioid Treatment for Opioid Withdrawal. *Annals of Pharmacotherapy*. 2019;53(7):746-753. doi:<https://doi.org/10.1177/1060028019828954>
- [53] Gowing L, Farrell M, Ali R, White JC. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online March 31, 2014. doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.cd002024.pub4>
- [54] Fulton BS. *Drug Discovery for the Treatment of Addiction*. John Wiley & Sons, Inc.; 2014. doi:<https://doi.org/10.1002/9781118943670>
- [55] Rehman SU, Maqsood MH, Bajwa H, Tameez Ud Din A, Malik MN. Clinical Efficacy and Safety Profile of Lofexidine Hydrochloride in Treating Opioid Withdrawal Symptoms: A Review of Literature. *Cureus*. 11(6). doi:<https://doi.org/10.7759/cureus.4827>
- [56] Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha2 -adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online May 3, 2016. doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.cd002024.pub5>
- [57] Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(2). doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.cd002025.pub5>
- [58] Gish EC, Miller JL, Honey BL, Johnson PN. Lofexidine, an {alpha}2-receptor agonist for opioid detoxification. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2010;44(2):343-351. doi:<https://doi.org/10.1345/aph.1M347>
- [59] Park K, Otte A. Prevention of Opioid Abuse and Treatment of Opioid Addiction: Current Status and Future Possibilities. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2019;21(1):61-84. doi:<https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-060418-052155>
- [60] Shah A, Hayes CJ, Martin BC. Characteristics of Initial Prescription Episodes and Likelihood of Long-Term Opioid Use — United

- States, 2006–2015. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2017;66(10):265-269. doi:<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6610a1>
- [61] Burton TM. Medtronic in FDA Consent Decree Over Its SynchroMed Infusion Pump. *WSJ*. <https://www.wsj.com/articles/medtronic-in-fda-consent-decree-over-its-synchromed-infusion-pump-1430166773>. Accessed March 3, 2024.
- [62] Gupta R, Shah ND, Ross JS. The Rising Price of Naloxone — Risks to Efforts to Stem Overdose Deaths. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(23):2213-2215. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmp1609578>
- [63] Gould KA. Got Narcan? Dimensions of Critical Care Nursing. 2019;38(1):1-4. doi:<https://doi.org/10.1097/dcc.0000000000000337>
- [64] Minhee C, Calandrillo S. The Cure for America’s Opioid Crisis: End the War on Drugs. *Harvard Journal of Law & Public Policy*. 2019;42:547. <https://heinonline.org/HOL/LandingPage?handle=hein.journals/hjlp42&div=23&id=&page=>
- [65] Evans R, Widman L, Javidi H, et al. Preliminary Evaluation of a Prescription Opioid Misuse Prevention Program Among Rural Middle School Students. *Journal of Community Health*. 2020;45(6). doi:<https://doi.org/10.1007/s10900-020-00899-5>

INNOWACJE W DIAGNOSTYCE SEPSY

**Alicja Dubiel, Monika Otocka, Emilia Słabońska,
Dominika Nicz, Katarzyna Lis, Gabriela Mysłək**

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

Abstrakt: Sepsa to zespół kliniczny charakteryzujący się ogólnoustrojowym stanem zapalnym wynikającym z infekcji. Istnieje kontinuum ciężkości, od posocznicy do wstrząsu septycznego. W ostatnich latach stwierdzono wzrost zachorowalności na sepsę, co wiąże się ze wzrostem śmiertelności pacjentów na oddziałach intensywnej terapii. W celu przyspieszenia reakcji na występujące objawy i podjęcia odpowiednich kroków do skutecznego leczenia pacjenta unowocześniono urządzenia, klasyfikację sepsy oraz mechanizmy diagnozujące drobnoustroje chorobotwórcze. Celem poniżej pracy jest opisanie i zebranie danych związanych z innowacyjnymi metodami diagnostyki sepsy.

Słowa kluczowe: sepsa, klasyfikacja, SOFA, diagnostyka

Abstract: Sepsis is a clinical syndrome characterized by systemic inflammation resulting from infection. There is a continuum of severity, from sepsis to septic shock. In recent years, the incidence of sepsis has been found to be increasing, with an associated increase in patient mortality in intensive care units. In order to speed up the response to the symptoms present and take the appropriate steps to effectively treat the patient, equipment, classification of sepsis and mechanisms for diagnosing pathogenic microorganisms have been upgraded. The purpose of the following paper is to describe and collect data related to innovative methods of sepsis diagnosis.

Keywords: sepsis, classification, SOFA, diagnosis

WSTĘP

W 2014 roku Europejskie Towarzystwo Intensywnej Terapii ang. *European Society of Intensive Care Medicine* oraz międzynarodowe Towarzystwo Intensywnej Terapii ang. *Society of Critical Care Medicine* powołało nowy zespół specjalistów, którego zadaniem było stworzenie aktualnej definicji sepsy. Wynik ich pracy został opublikowany 23 lutego 2016 roku w tygodniku „JAMA” [1,2]. Zgodnie z ówczesną definicją, ciężka sepsa wskazywała na obecność niewydolności narządowej, a wstrząs septyczny oznaczał obecność ostrej niewydolności krążenia i niedociśnienia tętniczego [3]. Obecnie sepsa jest definiowana jako zagrażająca życiu dysfunkcja narządów, spowodowana rozregulowaną odpowiedzią ustroju na zakażenie. Wstrząs septyczny uznawany jest, jako objaw sepsy spowodowany nieprawidłowościami krążeniowymi i metabolicznymi [4,5]. Reakcję tę mogą spowodować drobnoustroje, bakterie i ich toksyny, wirusy lub grzyby [6]. Sepsa pozaszpitalna najczęściej jest spowodowana przez meningokoki (*Neisseria meningitidis*), pneumokoki (*Streptococcus pneumoniae*), pałeczki hemofilne typu B (*Haemophilus influenzae*), paciorkowce ropne (*Streptococcus pyogenes*) i pałeczki gram ujemne (*Salmonella spp.*). Sepsa często dotyczy osób, które nie mają jasno określonych czynników ryzyka [6,8]. Sepsa szpitalna obejmuje najczęściej, bo aż w 48% pacjentów przebywających na oddziałach intensywnej terapii opieki medycznej, również obciążonych chorobami przewlekłymi takimi jak cukrzyca, nowotwory, czy zakażenie wirusem HIV, a 26% pacjentów to osoby z cewnikami pęcherza moczowego lub cewnikami naczyniowymi [7,8]. Choroba ta i powikłania z nią związane stanowią globalny problem z dużym obciążeniem ekonomicznym w krajach uprzemysłowionych, ze względu na wysoką zachorowalność oraz śmiertelność [4]. W ciągu dekady, zaobserwowano wzrost występowania posocznicy. Obecnie sepsa jest dziesiątą przyczyną zgonów w populacji na świecie, z częstością występowania 30 milionów przypadków rocznie, z czego 6-8 milionów przypadków kończy się zgonem. W Polsce szacuje się, że liczba ta wynosi co najmniej 50 tysięcy rocznie [9]. Sepsa, podobnie jak inne choroby, między innymi udar mózgu czy zawał serca, ma “złotą godzinę” [11]. Im wcześniej zostanie rozpoznana, tym skuteczniejsze jest leczenie. Septyczna szóstka to postępowanie, które powinno być wdrożone w pierwszej godzinie po diagnozie. Polega na podaniu tlenu, pobraniu krwi do badania mikrobiologicznego, dożylnym podaniu antybiotyków oraz płynów elektrolitowych, pomiaru stężenia mleczanów w surowicy krwi, pomiaru ilości oddawanego moczu. Najważniejszym z podanych postępowań jest zastosowanie odpowiedniego antybiotyku zaraz po rozpoznaniu choroby [9,10].

Po wdrożeniu odpowiedniego leczenia, należy codziennie oceniać zastosowaną terapię przeciwdrobnoustrojową, aby leczenie było jak najbardziej skuteczne oraz w celu uniknięcia rozwinięcia się lekooporności i ograniczenia toksyczności [10]. Im szybciej wykryje się sepsę, tym większe są szanse na przeżycie pacjenta. Z każdą godziną zwiększają się o 7,7%. Przez ostatnie lata postanowiono skrócić czas w diagnostyce posocznicy, dzięki nowym klasyfikacjom i urządzeniom [6].

U pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzoną sepsą najczęściej występuje niedociśnienie, gorączka, leukocytoza i tachykardia. W przypadku niewłaściwego rozpoznania choroby i pojawienia się opornych patogenów, istnieje zwiększone ryzyko wzrostu wskaźników umieralności i zachorowalności związanych z sepsą [11]. Odpowiednia antybiotykoterapia jest kluczową i najbardziej znaczącą interwencją medyczną. Według badań istnieje 1-3 godzinne okno diagnostyczne od zdiagnozowania sepsy na podstawie objawów do rozpoczęcia antybiotykoterapii [12]. W ciągu godziny od rozpoznania klinicznego zaleca się pobranie krwi na posiew przed podaniem leków, a następnie wdrożenie odpowiedniego leczenia przeciwdrobnoustrojowego, zgodnego z wynikami posiewu. Udowodniono, że w przypadku wdrożenia niewłaściwej antybiotykoterapii w ciągu pierwszych 6 godzin przeżywalność maleje 5-krotnie [12,13,14]. Dlatego szybka i dokładna identyfikacja patogenów jest tak istotna. Specyficzne testy molekularne, przyspieszają czas identyfikacji gatunków chorobotwórczych oraz wykrywanie ich swoistych elementów genetycznych, które odpowiadają za cechy oporności mikroorganizmów. Technologia ta przez ich nowatorski charakter są kosztowne. Kolejną przeszkodą do ich powszechnego stosowania jest brak doświadczenia laboratoriów mikrobiologicznych w zakresie technik molekularnych [14,15].

INNOWACYJNA KLASYFIKACJA SEPSY – SOFA

Klasyfikacja SOFA

Leczenie sepsy jest długotrwałe i obarczone dużym ryzykiem niepowodzenia, dlatego tak ważne jest jej wczesne wykrycie. Klasyfikacja ang. *Sequential Organ Failure Assessment score* (SOFA) zaproponowana została przez zespół powołany w 2016 roku przez Europejskie Towarzystwo Intensywnej Terapii ang. *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) oraz ang. *Society of Critical Care Medicine* (SCCM). Opublikowano wyniki prac, w których sformułowano nową definicję sepsy oraz kryteria służące w jej diagnostyce. Po dwóch latach badań zespół zarekomendował znaną już wcześniej skalę SOFA [16].

Jako podstawę skali SOFA przyjęto ocenę układu oddechowego, krzepnięcia krwi, wątroby, układu krążenia, układu nerwowego oraz nerek. Mimo tego, skala ta nie jest przeznaczona do oceny rokowania. Wzrost w skali SOFA o 2 punkty świadczy o niewydolności narządów, skala ta dokładnie została opisana w tabeli nr.1. Skala SOFA, z powodu dużej ilości parametrów oznaczanych z użyciem metod inwazyjnych, jest stosowana na oddziałach intensywnej terapii oraz do późniejszej oceny stanu zdrowia pacjenta [17].

Tabela 1. Skala SOFA [17] Objasnienia: MAP- średnie ciśnienie tętnicze, DOP- dopamina, DOB- dobutamina, ADR- adrenalina, NOR- noradrenalina, γ = $\mu\text{g}/\text{kg m.c.}/\text{min}$, FiO₂- stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu w surowicy do stężenia tlenu w mieszance oddechowej

UKŁAD	PUNKTY				
	0	1	2	3	4
Moczowy Kreatynina ($\mu\text{mol}/\text{l}$)	≤ 110	110-170	171-299	300-440 Diureza ≤ 500 ml/d	> 440 Diureza < 200 ml/d
Oddechowy PaO ₂ /FiO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Pokarmowy Bilirubina ($\mu\text{mol}/\text{l}$)	≤ 20	20-32	33-101	102-204	> 204
Krążenia Hipotensja	Norma	MAP < 70 mmHg	DOP $> 5\gamma$ DOB dowol- na dawka	DOP $> 5\gamma$ lub ADR $\leq 0,1\gamma$ lub NOR $\leq 0,1\gamma$	DOP $> 15\gamma$ lub ADR $> 0,1\gamma$ lub NOR $> 0,1\gamma$
Nerwowy Skala Glasgow (punkty)	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Liczba płytek krwi	≤ 150 tysięcy	≤ 150 tysięcy	≤ 100 tysięcy	≤ 50 tysięcy	≤ 20 tysięcy

Klasyfikacja qSOFA

W 2016 roku powstała również nowa uproszczona skala oparta na parametrach możliwych do oceny we wszystkich oddziałach szpitalnych poza oddziałem intensywnej terapii. Skala ang. *quick- sequential organ failure assessment score* (qSOFA) oparta jest na modelu badawczym, który zawiera trzy parametry, prognostyczne u chorych z podejrzeniem zakażenia lub w stanie zakażenia [17]. Według interpretacji parametrów skali qSOFA, które zostały przedstawione

w tabeli nr.2, stwierdzenie dwóch lub trzech wymienionych powyżej zmiennych klinicznych wskazuje na niekorzystne rokowanie oraz konieczność przeniesienia na oddział intensywnej terapii pacjentów z leczonym już zakażeniem i pacjentów z ryzykiem zgonu [17,18].

Tabela 2. Skala q-SOFA [17]

Parametr	Punktacja
Częstość oddechu równe, bądź wyższe niż 22/min	1
ciśnienie tętnicze skurczowe poniżej, bądź równe 100 mmHg	1
zaburzenia świadomości w skali Glasgow poniżej, bądź równe 13p	1

Skala ta jest zalecana jako przesiewowe narzędzie alarmowe. Służy do wskazania ryzyka oraz zagrożenia rozwinięciem sepsy. Kryteria w niej oceniane nie są specyficzne dla sepsy i mogą również występować u chorych z innymi zaburzeniami takimi jak zatorowość płuc czy wstrząs. Dlatego wprowadzono zalecenie, aby nie używać skali SOFA jako jedyne narzędzia w wykrywaniu sepsy [19,20]. Porównanie qSOFA i SOFA wykazało, że skala SOFA ma większą wartość, co jest zgodne z założonymi określeniami. Na podstawie skali SOFA można określić z większą precyzją śmiertelności, konieczności leczenia na oddziale intensywnej terapii, czy zastosowanie wentylacji mechanicznej²¹.

INNOWACYJNA DIAGNOSTYKA WYKRYWANIA SEPSY

MALDI Biotyper™ SIRIUS IV firmy Bruker

Spektrometria mas z desorpcją/ jonizacją wspomaganą matrycą i czasem przelotu ang. *Matrix- Associated Laser Desorption/ Ionization* (MALDI) Biotyper™ IV SIRIUS firmy Bruker to urządzenie zastępujące dotychczas stosowane manualne i automatyczne metody diagnostyczne służące do identyfikacji drobnoustrojów. System oparty na technologii spektrometrii mas ang. *Matrix- Associated Laser Desorption/ Ionization Time-Of-Flight* (MALDI-TOF) poprzez pomiar unikatowych białek rybosomalnych, które występują w mikroorganizmach w dużych ilościach. Są one unikatowe dla danego gatunku, a nawet szczepu danego drobnoustroju [22,23]. Spektrometr masowy tworzy widma profilu białkowego badanego mikroorganizmu, czyli tak zwany genetyczny odcisk palca. Widma białek są porównywane z aktualną biblioteką widm i dzięki temu

odpowiedni ustrój jest identyfikowany do poziomu gatunku w ciągu kilku minut [24]. Dzięki spektrometrii mas typu MALDI-TOF można szybko zidentyfikować mikroorganizmy bezpośrednio w dodatknej próbce krwi, co jest kluczowe w przypadku pacjenta z sepsą. Prawdopodobieństwo poprawnej identyfikacji drobnoustroju w systemie MALDI Biotyper™ IV SIRIUS wyrażane jest w postaci tak zwanego wskaźnika punktowego mieszczącego się w zakresie od 0 do 3000, określającego stopień podobieństwa dla widm referencyjnych [25]. *Klebsiella pneumoniae* ang. *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego. Wykrywanie tych izolatów ma fundamentalne znaczenie dla odpowiedniego leczenia antybiotykami oraz kontroli zakażeń [26,27]. Urządzenie MALDI-TOF ang. *Mass Spectrometry* (MS) wykrywa szczepy KPC kodowane plazmidowo, poprzez automatyczne wykrywanie piku specyficznego dla KPC dzięki specjalnemu algorytmowi zintegrowanego z systemem MALDI Biotyper™ firmy Bruker i potwierdzenie aktywności karbapenemazy za pomocą testu hydrolizy imipenemu ang. *Selective Testing of Antibiotic Resistance - Carbapenemase* (STAR-Carba). Jest to innowacyjna technologia służąca do szybkiej identyfikacji aktywnych karbapenemaz w szczepach bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae*, a także w rodzajach *Pseudomonas* i *Acinetobacter* [26,28]. To pionierskie podejście umożliwiło bardzo szybkie i niezawodne wykrywanie szczepów *K. pneumoniae*, wytwarzających KPC z kolonii oraz z dodatnich posiewów krwi. Zautomatyzowane wykrywanie ze swoistością 100% i dobrą czułością 85,1% [26,29].

System Accelerate Pheno™

Innowacyjna platforma *Platforma Accelerate Pheno™* (APS), skraca czas identyfikacji drobnoustrojów oraz wyników fenotypowych ang. *antimicrobial susceptibility testing 9* (AST 9) z wartościami minimalnego stężenia antybiotyku hamującego wzrost bakterii ang. *minimum bactericidal concentration* (MIC) do zaledwie 7 godzin [30]. To przyspiesza wprowadzenie skutecznego, adekwatnego oraz ukierunkowanego leczenia przeciwdrobnoustrojowego o 1-2 dni, co ma kluczowe znaczenie szczególnie w leczeniu pacjentów z infekcjami ogólnoustrojowymi, w tym septycznymi lub w stanach krytycznych. Korzyści z zastosowania APS są widoczne szczególnie w laboratoriach pracujących całodobowo oraz tam, gdzie istnieje bliska współpraca między mikrobiologami, a klinicystami [31,32]. Platformę tę należy uznać za cenne narzędzie do szybkiej diagnostyki laboratoryjnej zakażeń krwi. Jej zalety obejmują uniwersalne panele dla bakterii Gram-dodatnich,

Gram-ujemnych oraz *Candida* spp., łatwość przeprowadzania testów oraz szeroki wybór środków przeciwdrobnoustrojowych [33].

Dzięki platformie APS identyfikacja i oznaczanie wartości MIC przebiegają błyskawicznie, co skraca czas potrzebny do analizy wrażliwości na antybiotyki w laboratoriach mikrobiologicznych. Te szybkie metody, wraz ze sprawnie działającymi programami zarządzania leczeniem przeciwdrobnoustrojowym, znacznie zwiększają skuteczność terapii [34]. APS skraca czas zarówno identyfikacji, jak i określenia wrażliwości drobnoustrojów wywołujących sepsę do około 5-7 godzin. System integruje analizę genotypową i fenotypową na jednej platformie, a wyniki oznaczenia wrażliwości na antybiotyki są prezentowane w postaci wartości MIC [35]. Niskie wartości MIC oznaczają, że nawet niska dawka danego antybiotyku może efektywnie zwalczać infekcję. APS monitoruje cechy fenotypowe, takie jak morfologia, wielkość i podziały pojedynczych żywych komórek, które rosną w mikrokoloniami pod wpływem różnych stężeń i grup antybiotyków [36].

APS pozwala na identyfikację 14 gatunków bakterii Gram-dodatnich i 12 gatunków bakterii Gram-ujemnych, a także *C. albicans* i *C. Glabrata* [35]. Nie umożliwia określenia wrażliwości tych grzybów drożdżopodobnych, ale umożliwia określenie wrażliwości na 6 i 19 antybiotyków odpowiednio dla bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych [36]. Producent deklaruje maksymalny czas oczekiwania na identyfikację i raportowanie wrażliwości na antybiotyki wynoszący odpowiednio 90 minut i 5 godzin. Trwają prace nad dalszym doskonaleniem tego testu, aby zwiększyć jego użyteczność w badaniach mikrobiologicznych, zwłaszcza w kontekście potencjalnych zastosowań w leczeniu sepsy i innych schorzeń [35,37].

Istotną informacją jest ocena profilu wrażliwości patogenów, zwłaszcza tych odpowiedzialnych za zakażenia łożyska krwionośnego ang. *Bloodstream Infection* (BSI). Pozwala to na selekcję odpowiedniego antybiotyku i uniknięcie skutków ubocznych związanych z niepotrzebną lub niewłaściwą terapią przeciwdrobnoustrojową [38].

Nieprawidłowa początkowa terapia przeciwdrobnoustrojowa ang. *Inadequate Initial Antimicrobial therapy* (IIAT) istotnie wpływa na wyniki leczenia pacjentów. IIAT występuje u około 20% chorych ze wstrząsem septycznym i związany jest z pięciokrotnym obniżeniem wskaźnika przeżycia [39].

FilmArray™ multiplex PCR system

Analizator do Multikompleksowej reakcji łańcuchowej polimerazy ang. *Polymerase Chain Reaction* (PCR) do szybkiej diagnostyki molekularnej. Urządzenie to posiada certyfikat Agencji Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* (FDA), certyfikat wyrobów medycznych do diagnostyki in vitro ang. *Certification In Vitro Diagnostic* (CE-IVD) i certyfikat regulacyjny dla towarów terapeutycznych ang. *The Therapeutic Goods Administration* (TGA). Urządzenie to umożliwia integrację w jednym miejscu przygotowania próbki, ekstrakcję materiału genetycznego, amplifikację, detekcję i analizę wyniku badania [40,41,42].

Nested PCR również nazywany gniazdowym lub wewnętrznym PCR, jest to metoda o bardzo wysokiej czułości, w której obiekt poddany badaniu amplifikowany jest w dwuetapowym procesie. W pierwszym etapie matryca jest amplifikowana przy użyciu pary "zewnętrznych" starterów. Następnie produkt PCR z pierwszej fazy jest rozcieńczany i poddawany drugiemu etapowi amplifikacji przy użyciu starterów znajdujących się w obrębie pierwszego amplikonu PCR. Produkt drugiego etapu można wykryć za pomocą analizy w czasie rzeczywistym lub analizy końcowego produktu [43]. Nested PCR ma wyższą czułość w porównaniu do standardowego PCR, ponieważ umożliwia wykonanie większej liczby cykli PCR, nawet do 50 lub 60. Podczas analizy Nested PCR wszystkie 4 startery muszą idealnie pasować do matrycy, podobnie jak w sondach. Mimo że, zastosowanie zagnieżdżonych zestawów starterów zostało opisane we wczesnym okresie historii PCR, nie zostało ono powszechnie przyjęte w warunkach klinicznych, ponieważ większość systemów wymaga otwartej próbówki, co zwiększa ryzyko zanieczyszczenia [43,44,45].

Zintegrowany system, który może analizować próbkę kliniczną w poszukiwaniu szerokiego zakresu, różnorodnych patogenów, jest bardzo przydatny zarówno w laboratoriach diagnostycznych, jak i w praktyce klinicznej. Innowacyjna platforma diagnostyczna FilmArray™ [46], umożliwia zautomatyzowane przygotowanie próbki, ekstrakcję kwasów nukleinowych oraz wykrycie 31 różnych celów z pojedynczej, surowej próbki w ciągu jednej godziny. Wykorzystuje ona teczki zagnieżdżonego i multipleksowego PCR, łącznie z analizą krzywej topnienia DNA, co umożliwia jednoczesne wykrycie i rozróżnienie wielu patogenów. Dzięki manipulacjom próbkami i reakcjom przeprowadzanym w zamkniętym woreczku, ryzyko zanieczyszczenia laboratorium jest minimalne [47].

Opracowywane panele testowe FilmArray™ są ukierunkowane na mikroorganizmy związane z sepsą. Panele te mają na celu wykrycie i identyfikację wielu patogenów z jednej próbki w ciągu około godziny [41]. System może wykrywać ponad 100 różnych docelowych kwasów nukleinowych jednocześnie, dzięki czemu dobrze nadaje się do molekularnego wykrywania czynników zakaźnych. Oferuje on możliwości testowania multipleksowego wysokiego rzędu, jest prosty w użyciu i wymaga minimalnego nakładu czasu [40], a szybka i dokładna identyfikacja grzybów i bakterii wywołujących zakażenia krwi jest niezbędna do optymalizacji wyboru środków przeciwdrobnoustrojowych u pacjentów z posocznicią i wstrząsem septycznym [42].

SZTUCZNA INTELIGENCJA PRZY POMOCY W WYKRYWANIU SEPSY

Celowany System Wczesnego Ostrzegania Czasu Rzeczywistego

System ukierunkowanego systemu wczesnego ostrzegania w czasie rzeczywistym ang. *Targeted Real-Time Early Warning System* (TREWS) jest to narzędzie oparte na systemie wczesnego ostrzegania, które stale informuje lekarzy pod kątem ryzyka sepsy przy użyciu rutynowo gromadzonych danych w elektronicznej dokumentacji medycznej ang. *Electronic Health Record* (EHR) [48]. Podstawowy model wykorzystuje życiowe parametry, notatki lekarza, dane i badania laboratoryjne, historię leków, historię zabiegów oraz historię kliniczną w celu generowania oceny ryzyka sepsy w czasie rzeczywistym, gdy informacje aktualne dotrą do elektronicznej dokumentacji zdrowia. Uzyskany wynik umożliwia uwzględnienie różnych postaci sepsy, historię pacjenta czy poziom opieki zdrowotnej [50]. Gdy pojawia się alert o zagrożeniu sepsą, lekarze mogą wejść na dedykowaną stronę TREWS w EHR, na której udostępnione są informacje o alercie i stanie zdrowia pacjenta, dzięki temu specjalista może ocenić go pod kątem zdrowotnym [49]. Ocena TREWS polega na potwierdzeniu podejrzanego źródła infekcji lub wprowadzeniu informacji, że nie występuje nowa lub pogarszająca stan zdrowia infekcja [48]. Systemem TREWS przebadano łącznie 600 000 pacjentów w grupie u krytycznie chorych. Dzięki wykorzystaniu sztucznej inteligencji ang. *Artificial Intelligence* (AI) odsetek śmiertelności związany z sepsą został zmniejszony o 3%, jeżeli lekarz zareagował na alarm i potwierdził zagrożenie w ciągu 3 godzin [51]. Tylko 38% przypadków zaalarmowanych było rzeczywiście

spowodowanych sepsą co oznacza, że system jest bardzo wrażliwy na zmiany parametrów życiowych pacjenta [48].

PODSUMOWANIE

Innowacje w diagnostyce, klasyfikacji i terapii sepsy zwiększyły przeżywalność pacjentów z posocznicą. Nowe metody identyfikacji sepsy, takie jak skala SOFA i qSOFA, pomagają szybko ocenić ryzyko posocznicy u pacjenta, dzięki czemu w krótszym czasie możemy zastosować leczenie. Zaawansowane technologie diagnostyczne, w tym systemy MALDI Biotyper™ SIRIUS IV, Platforma Accelerate Pheno™ i FilmArray™ multiplex PCR system, umożliwiają szybkie i precyzyjne identyfikowanie patogenów, co jest kluczowe dla podania odpowiednich antybiotyków, które są niezbędne w leczeniu sepsy. Dodatkowo, zastosowanie sztucznej inteligencji w systemach wczesnego ostrzegania, takich jak TREWS, pozwala na ciągłe monitorowanie pacjentów i szybkie reagowanie na potencjalne zagrożenia sepsą. Praca lekarzy i naukowców jest ukierunkowana na poprawę wyników leczenia sepsy poprzez wprowadzenie nowoczesnych technologii i podejść diagnostycznych. Cel pracy został osiągnięty w powyższych rozdziałach zostały opisane oraz porównane innowacyjne metody diagnostyki sepsy.

REFERENCJE

- [1] Kubler A. Sepsa – nowa uzgodniona definicja 2016. www.mp.pl. Published September 29, 2017. Accessed March 6, 2024. <https://www.mp.pl/chirurgia/wytyczne-przegladowe/167604>
- [2] 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>
- [3] Nevire R. UpToDate. www.uptodate.com. Published September 15, 2023. Accessed March 6, 2024. https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis?search=definicja%20w%20str%20C4%20%20s%20u%20septycznego&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

- [4] Zacccone V, Tosoni A, Passaro G, et al. Sepsis in Internal Medicine wards: current knowledge, uncertainties and new approaches for management optimization. *Annals of Medicine*. 2017;49(7):582-592. doi:<https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1332776>
- [5] Jankowski M. Sepsa i wstrząs septyczny. www.mp.pl. Published September 23, 2023. Accessed March 6, 2024. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.7>.
- [6] Kuebler A. Skąd się bierze sepsa? *Pacjent*. Published April 15, 2019. Accessed March 6, 2024. <https://pacjent.gov.pl/zapobiegaj/skad-sie-bierze-sepsa>
- [7] Sinha M, Jupe J, Mack H, Coleman TP, Lawrence SM, Fraley SI. Emerging Technologies for Molecular Diagnosis of Sepsis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2018;31(2). doi:<https://doi.org/10.1128/cmr.00089-17>
- [8] Kuchar E. Sepsa i wstrząs septyczny. www.mp.pl. Published June 5, 2017. Accessed March 6, 2024. <https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/choroby/zakazenia-bakteryjne/160129>
- [9] Szarkowska E. Sepsa groźna dla dzieci. *Okręgowa Izba Lekarska w Warszawie im. prof. Jana Nielubowicza*. Published October 8, 2018. Accessed March 6, 2024. <https://izba-lekarska.pl/numer/numer-10-2018/sepsa-grozna-dla-dzieci/>
- [10] Green JP, Adams J, Panacek EA, Albertson TA. The 2012 Surviving Sepsis Campaign: Management of Severe Sepsis and Septic Shock—An Update on the Guidelines for Initial Therapy. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*. 2013;1(3):154-171. doi:<https://doi.org/10.1007/s40138-013-0019-1>
- [11] Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(3):223-230. doi:[https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30063-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30063-8)
- [12] Bion J, Jaeschke R, Thompson BT, Levy M, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Medicine*. 2008;34(6):1163-1164. doi:<https://doi.org/10.1007/s00134-008-1090-z>

- [13] Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. A pediatric perspective on World Sepsis Day in 2021: leveraging lessons from the pandemic to reduce the global pediatric sepsis burden? *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2021;321(3):L608-L613. doi:<https://doi.org/10.1152/ajplung.00331.2021>
- [14] Moehring R, J Anderson D. UpToDate. www.uptodate.com. Published February 6, 2024. Accessed March 6, 2024. https://www.uptodate.com/contents/gram-negative-bacillary-bacteremia-in-adults?search=IVD%20MALDI%20Biotyper%20SIRIUS%20%20firmy%20Bruker%20sepsa&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=
- [15] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *JAMA*. 2016;315(8):775. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>
- [16] Grimaldi D, Vincent JL. Clinical trial research in focus: rethinking trials in sepsis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017;5(8):610-611. doi:[https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30268-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30268-0)
- [17] Gawor M. Ocena Przydatności Skali QSOFA Jako Narzędzia Przesiewowego W Identyfikacji Chorych Z Sepsą Poza Oddziałem Intensywnej Terapii W Wieloprofilowym Szpitalu Uniwersyteckim. 2014.
- [18] Plevin R, Callcut R. Update in sepsis guidelines: what is really new? *Trauma Surgery & Acute Care Open*. 2017;2(1):e000088. doi:<https://doi.org/10.1136/tsaco-2017-000088>
- [19] Kubler A, Jankowski M, JaescÓe R. Intensywna terapia – postępy 2015/2016 (cz. I). www.mp.pl. Published June 15, 2016. Accessed March 6, 2024. <https://www.mp.pl/oit/sepsa/wstrzas/144522>
- [20] 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>
- [21] Garbero R de F, Simões AA, Martins GA, Cruz LV da, von Zuben VGM. SOFA and qSOFA at admission to the emergency department: Diagnostic sensitivity and relation with prognosis in patients with

- suspected infection. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2019;19(3):106-110. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tjem.2019.05.002>
- [22] Cordovana M. Improving Patient Outcomes with Rapid, Reliable Microbial Identification and Resistance Testing. *Expert Insights Bruker*. December 14, 2018.
- [23] Sogawa K, Watanabe M, Sato K, et al. Use of the MALDI BioTyper system with MALDI–TOF mass spectrometry for rapid identification of microorganisms. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2011;400(7):1905-1911. doi:<https://doi.org/10.1007/s00216-011-4877-7>
- [24] Patel R. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry in Clinical Microbiology. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(4):564-572. doi:<https://doi.org/10.1093/cid/cit247>
- [25] Cherkaoui A, Hibbs J, Emonet S, et al. Comparison of Two Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry Methods with Conventional Phenotypic Identification for Routine Identification of Bacteria to the Species Level. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010;48(4):1169-1175. doi:<https://doi.org/10.1128/jcm.01881-09>
- [26] Cordovana M, Kostrzewa M, Glandorf J, Bienia M, Ambretti S, Pranada A. A Full MALDI-Based Approach to Detect Plasmid-Encoded KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. Published online November 23, 2018.
- [27] Won SY, Munoz-Price LS, Lolans K, Hota B, Weinstein RA, Hayden MK. Emergence and Rapid Regional Spread of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(6):532-540. doi:<https://doi.org/10.1093/cid/cir482>
- [28] Cieślak J, Wróblewska M. Publishers Panel. *diagnostykakalaboratoryjna.eu*. Published July 18, 2019. Accessed March 6, 2024. <https://diagnostykakalaboratoryjna.eu/resources/html/article/details?id=197621&language=pl>
- [29] Lau AF, Wang H, Weingarten RA, et al. A Rapid Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry-Based Method for Single-Plasmid Tracking in an Outbreak of

- Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52(8):2804-2812. doi:<https://doi.org/10.1128/jcm.00694-14>
- [30] Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The Effect of Molecular Rapid Diagnostic Testing on Clinical Outcomes in Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;64(1):15-23. doi:<https://doi.org/10.1093/cid/ciw649>
- [31] Zalas-Więcek P, Bogiel T, Gospodarek-Komkowska E. The Accelerate Pheno™ System—A New Tool in Microbiological Diagnostics of Bloodstream Infections: A Pilot Study from Poland. *Pathogens*. 2022;11(12):1415. doi:<https://doi.org/10.3390/pathogens11121415>
- [32] Ehren K, Meißner A, Jazmati N, et al. Clinical Impact of Rapid Species Identification From Positive Blood Cultures With Same-day Phenotypic Antimicrobial Susceptibility Testing on the Management and Outcome of Bloodstream Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;70(7). doi:<https://doi.org/10.1093/cid/ciz406>
- [33] Pantel A, Monier J, Lavigne JP. Performance of the Accelerate Pheno™ system for identification and antimicrobial susceptibility testing of a panel of multidrug-resistant Gram-negative bacilli directly from positive blood cultures. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(6):1546-1552. doi:<https://doi.org/10.1093/jac/dky032>
- [34] Liu Z, Banaei N, Ren K. Microfluidics for Combating Antimicrobial Resistance. *Trends in Biotechnology*. 2017;35(12):1129-1139. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.07.008>
- [35] Lutgring JD, Bittencourt C, TeKippe EM, Cavuoti D, Hollaway R, Burd EM. Evaluation of the Accelerate Pheno System: Results from Two Academic Medical Centers. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018;56(4). doi:<https://doi.org/10.1128/JCM.01672-17>
- [36] Ullberg M, Özenci V. Identification and antimicrobial susceptibility testing of Gram-positive and Gram-negative bacteria from positive blood cultures using the Accelerate Pheno™ system. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2019;39(1):139-149. doi:<https://doi.org/10.1007/s10096-019-03703-y>

- [37] Lutgring JD, Bittencourt C, TeKippe EM, Cavuoti D, Hollaway R, Burd EM. Evaluation of the Accelerate Pheno System: Results from Two Academic Medical Centers. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018;56(4). doi:<https://doi.org/10.1128/JCM.01672-17>
- [38] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(3):304-377. doi:<https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
- [39] Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock. *Chest*. 2009;136(5):1237-1248. doi:<https://doi.org/10.1378/chest.09-0087>
- [40] Rapid Diagnostic Testing for Influenza: Information for Clinical Laboratory Directors | CDC. www.cdc.gov. Published April 17, 2019. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidlab.htm>
- [41] A Petti C, R Polage C. UpToDate. www.uptodate.com. Published July 31, 2023. Accessed March 6, 2024. https://www.uptodate.com/contents/molecular-diagnosis-of-central-nervous-system-infections?search=FilmArray%20multiplex%20PCR%20system&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2#H20
- [42] Rule R, Paruk F, Becker P, Neuhoff M, Chausse J, Said M. Diagnostic accuracy of the BioFire FilmArray blood culture identification panel when used in critically ill patients with sepsis. *Journal of Microbiological Methods*. 2021;189(106303):106303. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mimet.2021.106303>
- [43] Huang HS ., Tsai CL ., Chang J, Hsu TC ., Lin S, Lee CC . Multiplex PCR system for the rapid diagnosis of respiratory virus infection: systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24(10):1055-1063. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.11.018>
- [44] Dierkes C, Ehrenstein B, Siebig S, Linde HJ, Reischl U, Salzberger B. Clinical impact of a commercially available multiplex PCR system for rapid detection of pathogens in patients with presumed sepsis.

- BMC Infectious Diseases. 2009;9(1). doi:<https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-126>
- [45] Raby BA. UpToDate. www.uptodate.com. Published November 23, 2023. Accessed March 6, 2024. https://www.uptodate.com/contents/polymerase-chain-reaction-pcr?search=FilmArray%20multiplex%20PCR%20system&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
- [46] Tansarli G. Dokładność testu diagnostycznego panelu BioFire® FilmArray® dotyczącego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych/zapalenia mózgu: przegląd systematyczny i metaanaliza. Published online November 9, 2019.
- [47] Niroshan Thanthrige-Don, Lung O, Furukawa-Stoffer TL, et al. A novel multiplex PCR-electronic microarray assay for rapid and simultaneous detection of bovine respiratory and enteric pathogens. *Journal of Virological Methods*. 2018;261(30102924):51-62. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2018.08.010>
- [48] Henry KE, Adams R, Parent C, et al. Factors driving provider adoption of the TREWS machine learning-based early warning system and its effects on sepsis treatment timing. *Nature Medicine*. 2022;28(7):1447-1454. doi:<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01895-z>
- [49] Lee SB, Kim DH, Kim T, et al. Emergency Department Triage Early Warning Score (TREWS) predicts in-hospital mortality in the emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine*. Published February 5, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.02.004>
- [50] Shimabukuro DW, Barton CW, Feldman MD, Mataraso SJ, Das R. Effect of a machine learning-based severe sepsis prediction algorithm on patient survival and hospital length of stay: a randomised clinical trial. *BMJ Open Respiratory Research*. 2017;4(1):e000234. doi:<https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000234>
- [51] 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>

WYKORZYSTANIE PRZECIWCIAŁ MONOKLONALNYCH W LECZENIU RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO

**Julia Konieczny¹, Martyna Kulwicka¹,
Natalia Krauzowicz¹, Piotr Kuczera²**

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

Abstrakt: Rak wątrobowokomórkowy stanowi wyzwanie dla współczesnej onkologii, ze względu na wysoką śmiertelność, wynikającą z późnej diagnozy, która bardzo często uniemożliwia przeprowadzenie procedur chirurgicznych, charakteryzujących się najwyższą skutecznością. Do niedawna jedyną formą farmakologicznej terapii był sorafenib – inhibitor kinaz tyrozynowych i serynowo-treoninowych. Dlatego istotny był rozwój innych metod leczenia m.in. immunoterapii, która charakteryzuje się bardziej precyzyjnym zrozumieniem mechanizmów funkcjonowania komórek nowotworowych, w tym wygaszania przez nie prawidłowych reakcji układu odpornościowego, np. poprzez stymulowanie znajdującej się na limfocytach cząsteczki CTLA-4, nadmierną ekspresję liganda PD-L1 i jego łączenie z PD-1 czy produkcję przez komórki związane z TME VEGF, który promuje angiogenezę w obrębie guza. Tremelimumab i ipilimumab oddziałują z antygenem CTLA-4, co skutkuje zahamowaniem wygaszania aktywności limfocytów T. Durwalumab oraz atezolizumab łączą się z PD-L1, natomiast niwolumab – z receptorem PD-1, co zapobiega wzajemnej interakcji tych cząsteczek i blokowaniu cytotoksycznej reakcji limfocytów. Bewacyzumab, wiążąc VEGF, uniemożliwia jego przyłączenie do swoistego receptora, co hamuje proces tworzenia nowych naczyń krwionośnych. Ocenę efektywności przeciwciał monoklonalnych i opracowanie schematów dawkowania przeprowadzono w trzech dużych badaniach klinicznych (HIMALAYA, IMbrave150, CheckMate-040), na podstawie których FDA zdecydowała się rekomendować te leki pacjentom z zaawansowanym, nieoperacyjnym HCC. Immunoterapia stanowi przyszłość leczenia wielu nowotworów, w tym również raka wątrobowokomórkowego.

Słowa kluczowe: immunoterapia, tremelimumab, bewacyzumab, niwolumab

Abstract: Hepatocellular carcinoma poses a challenge for contemporary oncology due to its high mortality, primarily stemming from late-stage diagnosis that often precludes the implementation of highly effective surgical procedures. Until recently, the only pharmacological treatment available was sorafenib – a tyrosine and serine-threonine kinase inhibitor. Therefore, the development of alternative therapeutic methods, such as immunotherapy, has been crucial. Immunotherapy offers a more precise understanding of the mechanisms underlying cancer cells' function, including the suppression of normal immune system responses by these cells. This suppression can occur through various mechanisms, such as the stimulation of CTLA-4 molecules on lymphocytes, overexpression of PD-L1 ligands binding to PD-1, or the production of VEGF by cells associated with the TME, promoting tumor angiogenesis. Agents like tremelimumab and ipilimumab act on the CTLA-4 antigen, inhibiting the suppression of T lymphocyte activity. Durvalumab and atezolizumab bind to PD-L1, whereas nivolumab binds to the PD-1 receptor, preventing the interaction of these molecules and blocking the cytotoxic response of lymphocytes. Bevacizumab, by binding to VEGF, prevents its attachment to its specific receptor, thereby inhibiting the process of new blood vessel formation. The effectiveness of monoclonal antibodies and the development of dosing regimens were evaluated in three large clinical trials (HIMALAYA, IMbrave150, CheckMate-040), based on which, the FDA decided to recommend these medicines for patients with advanced, inoperable HCC. Immunotherapy represents the future of treating various cancers, including hepatocellular carcinoma.

Key words: immunotherapy, tremelimumab, bevacizumab, nivolumab

WSTĘP

Rocznie w Polsce notuje się ok. 2 tys. przypadków zachorowania na raka wątrobowokomórkowego (ang. *hepatocellular carcinoma* HCC) [1]. *American Cancer Society* sklasyfikowała nowotwory wątroby i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych na szóstym miejscu pod względem szacunkowej liczby zgonów w 2023 roku w USA. W tej kategorii HCC zajmuje szczególne miejsce, stanowiąc 80-90% pierwotnych nowotworów wątroby [2]. Wysokie wskaźniki śmiertelności tego schorzenia (odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi mniej niż 10%) wynikają z późnej diagnozy, której przyczyną mogą być niespecyficzne objawy w początkowym stadium, odpowiadające marskości wątroby [1, 3]. Na wczesnym etapie choroby, rak wątrobowokomórkowy rozwija się bezobjawowo lub skąpoobjawowo i najczęściej jest wykrywany podczas badania ultrasonograficznego (USG), przeprowadzanego rutynowo lub z innych przyczyn, niezwiązanych bezpośrednio z podejrzeniem tej konkretnej diagnozy. Objawy zaawansowanego raka obejmują postępujące wyniszczenie, ból brzucha oraz powiększenie jego obwodu (wodobrzusze), obrzęki kończyn dolnych, żółtaczkę oraz gorączkę [4]. Najistotniejszym czynnikiem predysponującym do rozwoju HCC jest marskość wątroby, niezależnie od jej etiologii. Wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, nadużywanie alkoholu oraz niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie

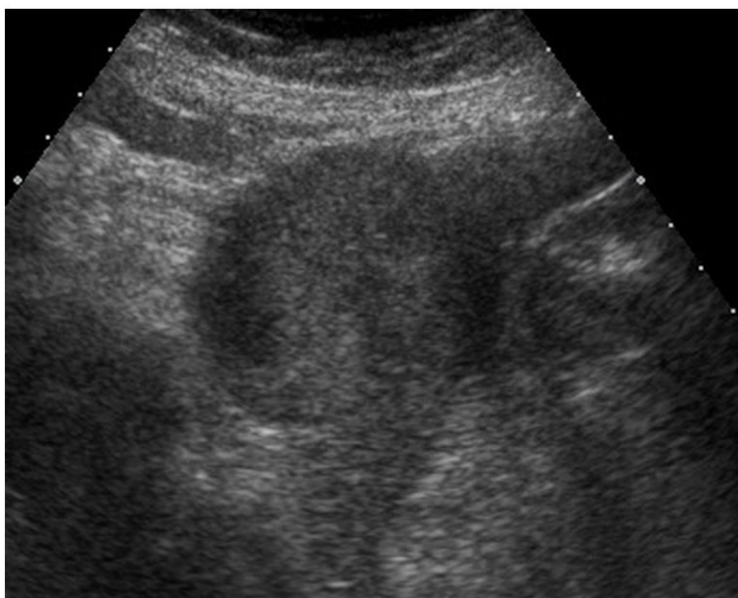
wątroby są kluczowymi i najczęstszymi czynnikami ryzyka marskości tego narządu, zwiększając prawdopodobieństwo zachorowania na raka wywodzącego się pierwotnie z hepatocytów [5-6].

DIAGNOSTYKA ORAZ LECZENIE CHIRURGICZNE HCC

Diagnostyka HCC

Diagnostyka raka wątrobowokomórkowego opiera się głównie na badaniach obrazowych, uzupełnionych badaniami histopatologicznymi. Główną i powszechnie dostępną metodą, zapoczątkowującą diagnostykę HCC, jest USG jamy brzusznej, które pozwala uwidocznic zmiany nowotworowe, wymagające dalszej analizy różnicowej, w celu precyzyjnego określenia ich charakteru (w tym możliwości potwierdzenia raka) [7]. W rozpoznawaniu HCC czułość badania USG określa się na 78% (95% CI: 60–89%), a swoistość na 89% (95% CI: 80–94%) [8]. Obraz raka wątrobowokomórkowego uzyskany w badaniu USG będzie przedstawiał izo-, hipo- lub hiperechogenicznego guza, często o niejednorodnej strukturze, z charakterystyczną hipoechogeniczną otoczką z wyraźnie zaznaczonym wzmocnieniem echa (ryc.1). Niekiedy obecne będą cechy zakrzepicy żyły wrotnej [4]. Tomografia komputerowa (TK) oraz rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging* MRI) nie znajdują, w przeciwieństwie do USG, zastosowania jako badania przesiewowe ze względu na większy koszt oraz mniejszą dostępność, natomiast są wykorzystywane w celu pogłębienia diagnostyki u osób ze stwierdzoną zmianą na wątrobie, aby prawidłowo zidentyfikować typ guza [9]. Zasadniczym badaniem potwierdzającym HCC jest tomografia komputerowa z zastosowaniem środka kontrastowego. Przed jego podaniem zmiana jest hipodensyjna i niejednorodna, natomiast po podaniu wykonuje się 3 serie skanów obejmujących fazę tętniczą, wrotną oraz późną fazę miąższową. Charakterystyczną cechą HCC jest jego wyraźne wzmocnienie w fazie tętniczej, podczas gdy w późniejszej fazie miąższowej (3-10 minut od podania kontrastu) obserwuje się szybszy odpływ zakontrastowanej krwi z obszarów dobrze unaczynionych w miąższu gruczołu (tzw. fenomen *wash-out*). Ponadto, TK uwidocznia też naciekanie naczyń układu wrotnego oraz systemowego [4, 8]. Badanie rezonansem magnetycznym charakteryzuje się niewielką przewagą nad TK z powodu nieco większej czułości: dla zmian o średnicy poniżej 20 mm w różnych badaniach czułość wyniosła 48%–71% dla TK i 62%–68% dla MRI, natomiast dla zmian

o średnicy przekraczającej 20 mm - odpowiednio: 72%–92% i 72%–95% [9]. W sytuacji, gdy wyniki badań obrazowych nie dostarczają jednoznacznych informacji na temat charakteru zmiany (nie potwierdzają obecności HCC ze względu na niespełnienie radiologicznych wymagań rozpoznania tego nowotworu), a guz wykazuje znamiona złośliwości lub został stwierdzony w wątrobie bez marskości, wykonuje się biopsję gruboigłową w celu dokładnej oceny patologicznej [4, 9]. Jest to procedura inwazyjna zagrożona powikłaniami (do najpoważniejszych należy krwawienie do wnętrza guza lub jamy otrzewnowej oraz rozsiew komórek nowotworowych wzdłuż toru igły), jednak występują one rzadko i dotyczą mniej niż 3% pacjentów [7, 9].



Rycina 1. Zdjęcie ultrasonograficzne, ukazujące w lewym płacie wątroby izoechogeniczną, dobrze odgraniczoną zmianę z hipoechogeniczną otoczką, odpowiadającą HCC [10]

Leczenie HCC

Pacjentów poddaje się kwalifikacji do adekwatnych metod leczenia zgodnie z klasyfikacją barcelońską (ang. *Barcelona Clinic Liver Cancer BCLC*). Klasyfikacja ta dzieli chorych na pięć kategorii: 0, A, B, C i D, gdzie 0 oznacza stadium bardzo wczesne, A – stadium wczesne, B – stadium pośrednie, C – zaawansowane, D – terminalne. Wybór odpowiedniej formy terapii jest uzależniony od przypisanej kategorii według BCLC [9]. Oprócz tego, w kwestii wyboru leczenia

bierze się pod uwagę skalę Childa-Pugha, w celu oceny stopnia zaawansowania marskości wątroby. Opiera się ona na parametrach takich jak: stężenie bilirubiny i albuminy we krwi, czas protrombinowy, występowanie wodobrzusza oraz stopień encefalopatii (tab.1) [11]. Ponadto uwzględnia się stan ogólny chorego, oceniając go najczęściej za pomocą skali sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (tab.2). Ocena ta posiada istotne znaczenie dla skonstruowania adekwatnego planu leczenia [12].

Tabela 1. Klasyfikacja Childa-Pugha. W wyniku dodawania punktów uzyskanych z poszczególnych parametrów, otrzymuje się ogólną sumę punktów, którą klasyfikuje się na podstawie ustalonych progów jako klasy A, B i C. Klasa A (suma punktów: 5-6) świadczy o wyrównanej marskości wątroby, klasy B (7-9) i C (10-15) - o nierównanej marskości tego narządu, która stanowi wskazanie do jego przeszczepienia [13]

Parametr	Stopień nieprawidłowości	Liczba punktów
Encefalopatia	brak	1
	stopień 1-2	2
	stopień 3-4	3
Wodobrzusze	brak	1
	umiarkowane	2
	napięte	3
Bilirubina (mg/dl [μ mol/l])	<2 (<35)	1
	2-3 (35-50)	2
	>3 (>50)	3
Albumina (g/dl)	>3,5	1
	2,8-3,5	2
	<2,8	3
Czas protrombinowy (w s ponad normę/INR)	<4/<1,7	1
	4-6/1,7-2,3	2
	>6/>2,3	3

Tabela 2. Skala sprawności wg ECOG [12, 14]

Stopień sprawności	Definicja
0	Sprawność prawidłowa, brak ograniczeń w wykonywaniu codziennych czynności
1	Lekko ograniczona sprawność, obecność ograniczeń podczas wykonywania bardziej wymagających działań
2	Niezdolność do pracy, zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia

3	Ograniczona samodzielność, wymagana pomoc, konieczność spędzenia w łóżku więcej niż połowy dnia
4	Pacjent leżący, konieczność stałej opieki
5	Zgon

Podstawową metodą leczenia HCC jest interwencja chirurgiczna, obejmująca częściową resekcję narządu albo całkowite jego usunięcie z jednoczesnym przeszczepieniem organu. Preferowane są resekcje anatomiczne ze względu na mniejszą utratę krwi w trakcie operacji [8]. Przy podejmowaniu decyzji o przeprowadzeniu zabiegu uwzględnia się obecność lub brak marskości wątroby oraz ocenia się nadciśnienie wrotne (nie może być ono istotnie podwyższone). Dodatkowo, narząd powinien być w stanie ogólnym dobrym (stadium A w skali Childa-Pugha) [7]. Wszystkie te aspekty mają zasadnicze znaczenie w kwalifikacji pacjenta do zabiegu ze względu na ryzyko pooperacyjnej niewydolności organu, które jest znacząco wyższe w przypadku niespełnienia wymagań. Podane kryteria decydują również o wielkości resekcji, jako że dla osób z standardową funkcją wątroby pozostawienie 20-30% mięszu organu wiąże się z trzykrotnie mniejszym ryzykiem pooperacyjnej niewydolności narządu niż w przypadku pozostawienia mniej niż 20% mięszu wątroby. W przypadku pacjentów z marskością, zaleca się zachować powyżej 40% funkcjonalnej tkanki organu, a osobom z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby - nie mniej niż 30% objętości [8]. Odsetek 5-letnich przeżyć po wykonanej resekcji uzależniony jest od stopnia zaawansowania choroby oraz ogólnego stanu zdrowia pacjenta i waha się w granicach 34-65%, a w przypadku guzów o średnicy poniżej 2 cm sięga nawet 70-90% [4, 15].

Przeszczep wątroby stanowi kluczową metodę leczenia HCC, zwłaszcza u pacjentów z marskością tego organu, ponieważ skutecznie leczy zarówno marskość jak i raka [9]. Aby do procedury przeszczepu zakwalifikować potencjalnego biorcy, wymagana jest jego zgodność z kryteriami mediolańskimi, które określają, że w usuwanym narządzie może istnieć jedynie pojedyncze ognisko HCC o średnicy nieprzekraczającej 5 cm lub obecne są nie więcej niż 3 ogniska o średnicy równej lub niższej niż 3 cm [16]. Po przeszczepieniu wątroby odnotowuje się odsetek 5-letnich przeżyć sięgający nawet 80%, co podkreśla znaczącą efektywność tego zabiegu [17].

Oprócz resekcji i przeszczepu wątroby, metodę leczenia raka wątrobowo-komórkowego stanowią także ablacje, szczególnie u tych chorych z rozpoznany HCC we wczesnym lub bardzo wczesnym stadium albo jeśli niemożliwe jest przeprowadzenie procedur chirurgicznych. Do innych form terapii zalicza

się chemoembolizację oraz radioembolizację. Dalsze szczegóły dotyczące tych sposobów leczenia są kwestią wykraczającą poza temat tego rozdziału, a podstawowe informacje, w którym stadium dane metody są używane zostały zawarte w tabeli 3 [9].

Tabela 3. Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z HCC i marskością wątroby, uwzględniający stopień zaawansowania raka oceniony wg BCLC [9]

BCLC 0	BCLC A	BCLC B	BCLC C	BCLC D
Ablacja lub resekcja	Pojedynczy guz: pacjent zakwalifikowany do resekcji - resekcja; jeśli nie spełnia wymagań do resekcji - transplantacja; pacjent nie spełnia kryteriów do przeszczepu - ablacja	TACE*	Leczenie systemowe	Leczenie objawowe
	2-3 zmiany o średnicy równej lub powyżej 3 cm: spełnienie wymagań do przeszczepu - transplantacja wątroby; jeśli nie - ablacja			

*TACE - *transarterial chemoembolization*, przetętnicza chemoembolizacja

WYKORZYSTANIE PRZECIWCIAŁ MONOKLONALNYCH W LECZENIU HCC

Przeciwciała monoklonalne stanowią relatywnie nowy aspekt w terapiach przeciwnowotworowych, działając bardziej swoiście w porównaniu do standardowej chemioterapii i wywołując dzięki temu mniej działań niepożądanych [18]. Działają w różnych mechanizmach, np. ograniczają angiogenezę i tworzenie przerzutów, modulują odpowiedź immunologiczną poprzez blokadę białek hamujących odpowiedź limfocytów T lub zwiększają wrażliwość układu odpornościowego, łącząc się ze swoistymi antygenami nowotworu, które znajdują się na jego powierzchni [19]. Immunoterapia może stanowić szansę na poprawę rokowań dla pacjentów z zaawansowanym HCC, u których niemożliwe jest przeprowadzenie procedur chirurgicznych, jako że klasyczna chemioterapia zazwyczaj jest nieskuteczna i wiąże się z dużą toksycznością ze względu na zaburzony metabolizm leku z powodu marskości [3]. Do niedawna, do leczenia pacjentów z zaawansowanym HCC (BCLC C), dostępny był jedynie sorafenib – lek pierwszego rzutu w terapii systemowej tego schorzenia [7]. Sorafenib jest inhibitorem licznych kinaz tyrozynowych oraz serynowo-treoninowych (kinaz RAF), blokując w ten sposób kluczowe szlaki sygnałowe w komórkach nowotworowych i wykazując dzięki temu działanie antyproliferacyjne i antyangiogenne, przyczyniając się do

wydłużenia mediany życia chorych z zaawansowanym HCC [20]. W przypadku konieczności przerwania terapii tym specyfikiem (np. z powodu wystąpienia ciężkiego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie), brakowało alternatywnych leków drugiego rzutu do podania pacjentom [21-22]. Również, ze względu na rozwijającą się oporność na sorafenib u niektórych pacjentów, zaszła konieczność poszukiwania nowych lekarstw w celu zapewnienia skuteczniejszych opcji terapeutycznych dla tej grupy chorych [23]. W odpowiedzi na te wyzwania, rozwój badań nad przeciwciałami monoklonalnymi staje się obiecującą alternatywą w leczeniu raka wątrobowokomórkowego.

Tremelimumab i durwalumab – mechanizm działania, efektywność

Tremelimumab

W październiku 2022 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* FDA) zatwierdziła tremelimumab w połączeniu z durwalumabem w leczeniu nieresekcyjnego raka wątrobowokomórkowego u dorosłych pacjentów [24]. Miesiąc później, 10 listopada, FDA zatwierdziła tremelimumab, w połączeniu z chemioterapią opartą na platynie i durwalumabem, w terapii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Zaakceptowany lek jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, blokującym cząsteczkę CTLA-4, znajdującą się na powierzchni aktywowanych limfocytów T [25]. Aby limfocyt został aktywowany, potrzebuje co najmniej dwóch sygnałów stymulujących - jeden z nich oparty jest na rozpoznaniu za pomocą receptora TCR (ang. *T-cell receptor*) specyficznego antygeny prezentowanego przez kompleks MHC komórki prezentującej antygen (ang. *antigen presenting cell* APC), natomiast drugi polega na połączeniu się cząsteczki CD28 (obecna na limfocycie) z cząsteczkami CD80 lub CD86 komórki APC. Dodatkową kostymulację stanowią cytokiny uwalniane przez komórki dendrytyczne [26-27]. Istnieją również mechanizmy hamujące aktywację limfocytów T, co jest niezwykle istotne w przypadku unieszkodliwiania komórek autoreaktywnych i zapobiegania rozwojowi chorób autoimmunologicznych [28]. Elementem takiego mechanizmu jest białko CTLA-4, znajdujące się na aktywowanych limfocytach T. Wykazuje ono 30% homologię z cząsteczką CD28 i również łączy się z CD80 lub CD86, jednak w przeciwieństwie do CD28, wyłącza proces aktywacji limfocytów T w fazie indukcji. Cząsteczka CTLA-4 stanowi istotny czynnik w kontekście HCC, ponieważ przyczynia się do ucieczki nowotworu spod kontroli układu

odpornościowego [29-30]. W mikrośrodowisku guza nowotworowego (ang. *tumor microenvironment* TME) aktywne są wątrobowe komórki śródbłonna zatokowego (ang. *liver sinusoidal endothelial cells* LSECs), które uwalniają transformujący czynnik wzrostu β (ang. *transforming growth factor β* TGF- β) [31]. Bao i in. odkryli, że TGF- β prowadzi do zwiększonej ekspresji CTLA-4 oraz PD-1 na powierzchni limfocytów T, przyczyniając się tym samym do immunosupresji związanej z rakiem wątrobowokomórkowym [32].

Tremelimumab, łącząc się z CTLA-4, zapobiega pobudzeniu tej cząsteczki, a tym samym blokuje hamowanie limfocytów i uniemożliwia HCC ucieczkę spod kontroli układu immunologicznego [33].

Durwalumab

Durwalumab jest przeciwciałem monoklonalnym łączącym się z ligandem programowej śmierci 1 (ang. *programmed death-ligand 1* PD-L1), który ulega nadmiernej ekspresji na powierzchni złośliwych komórek nowotworowych oraz na powierzchni komórek odpornościowych naciekających guz [34-35]. Połączenie się receptora programowej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor* PD-1) z PD-L1 lub PD-L2, powoduje zahamowanie proliferacji i cytotoksycznej aktywności limfocytów (m.in. blokuje wytwarzanie cytokin), co stanowi strategię ułatwiającą nowotworowi unikanie reakcji ze strony układu odpornościowego [35]. Czynniki wydzielane przez komórki TME mogą powodować zwiększenie ekspresji cząsteczki PD-1 na limfocytach, nasilając to zjawisko [32]. Liu i in., badając 453 pacjentów z HCC, wykazali, że wysoki poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych jest powiązany z gorszym ogólnym przeżyciem pacjentów i krótszym czasem przeżycia bez nawrotu choroby. Natomiast, w kontekście ekspresji PD-L1 na makrofagach, zaobserwowano korzystną korelację z ogólną długością życia pacjentów [36]. Fizjologiczną rolę PD-1/PD-L1, podobnie jak cząsteczki CTLA-4, jest zapobieganie reakcjom z autoagresji [37].

Oś PD-1/PD-L1 odgrywa kluczową rolę w mikrośrodowisku HCC. Durwalumab – inhibitor PD-1/PD-L1 - eliminuje mechanizm hamowania działalności limfocytów, co prowadzi do poprawy efektywności układu immunologicznego w zwalczaniu nowotworu złośliwego. Dodatkowo, inhibitory te stymulują proliferację limfocytów T, które infiltrują TME i indukują odpowiedź antynowotworową [35].

Badanie HIMALAYA

Badanie HIMALAYA było randomizowanym, otwartym i międzynarodowym badaniem klinicznym trzeciej fazy, obejmującym 1171 pacjentów z nie-resekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej durwalumabem i tremelimumabem oraz monoterapii durwalumabem w porównaniu z sorafenibem [38]. Do badania zakwalifikowani zostali pacjenci w wieku ≥ 18 lat, z histologicznie potwierdzonym HCC (znajdującym się w stadium B lub C według klasyfikacji barcelońskiej), wynikiem skali Childa-Pugha wynoszącym A oraz stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG. Jednym z kryteriów było również posiadanie co najmniej jednej mierzalnej zmiany na wątrobie [39].

Początkowo pacjenci w badaniu HIMALAYA zostali podzieleni na cztery grupy (1:1:1:1). Każdej grupie przypisano specyficzne dawkowanie określonymi terapeutykami (tab.4).

Tabela 4. Podział pacjentów i dawkowanie tremelimumabu, durwalumabu i sorafenibu na początku badania HIMALAYA [40]

Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	Grupa 4
jednorazowo 300 mg tremelimumabu + 1500 mg durwalumabu, co 4 tygodnie (tzw. STRIDE*)	1500 mg durwalumabu, co 4 tyg.	1500 mg durwalumabu, co 4 tyg. + 75 mg tremelimumabu, co 4 tyg. (4 dawki)	400 mg sorafenibu 2 razy dziennie

*STRIDE – ang. *Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab* – pojedyncza dawka tremelimumabu i podawanie w regularnych odstępach czasowych durwalumabu

Jednakże ostatecznie zrezygnowano z prowadzenia dalszych badań i rekrutacji chorych do grupy 3 (75 mg tremelimumabu + 1500 mg durwalumabu), z powodu niezadawalających wyników ½ fazy, które wykazały, że ten schemat dawkowania nie różnił się znacząco skutecznością od monoterapii durwalumabem [39, 41].

Wyniki analizy ukazały, że mediana czasu przeżycia całkowitego (ang. *overall survival* OS) w grupie stosującej dawkowanie STRIDE wynosiła 16,43 miesiąca (95% CI: 14,16-19,58), u chorych poddanych monoterapii durwalumabem wyniosła ona w przybliżeniu 16,6 miesięcy (95% CI: 14,1-19,1) a dla grupy stosującej sorafenib - 13,77 miesiąca (95% CI: 12,25-16,13). Wykazano statystycznie

istotną przewagę czasu przeżycia całkowitego na korzyść STRIDE w porównaniu do sorafenibu (HR = 0,78; 96,02% CI: 0,65–0,93; P = 0,0035). Jednakże sorafenib wykazał najdłuższą medianę czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival* PFS), wynoszącą 4,07 miesiąca. Natomiast, ani STRIDE (PFS = 3,78 miesiąca), ani durwalumab (PFS = 3,65) nie wydłużyły istotnie tego parametru. Odsetek odpowiedzi obiektywnej (ang. *objective response rate* ORR) dla STRIDE osiągnął 20,1%, dla durwalumabu - 17,0%, a dla sorafenibu tylko 5,1%. Wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate* DCR) dla STRIDE, durwalumabu i sorafenibu wynosił odpowiednio 60,1%, 54,8% i 60,7%, więc nie wykazywał istotnych różnic między grupami badanych. Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response* DOR) dla STRIDE, durwalumabu i sorafenibu wyniósł kolejno 22,34, 16,82 i 18,43 miesiące, co wskazuje na pewne zróżnicowanie w zakresie farmakokinetyki tych leków i ich mechanizmu działania.

W badaniu HIMALAYA odnotowano również zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-Related Adverse Events* TRAEs). W przypadku schematu STRIDE zaobserwowano te zdarzenia u 75,8% pacjentów, przy czym 25,8% z nich miało TRAEs stopnia $\frac{3}{4}$. Dla durwalumabu ogólny wskaźnik zdarzeń niepożądanych wynosił 52,1%, a stopnia $\frac{3}{4}$ - 12,9%. Natomiast dla sorafenibu odsetek osiągnął poziom 84,8%, z czego 36,9% stanowiły TRAEs stopnia $\frac{3}{4}$. 9 zgonów odnotowano w trakcie przyjmowania STRIDE i 3 w przypadku zażywania sorafenibu. Podczas terapii samym durwalumabem zgonów nie zarejestrowano. Dane te odzwierciedlają różnice w profilu bezpieczeństwa między badanymi lekami [40]. Najczęściej występującymi (w ponad 20% przypadków) działaniami niepożądanymi były: wysypka, biegunka, uczucie zmęczenia, swędzenie, dolegliwości mięśniowo-szkieletowe i bóle brzucha [24].

W wyniku badania HIMALAYA stwierdzono, że STRIDE wykazuje większą skuteczność niż sorafenib, wydłużając istotnie medianę przeżycia całkowitego. Dodatkowo, STRIDE osiągnął lepsze rezultaty niż monoterapia durwalumabem w wskaźnikach całkowitej odpowiedzi (ang. *complete response* CR), częściowej odpowiedzi (ang. *partial response* PR), ORR oraz PFS. Odsetek OS był bardziej korzystny dla samego durwalumabu, natomiast różnica ta była niewielka. Wyniki te sugerują, że pojedyncza dawka początkowa przeciwciała przeciwko CTLA-4 (tremelimumabu) stanowi istotne uzupełnienie dla przeciwciała anty-PD-L1 (durwalumabu). Dzięki takiemu dawkowaniu obydwa mechanizmy hamowania aktywacji limfocytów zostają wygaszone [41]. Schemat terapeutyczny STRIDE był pierwszym połączeniem przeciwciał przeciwko PD-L1 i CTLA-4 w leczeniu HCC, charakteryzujący się akceptowalną i możliwą do kontrolowania

toksycznością, dzięki czemu FDA w 2022 roku zdecydowała się zatwierdzić oba preparaty do leczenia HCC [24, 40].

Atezolizumab i bewacyzumab – mechanizm działania, efektywność

Atezolizumab

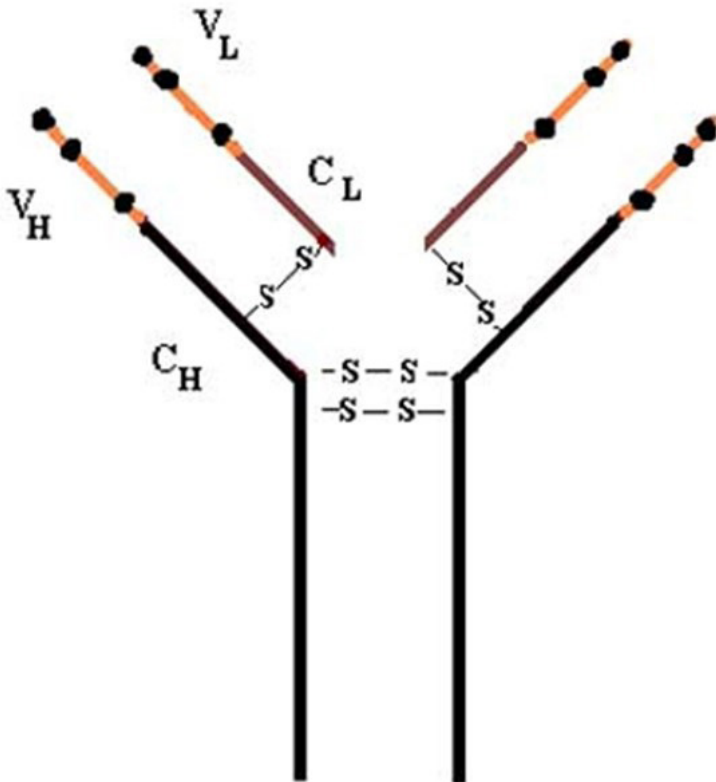
Atezolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, które skierowane jest przeciwko cząsteczce PD-L1. Produkcja tego leku odbywa się przy wykorzystaniu komórek jajnikowych chomika chińskiego oraz technologii rekombinacji DNA [42]. Jego sposób działania jest taki sam jak wcześniej opisanego durwalumabu - przeciwciało łączy się z PD-L1, którego ekspresję wykazuje wiele komórek rakowych i komórek układu immunologicznego naciekających guz. Ligand pełni negatywną rolę w regulacji aktywacji cytotoksycznych limfocytów T poprzez oddziaływanie z receptorami PD-1 oraz B7.1 (CD80). Mechanizm ten prowadzi do stłumienia migracji, proliferacji oraz sekrecji mediatorów cytotoksycznych przez limfocyty T, co skutkuje zahamowaniem zdolności do eliminacji komórek nowotworowych [43].

Bewacyzumab

Angiogeneza, czyli proces tworzenia nowych naczyń krwionośnych, w obrębie guza nowotworowego jest zjawiskiem wysoce niekorzystnym, ponieważ jest to czynnik promujący wzrost nowotworu (poprzez zapewnienie mu lepszego zaopatrzenia w tlen oraz składniki odżywcze doprowadzane wraz z krwią) oraz tworzenie przerzutów [44]. Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* VEGF) wydzielany przez komórki związane z TME HCC m.in. fibroblasty związane z nowotworem (ang. *cancer-associated fibroblasts* CAFs), należy do głównych substancji stymulujących angiogenezę [31]. Wykazano, że stężenie VEGF jest często podwyższone u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, co koreluje z szybszym postępowaniem choroby i znacząco gorszym rokowaniem [45].

Proces tworzenia nowych naczyń jest również silnie promowany przez hipoksję. HCC składa się z komórek nowotworowych, błony podstawnej i otaczającego zrębu, a niedobór tlenu często występuje wewnątrz guza ze względu na gęstą strukturę tkanki i szybki wzrost zmiany. Czynnik indukowany hipoksją-1 α

(ang. *hypoxia-inducible factor-1 α* HIF-1 α), główny czynnik transkrypcyjny indukowany przez hipoksję, aktywuje ekspresję genów docelowych, w tym czynnika VEGF, płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factors* PDGFs), czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factors* FGFs) oraz angiopoetyn, które uczestniczą w przeżyciu komórkowym i angiogenezie w warunkach niedoboru tlenu [46]. Pewien przełom w immunoterapii nowotworów stanowiło wytworzenie bewacyzumabu (ryc. 2) - humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, które wiążąc się z VEGF, zapobiega jego łączeniu się ze swoistymi receptorami znajdującymi się na powierzchni komórek śródbłonna, co ujemnie wpływa na procesy angiogenezy. Efekt ten przyczynia się do ograniczenia unaczynienia nowotworów litych, co spowalnia ich wzrost i ogranicza tworzenia przerzutów [47].



Rycina 2. Struktura bewacyzumabu. Przeciwciało składa się z 6 specyficznych mysich sekwencji (czarne punkty), osadzonych na łańcuchach ciężkich i lekkich przeciwciała, połączonych ze sobą mostkami disiarczkowymi [48]

Badanie IMbrave150

Badanie IMbrave150 miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii wykorzystującej atezolizumab i bewacyzumabem w porównaniu z sorafenibem, u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu systemowemu [49]. Populację badania stanowiło 501 pacjentów powyżej 18 r.ż., posiadających klasę A w skali Childa-Pugh'a oraz ocenę sprawności 0 lub 1 według ECOG. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do jednego z dwóch schematów leczenia: grupa A (eksperymentalna): atezolizumab i bewacyzumab (336 chorych), grupa B (kontrolna): sorafenib (165 pacjentów). W pierwszej grupie, osoby otrzymywały 1200 mg atezolizumabu w kombinacji z 15 mg/kg mc. bewacyzumabu dożylnie, co 3 tygodnie, natomiast w drugiej grupie 400 mg sorafenibu doustnie dwa razy dziennie [50].

Zgodnie z danymi z pierwszej analizy z sierpnia 2019 roku, w grupie otrzymującej atezolizumab i bewacyzumab zmarło 96 pacjentów (28,6%), natomiast w grupie stosującej sorafenib - 65 (39,4%). Stratyfikowany wskaźnik ryzyka zgonu wyniósł 0,58 (95% CI: 0,42-0,79; $P < 0,001$), co wskazuje na istotne statystycznie korzyści w zakresie przeżycia dla grupy otrzymującej atezolizumab i bewacyzumab w porównaniu do sorafenibu. OS był istotnie dłuższy w grupie A. Szacowane wskaźniki przeżycia po 6 miesiącach i 12 miesiącach wynosiły odpowiednio 84,8% (95% CI: 80,9-88,7) i 67,2% (95% CI: 61,3-73,1) w pierwszej grupie oraz 72,2% (95% CI: 65,1-79,4) i 54,6% (95% CI: 45,2-64,0) w grupie B. PFS był znamienne dłuższy u osób leczonych atezolizumabem i bewacyzumabem (mediana: 6,8 miesiąca; 95% CI: 5,7-8,3) w porównaniu do monoterapii sorafenibem, gdzie mediana PFS osiągnęła 4,3 miesiąca (95% CI: 4,0-5,6). Osiemnaście pacjentów (5,5%) w grupie A rozwinęło pełną odpowiedź, natomiast w grupie B pełnej odpowiedzi nie uzyskano u żadnego chorego. Wskaźnik kontroli choroby wyniósł 73,6% dla atezolizumabu i bewacyzumabu oraz 55,3% dla sorafenibu.

Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu, niezależnie od przyczyny, zgłoszono u 323 pacjentów (98,2%), którzy otrzymywali atezolizumab i bewacyzumab oraz u 154 pacjentów (98,7%) leczonych sorafenibem. Zdarzenia stopnia 5 wystąpiły u 15 pacjentów (4,6%) w grupie A oraz u 9 pacjentów (5,8%) w grupie B. Poważne zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie otrzymującej atezolizumab i bewacyzumab (125 pacjentów, 38,0%) niż w grupie stosującej sorafenib (48 pacjentów, 30,8%) [47]. Najczęstszymi reakcjami niepożądanymi,

zgłaszanych przez $\geq 20\%$ chorych, przy stosowaniu atezolizumabu i bewacyzumabu było nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia oraz białkomocz [48]. Odsetek pacjentów, którzy przerwali stosowanie dowolnego składnika leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 15,5% w grupie otrzymującej terapię skojarzoną (7% chorych zrezygnowało z obydwóch leków) oraz 10,3% w grupie przyjmującej inhibitor kinaz tyrozynowych [51].

Podsumowując, terapia skojarzona przeciwciał anty-PD-L1 i anty-VEGF osiągnęła istotnie lepsze wyniki całkowitego przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do sorafenibu u pacjentów z zaawansowanym, nieresekcyjnym HCC, którzy wcześniej nie byli leczeni żadną terapią systemową [52]. Na podstawie wyników przytoczonego badania, FDA zdecydowało w maju 2020 roku, aby zatwierdzić atezolizumab w kombinacji z bewacyzumabem jako jedną z opcji farmakologicznego leczenia pacjentów z nieoperacyjnym HCC [53].

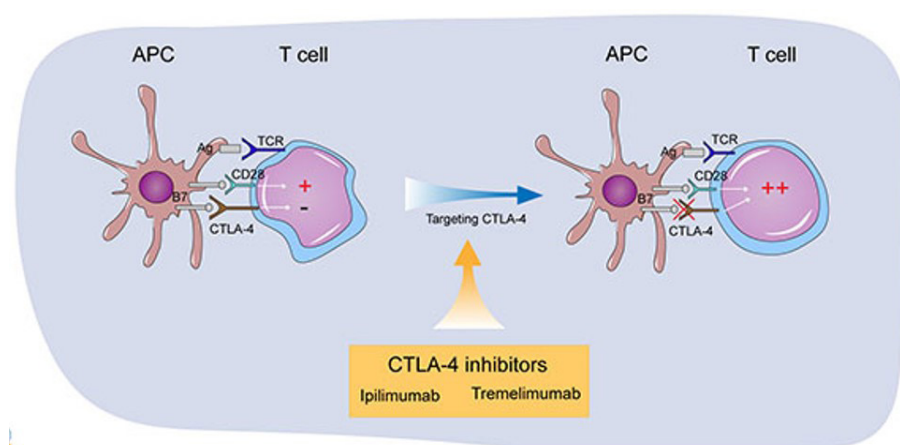
Niwolumab i ipilimumab – mechanizm działania, efektywność

Niwolumab

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, blokującym receptor PD-1, co uniemożliwia jego interakcję ze swoistymi ligandami PD-L1 lub PD-L2, które bardzo często ulegają nadekspresji na powierzchni złośliwych komórek nowotworowych, co ma swoje konsekwencje w postaci pogorszenia rokowań i efektywności standardowego leczenia. Natomiast, cząsteczka PD-1, blokowana przez niwolumab, umiejscowiona jest w błonie limfocytów B i T, komórek dendrytycznych i komórek NK. Jak wspomniano już wcześniej, połączenie tych dwóch cząsteczek (receptora PD-1 z jego ligandem) skutkuje zahamowaniem proliferacji i aktywacji limfocytów i jest zjawiskiem wysoce niekorzystnym, ze względu na swego rodzaju ucieczkę nowotworu spod regulacji układu odpornościowego [35, 54]. Odkryto także, że komórki dendrytyczne z cząsteczką PD-1 obecną na swojej powierzchni, przejawiały upośledzoną zdolność do stymulacji limfocytów T w przypadku HCC [55]. W TME obecne są również makrofagi związane z guzem nowotworowym (ang. *tumor-associated macrophages* TAMs), wpływające na oś PD-1/PD-L1. TAMs, znajdujące się w zrębie HCC, wydzielają określone cytokiny (NF- α , IL-6, IL-23) stymulujące produkcję IL-17 przez limfocyty pomocnicze Th17, które w ten sposób indukują procesy immunosupresyjne, zwiększając ekspresję receptora PD-1 na powierzchni limfocytów T [56].

Ipilimumab

Ipilimumab to rekombinowane, ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1 κ , produkowane przy użyciu technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego. Jego mechanizm działania jest podobny do wcześniej opisanego tremelimumabu, ponieważ również blokuje antygen CTLA-4, który pełni rolę negatywnego regulatora aktywacji limfocytów T. Prowadzi to do zwiększenia ich proliferacji i aktywności oraz do wzmożonej infiltracji limfocytów w obszarze nowotworu, co przyczynia się do eliminacji komórek rakowych. Ipilimumab działa pośrednio poprzez wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej, w której kluczową rolę odgrywają właśnie limfocyty T (ryc. 3) [57].



Rycina 3. MecŜizm dziaŁania ipilimumabu i tremelimumabu (opis w tekŝcie) [58]

Badanie CheckMate-040

W ramach randomizowanego, wielooŝrodkowego badania klinicznego 1/2 fazy CheckMate-040 oceniano skutecznoŝc i bezpieczeŝstwo stosowania nivolumabu i ipilimumabu u chorych z zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem wĄtrobowokomórkowym, jako alternatywnej terapii w przypadku, gdy choroba postępowaa mimo przyjmowania sorafenibu lub doszŁo rozwoju opornoŝci na ten lek. Kwalifikowane osoby (≥ 18 r.ŝ.) musiały wykazywaċ funkcję wĄtroby na poziomie klasy A w skali Childa-Pugha oraz stan sprawnoŝci 0 lub 1 wedŁug skali ECOG, analogicznie jak w przypadku kwalifikacji do badania IMbrave150. UczestnikóW przydzielono w stosunku 1:1:1 do trzech grup, które

charakteryzowały się różnymi schematami dawkowania przeciwciał monoklonalnych (tab.5) [59].

Tabela 5. Schemat dawkowania leków w poszczególnych grupach w badaniu CheckMate-040 [59]

	Ramię A	Ramię B	Ramię C
Liczba uczestników grupy	49	49	48
Schemat dawkowania	Niwolumab - 1 mg/kg mc., ipilimumab - 3 mg/kg mc., co 3 tyg. (4 dawki)	Niwolumab - 3 mg/kg mc., ipilimumabem - 1 mg/kg mc., co 3 tyg. (4 dawki)	Niwolumab - 3 mg/kg mc., co 2 tyg. ipilimumab - 1 mg/kg mc., co 6 tyg.
	dodatkowo 240 mg niwolumabu dożylnie, co 2 tyg.	dodatkowo 240 mg niwolumabu dożylnie, co 2 tyg.	

Początkowo do badania zakwalifikowano 148 osób, natomiast na późniejszym etapie dwie wykluczono ze względu na niespełnienie kryteriów. 146 z 148 pacjentów (99%) otrzymało wcześniejsze leczenie systemowe sorafenibem, z czego 84% chorych zakończyło je z powodu progresji choroby i braku efektu terapeutycznego, a 14% z powodu toksycznych skutków ubocznych.

Główne miary skuteczności oceniane w badaniu obejmowały ogólny wskaźnik odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi. W grupach A, B i C odsetek objektywnych odpowiedzi, oceniany przez badaczy, wynosił odpowiednio 32%, 27% i 29%, przy medianie czasu trwania odpowiedzi, która nie została jeszcze osiągnięta w ramieniu A, natomiast w ramieniu B i C wyniosła kolejno 15,2 i 21,7 miesiąca. Siedmiu pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź (czterech w grupie A oraz trzech w grupie B), natomiast częściową odpowiedź uzyskano u 12 pacjentów (24%) z ramienia A (taki sam wynik osiągnięto w ramieniu B) i u 15 chorych (31%) z grupy C [60]. Mediana OS wynosiła 22,8 miesiąca (95% CI: 9,4 - nie osiągnięto) w grupie A, w porównaniu do 12,5 miesiąca (95% CI: 7,6-16,4) w grupie B i 12,7 miesiąca (95% CI: 7,4-33,0) w grupie C. W ramieniu A wskaźnik ogólnego przeżycia po 12 miesiącach osiągnął poziom 61% (95% CI: 46%-73%), a po 24 miesiącach - 48% (95% CI: 34%-61%). Odpowiedź na leczenie wiązała się ze zwiększeniem przeżycia u pacjentów.

Postęp choroby był najczęstszym powodem przerwania terapii (w schemacie dawkowania A zjawisko to dotyczyło 51% pacjentów; w schematach B i C

- 69%). Odsetek uczestników, którzy przerwali leczenie z powodu toksycznych skutków ubocznych badanych leków był najwyższy w grupie A i wynosił 22%, w porównaniu do grupy B (6%) i grupy C (2%), gdzie były one znacznie niższe [59]. Najczęstszymi reakcjami niepożądanymi, wywołanymi przez stosowanie niwolumabu i ipilimumabu, które wystąpiły u ponad 20% badanych, były: zmęczenie, biegunka, wysypka, świąd, nudności, bóle mięśni i stawów, gorączka, kaszel, utrata apetytu, wymioty, bóle brzucha, duszność, infekcje górnych dróg oddechowych, bóle i zawroty głowy, niedoczynność tarczycy oraz spadek masy ciała.

Na podstawie badania CheckMate-040, w marcu 2020 roku FDA przyznała przyspieszoną zgodę na podawanie kombinacji niwolumabu i ipilimumabu pacjentom z rakiem wątrobowokomórkowym, którzy byli wcześniej leczeni sorafenibem. W przypadku HCC, zalecono stosowanie niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc., przy jednoczesnym podawaniu ipilimumabu w dawce 3 mg/kg mc., co 3 tygodnie (łącznie 4 cykle). Następnie należy kontynuować terapię, stosując 240 mg niwolumabu, co 2 tygodnie lub 480 mg, co 4 tygodnie [60].

PODSUMOWANIE

Globalny wzrost zachorowań na nowotwory prognozowany przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization* WHO) na poziomie 35 milionów nowych przypadków w 2050 roku, zwiększa pilność opracowania nowych metod terapii. Nowotwór wątroby zajmuje niekorzystne miejsce w statystykach WHO, plasując się w 2022 roku na trzeciej pozycji pod względem umieralności, wyprzedzając jedynie raka płuca i jelita grubego. Mimo niższej częstości występowania (nie znalazł się w pierwszej piątce najczęściej występujących schorzeń nowotworowych), choroba ta spowodowała zgon 760 000 osób [61]. Wykazuje to nagłą potrzebę rozwoju m.in. immunoterapii w walce z nieoperacyjnym HCC, jako że metody chirurgiczne wykazują znakomitą skuteczność, o ile pacjent zostanie do nich zakwalifikowany, co jest niejednokrotnie niemożliwe ze względu na wykrywalność choroby w późnym stadium. Dopuszczenie do leczenia opisanych przeciwciał monoklonalnych (tremelimumabu, durwalumabu, atezolizumabu, bewacyzumabu, niwolumabu, ipilimumabu) stanowi szansę dla pacjentów z nietolerancją sorafenibu lub brakiem efektu terapeutycznego podczas jego stosowania. Wykazały one w badaniach klinicznych znaczące wydłużenie m.in. OS, ORR czy PFS, co wpłynęło na pozytywne decyzje FDA. Poznanie TME oraz mechanizmów ucieczki nowotworu spod regulacji układu odpornościowego, umożliwia tworzenie nowych metod terapii – znacznie precyzyjniejszych i mniej

toksycznych od standardowej chemioterapii, która w przypadku HCC nie jest skuteczna. Konieczny jest dalszy rozwój leczenia onkologicznego w tym kierunku.

REFERENCJE

- [1] ISB zdrowie. Rak wątrobowokomórkowy – biała plama na mapie polskiej onkologii; <https://www.isbzdrowie.pl/2021/10/rak-watrobokomorkowy-biala-plama-na-mapie-polskiej-onkologii>. Dostęp: 02.01.2024 r.
- [2] American Cancer Society. Explore cancer statistics; <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/>. Dostęp: 02.01.2024 r.
- [3] Zwrotnik raka. Portal Onkologiczny. RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY (HCC) – LECZENIE I BADANIA KLINICZNE; <HTTPS://WWW.ZWROTNIKRAKA.PL/RAK-WATROBOWOKOMORKOWY-BADANIA-KLINICZNE>. DOSTĘP: 02.01.2024 R.
- [4] Medycyna Pracyczna. Interna - mały podręcznik. Rak wątrobowokomórkowy; <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.7.16.4>. Dostęp: 02.01.2024 r.
- [5] Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwór wątroby - czynniki ryzyka; <https://onkologia.org.pl/pl/nowodwor-watrobey-czynnikiryzyka#page-main-image> Dostęp: 02.01.2024 r.
- [6] Foerster F, Gairing SJ, Ilyas SI, Galle PR. Emerging immunotherapy for HCC: A guide for hepatologists. *Hepatology*. 2022;75(6):1604-1626. doi:10.1002/hep.32447
- [7] Krawczyk M, Wasilewicz M, Hartleb M i in.; Rozpoznawanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego — rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii; *Gastroenterologia Kliniczna* 2015, tom 7, nr 3, 65–89 Copyright © 2015 Via Medica ISSN 2081–1020
- [8] Tarasik A, Łapiński T; Obraz kliniczny i leczenie raka wątrobowokomórkowego; *HEPATOLOGIA* 2020; 20: 51–59; DOI: <https://doi.org/10.5114/hepatologia.2020.100081>

- [9] Cichoż-Lach H, Cieszanowski A, Górnicka Bi in., Wytyczne postępowania diagnostyczno- -terapeutycznego w raku wątrobowokomórkowym; ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA 2022, tom 8, nr 2; Onkol Prakt Klin Edu 2022;8(2):81-124.
- [10] Department of radiology. University of Washington. Case list for Hepatocellular Carcinoma (HCC); <https://liveratlas.org/diagnosis/14/?modality=us> Dostęp: 03.01.2024 r.
- [11] Cancer Research UK. BCLC staging system and the Child-Pugh system; <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/liver-cancer/stages/bclc-staging-system-child-pugh-system>. Dostęp: 02.01.2024 r.
- [12] ECOG-ACRIN. ECOG Performance Status Scale; <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/> Dostęp: 03.01.2024 r.
- [13] Medycyna Praktyczna. Interna - mały podręcznik; Klasyfikacja Childa (zmodyfikowana przez Pugh'a) niewydolności wątroby <https://www.mp.pl/interna/table/B16.7.12-1>. Dostęp: 02.01.2024 r.
- [14] Medycyna Praktyczna. Interna - mały podręcznik; Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Tabela 15.13-12. Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) | Interna (mp.pl)
- [15] Szpital na klinikach. Rak wątroby; <https://www.szpitalnaklinikach.pl/rak-watroby>. Dostęp: 02.01.2024 r.
- [16] Mehta N, Bhangui P, Yao FY, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. Transplantation. 2020;104(6):1136-1142. doi:10.1097/TP.0000000000003174
- [17] Renne SL, Sarcognato S, Sacchi D, et al. Hepatocellular carcinoma: a clinical and pathological overview. Pathologica. 2021;113(3):203-217. doi:10.32074/1591-951X-295
- [18] Rui R, Zhou L, He S. Cancer immunotherapies: advances and bottlenecks. Front Immunol. 2023;14:1212476. Published 2023 Aug 24. doi:10.3389/fimmu.2023.1212476

- [19] Delgado M, Garcia-Sanz JA. Therapeutic Monoclonal Antibodies against Cancer: Present and Future. *Cells*. 2023;12(24):2837. Published 2023 Dec 14. doi:10.3390/cells12242837
- [20] Deptała A, Kozakiewicz B, Badowska-Kozakiewicz A i in., Nowe terapie w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego; *HEPATOLOGIA* 2020; 20: 83–89 DOI: <https://doi.org/10.5114/hepatologia.2020.10008>
- [21] *Medycyna Praktyczna*. Nowe terapie i wytyczne w raku wątrobowokomórkowym; <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/aktualnosci/299703,nowe-terapie-i-wytyczne-w-raku-watrobokomorkowym> Dostęp: 04.01.2024 r.
- [22] *Medycyna Praktyczna*. Baza leków - sorafenib. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=4577> Dostęp: 04.01.2024 r.
- [23] Fornari F, Giovannini C, Piscaglia F, Gramantieri L. Elucidating the Molecular Basis of Sorafenib Resistance in HCC: Current Findings and Future Directions. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:741-757. Published 2021 Jul 2. doi:10.2147/JHC.S285726
- [24] U.S. Food & Drug Administration. FDA approves tremelimumab in combination with durvalumab for unresectable hepatocellular carcinoma; <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tremelimumab-combination-durvalumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma> Dostęp: 03.01.2024 r.
- [25] U.S. Food & Drug Administration. FDA approves tremelimumab in combination with durvalumab and platinum-based chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer; <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tremelimumab-combination-durvalumab-and-platinum-based-chemotherapy-metastatic-non> Dostęp: 03.01.2024 r.
- [26] Xing R, Gao J, Cui Q, Wang Q. Strategies to Improve the Antitumor Effect of Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma. *Front Immunol*. 2021;12:783236. Published 2021 Nov 26. doi:10.3389/fimmu.2021.783236

- [27] Hossen MM, Ma Y, Yin Z, et al. Current understanding of CTLA-4: from mechanism to autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2023;14:1198365. Published 2023 Jul 11. doi:10.3389/fimmu.2023.1198365
- [28] Burke KP, Patterson DG, Liang D, Sharpe AH. Immune checkpoint receptors in autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2023;80:102283. doi:10.1016/j.coi.2023.102283
- [29] Radosław Zagożdżon; Aktywacja limfocytów; Jakub Gołąb, Marek Jakóbisiak, Witold Lasek, *Immunologia*; wydanie VII; Warszawa 2020; PWN
- [30] Sobhani N, Tardiel-Cyril DR, Davtyan A, Generali D, Roudi R, Li Y. CTLA-4 in Regulatory T Cells for Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(6):1440. Published 2021 Mar 22. doi:10.3390/cancers13061440
- [31] Sas Z, Cendrowicz E, Weinhäuser I, Rygiel TP. Tumor Microenvironment of Hepatocellular Carcinoma: Challenges and Opportunities for New Treatment Options. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3778. Published 2022 Mar 29. doi:10.3390/ijms23073778
- [32] Bao S, Jiang X, Jin S, Tu P, Lu J. TGF- β 1 Induces Immune Escape by Enhancing PD-1 and CTLA-4 Expression on T Lymphocytes in Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol.* 2021;11:694145. Published 2021 Jun 25. doi:10.3389/fonc.2021.694145
- [33] Machairas N, Tsilimigras DI, Pawlik TM. Current Landscape of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2022;14(8):2018. Published 2022 Apr 16. doi:10.3390/cancers14082018
- [34] *Medycyna Praktyczna. Baza leków - durwalumab.* <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=5817> Dostęp: 07.01.2024 r.
- [35] Li Q, Han J, Yang Y, Chen Y. PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma immunotherapy. *Front Immunol.* 2022;13:1070961. Published 2022 Dec 19. doi:10.3389/fimmu.2022.1070961

- [36] Liu CQ, Xu J, Zhou ZG, et al. Expression patterns of programmed death ligand 1 correlate with different microenvironments and patient prognosis in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2018;119(1):80-88. doi:10.1038/s41416-018-0144-4
- [37] Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Front Oncol*. 2018;8:86. Published 2018 Mar 28. doi:10.3389/fonc.2018.00086
- [38] National Library of Medicine. National Center of Biotechnology information. Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA); <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03298451> Dostęp: 08.01.2024 r.
- [39] Abou-Alfa G, George Lau G, Kudo M, Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma; Published June 6, 2022 *NEJM Evid* 2022;1(8); DOI: 10.1056/EVIDoa2100070
- [40] Kudo M. Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2022;11(4):592-596. doi:10.21037/hbsn-22-143
- [41] Kelley RK, Sangro B, Harris W, et al. Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(27):2991-3001. doi:10.1200/JCO.20.03555
- [42] Medycyna Praktyczna. Baza leków - atezolizumab. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=5795> Dostęp: 10.01.2024 r.
- [43] Liu X, Lu Y, Qin S. Atezolizumab and bevacizumab for hepatocellular carcinoma: mechanism, pharmacokinetics and future treatment strategies. *Future Oncol*. 2021;17(17):2243-2256. doi:10.2217/fon-2020-1290
- [44] Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev*. 2020;86:102017. doi:10.1016/j.ctrv.2020.102017

- [45] Pinto E, Pelizzaro F, Farinati F, Russo FP. Angiogenesis and Hepatocellular Carcinoma: From Molecular Mechanisms to Systemic Therapies. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(6):1115. Published 2023 Jun 9. doi:10.3390/medicina59061115
- [46] Yao C, Wu S, Kong J, et al. Angiogenesis in hepatocellular carcinoma: mechanisms and anti-angiogenic therapies. *Cancer Biol Med*. 2023;20(1):25-43. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0449
- [47] Medycyna Praktyczna. Baza leków - bewacyzumab; <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=4483> dostęp:12.01.2024 r.
- [48] Ranieri G, Patruno R, Ruggieri E, Montemurro S, Valerio P, Ribatti D. Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a target of bevacizumab in cancer: from the biology to the clinic. *Curr Med Chem*. 2006;13(16):1845-1857. doi:10.2174/092986706777585059
- [49] National Library of Medicine. National Center of Biotechnology information. A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Compared With Sorafenib in Patients With Untreated Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma (IMbrave150); <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03434379> Dostęp: 17.01.2024 r.
- [50] Kudo M, Finn RS, Galle PR, et al. IMbrave150: Efficacy and Safety of Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B Unresectable Hepatocellular Carcinoma: An Exploratory Analysis of the Phase III Study. *Liver Cancer*. 2022;12(3):238-250. Published 2022 Nov 28. doi:10.1159/000528272
- [51] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894-1905. doi:10.1056/NEJMoa1915745
- [52] Mandlik DS, Mandlik SK, Choudhary HB. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2023;29(6):1054-1075. doi:10.3748/wjg.v29.i6.1054

- [53] U.S. Food & Drug Administration. FDA approves atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma; <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-atezolizumab-plus-bevacizumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma> Dostęp: 17.01.2024 r.
- [54] D'Alessio A, Rimassa L, Cortellini A, Pinato DJ. PD-1 Blockade for Hepatocellular Carcinoma: Current Research and Future Prospects. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:887-897. Published 2021 Aug 5. doi:10.2147/JHC.S284440
- [55] Lim TS, Chew V, Sieow JL, et al. PD-1 expression on dendritic cells suppresses CD8 T cell function and antitumor immunity. *Oncoimmunology*. 2016 Mar;5(3):e1085146. DOI: 10.1080/2162402x.2015.1085146. PMID: 27141339; PMCID: PMC4839350.
- [56] Chen Y, Hu H, Yuan X, Fan X, Zhang C. Advances in Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Front Immunol*. 2022;13:896752. Published 2022 Jun 10. doi:10.3389/fimmu.2022.896752
- [57] Medycyna Praktyczna. Baza leków - ipilimumab; <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=4889> Dostęp: 21.01.2024 r.
- [58] Fang WM, Chen C: Progress in research on cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and bladder cancer. *Ann Urol Oncol* 2019; <https://doi.org/10.32948/auo.2019.01.22>
- [59] Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA Oncol*. 2021 Jan 1;7(1):140]. *JAMA Oncol*. 2020;6(11):e204564. doi:10.1001/jamaoncol.2020.4564
- [60] U.S. Food & Drug Administration. FDA grants accelerated approval to nivolumab and ipilimumab combination for hepatocellular carcinoma; <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-and-ipilimumab-combination-hepatocellular-carcinoma> Dostęp: 31.01.2024 r.

- [61] World Health Organization. Global Cancer burden growing, amidst mounting need for services. <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>; Opublikowany: 01.02.2024r. Dostęp: 02.02.2024 r.

Z wielką radością oddajemy w Państwa ręce piętnastą edycję monografii „Innowacje w Medycynie”. To wyjątkowe wydanie, w którym młodzi naukowcy mają okazję publikować swoje badania i odkrycia. Monografia składa się z 19 rozdziałów poświęconych najnowszym przełomowym osiągnięciom w medycynie, które zyskały na znaczeniu w ostatnich latach.

Monografia jest przeznaczona dla szerokiego grona odbiorców – od menedżerów, przez nauczycieli akademickich, po praktykujących lekarzy oraz wszystkich pasjonatów medycyny. Każdy rozdział jest owocem ciężkiej pracy i zaangażowania autorów, którym pragniemy serdecznie podziękować.

Wyrażamy nadzieję, że niniejsze wydanie będzie cennym źródłem wiedzy, inspirującym do dalszych badań i tworzenia innowacyjnych projektów naukowych.

ISBN: 978-83-67959-59-9