

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXII

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

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

Tom 22

**Redakcja
Jakub Kufel
Piotr Lewandowski**

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXII

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEOGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Redakcja
Jakub Kufel, Piotr Lewandowski

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

Recenzenci:
dr hab. n. med. Zbigniew Nawrat, prof. IPS
mgr Karol Krystek
lek. Jakub Kufel
mgr Kamila Kuśpiel
lek. Piotr Lewandowski
lek. Patrycja Piłat

Korekta redaktorska, skład i projekt okładki:
Karol Łukomiak

© Copyright by authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-68410-33-4

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

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ, WRZESIEŃ 2025

SPIS TREŚCI

Przedmowa	9
Potencjał zimnej plazmy atmosferycznej w przełamywaniu lekooporności nowotworów	11
Sebastian Kościjański, Zuzanna Złotnicka, Jakub Kmieć, Karolina Zięba, Paweł Krupa	
Rak pęcherzyka żółciowego - przegląd aktualnej wiedzy i perspektywy	38
Zofia Graca, Jakub Kołodziej, Aleksandra Skowronek	
Rola agonistów receptora farnezoidowego FXR w leczeniu niealkoholowego stłuszczenia wątroby NAFLD	56
Szymon Nolewajka, Katarzyna Lis, Gabriela Mysiek, Monika Otocka, Dominika Nicz	
Resmetirom w leczeniu stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z zaburzeniami metabolicznymi (MASH) - bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna	74
Adrianna Sobolewska, Alicja Suchocka, Martyna Szlenk, Wojciech Wysocki, Patryk Walocha	
Crinecerfont jako innowacyjny lek dla pacjentów z wrodzonym przerostem nadnerczy spowodowanym niedoborem 21-hydroksylazy	97
Martyna Kulwicka, Julia Konieczny, Natalia Krauzowicz	

Innowacje w insulinoterapii i jej metodach - od wynalezienia insuliny do sztucznej trzustki	111
--	------------

Wiktoria Bartnikowska, Aleksandra Brudzińska, Michał Chadera

Tenekteplaza w leczeniu trombolitycznym udaru niedokrwienego mózgu – skuteczność, bezpieczeństwo i perspektywy kliniczne	124
---	------------

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

Remodeling serca bez skalpela: Innowacje w leczeniu kardiopatii przerostowej mavacamtenem	136
--	------------

Martyna Miśkiewicz, Zuzanna Michalak, Martyna Żurek,
Sara Rakotoarison, Agnieszka Sawina, Gabriela Najdek

Sztuczne serce – perspektywy i wyzwania kliniczne	150
--	------------

Maja Butrym, Tomasz Główniak,
Julia Strzelczyk, Natalia Cabak, Maciej Białek

Empagliflozyna jako nowy środek w leczeniu przewlekłej choroby nerek	178
---	------------

Wiktoria Ignacy, Monika Glapińska,
Zuzanna Gułaj, Aleksandra Grabska

Przegląd istniejących i perspektywicznych metod terapeutycznych z zakresu leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc	192
---	------------

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

Mikrodawkowanie psychodelików – potencjalna przyszłość leczenia psychiatrycznego	244
---	------------

Maria Zimoń, Joanna Bogacz, Mateusz Gołębiowski,
Nina Jankowska, Tymoteusz Borowski

Zastosowanie sztucznej inteligencji emocjonalnej (EAI) w terapii zaburzeń odżywiania: Innowacyjne podejście do leczenia bulimii i anoreksji	267
--	------------

Szymańska Martyna, Hanys Kaja, Jaros Kacper, Wawrzyniak Kamila

Inwazyjne metody neuromodulujące w leczeniu bólu przewlekłego	282
Kinga Abrachamczyk, Kamil Janczyk, Piotr Wanat	
Od świadku do ulgi – nowoczesne terapie w leczeniu świerzbieżki guzkowej	292
Daria Gliwa	
Trądzik odwrócony – aktualny stan wiedzy i nowe możliwości terapeutyczne	318
Karolina Zięba, Paweł Krupa, Jakub Kmieć	
Concizumab w profilaktyce krwawień w przebiegu hemofilii A i B	345
Zuzanna Złotnicka, Sebastian Kościjański, Paweł Krupa, Karolina Zięba, Jakub Kmieć	
Innowacje wykorzystywane w dziedzinie szczepień	362
Dominika Hamerla, Wiktor Jakiela, Aleksandra Kiszka, Jakub Kancerek, Szymon Trybuś	
Leczenie i przełomy w leczeniu zakażenia HIV	383
Liwia Olejniczak, Alicja Dubiel, Natalia Ostrowska, Paulina Piech	
Nowe perspektywy mononukleotydu nikotynamidowego jako suplementu opóźniającego proces starzenia się	403
Gabriela Mysłak, Monika Otocka, Dominika Nicz, Szymon Nolewajka, Katarzyna Lis	

Przedmowa

Szanowni Czytelnicy,

Z radością oddajemy w Państwa ręce dwudziesty drugi tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Niniejsze wydanie stanowi świadectwo niezwykle dynamicznego rozwoju medycyny, w której coraz śmielej łączą się innowacyjne koncepcje terapeutyczne, zaawansowane technologie i głębsze zrozumienie biologii chorób.

Tom otwierają rozdziały poświęcone nowym kierunkom w onkologii – zastosowaniu zimnej plazmy atmosferycznej w przełamywaniu lekooporności oraz aktualnym perspektywom terapii raka pęcherzyka żółciowego. Następnie Czytelnik przenosi się do obszaru hepatologii i endokrynologii, gdzie omawiane są możliwości terapii agonistami receptora FXR, bezpieczeństwo resmetiromu w leczeniu MASH, a także potencjał crinercerfontu u pacjentów z wrodzonym przerostem nadnerczy.

Kolejne części tomu skupiają się na chorobach metabolicznych, sercowo-naczyniowych i nerkowych. Autorzy analizują ewolucję metod insulinoterapii – od odkrycia insuliny po sztuczną trzustkę – oraz przedstawiają innowacje w leczeniu udaru niedokrwienego, kardiomiopatii przerostowej, niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek.

Znaczną uwagę poświęcono również chorobom układu oddechowego i neurologii. Czytelnik znajdzie tu przegląd terapii w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, nowatorskie podejścia neuromodulacyjne w leczeniu bólu przewlekłego, a także zagadnienia związane z psychiatrią – mikrodawkowanie psychodelików i rolę sztucznej inteligencji emocjonalnej w terapii zaburzeń odżywiania.

Nie zabrakło także tematów z dermatologii i hematologii, obejmujących nowoczesne metody leczenia świerzbieżki guzkowej, trądziku odwróconego, profilaktykę krwawień w hemofilii czy zastosowanie concizumabu. Tom zamykają rozdziały dotyczące szczepień, terapii HIV oraz perspektyw suplementacji mononukleotydem nikotynamidowym w opóźnianiu procesów starzenia.

Monografia ta skierowana jest do szerokiego grona odbiorców – badaczy, klinicystów, inżynierów biomedycznych oraz studentów kierunków medycznych. Wierzimy, że zaprezentowany wybór tematów ukaże, jak interdyscyplinarna staje się współczesna medycyna i jak blisko jesteśmy tworzenia terapii jeszcze bardziej spersonalizowanych, skutecznych i bezpiecznych.

Dziękujemy Autorom za ich zaangażowanie i pasję badawczą, a Czytelnikom życzymy inspirującej lektury oraz odkrywania w niej impulsów do dalszych poszukiwań i wdrożeń klinicznych.

Z wyrazami szacunku,

Jakub Kufel

Piotr Lewandowski

Redaktorzy naukowci

POTENCJAŁ ZIMNEJ PLAZMY ATMOSFERYCZNEJ W PRZEŁAMYWANIU LEKOOPORNOŚCI NOWOTWORÓW

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

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

Abstrakt: Lekooporność jest dużym wyzwaniem w onkologii i od dawna poszukuje się metod jej zwalczania oraz zapobiegania. Komórki nowotworowe mogą ją wykształcać poprzez różne mechanizmy takie jak wzmożona ekspresja pomp usuwających leki z komórek, nadmierna aktywacja szlaków sygnałowych w komórkach, obecność chemiopornych komórek macierzystych nowotworu (*Cancer Stem Cells*, CSCs) oraz inne. Zimna plazma atmosferyczna (*Cold Atmospheric Plasma*, CAP) wydaje się być bardzo obiecującym narzędziem do przełamывania oporności nowotworów na leki. Jej podstawowym mechanizmem działania w zabijaniu komórek nowotworowych jest generowanie reaktywnych form tlenu i azotu (Reactive Oxygen and Nitrogen Species, RONS) uszkadzających DNA, białka i inne biocząsteczki tych komórek. W tym przeglądzie zawarte są wybrane badania przedkliniczne nad potencjałem połączenia CAP z popularnymi lekami przeciwnowotworowymi wykorzystywanymi w chemioterapii, takimi jak cisplatyna, doksorubicyna, paklitaksel czy temozolomid w zwalczaniu różnych nowotworów, w tym lekoopornych. Prawie wszystkie eksperymenty były prowadzone w warunkach *in vitro* i oceniały różne aspekty oraz badały różne mechanizmy tej terapii. Ich rezultaty są obiecujące, jednak konieczne są dalsze badania w tym zakresie, ponieważ istnieją też pewne wyzwania, z którymi należy się zmierzyć przed włączeniem tego leczenia u pacjentów w przyszłości.

Słowa kluczowe: lekooporność, nowotwór, RONS, zimna plazma atmosferyczna

Abstract: Drug resistance is a major challenge in oncology, and methods of combating and preventing it, have long been sought. Cancer cells can develop it through various mechanisms, such as increased expression of drug efflux pumps, excessive activation of signaling pathways in cells, the presence of chemoresistant cancer stem cells (CSCs), and others. Cold Atmospheric Plasma (CAP) seems to be a very promising tool for overcoming cancer resistance to drugs. Its basic mechanism of action in killing cancer cells is the generation of reactive oxygen and nitrogen species (RONS) that damage DNA, proteins, and other biomolecules of these cells. This review includes selected preclinical studies on the potential of combining CAP with popular anticancer drugs used in chemotherapy such as cisplatin, doxorubicin, paclitaxel or temozolomide in combating various

cancers, including drug-resistant ones. Almost all experiments were conducted mostly in vitro, assessed various aspects and investigated different mechanisms of this therapy. Their results are promising, but further studies in this area are necessary, as there are also some challenges that need to be addressed before initiating this treatment in patients in the future.

Keywords: cancer, cold atmospheric plasma, drug resistance, RONS

WSTĘP

Nowotwory są drugą w kolejności przyczyną zgonów na świecie, a jednym z kluczowych wyzwań w ich leczeniu jest oporność na leki (*multi-drug resistance*, MDR). Pojęcie lekooporność odnosi się do zdolności komórek nowotworowych do przetrwania działania leków chemioterapeutycznych poprzez zmniejszenie wrażliwości w czasie na te same stężenia leków, co prowadzi do niepowodzenia terapii i progresji choroby. W celu jej przezwyciężenia prowadzone są intensywne badania nad nowymi lekami, terapiami skojarzonymi oraz strategiami ukierunkowanymi na mechanizmy lekooporności. Mimo tych wysiłków oporność na leki nadal stanowi istotne wyzwanie w leczeniu nowotworów, a jej dogłębne poznanie jest kluczowe dla opracowania skuteczniejszych metod terapeutycznych [1, 2]. W ostatnich latach coraz większą uwagę przyciąga zimna plazma atmosferyczna (*cold atmospheric plasma*, CAP) jako obiecująca technologia, która może stanowić innowacyjne podejście do walki z tym problemem [3].

LEKOOPORNOŚĆ NOWOTWORÓW

Oporność na leki w chemioterapii można podzielić na dwa główne typy: wrodzoną i nabytą, w zależności od czynników, które ją determinują. Oporność wrodzona oznacza obecność mechanizmów zmniejszających skuteczność leków przeciwnowotworowych jeszcze przed rozpoczęciem terapii, wynikających z właściwości samych komórek nowotworowych lub ich mikrośrodowiska. Z kolei oporność nabyta rozwija się w trakcie leczenia u nowotworów, które początkowo były podatne na działanie leków cytotoksycznych. Wiele analiz oporności na leki w nowotworach skupia się na owym dwupodziale. W praktyce jednak wiele nowotworów jest opornych lub staje się opornych w wyniku nakładających się kombinacji tych czynników [4].

Mechanizmy lekooporności

Oporność na leki stanowi istotną przeszkodę w skutecznej terapii przeciwnowotworowej, ograniczając efektywność chemioterapeutyków. Może wynikać z różnych mechanizmów, lecz najważniejsze z nich to: zmniejszone pobieranie leków, aktywne usuwanie leków przez pompy powierzchniowe, nabywanie mutacji, modyfikacje celów molekularnych oraz zmiany w szlakach apoptozy [3, 4]. Przed omówieniem MDR, istotne jest zrozumienie obecnych cech mikrośrodowiska nowotworu, które znacząco wpływają na oporność na leki, takich jak obniżone pH oraz warunki hipoksji. Mikrośrodowisko nowotworowe cechuje się niższym pH (4,5–6,8) w porównaniu z większością fizjologicznych mikrośrodowisk organizmu, co skutkuje osłabionym ukrwieniem guza na skutek nieprawidłowej angiogenezy i niekontrolowanego wzrostu nowotworu. Hipoksja nowotworowa odnosi się do obszarów o ograniczonej dostępności tlenu, które jest znacznie niższe niż w zdrowych tkankach. Silnie kwaśne środowisko zewnątrzkomórkowe hamuje wchłanianie niektórych leków, takich jak doksorubicyna [6]. Dodatkowo ekstremalne warunki nowotworowe często sprzyjają niekontrolowanemu przerzutowaniu poprzez aktywację proteaz, obniżone stężenie glukozy oraz zaburzony drenaż limfatyczny. Wysokie ciśnienie śródmiąższowe, spowodowane nieprawidłowym unaczynieniem, prowadzi do powstawania nieszczelnych naczyń krwionośnych. Hipoksja stymuluje nadekspresję czynnika HIF (*hypoxia-inducible factor*), kluczowego regulatora homeostazy tlenu, co przyczynia się do wielolekowej oporności. Ponadto, niekontrolowane przerzutowanie spowodowane wewnętrzną hipoksją sprzyja zwiększonej ekspresji kluczowych czynników wzrostu angiogenezy, takich jak angiopoetyna 2, płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF), naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), transformujący czynnik wzrostu (TGF)- α , czynnik wzrostu hepatocytów (HGF) oraz interleukina 8 [6, 7]. Coraz częściej wskazuje się, że rozwój MDR jest ściśle związany z ograniczonym pobieraniem obcych substancji, zwłaszcza leków przeciwnowotworowych. Zdolność komórek do redukcji wychwytu szerokiego spektrum leków cytotoksycznych stanowi jeden z mechanizmów zwiększających ich przeżywalność. Proces wchłaniania leków zachodzi poprzez różne mechanizmy transportowe, takie jak dyfuzja oraz transport bierny i aktywny, umożliwiające przenikanie substancji do wnętrza komórki w sposób zależny od gradientu stężenia lub z udziałem transporterów błonowych. Ograniczone pobieranie leków może wynikać z osłabionej zdolności ich wiązania lub mutacji wpływających na efektywność transporterów. Co więcej, komórki nowotworowe wykorzystują również mechanizm aktywnego

usuwania wewnątrzkomórkowych leków cytotoksycznych poprzez nadekspresję pomp transportujących leki na swojej powierzchni, co stanowi jeden z głównych mechanizmów MDR. Najistotniejsze pompy należą do rodziny kasety wiążącej adenosynotrifosforan (*adenosine triphosphate binding cassette*, ABC), takich jak glikoproteina P (P-gp). Chociaż zidentyfikowano różne transportery zaangażowane w mechanizmy usuwania leków, to właśnie P-gp jest najczęściej badanym transporterem ABC w kontekście MDR w nowotworach [7, 17]. Ponadto, do innych mechanizmów oporności należą naprawa DNA, blokowanie apoptozy oraz modyfikacja celów chemioterapeutyków. Naprawa DNA jest jednym z klasycznych mechanizmów MDR, ponieważ wiele leków przeciwnowotworowych, takich jak cisplatyna czy doksorubicyna (DOX), działa poprzez uszkodzanie DNA. Komórki nowotworowe rozwijają oporność, aktywując systemy naprawcze, takie jak mechanizm rekombinacji homologicznej oraz systemy naprawy przez wycinanie nukleotydów. Zwiększona aktywność transferazy alkilowej może powodować oporność na cząsteczki DOX. W związku z tym opracowano szereg leków hamujących te systemy naprawcze w celu zwiększenia skuteczności terapii uszkodzających DNA nowotworów [8]. Dodatkowo, komórki nowotworowe mogą rozwijać oporność poprzez modyfikację docelowych struktur chemioterapeutyków, na przykład poprzez mutacje w ich miejscach działania. Takie zmiany prowadzą do osłabienia skuteczności leków i zwiększenia przeżywalności komórek nowotworowych. Ostatecznie komórki mogą unikać śmierci poprzez modyfikację szlaków apoptotycznych [9]. Co ważne, mechanizmy nabytej oporności na leki mogą być zupełnie inne od wcześniej istniejącej wrodzonej oporności lub mogą polegać na selektywnej ekspansji wrodzonej oporności na leki. W związku z tym konieczne jest opracowanie nowych opcji terapeutycznych, które przezwyciężą fenotypy oporności na leki w nowotworach.

Inne metody zwalczania lekooporności nowotworów

W celu przezwyciężenia oporności na leki w leczeniu nowotworów, prowadzone są badania nad różnorodnymi podejściami terapeutycznymi. Jednym z nich jest terapia skojarzona, polegająca na jednoczesnym stosowaniu kilku leków, które atakują różne szlaki biochemiczne lub cele molekularne w komórkach, co może zapobiec rozwojowi oporności na pojedynczy lek. Innym kierunkiem jest celowanie w mechanizmy odpowiedzialne za oporność na leki, poprzez stosowanie specyficznych środków skierowanych na pompy wypompowujące leki lub na szlaki sygnałowe. Kolejną obiecującą strategią jest ponowne wykorzystanie

istniejących leków, polegające na tworzeniu nowych zastosowań dla substancji opracowanych pierwotnie w innych celach terapeutycznych. Równocześnie rozwijane są innowacyjne metody terapeutyczne, takie jak immunoterapia czy terapia genowa, które mogą skutecznie atakować komórki nowotworowe w sposób mniej podatny na oporność. Niezwykle obiecującym kierunkiem jest także medycyna spersonalizowana, oparta na analizie genetycznych i molekularnych profili komórek nowotworowych, co pozwala na opracowanie indywidualnych strategii leczenia, dostosowanych do specyficznych cech nowotworu pacjenta i zmniejszających ryzyko rozwoju oporności. Ważnym obszarem badań są także nowoczesne systemy dostarczania leków, takie jak nanocząstki czy ukierunkowane nośniki, które mogą poprawić skuteczność terapii i zredukować potencjał oporności. Wyzwania związane z istniejącymi strategiami przewyższania oporności na leki w leczeniu nowotworów stanowią od dłuższego czasu istotny problem w środowisku medycznym, które nie ustaje w poszukiwaniach nowych podejść terapeutycznych [2, 13].

ZIMNA PLAZMA ATMOSFERYCZNA

Większość obserwowanej masy we wszechświecie składa się z plazmy, czyli quasi-neutralnego zjonizowanego gazu, powstającego w wyniku wyładowania elektrycznego. Plazma zawiera fotony, elektrony, jony, reaktywne formy tlenu i azotu (RONS), promieniowanie UV, światło widzialne oraz promieniowanie elektromagnetyczne [10]. Wyróżniamy jej dwa rodzaje: gorąca plazma – o bardzo wysokiej temperaturze (np. w gwiazdach lub reaktorach jądrowych) oraz zimna plazma (nie-termiczna) – jej temperatura nie jest aż tak wysoka, więc można ją bezpiecznie stosować np. w medycynie. Zimna plazma atmosferyczna to specjalny rodzaj plazmy, który działa w temperaturze zbliżonej do pokojowej. Można ją uzyskać za pomocą dwóch metod: barierowych wyładowań dielektrycznych (*dielectric barrier discharge*, DBD) i dysz plazmowych (*plasma jets*) [10, 11].

Tabela 1. Porównanie DBD i plasma jet, [11, 12]

Cecha	DBD	Plasma jet
Lokalizacja próbki	Próbka działa jako elektroda i znajduje się w obszarze wyładowania plazmowego.	Próbka znajduje się poza obszarem wyładowania, w strumieniu plazmy.
Produkcja plazmy	Plazma generowana wewnątrz zamkniętej komory pod wpływem wysokiego napięcia.	Plazma powstaje w dyszy i jest wypuszczana jako skupiony strumień.

Charakterystyka plazmy	Tworzy jednorodną i równomierną plazmę.	Plazma jest kierunkowa i skupiona.
Ograniczenia	Działa przy niskich ciśnieniach (atmosferycznych lub niższych). Ograniczone możliwości stosowania niektórych gazów.	Część plazmy jest tracona w dyszy lub otworach, co zmniejsza wydajność.
Zalety	Prosta i kompaktowa konstrukcja. Możliwość generowania różnych rodzajów plazmy.	Małe rozmiary i łatwa obsługa. Precyzyjne traktowanie małych objętości cieczy. Możliwość kierunkowego działania na próbkę.
Najlepsze zastosowanie	Ogólne zastosowania w generowaniu plazmy na większą skalę.	Precyzyjne traktowanie małych obszarów, np. w badaniach <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> .

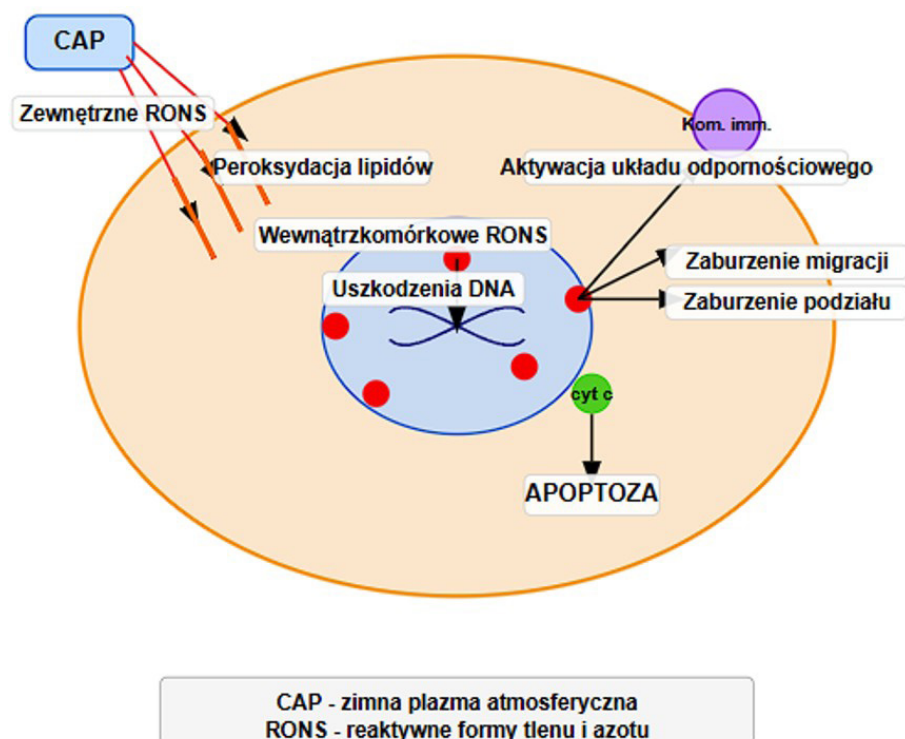
CAP znajduje szerokie zastosowanie w biomedycynie dzięki zdolności do wytwarzania różnych reaktywnych cząsteczek, takich jak rodniki i jony, które oddziałują z materiałami biologicznymi. Jest wykorzystywana jako produkt przeciwbakteryjny, przeciwwirusowy i przeciwzapalny. Znajduje zastosowanie w gojeniu ran, regeneracji tkanek i implantologii. Coraz częściej zwraca się uwagę na możliwe wykorzystanie CAP w przełamywaniu lekooporności nowotworów [12-16, 18].

Mechanizm działania zimnej plazmy atmosferycznej

W ostatnich latach udowodniono, że zimna plazma jest skuteczna w eliminowaniu ludzkich komórek nowotworowych zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Związek między zimną plazmą atmosferyczną, a przełamywaniem lekooporności nowotworów jest przedmiotem wielu badań, a dostępne dowody wskazują na kilka potencjalnych mechanizmów, dzięki którym CAP może zwiększać skuteczność terapii przeciwnowotworowych. Głównym mechanizmem, dzięki któremu CAP może wykazywać działanie przeciwnowotworowe, jest generowanie reaktywnych cząsteczek tlenu i azotu, które wywołują stres oksydacyjny w komórkach nowotworowych [19]. Wytwarzanie RONS w plazmie może prowadzić do różnych efektów w komórkach nowotworowych, takich jak ich śmierć oraz zahamowanie ich wzrostu. Ponadto, CAP może wywoływać inne potencjalne skutki, takie jak uszkodzenia DNA oraz modulację odpowiedzi immunologicznych. Rodzaj reaktywnych cząsteczek tlenu i azotu wytwarzanych podczas procesu zimnej plazmy

może zależeć od różnych czynników, takich jak użyty gaz lub ciecz, parametry plazmy oraz zachodzące reakcje [19-21].

Kiedy zimna plazma jest stosowana na próbce biologicznej, która zazwyczaj jest pokryta cieczą, atomy i rodniki wytwarzane przez plazmę mogą reagować z cząstkami w fazie gazowej lub z powierzchnią próbki, tworząc wtórne RONS. Na przykład, atomowy tlen i azot mogą reagować z parą wodną, prowadząc do powstania rodników hydroksylowych oraz dwutlenku azotu. Te rodniki z kolei mogą reagować z innymi cząstkami, tworząc bardziej złożone RONS, takie jak nadtlenek, nadtlenek wodoru oraz peroksyazotyn. Oprócz tych reakcji pierwotnych, zimna plazma może także generować RONS poprzez reakcje wtórne, w których plazma wytwarza pośrednie cząsteczki reagujące z gazem lub cieczą, co prowadzi do powstania większej ilości RONS. Na przykład, rodnik dwutlenku azotu może w reakcji z wodą tworzyć azotan oraz nadtlenek wodoru, natomiast rodnik hydroksylowy może reagować z tlenkiem azotu, tworząc peroksyazotyn [20, 21].



Rycina 1. Schematyczna interpretacja głównego mechanizmu działania CAP na komórki nowotworowe, [17, 18]

Na rycinie 1 została przedstawiona schematyczna interpretacja głównego mechanizmu, który, jak donoszą badania, jest indukowany przez CAP w nowotworach. Zewnętrzne RONS pochodzące z CAP penetrują błonę komórkową poprzez peroksydację lipidów, a następnie zwiększa się poziom RONS wewnątrzkomórkowych. Wzrost poziomu RONS wewnątrz komórki może powodować uszkodzenia DNA, zaburzać podział komórek, migrację, indukować translokację cytochromu c oraz aktywację apoptozy. Zwiększenie RONS może również indukować aktywację układu odpornościowego w celu atakowania komórek nowotworowych lub zwiększać skuteczność leków chemioterapeutycznych [17, 18].

Dokładny mechanizm, w jaki CAP indukuje śmierć komórek nowotworowych, nie jest jeszcze w pełni poznany. Jest to niemal na pewno spowodowane tym, że RONS nie są terapiami celowanymi, a każda reaktywna cząsteczka może wpływać na wiele szlaków sygnałowych komórkowych jako wtórne przekaźniki [22, 24]. Ponadto, stężenie RONS zależy od różnych czynników, takich jak rodzaj urządzenia CAP, czas leczenia, powierzchnia komórek, skład biochemiczny próbki oraz ogólny protokół stosowany do dostarczania RONS do komórek nowotworowych [20, 22-24]. Terapia nowotworów oparta na CAP wyróżnia się wieloma potencjalnymi zaletami w porównaniu do tradycyjnych metod leczenia. Jednym z jej kluczowych atutów jest bezpieczeństwo – CAP nie powoduje toksycznych skutków ubocznych ani nie wywołuje ogólnoustrojowych reakcji niepożądanych, które często towarzyszą chemioterapii, takich jak nudności, wymioty, utrata włosów czy osłabienie odporności. Istotnym aspektem CAP jest także jej selektywność. Wytwarzane podczas terapii reaktywne formy tlenu i azotu preferencyjnie uszkadzają biomolekuły w komórkach nowotworowych, prowadząc do ich śmierci. W przeciwieństwie do wielu leków przeciwnowotworowych, które działają zarówno na komórki zdrowe, jak i chore, CAP ogranicza toksyczność terapii i minimalizuje ryzyko uszkodzenia zdrowych tkanek [23]. Zimna plazma atmosferyczna wykazuje również potencjał w terapii skojarzonej. Może wzmacniać działanie innych leków przeciwnowotworowych, a nawet przełamywać mechanizmy oporności komórek nowotworowych na leczenie, czyniąc je bardziej podatnymi na terapię. Dzięki swoim unikalnym właściwościom CAP stanowi obiecującą alternatywę w leczeniu nowotworów, oferując bezpieczeństwo, selektywność, elastyczność w zastosowaniu oraz możliwość skutecznego łączenia z innymi metodami terapii [22, 25].

PRZEGLĄD BADAŃ NAD ZASTOSOWANIEM ZIMNEJ PLAZMY W WALCE Z LEKOOPORNOŚCIĄ NOWOTWORÓW

W tym podrozdziale przedstawione są najważniejsze obserwacje i wnioski wybranych badań przedklinicznych nad możliwością wykorzystania CAP w walce z opornością na często stosowane leki w onkologii. Ich rezultaty są obiecujące, więc terapia skojarzona z użyciem CAP oraz leków przeciwnowotworowych zdecydowanie ma realną szansę na przejście do fazy badań klinicznych w przyszłości, dzięki czemu będzie można dokładnie zweryfikować jej bezpieczeństwo i skuteczność u pacjentów. Przed wprowadzeniem tej technologii do praktyki klinicznej, trzeba jednak zmierzyć się pewnymi wyzwaniami, które również zostaną omówione.

Oporność glejaka wielopostaciowego na temozolomid i potencjał terapii skojarzonej chemioterapeutyku z zimną plazmą atmosferyczną

Temozolomid (TMZ) jest to lek doustny o nazwie handlowej Temodar, będący pochodną imidazotetrazynową środka alkilującego dakarbazyne i występujący w formie proleku. Został on zatwierdzony w 2005 r. przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) do leczenia glejaka wielopostaciowego u dorosłych i jest on standardowym leczeniem pierwszego rzutu w skojarzeniu z radioterapią i chirurgiczną resekcją [26-28]. Za działanie temozolomidu odpowiedzialny jest jego aktywny metabolit, a podstawowym mechanizmem jest alkilowanie DNA, prowadzące do zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G2/M oraz ostatecznie doprowadzenie do apoptozy komórek. Działanie cytotoksyczne wynika z przyłączania grup metylowych w miejscach N7 i O6 na guaninie i miejscu O3 na adeninie w obrębie DNA [26]. Głównym typem nowotworu jest najbardziej złośliwym i najczęściej występującym nowotworem z grupy pierwotnych gwałtownych. Stanowi on prawie 2/3 wszystkich guzów mózgu u dorosłych [29]. Jest on bardzo śmiertelnym nowotworem, chociażby ze względu na swoją oporność na leki (zewnętrzną lub wewnętrzną), której podstawą są mechanizmy takie jak wypływ leku z komórek i naprawa uszkodzonego DNA, a także obecność chemioopornych komórek macierzystych guza oraz obszarów niedotlenienia i kwasowości. W przypadku niedotlenionych komórek nowotworowych istnieje większa szansa na przeżycie i predyspozycja do rozwoju oporności na lek co może być spowodowane tym, że komórki te nie proliferują, automatycznie blokując efektywność leków przeciwnowotworowych

o działaniu antyproliferacyjnym. Inny powód stanowi problem w dostarczeniu leku do obszaru niedotlenienia, ze względu na jego oddalenie od naczyń krwionośnych. Źródłem oporności glejaka wielopostaciowego na temozolomid jest głównie odwrócenie metylacji pozycji O6 na guaninie przez O6-metyloguaniny-DNA metylotransferazę (*O6-methylguanine-DNA methyltransferase*, MGMT), której zwiększoną ekspresję wykazują komórki glejaka odporne na TMZ [28, 32].

W pewnym badaniu *in vitro* nad zdolnością CAP do uwrażliwiania ludzkich komórek glejaka wielopostaciowego na temozolomid wykorzystano linie komórkowe nowotworu, zarówno MGMT pozytywne jak i MGMT negatywne, co potwierdzono za pomocą immunoblottingu lizatów komórkowych przy użyciu przeciwciał anti-MGMT. Monowarstwowe hodowle komórkowe poddano działaniu urządzenia CAP wykorzystującego technologię mikrowyładowania powierzchniowego (*Surface Micro Discharge*, SMD), czyli rodzaju DBD, do produkcji plazmy, a następnie zastosowano TMZ (w stężeniach 50 μM , 100 μM lub 200 μM) przez trzy kolejne dni. W celu analizy żywotności komórek wykorzystano test redukcji MTT (bromek 3-[4,5-dimetylotiazol-2-yl]-2,5-difenylo-tetrazoliowy) oceniający ich aktywność metaboliczną. Skojarzone leczenie CAP i TMZ doprowadziło do istotnie silniejszego, zależnego od stężenia leku zahamowania podziałów komórek zarówno wrażliwych, jak i opornych na temozolomid w porównaniu z oddzielnym leczeniem samym CAP lub samym TMZ. Co ciekawe leczenie łączone niższym stężeniem temozolomidu razem z krótkotrwałym leczeniem CAP spowodowało istotnie większe zahamowanie wzrostu komórek w porównaniu z samym lekiem o wyższym stężeniu. W przypadku linii komórek opornych na TMZ, gdzie metabolizm komórek i rozkład cyklu komórkowego oceniono odpowiednio przy pomocy testu redukcji MTT i cytometrii przepływowej FACS (*Fluorescence-Activated Cell sorting*) zauważono, że po ekspozycji na krótkotrwałe działanie CAP (60 s) stały się one ponownie wrażliwe na chemioterapeutyk (szczególnie o stężeniach 100 μM lub 200 μM), co doprowadziło u nich do znacznego obniżenia aktywności metabolicznej i zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G2/M po podaniu TMZ. Badanie wykazało zatem, że CAP ma zdolność do przywracania wrażliwości komórek glejaka na temozolomid [31].

W innym ciekawym badaniu zaobserwowano, że jednoczesne zastosowanie CAP i TMZ spowodowało większą ekspresję integryn powierzchniowych αv , $\alpha\text{v}\beta 3$ i $\alpha\text{v}\beta 5$ w komórkach glejaka wielopostaciowego w porównaniu z ich osobnym zastosowaniem. Zatem leczenie skojarzone skuteczniej zahamowało migrację komórek glejaka i tym samym ograniczyło ich potencjał przerzutowy [28, 33].

W ramach innego eksperymentu *in vitro* wykazano z kolei zdolność do zwiększania skuteczności leczenia TMZ przez zimną plazmę atmosferyczną w komórkach glejaka wielopostaciowego (wrażliwych i opornych na lek), zastosowaną w formie zarówno bezpośredniej jak i pośredniej (buforowany fosforanem roztwór soli fizjologicznej poddano obróbce zimną plazmą). Odnosiło się to do monowarstwowych hodowli komórkowych oraz sferoidów 3D glejaka, które również w tym badaniu wykorzystano. Jednak w przypadku trójwymiarowych hodowli komórkowych, leczenie skojarzone bezpośrednim CAP i temozolomidem miało większy efekt cytotoksyczny niż połączenie pośredniego CAP i chemioterapeutyku. Mechanizm według, którego CAP uwrażliwia komórki glejaka na temozolomid nie został jeszcze dokładnie zbadany. Uważa się, że dochodzi do znacznego wzrostu wewnątrzkomórkowego poziomu reaktywnych form tlenu (*Reactive Oxygen Species*, ROS), zahamowania ochronnego układu antyoksydacyjnego komórek glejaka, nasilenia uszkodzeń DNA wywołanych przez TMZ i ostatecznie do śmierci komórek nowotworowych [28, 30].

Potencjał CAP *in vivo* w uwrażliwianiu komórek glejaka wielopostaciowego na niskie dawki temozolomidu wykazano w innym badaniu, w którym zimna plazma atmosferyczna nawet po pojedynczym nieinwazyjnym zastosowaniu (przez 1 minutę) przezczaszkowo u mysz (z wszczepionymi komórkami glejaka) sprawiła, że komórki nowotworowe były bardziej wrażliwe na późniejsze leczenie chemioterapeutykiem oraz doprowadziła do znacznego zahamowania wzrostu wewnątrzczaszkowych guzów (w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi). Połączenie CAP i TMZ nie spowodowało śmierci żadnej z mysz i poza niewielkim podrażnieniem skóry, które szybko się zagoiło, nie zaobserwowano u nich żadnych poważnych powikłań [28, 34].

Rezultaty przedstawionych badań nad zdolnością CAP do uwrażliwiania komórek glejaka wielopostaciowego na temozolomid są niezwykle obiecujące, jednak konieczne jest dokładniejsze zbadanie wszystkich mechanizmów, które za to odpowiadają, aby możliwe było przejście do badań klinicznych i zastosowanie tej terapii skojarzonej u pacjentów.

Potencjał zimnej plazmy atmosferycznej w przelamywaniu oporności na cisplatynę

Cisplatyna (CIS), czyli dobrze znany platynowy lek przeciwnowotworowy, zawiera dwa ligandy chlorkowe w konfiguracji *cis* i działa poprzez bezpośrednie oddziaływanie z DNA komórek. Tworzy ona wiązania krzyżowe w obrębie DNA

pomiędzy platyną (II) a dwiema sąsiednimi cząsteczkami guaniny, wywierając efekt cytotoksyczny [35]. Jest ona uważana za jeden z najlepszych leków chemioterapeutycznych na bazie metalu, dlatego tak często jest stosowana w leczeniu nowotworów litych np. raka płuc, raka jajnika, raka pęcherza moczowego i raka prostaty. Wadą jej stosowania mogą być skutki uboczne takie jak nudności, wymioty, biegunki, nefrotoksyczność, ototoksyczność i inne [36]. Problemem, z którym boryka się wielu pacjentów jest także wystąpienie oporności na cisplatynę, której mechanizm może być różny. Możemy wyróżnić oporność przedcelową (zmniejszenie ekspresji transporterów cisplatyny do komórek oraz wypływ leku z komórek), oporność na cel (mechanizmy naprawcze DNA komórek nowotworowych), oporność po osiągnięciu celu (np. inaktywacja genu TP53 kodującego białko proapoptyczne) oraz oporność poza celem (np. zwiększona ekspresja protoonkogenu ERBB2 kodującego białko HER2). Ważną rolę mogą w tym odgrywać mechanizmy epigenetyczne [37].

W badaniu poświęconym skuteczności działania CAP *in vitro* na ludzkie komórki raka płaskonabłonkowego głowy i szyi w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną o niskim stężeniu, wykorzystano dwie wrażliwe linie komórkowe i jedną rzekomo oporną na cisplatynę. Zastosowano w nim urządzenie CAP z technologią SMD oraz chemioterapeutyk o stężeniu 2,5 μM (wybrane wcześniej na podstawie krzywej dawka-odpowiedź dla trzech linii komórkowych). Lek podano jednocześnie z zimną plazmą atmosferyczną lub 24 h po jej zastosowaniu. W celu oceny żywotności komórek po leczeniu bezpośrednim CAP użyto barwienia błękitem trypanu do rozróżnienia żywych i martwych komórek oraz testu redukcji MTT do pomiaru ich aktywności metabolicznej. CAP w monoterapii spowodował ogólnie spadek żywotności komórek we wszystkich trzech liniach (zwłaszcza przy czasie ekspozycji wynoszącym 90 s i więcej), a najmniejszy spadek zaobserwowano w przypadku linii rzekomo odpornej na chemioterapeutyk. Następnie przeanalizowano efektywność leczenia skojarzonego zimnej plazmy atmosferycznej z cisplatyną. Połączenie to w znacznym stopniu zredukowało żywotność komórek we wszystkich trzech liniach, zwłaszcza przy krótkim czasie leczenia CAP i natychmiastowym późniejszym zastosowaniu chemioterapeutyku. Szczególną skuteczność zaobserwowano w przypadku komórek linii rzekomo odpornej na cisplatynę, których żywotność znacznie spadła we wszystkich czasach ekspozycji na CAP. Zatem z badania wynika, że zimna plazma atmosferyczna ma duży potencjał w uwrażliwianiu komórek raka płaskonabłonkowego głowy i szyi na cisplatynę i mogłaby być obiecującą terapią uzupełniającą do niskodawkowej chemioterapii [38].

W innym ciekawym badaniu oceniono *in vitro* potencjał bezpośredniego CAP oraz medium aktywowanego plazmą (*Plasma-Activated Medium*, PAM) w selektywnym zwalczaniu ludzkich komórek raka wątrobowokomórkowego (*Hepatocellular Carcinoma*, HCC) o właściwościach komórek macierzystych nowotworu z jednoczesną minimalną cytotoksycznością w stosunku do linii zdrowych komórek wątroby. W przeciwieństwie do bezpośredniego CAP, PAM można wcześniej przygotować i przechowywać przed użyciem, co jest dużą zaletą w medycynie plazmowej. Ogólnie zaobserwowano, że zarówno bezpośredni CAP, jak i PAM indukowały śmierć komórek w liniach komórkowych raka wątrobowokomórkowego zawierających subpopulacje CSCs. PAM był, jednak bardziej selektywny wobec komórek HCC i właściwie nie wpływał na zdrowe komórki wątroby, podczas gdy bezpośrednie CAP minimalnie redukowało żywotność normalnej linii komórkowej hepatocytów. Oprócz tego w badaniu przeanalizowano potencjalny synergizm między PAM a różnymi lekami przeciwnowotworowymi takimi jak cisplatyna, sorafenib, doksorubicyna i trametynib. Do analizy specjalnie wybrano komórki HCC mniej wrażliwe na PAM w monoterapii, aby móc dokładniej ocenić efekt synergistyczny leczenia skojarzonego. Jak się okazało, największą skutecznością w indukowaniu śmierci komórek HCC wykazało się skojarzone leczenie PAM z cisplatyną. W przypadku łączenia PAM z pozostałymi lekami przeciwnowotworowymi efekt ten nie był aż tak widoczny. Zatem badanie przedstawiło obiecującą rolę zarówno bezpośredniego CAP jak i PAM w zwalczaniu komórek HCC o właściwościach komórek CSCs, które mogłyby być odpowiedzialne za wystąpienie nawrotu choroby lub pojawienia się oporności na leczenie farmakologiczne. Przy czym PAM wydaje się być trochę bardziej selektywny od bezpośredniego CAP wobec komórek nowotworowych, nie wpływając na zdrowe hepatocyty, więc jego zastosowanie w leczeniu tego nowotworu potencjalnie mogłoby być nieco bezpieczniejszą opcją terapeutyczną. Poza tym tak jak zauważono w badaniu, występuje synergizm w działaniu między PAM a cisplatyną, więc mógłby on być obiecującym dodatkiem do terapii tym chemioterapeutyką i zwiększać jego skuteczność w selektywnym indukowaniu śmierci komórek HCC. Mechanizm potencjalnego zwiększania działania cisplatyny przez PAM nie jest dokładnie zbadany i wymaga dalszej analizy [39].

Skuteczność terapii skojarzonej bezpośredniego CAP lub PAM z cisplatyną i zdolność do uwrażliwiania komórek nowotworowych na ten chemioterapeutyk przez zimną plazmę atmosferyczną została dobrze przebadana na hodowlach monowarstwowych. Niemniej jednak, konieczne jest wykonanie dalszych badań na bardziej skomplikowanych modelach komórkowych *in vitro* i dokładniejsze

wyjaśnienie mechanizmów leżących u podstaw tego zjawiska, aby możliwe było przejście do fazy badań klinicznych i opracowanie w pełni skutecznej ścieżki terapeutycznej dla pacjentów [28].

Synergistyczne działanie zimnej plazmy atmosferycznej i doksorubicyny

Doksorubicyna (DOX) jest antracyklinowym lekiem chemioterapeutycznym wyizolowanym ze szczepu *Streptomyces peucetius* var. *caesius*, szeroko stosowanym pierwszorazowo w leczeniu nowotworów takich jak rak piersi, rak jajnika, rak drobnokomórkowy płuc, rak pęcherza moczowego, rak żołądka, ostra białaczka limfoblastyczna/mieloblastyczna i wiele innych. Mechanizm działania DOX opiera się na interkalowaniu do DNA komórek, powodowaniu niestabilności nukleosomów, hamowaniu aktywności enzymu topoizomerazy II i wytwarzaniu reaktywnych form tlenu, prowadząc ostatecznie do śmierci komórek. Lek ma również zdolność do stymulowania niszczenia komórek nowotworowych przez komórki układu immunologicznego człowieka [40]. Doksorubicyna wykazuje wysoką toksyczność także względem zdrowych komórek organizmu, w związku czym po jej stosowaniu obserwuje się różne działania niepożądane takie jak łysienie, wymioty, nudności, ale także te poważniejsze jak np. kardiotoxyczność, która prowadzi do rozwoju dysfunkcji lewej komory serca, arytmii oraz kardiomiopatii. Rozwój oporności nowotworu na DOX również stanowi istotny problem, ponieważ znacznie ogranicza efektywność terapii i może się wiązać z koniecznością zmiany leczenia [28, 40].

Obiecująca wydaje się być rola zimnej plazmy atmosferycznej we wspomaganiu cytotoksycznego działania doksorubicyny względem komórek nowotworowych co wykazano w badaniach *in vitro*. Jedno z nich opierało się na badaniu skuteczności kombinacji bezpośredniego CAP z DOX w zwalczaniu ludzkich i mysich komórek czerniaka w hodowlach monowarstwowych i sferoidach. Zaobserwowano m.in., że pożądaną skuteczność cytotoksyczną można już było osiągnąć przy stężeniu leku 10—krotnie mniejszym niż IC₅₀ (*Inhibitory Concentration 50%*) dla DOX i krótkim czasie narażenia komórek na CAP. Wykazano, że zimna plazma atmosferyczna zwiększała akumulację doksorubicyny w komórkach czerniaka w sferoidach, a kluczowym dla tego procesu mechanizmem było zwiększenie w nich ekspresji transportera SLC22A16 (odpowiedzialnego za import DOX w komórkach) pod wpływem CAP. Dodatkowo w badaniu, zauważono wzrost wydzielania zwiększających odpowiedź immunologiczną cząsteczek ATP i CXCL10 do środowiska pozakomórkowego, oraz zwiększoną

aktywność migracyjną monocytów THP-1 (dodanych do hodowli), zdolnych do zabijania komórek nowotworowych, szczególnie w przypadku komórek poddanych działaniu kombinacji CAP i doksorubicyny. Ogólnie badanie wykazało, że CAP zdecydowanie wspiera cytotoksyczny efekt DOX w komórkach czerniaka, co w przypadku wystąpienia oporności na lek mogłoby być bardzo pomocne. Ponadto zdolność zimnej plazmy atmosferycznej do uwrażliwiania komórek nowotworowych na nawet niskie stężenie doksorubicyny umożliwiłoby stosowanie leku w mniejszych dawkach i ograniczenie jego skutków ubocznych. Wyniki dla terapii skojarzonej CAP z innym lekiem antracyklinowym- epirubicyną, której łączone stosowanie z zimną plazmą atmosferyczną także było poddane ocenie, były równie obiecujące [41].

W innym badaniu skupiono się z kolei na potencjale medium aktywowanego plazmą we wspomaganiu DOX w indukowaniu śmierci komórek ludzkich linii hormonozależnego raka piersi (w hodowli monowarstwowej). Wykazano, że w przypadku monoterapii PAM, spadek żywotności komórek nowotworowych oceniony testem redukcji MTT, zależał od czasu aktywacji medium plazmą. Przy czasach aktywacji 3 min i 4 min, obserwowano znacznie większy spadek żywotności komórek (w porównaniu z próbą kontrolną) niż przy czasach 1 min i 2 min. Następnie zbadano potencjał połączenia PAM o dłuższym czasie aktywacji (3 min i 4 min) z doksorubicyną (0,45 μ M) i zaobserwowano silny cytotoksyczny efekt synergistyczny. Wyniki uzyskane były lepsze niż w przypadku PAM lub DOX zastosowanych osobno. W komórkach nowotworowych poddanych tej terapii skojarzonej wykryto znacznie wyższe poziomy ROS. Ponadto, co ciekawe głównym mechanizmem śmierci komórek przy połączeniu 3 minutowego PAM i DOX była apoptoza, a w przypadku 4 minutowego PAM i DOX była nekroza. Na podstawie obserwacji i analiz w tym badaniu można uznać medium aktywowane plazmą za potencjalnie obiecujące uzupełnienie do terapii doksorubicyną, szczególnie w przypadkach zmniejszonej wrażliwości komórek nowotworowych na DOX. Kluczowe są, jednak dalsze badania, aby możliwe było wdrożenie tej terapii w przyszłości u pacjentów [42].

Selektywność kombinacji PAM i DOX względem komórek nowotworowych również okazała się bardzo dobra co wykazano w innym badaniu. Wykorzystano w nim trzy rodzaje ludzkich modeli komórkowych przerzutów kostnych raka prostaty: monowarstwowe 2D, guzy kostne poddane inżynierii biologicznej 3D oraz współhodowle komórek raka prostaty i niezłośliwych komórek kości. W tym ostatnim, leczenie skojarzone PAM i DOX skutecznie redukowało żywotność komórek nowotworowych (w porównaniu z próbą kontrolną), bez wpływu

na morfologię komórek mezenchymalnych i osteoblastów oraz z niewielkim wpływem na ich żywotność. W odniesieniu do samej skuteczności terapii skojarzonej, zauważono następujące mechanizmy: zmniejszenie ekspresji pomp ABC dzięki PAM co znacząco ograniczyło wypompowywanie doksorubicyny z komórek raka prostaty (potencjał w przełamaniu oporności na DOX), stłumienie obronnych procesów antyoksydacyjnych komórek nowotworowych, znaczne zmniejszenie zdolności migracji komórek w monowarstwie (poprzez obniżenie ekspresji metaloproteinaz macierzy) oraz obniżenie ich zdolności klonogennych. Ogólnie rzecz biorąc, PAM w znacznym stopniu nasilił działanie doksorubicyny, ponieważ zarówno w przypadku monoterapii DOX jak i PAM efekty nie były tak wyraźne. Poza tym, w modelu 3D guza również zaobserwowano skuteczność leczenia skojarzonego, zwiększenie apoptozy komórek oraz obniżenie ekspresji pomp ABC. Niemniej jednak, przed wdrożeniem tej terapii u pacjentów konieczne są dalsze badania, które dokładniej wyjaśnią wszystkie mechanizmy [43].

Zwiększanie wrażliwości komórek nowotworowych na paklitaksel przez zimną plazmę atmosferyczną

Paklitaksel (PTX) o nazwie handlowej Taxol jest lekiem przeciwnowotworowym, wytwarzanym naturalnie w korze i igłach *Taxus brevifolia*. Należy on do grupy taksanów i ma budowę chemiczną pierścieniową. Znalazł on zastosowanie w leczeniu pacjerek i pacjentów z m.in. rakiem płuc, rakiem piersi, rakiem jajnika oraz mięsakiem Kaposiego [44-46].

Mechanizm działania paklitaxelu opiera się na promowaniu polimeryzacji tubuliny do mikrotubul oraz zapobieganiu depolimeryzacji mikrotubul, dzięki czemu lek może zatrzymywać cykl komórkowy, blokować postęp mitozy i hamować wzrost komórek nowotworowych [47].

W kontekście oporności na PTX, opisano różne mechanizmy odpowiedzialne za utratę wrażliwości nowotworów na leczenie. Należą do nich: nadekspresja glikoproteiny P usuwającej lek z komórek, mutacje genu dla β -tubuliny (utrudniające działanie PTX), wspomaganie poliglutamylacji tubuliny przez cytoszkieletowe białko septynę (prowadząc do zaadaptowania się komórek nowotworowych do PTX) oraz nadmierna aktywacja szlaku sygnałowego PI3K/AKT/mTOR (odgrywającego kluczową rolę w regulacji przeżycia, wzrostu i podziałów komórek) [48-51].

W jednym z badań *in vitro* wykazano, że medium aktywowowane plazmą ma zdolność do zwiększania wrażliwości podwójnie dodatnich (HER2+, ER+/

PR+) i potrójnie ujemnych (HER2-/ER-/PR-) komórek raka piersi człowieka na paklitaksel zastosowany w dawkach o wartościach poniżej IC₅₀. PAM znacząco wzmocnił cytotoksyczne działanie PTX w hodowlach monowarstwowych dla wszystkich zastosowanych dawek chemioterapeutyku. W badaniu zaobserwowano wyraźnie większą redukcję żywotności komórek (ocenianą testem redukcji MTT po 24 i 48 godzinach od zastosowania leczenia) i indukcję apoptozy w porównaniu do monoterapii PTX lub PAM. Ponadto w kontekście stabilności czasowej efektów leczenia, terapia skojarzona również bardzo dobrze się sprawdziła i ograniczyła potencjał klonogeny komórek nowotworowych. Wykryto również wyraźny synergizm PAM i PTX w zakresie zmniejszania ruchliwości komórek nowotworowych, ograniczając ich zdolność do migracji. Efekt ten dla monoterapii PTX lub PAM był zdecydowanie mniej widoczny. Dodatkowo analizując wpływ terapii skojarzonej na integralność DNA komórek nowotworowych przy pomocy testu COMET (elektroforezy żelowej pojedynczych komórek w warunkach alkalicznych) zauważono, że PTX w połączeniu z PAM wykazał większy efekt genotoksyczny w porównaniu do monoterapii. Przedstawione informacje wyraźnie wskazują na duży potencjał zimnej plazmy atmosferycznej w formie PAM jako uzupełnienia do terapii raka piersi za pomocą paklitakselu. Oczywiście konieczne są dalsze badania w tym kierunku, zwłaszcza na modelach komórkowych 3D, które lepiej odwzorowują tkanki organizmu. Natomiast, już teraz można stwierdzić, że kombinacja paklitakselu i zimnej plazmy atmosferycznej generującej RONS mogłaby w przyszłości stanowić realną opcję terapeutyczną dla pacjentek z rakiem piersi, szczególnie w przypadkach o zmniejszonej wrażliwości na leczenie PTX [52].

Inne badanie skupiło się na molekularnym mechanizmie przywracania wrażliwości komórek nowotworowych na PTX przez bezpośrednie CAP. Wykorzystano w nim linie komórek raka piersi wrażliwych i opornych na paklitaksel. Zauważono, że po zastosowaniu leku wskaźnik wzrostu komórek opornych na PTX i leczonych CAP uległ znacznie istotniejszemu obniżeniu w porównaniu z komórkami opornymi na PTX i nieleczonymi CAP. Wykazano, że wyjściowo w komórkach opornych na lek były wyższe poziomy reaktywnych form tlenu niż w komórkach wrażliwych, co mogło zapewniać im większą szybkość wzrostu. Jednak po zastosowaniu CAP, nastąpił u nich jeszcze większy wzrost poziomu ROS (z przekroczeniem progu) co w konsekwencji doprowadziło do zahamowania wzrostu komórek i ich śmierci. W kontekście analizy molekularnego mechanizmu uwrażliwiania komórek raka piersi na PTX przez CAP, przy pomocy qPCR (*quantitative Polymerase Chain Reaction*) badano ekspresję różnych genów

zaangażowanych w wykształcenie lekooporności. Szczególną uwagę poświęcono dwóm genom: CEACAM1 (gen kodujący glikoproteinę należącą do rodziny antygenów karcinoembrionalnych) i DAGLA (gen kodujący enzym katalizujący hydrolizę diacyloglicerolu do 2-arachidonoiloglicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych). Określono, że wyjściowo w komórkach opornych na paklitaksel ekspresja genu CEACAM1 była zwiększona, a ekspresja genu DAGLA zmniejszona w porównaniu z komórkami wrażliwymi na lek. Jak później zauważono, CAP spowodował zmniejszenie ekspresji CEACAM1 i zwiększenie ekspresji DAGLA w komórkach opornych na PTX. Mimo tej zależności, na pewno konieczna jest jeszcze wnikliwa ocena innych genów lekooporności pod kątem ich udziału w odzyskiwaniu wrażliwości komórek nowotworowych na lek. Stwierdzono jednak, że CAP może modulować ekspresję genów związanych z opornością na paklitaksel w komórkach raka piersi, przyczyniając się do zwiększenia ich lekowrażliwości [53].

DYSKUSJA

Lekoporność jest znaczącym problemem w onkologii, szczególnie w przypadkach, w których chemioterapia jest jedyną opcją leczenia nowotworu. Na podstawie znanych przyczyn tego zjawiska, naukowcy próbują opracować skuteczne alternatywy dla pacjentów. Obecnie bada się różne potencjalne narzędzia do walki z lekoopornością nowotworów, a należą do nich: inhibitory pomp usuwających leki z komórek, nanocząsteczki mogące dostarczać leki do komórek czy inhibitory szlaków sygnałowych komórek. Poza tym istnieją już dostępne alternatywne metody dla niektórych pacjentów z chemiopornością takie jak immunoterapia czy terapie celowane. Jednak, one również mają swoje ograniczenia takie jak brak responsywności u niektórych pacjentów, skuteczność ograniczona do konkretnych typów nowotworów, działania niepożądane, wysokie koszty oraz możliwość wytworzenia oporności na te terapie. W medycynie bada się też rolę mikrobiomu człowieka w wykształcaniu oporności nowotworu na leki [54-57].

Przy poszukiwaniach innych innowacyjnych metod przełamywania oporności nowotworów na leczenie farmakologiczne, natrafiono na zimną plazmę atmosferyczną. Jej skuteczność w tym zakresie i mechanizm działania wykazano w szeregu przedstawionych w tym przeglądzie badań przedklinicznych in vitro. Przedstawiły one duży potencjał CAP w uwrażliwianiu komórek nowotworowych na leki takie jak cisplatyna, doksorubicyna, epirubicyna, paklitaksel czy temozolomid. Zimna plazma atmosferyczna w sposób wyraźny wzmacniała

cytotoksyczny efekt tych leków, również w komórkach na nie opornych. Poza tym terapie skojarzone (CAP z cisplatyną, doksorubicyną, paklitaksem lub temozolomidem) znacząco zmniejszyły potencjał klonogeny oraz zdolność migracji komórek nowotworowych, co ma istotne znaczenie w kontekście utrzymania się efektów leczenia w czasie (mniejsza szansa nawrotu nowotworu) oraz ryzyka tworzenia zmian przerzutowych (mniejsza szansa na wytworzenie przerzutów), jeśli terapie te miałyby zostać wdrożone w przyszłości u pacjentów. Powyższe efekty uzyskano nawet przy stosowaniu CAP w połączeniu z bardzo małymi (nawet najmniejszymi) stężeniami tych leków co mogłoby zostać wykorzystane przy opracowywaniu terapii dla pacjentów, ograniczając występowanie skutków ubocznych leków chemioterapeutycznych. Oprócz tego istnieją również inne badania *in vitro* wskazujące na zdolność CAP do zwiększanie skuteczności 5-fluorouracylu w komórkach raka dróg żółciowych oraz modulowania ekspresji genów związanych z opornością na tamoksifen w komórkach hormonozależnego raka piersi i przywracania ich wrażliwości na ten lek [58, 59].

Opierając się na powyższych badaniach, CAP posiada różne mechanizmy działania, w tym generowanie RONS i zwiększanie poziomu ROS w komórkach nowotworowych, z jednoczesnym zaburzeniem ich obrony antyoksydacyjnej, prowadząc do uszkodzenia ich DNA, białek i innych biocząsteczek. Dzięki temu dochodzi też do zwiększenia podatności tych komórek na działanie leków przeciwnowotworowych. Dodatkowo, jak wykazano zimna plazma atmosferyczna wykazuje zdolność przyciągania komórek układu immunologicznego do środowiska nowotworu, stymulując odpowiedź przeciwnowotworową. Dokładne mechanizmy uwrażliwiania komórek nowotworowych na leki przez CAP wciąż pozostają nie do końca zbadane i konieczne są dalsze badania w tym kierunku. Jednak, do działań zimnej plazmy w tym zakresie, które opisano w badaniach należą głównie zmiany w ekspresji genów związanych z opornością na leki. Mimo tych obiecujących rezultatów, nadal istnieją pewne wyzwania do pokonania, aby możliwe było opracowanie w pełni skutecznej opcji terapeutycznej u pacjentów z lekoopornymi nowotworami. Pierwszym z nich jest konieczność pracy na bardziej skomplikowanych modelach komórkowych *in vitro* oraz modelach *in vivo* w przyszłych badaniach przedklinicznych. W większości przedstawionych badań wykorzystywano hodowle komórkowe monowarstwowe, które mają swoje zalety takie jak chociażby mniejszy koszt oraz łatwość wykonania i obserwacji zmian w komórkach, ale mogą nie oddawać w sposób dokładny architektoniki guza tak jak np. modele 3D. Mimo, że w niektórych badaniach również korzystano z modeli trójwymiarowych, a nawet modeli *in vivo* i osiągnęto tam dobre

rezultaty, to zdecydowanie potrzeba dalszych badań z ich udziałem, aby w sposób najdokładniejszy ocenić skuteczność i względne bezpieczeństwo terapii skojarzonej CAP i leków przeciwnowotworowych przed wdrożeniem jej u pacjentów. Konieczne jest na pewno bardzo dokładne zbadanie wszystkich mechanizmów zwiększania skuteczności leczenia farmakologicznego i uwrażliwiania komórek nowotworowych na leki przez zimną plazmę atmosferyczną. Poza tym, co ważne, potrzeba szczegółowej oceny wpływu CAP na komórki macierzyste i mikrośrodowisko nowotworu (przyczyniające się do rozwoju oporności na leki oraz progresji nowotworów) oraz selektywności terapii skojarzonej wobec komórek nowotworowych. Te aspekty zbadano tylko częściowo, osiągając całkiem pozytywne wyniki, jednak wymaga to potwierdzenia na bardziej skomplikowanych modelach komórkowych [28].

Należałoby także się zastanowić w jakiej formie zimna plazma atmosferyczna mogłaby zostać w przyszłości zastosowana u pacjentów i w jaki sposób u nich zaaplikowana. W badaniach *in vitro* wykorzystywano formę bezpośrednią lub pośrednią. Obie się sprawdziły i wzmacniały działanie leków przeciwnowotworowych w komórkach nowotworowych, jednak PAM wydaje się być bardziej praktyczne ze względu na potencjalną łatwość aplikacji, możliwość wcześniejszego przygotowania i przechowywania przed podaniem, dużą selektywność wobec komórek nowotworowych, możliwość głębszej penetracji reaktywnych form tlenu i azotu do tkanek nowotworowych oraz lepszą kontrolę bezpieczeństwa (można kontrolować czas ekspozycji medium na zimną plazmę i ilość obecnych w nim reaktywnych form tlenu i azotu). Na pewno w kontekście dalszych badań konieczne jest również przeanalizowanie optymalnego czasu ekspozycji medium na zimną plazmę oraz czasu ekspozycji tkanek na bezpośrednie CAP. W przedstawionych badaniach co prawda, krótki czas ekspozycji wystarczył, aby wywołać pożądane efekty w komórkach, ale należałoby to jeszcze odnieść do modeli zwierzęcych oraz ludzi, aby po zastosowaniu terapii skojarzonej zimnej plazmy atmosferycznej z lekami przeciwnowotworowymi uzyskać maksymalną skuteczność, przy jednocześnie niskim narażeniu na RONS oraz niskich dawkach leków. Temat zimnej plazmy atmosferycznej wciąż intensywnie się rozwija i z pewnością może być w przyszłości realnym i przełomowym podejściem terapeutycznym w walce z lekoopornością nowotworów u pacjentów. Niemniej jednak konieczne są do tego dalsze badania przedkliniczne, które mogą odpowiedzieć na trudne pytania. Powinno się w nich również porównać skuteczność CAP z innymi metodami (np. inhibitorami pomp usuwających leki z komórek), przetestować połączenie CAP z innymi niż wymieniono lekami przeciwnowotworowymi, sprawdzić czy

wykazuje większą skuteczność w stosunku do konkretnych typów nowotworów i dokładnie ocenić jej względne bezpieczeństwo. To pozwoli na przejście do fazy badań klinicznych, gdzie będzie można ostatecznie zweryfikować i potwierdzić wszystkie aspekty tej terapii u pacjentów.

REFERENCJE

1. Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer. *Nature*. 2019;575(7782):299-309. doi:10.1038/s41586-019-1730-11.
2. Labrie M, Brugge JS, Mills GB, Zervantonakis IK. Therapy resistance: opportunities created by adaptive responses to targeted therapies in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2022;22(6):323-339. doi:10.1038/s41568-022-00454-5
3. Chitcholtan K, Asselin E, Parent S, Sykes PH, Evans JJ. Differences in growth properties of endometrial cancer in three dimensional (3D) culture and 2D cell monolayer. *Experimental Cell Research*. 2013;319(1):75-87. doi:10.1016/j.yexcr.2012.09.012
4. Duan C, Yu M, Xu J, Li BY, Zhao Y, Kankala RK. Overcoming Cancer Multi-drug Resistance (MDR): Reasons, mechanisms, nanotherapeutic solutions, and challenges. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;162:114643. doi:10.1016/j.biopha.2023.114643
5. Emami Nejad A, Najafgholian S, Rostami A, i in. The role of hypoxia in the tumor microenvironment and development of cancer stem cell: a novel approach to developing treatment. *Cancer Cell Int*. 2021;21(1). doi:10.1186/s12935-020-01719-5
6. Kato et al. *Cancer Cell International* 2013, 13:89 <http://www.cancerci.com/content/13/1/89>
7. Liu J, Yuan Y, Cheng Y, i in. Copper-Based Metal–Organic Framework Overcomes Cancer Chemoresistance through Systemically Disrupting Dynamically Balanced Cellular Redox Homeostasis. *J Am Chem Soc*. 2022;144(11):4799-4809. doi:10.1021/jacs.1c11856
8. Caccuri F, Sommariva M, Marsico S, i in. Inhibition of DNA Repair Mechanisms and Induction of Apoptosis in Triple Negative Breast Cancer Cells Expressing the Human Herpesvirus 6 U94. *Cancers*. 2019;11(7):1006. doi:10.3390/cancers11071006

9. Neophytou CM, Trougakos IP, Erin N, Papageorgis P. Apoptosis Deregulation and the Development of Cancer Multi-Drug Resistance. *Cancers*. 2021;13(17):4363. doi:10.3390/cancers13174363
10. Bernhardt T, Semmler ML, Schäfer M, Bekeschus S, Emmert S, Boeckmann L. Plasma Medicine: Applications of Cold Atmospheric Pressure Plasma in Dermatology. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:1-10. doi:10.1155/2019/3873928
11. Shahzad A, Hanif F, Manzoor A, Ain Asif QU. Introductory Chapter: Progress of Plasma Physics and Allied Technologies in Daily Life Applications. *Advancements in Fine Particle Plasmas*. Published online 13 marzec 2024. doi:10.5772/intechopen.1002628
12. Khlyustova A, Labay C, Machala Z, Ginebra MP, Canal C. Important parameters in plasma jets for the production of RONS in liquids for plasma medicine: A brief review. *Front Chem Sci Eng*. 2019;13(2):238-252. doi:10.1007/s11705-019-1801-8
13. Tan F, Rui X, Xiang X, Yu Z, Al-Rubeai M. Multimodal treatment combining cold atmospheric plasma and acidic fibroblast growth factor for multi-tissue regeneration. *FASEB j*. 2021;35(5). doi:10.1096/fj.202002611r
14. Amini MR, Sheikh Hosseini M, Fatollah S, i in. Beneficial effects of cold atmospheric plasma on inflammatory phase of diabetic foot ulcers; a randomized clinical trial. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(2):895-905. doi:10.1007/s40200-020-00577-2
15. Borchardt T, Ernst J, Helmke A, i in. Effect of direct cold atmospheric plasma (di<scp>CAP</scp>) on microcirculation of intact skin in a controlled mechanical environment. *Microcirculation*. 2017;24(8). doi:10.1111/micc.12399
16. Eisenhauer P, Chernets N, Song Y, i in. Chemical modification of extracellular matrix by cold atmospheric plasma-generated reactive species affects chondrogenesis and bone formation. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016;10(9):772-782. doi:10.1002/term.2224
17. Dubuc A, Monsarrat P, Virard F, i in. Use of cold-atmospheric plasma in oncology: a concise systematic review. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10. doi:10.1177/1758835918786475

18. Zhang X, Wang M, Feng J, i in. Multifunctional nanoparticles co-loaded with Adriamycin and MDR-targeting siRNAs for treatment of chemotherapy-resistant esophageal cancer. *J Nanobiotechnol.* 2022;20(1). doi:10.1186/s12951-022-01377-x
19. Mateu-Sanz M, Tornín J, Ginebra MP, Canal C. Cold Atmospheric Plasma: A New Strategy Based Primarily on Oxidative Stress for Osteosarcoma Therapy. *JCM.* 2021;10(4):893. doi:10.3390/jcm10040893
20. Bauer G. The synergistic effect between hydrogen peroxide and nitrite, two long-lived molecular species from cold atmospheric plasma, triggers tumor cells to induce their own cell death. *Redox Biology.* 2019;26:101291. doi:10.1016/j.redox.2019.101291
21. Lukes P, Dolezalova E, Sisrova I, Clupek M. Aqueous-phase chemistry and bactericidal effects from an air discharge plasma in contact with water: evidence for the formation of peroxynitrite through a pseudo-second-order post-discharge reaction of H₂O₂ and HNO₂. *Plasma Sources Sci Technol.* 2014;23(1):015019. doi:10.1088/0963-0252/23/1/015019
22. de Sá Junior PL, Câmara DAD, Porcacchia AS, i in. The Roles of ROS in Cancer Heterogeneity and Therapy. Maraldi T, red. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017;2017(1). doi:10.1155/2017/2467940
23. Khlyustova A, Labay C, Machala Z, Ginebra MP, Canal C. Important parameters in plasma jets for the production of RONS in liquids for plasma medicine: A brief review. *Front Chem Sci Eng.* 2019;13(2):238-252. doi:10.1007/s11705-019-1801-8
24. Kurake N, Tanaka H, Ishikawa K, i in. Cell survival of glioblastoma grown in medium containing hydrogen peroxide and/or nitrite, or in plasma-activated medium. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2016;605:102-108. doi:10.1016/j.abb.2016.01.011
25. Kumari S, Badana AK, G MM, G S, Malla R. Reactive Oxygen Species: A Key Constituent in Cancer Survival. *Biomark Insights.* 2018;13. doi:10.1177/1177271918755391
26. Lee SY. Temozolomide resistance in glioblastoma multiforme. *Genes & Diseases.* 2016;3(3):198-210. doi:10.1016/j.gendis.2016.04.007

27. Moody C, Wheelhouse R. The Medicinal Chemistry of Imidazotetrazine Prodrugs. *Pharmaceuticals*. 2014;7(7):797-838. doi:10.3390/ph7070797
28. Murillo D, Huergo C, Gallego B, Rodríguez R, Tornín J. Exploring the Use of Cold Atmospheric Plasma to Overcome Drug Resistance in Cancer. *Biomedicines*. 2023;11(1):208. doi:10.3390/biomedicines11010208
29. Hanif F, Muzaffar K, Perveen kakhkashan, Malhi S, Simjee S. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *APJCP*. 2017;18(1). doi:10.22034/APJCP.2017.18.1.3
30. Shaw P, Kumar N, Privat-Maldonado A, Smits E, Bogaerts A. Cold Atmospheric Plasma Increases Temozolomide Sensitivity of Three-Dimensional Glioblastoma Spheroids via Oxidative Stress-Mediated DNA Damage. *Cancers*. 2021;13(8):1780. doi:10.3390/cancers13081780
31. Köritzer J, Boxhammer V, Schäfer A, i in. Restoration of Sensitivity in Chemo — Resistant Glioma Cells by Cold Atmospheric Plasma. Lim M, red. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e64498. doi:10.1371/journal.pone.0064498
32. Haar CP, Hebbar P, Wallace GC IV, i in. Drug Resistance in Glioblastoma: A Mini Review. *Neurochem Res*. 2012;37(6):1192-1200. doi:10.1007/s11064-011-0701-1
33. Gjika E, Pal-Ghosh S, Kirschner ME, i in. Combination therapy of cold atmospheric plasma (CAP) with temozolomide in the treatment of U87MG glioblastoma cells. *Sci Rep*. 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-73457-7
34. Soni V, Adhikari M, Simonyan H, i in. In Vitro and In Vivo Enhancement of Temozolomide Effect in Human Glioblastoma by Non-Invasive Application of Cold Atmospheric Plasma. *Cancers*. 2021;13(17):4485. doi:10.3390/cancers13174485
35. Kopacz-Bednarska A, Król T. Cisplatin — properties and clinical application. *Oncol Clin Pract*. Published online 31 maj 2022. doi:10.5603/ocp.2022.0020
36. Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorganic Chemistry*. 2019;88:102925. doi:10.1016/j.bioorg.2019.102925

37. Lugones Y, Loren P, Salazar LA. Cisplatin Resistance: Genetic and Epigenetic Factors Involved. *Biomolecules*. 2022;12(10):1365. doi:10.3390/biom12101365
38. Brunner TF, Probst FA, Troeltzsch M, i in. Primary cold atmospheric plasma combined with low dose cisplatin as a possible adjuvant combination therapy for HNSCC cells—an in-vitro study. *Head Face Med*. 2022;18(1). doi:10.1186/s13005-022-00322-5
39. Li Y, Tang T, Lee HJ, Song K. Selective Anti-Cancer Effects of Plasma-Activated Medium and Its High Efficacy with Cisplatin on Hepatocellular Carcinoma with Cancer Stem Cell Characteristics. *IJMS*. 2021;22(8):3956. doi:10.3390/ijms22083956
40. Sritharan S, Sivalingam N. A comprehensive review on time-tested anticancer drug doxorubicin. *Life Sciences*. 2021;278:119527. doi:10.1016/j.lfs.2021.119527
41. Sagwal SK, Pasqual-Melo G, Bodnar Y, Gandhirajan RK, Bekeschus S. Combination of chemotherapy and physical plasma elicits melanoma cell death via upregulation of SLC22A16. *Cell Death Dis*. 2018;9(12). doi:10.1038/s41419-018-1221-6
42. Zahedian S, Hekmat A, i in. The Impacts of Prepared Plasma-Activated Medium (PAM) Combined with Doxorubicin on the Viability of MCF-7 Breast Cancer Cells: A New Cancer Treatment Strategy. *rbmb.net*. 2022;10(4):640-652. doi:10.52547/rbmb.10.4.640
43. Mateu-Sanz M, Ginebra MP, Tornín J, Canal C. Cold atmospheric plasma enhances doxorubicin selectivity in metastatic bone cancer. *Free Radical Biology and Medicine*. 2022;189:32-41. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2022.07.007
44. Zhu L, Chen L. Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy. *Cell Mol Biol Lett*. 2019;24(1). doi:10.1186/s11658-019-0164-y
45. Sharifi-Rad J, Quispe C, Patra JK, i in. Paclitaxel: Application in Modern Oncology and Nanomedicine-Based Cancer Therapy. De Oliveira FL, red. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021(1). doi:10.1155/2021/3687700

46. Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Bement W, red. MBoC.* 2014;25(18):2677-2681. doi:10.1091/mbc.e14-04-0916
47. Zhu L, Chen L. Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy. *Cell Mol Biol Lett.* 2019;24(1). doi:10.1186/s11658-019-0164-y
48. Murray S, Briasoulis E, Linardou H, Bafaloukos D, Papadimitriou C. Taxane resistance in breast cancer: Mechanisms, predictive biomarkers and circumvention strategies. *Cancer Treatment Reviews.* 2012;38(7):890-903. doi:10.1016/j.ctrv.2012.02.011
49. Froidevaux-Klipfel L, Targa B, Cantaloube I, Ahmed-Zaïd H, Poüs C, Baillet A. Septin cooperation with tubulin polyglutamylation contributes to cancer cell adaptation to taxanes. *Oncotarget.* 2015;6(34):36063-36080. doi:10.18632/oncotarget.5373
50. Dong C, Wu J, Chen Y, Nie J, Chen C. Activation of PI3K/AKT/mTOR Pathway Causes Drug Resistance in Breast Cancer. *Front Pharmacol.* 2021;12. doi:10.3389/fphar.2021.628690
51. Ediriweera MK, Tennekoon KH, Samarakoon SR. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological and therapeutic significance. *Seminars in Cancer Biology.* 2019;59:147-160. doi:10.1016/j.semcancer.2019.05.012
52. Mihai CT, Mihaila I, Pasare MA, Pintilie RM, Ciorpac M, Topala I. Cold Atmospheric Plasma-Activated Media Improve Paclitaxel Efficacy on Breast Cancer Cells in a Combined Treatment Model. *CIMB.* 2022;44(5):1995-2014. doi:10.3390/cimb44050135
53. Park S, Kim H, Ji HW, i in. Cold Atmospheric Plasma Restores Paclitaxel Sensitivity to Paclitaxel-Resistant Breast Cancer Cells by Reversing Expression of Resistance-Related Genes. *Cancers.* 2019;11(12):2011. doi:10.3390/cancers11122011
54. Ganesan M, Kanimozhi G, Pradhapsingh B, i in. Phytochemicals reverse P-glycoprotein mediated multidrug resistance via signal transduction pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2021;139:111632. doi:10.1016/j.biopha.2021.111632
55. Sivadasan D, Ramakrishnan K, Mahendran J, Ranganathan H, Karuppaiah A, Rahman H. Solid Lipid Nanoparticles: Applications and Prospects in Cancer Treatment. *IJMS.* 2023;24(7):6199. doi:10.3390/ijms24076199

56. Ye F, Dewanjee S, Li Y, i in. Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer. *Mol Cancer*. 2023;22(1). doi:10.1186/s12943-023-01805-y
57. Mendes I, Vale N. How Can the Microbiome Induce Carcinogenesis and Modulate Drug Resistance in Cancer Therapy? *IJMS*. 2023;24(14):11855. doi:10.3390/ijms241411855
58. Jones O, Cheng X, Murthy SRK, i in. The synergistic effect of Canady Helios cold atmospheric plasma and a FOLFIRINOX regimen for the treatment of cholangiocarcinoma in vitro. *Sci Rep*. 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-88451-w
59. Lee S, Lee H, Jeong D, i in. Cold atmospheric plasma restores tamoxifen sensitivity in resistant MCF-7 breast cancer cell. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017;110:280-290. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.017

RAK PĘCHERZYKA ŻÓŁCIOWEGO - PRZEGLĄD AKTUALNEJ WIEDZY I PERSPEKTYWY

Zofia Graca, Jakub Kołodziej, Aleksandra Skowronek

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

Abstrakt: Rak pęcherzyka żółciowego to nowotwór o złym rokowaniu i ograniczonych możliwościach terapeutycznych. Podstawowym badaniem w jego diagnostyce jest ultrasonografia. Objawy choroby są skąpe i nieswoiste, przez co rozpoznanie jest często stawiane zbyt późno. Radykalna resekcja pozostaje jedyną metodą skutecznego wyleczenia, ale kwalifikuje się do niej tylko niewielki odsetek pacjentów z chorobą we wczesnym stadium zaawansowania. Dla wielu osób leczenie ogranicza się do opieki paliatywnej opartej głównie na chemioterapii. Obecnie praktykuje się modele leczenia skojarzonego w zaawansowanym raku pęcherzyka żółciowego. Współczesne badania analizują skuteczność chemioterapii neoadjuwantowej, radiochemioterapii, terapii celowanej oraz immunoterapii. Immunoterapia oparta na przeciwciałach anti-PD-1 i anti-PD-L1 w połączeniu z chemioterapią wydaje się być obiecująca i korzystnie wpływać na rokowanie pacjentów. Podstawowym problemem w opracowywaniu odpowiedniego leczenia raka pęcherzyka żółciowego pozostaje niewystarczająca liczba badań skupiających się na tej konkretnej jednostce chorobowej. Niniejszy artykuł skupia się na omówieniu współczesnych metod terapeutycznych oraz perspektyw dotyczących innowacyjnych opcji leczenia tego nowotworu.

Słowa kluczowe: rak pęcherzyka żółciowego, pęcherzyk żółciowy, kamica żółciowa, immunoterapia

Abstract: Gallbladder carcinoma is a malignancy with a poor prognosis and limited therapeutic options. Ultrasound is the primary diagnostic tool for its detection. The disease presents with scarce and nonspecific symptoms, often leading to a delayed diagnosis. Radical resection remains the only curative treatment; however, only a small percentage of patients with early-stage disease qualify for surgery. For many patients, treatment is limited to palliative care, mainly based on chemotherapy. Currently, combined treatment strategies are being implemented for advanced gallbladder carcinoma. Recent studies are investigating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy, chemoradiotherapy, targeted therapy, and immunotherapy. Immunotherapy based on anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies combined with chemotherapy appears promising and may positively impact patient prognosis. A major challenge in developing effective treatment strategies for gallbladder carcinoma is the insufficient number of studies focused specifically on this malignancy. This article discusses current therapeutic approaches and perspectives on innovative treatment options for gallbladder carcinoma.

Keywords: gallbladder carcinoma, gallbladder, cholelithiasis, immunotherapy

WSTĘP

Rak pęcherzyka żółciowego (*GBC - ang. gallbladder carcinoma*) to najczęstszy nowotwór dróg żółciowych, który charakteryzuje się agresywnym przebiegiem, złym rokowaniem i ograniczonymi możliwościami leczenia [1]. Stanowi on rzadkie rozpoznanie (<2/100 000), o zmiennej częstości występowania w zależności od obszaru geograficznego. Obecnie, najczęściej przypadków GBC odnotowuje się w Chile i Indiach, Europie Wschodniej, Pakistanie, oraz Japonii [2, 3]. Rak pęcherzyka żółciowego występuje trzy do sześciu razy częściej u kobiet niż u mężczyzn; prawdopodobnie w związku z ich większą skłonnością do kamicy żółciowej [4]. Większość rozpoznań dotyczy osób powyżej 65 roku życia, a średni wiek diagnozy GBC wynosi 72 lata. Istnieje wiele czynników zwiększających ryzyko zachorowania na raka pęcherzyka żółciowego, które podsumowano w Tabeli 1. Jednym z najistotniejszych pozostaje obecność kamicy żółciowej, która występuje u 70-90% pacjentów ze zdiagnozowanym GBC. Warto jednak zaznaczyć, że jedynie 0,5-3% osób z kamcią żółciową rozwija opisywany nowotwór [5]. Nie poznano dotychczas dokładnego patomechanizmu zwiększania ryzyka raka pęcherzyka żółciowego przez kamienie żółciowe, natomiast najbardziej prawdopodobne jest długotrwałe podrażnianie nabłonka i uszkodzanie błony śluzowej przez złoże prowadzące do przewlekłych stanów zapalnych omawianego narządu. Prowadzone badania sugerują natomiast bezpośredni wpływ rozmiaru kamieni żółciowych na rozwój GBC. Złoże przekraczające swoją średnicą 3 cm wiąże się z nawet dziesięciokrotnie wyższym ryzykiem raka w porównaniu do kamieni o średnicy <1 cm [6]. Jako czynnik redukujący o 14% ryzyko wystąpienia GBC wykazano przyjmowanie statyn [7]. Rozpoznanie raka pęcherzyka żółciowego we wczesnym stadium jego rozwoju jest szczególnie trudne ze względu na nieswoiste i skąpe objawy choroby [8]. W rzeczywistości, większość przypadków raka pęcherzyka żółciowego jest wykrywana przypadkowo po cholecystektomii wykonywanej w związku z objawową kamcią żółciową. Diagnoza jest zazwyczaj stawiana za późno, gdy choroba znajduje się już w nieuleczalnym stadium. Do objawów można jednak zaliczyć: ból w jamie brzusznej, utratę apetytu, nudności, utratę masy ciała i żółtaczkę [9-11]. Jedynie 3 do 8% pacjentów prezentuje wyczuwalną masę w obrębie jamy brzusznej [12]. Podstawowym badaniem diagnostycznym przy podejrzeniu choroby pęcherzyka żółciowego jest ultrasonografia (*USG - ang. ultrasonography*), w której GBC może przedstawiać się jako: masa naciekająca pęcherzyk żółciowy, polip w pęcherzyku żółciowym lub asymetryczne pogrubienie ściany pęcherzyka żółciowego. We wczesnym stadium choroby nie da się zwykle

wykryć powyższych patologii. Endosonografia (*EUS - ang. endoscopic ultrasonography*) to aktualnie kluczowa metoda obrazowania w kontekście oceny stopnia zaawansowania GBC, która dodatkowo umożliwia wykonanie biopsji cienkoigłowej [13-15]. Najczęściej wykorzystywaną techniką jest natomiast tomografia komputerowa (*CT - ang. computed tomography*), której wykorzystanie stale rośnie i może być pomocna zarówno przy diagnozowaniu, jak i w ocenie zaawansowania choroby [16]. Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (*ERCP - ang. endoscopic retrograde cholangiopancreatography*) nie znajduje zastosowania jako skuteczna metoda diagnostyczna, natomiast sprawdza się w ocenie rozprzestrzeniania guza na drogi żółciowe [17]. Dominującym podtypem histologicznym raka pęcherzyka żółciowego jest gruczolakorak stanowiący 98% rozpoznawanych przypadków i lokalizujący się najczęściej w dnie pęcherzyka. Rak brodawkowaty występuje rzadziej, ale charakteryzuje się najlepszym rokowaniem spośród wszystkich typów histologicznych raka pęcherzyka żółciowego (5-letni wskaźnik przeżycia na poziomie 44%). Najgorzej rokującym typem jest natomiast rak gruczołowo-płaskonabłonkowy i płaskonabłonkowy, gdzie 5 letnie przeżycie osiąga jedynie 12% [18, 19]. Zabieg chirurgiczny stanowi aktualnie jedyną szansę na całkowite wyleczenie, jednak ze względu na późne rozpoznanie choroby jedynie około 10-20% pacjentów kwalifikuje się do radykalnej resekcji. Dodatkowo, u około 60-70% pacjentów dochodzi do nawrotu raka po operacji przez co 5-letnia przeżywalność wynosi jedynie 5-15%. Obecnie, standard stanowi model terapii skojarzonej, gdzie zabieg operacyjny odgrywa kluczową rolę. Wykazano, że połączenie leczenia chirurgicznego z chemioterapią przynosi najkorzystniejsze efekty, poprawiając rokowanie pacjentów. Równocześnie trwają badania nad nowoczesnymi terapiami celowanymi, które mogą w przyszłości dodatkowo zwiększyć skuteczność leczenia oraz przeżywalność chorych. W przypadku guzów nieresekcyjnych dominuje leczenie za pomocą chemioterapii opartej na gemcytabinie i pochodnych platyny. Niestety, dla wielu pacjentów z zaawansowaną postacią GBC opieka paliatywna pozostaje jedyną możliwością. Strategie leczenia GBC są stale unowocześniane, a wzrost skuteczności terapii raka pęcherzyka żółciowego w przyszłości może być ściśle powiązany z lepszym zrozumieniem patogenety opisywanej choroby i opracowaniu czułych i specyficznych badań przesiewowych [1, 19].



Rycina 1. Rak pęcherzyka żółciowego w badaniu ultrasonograficznym (oznaczony krzyżykami)
[Źródło: <https://radiopaedia.org/articles/gallbladder-carcinoma-1>]

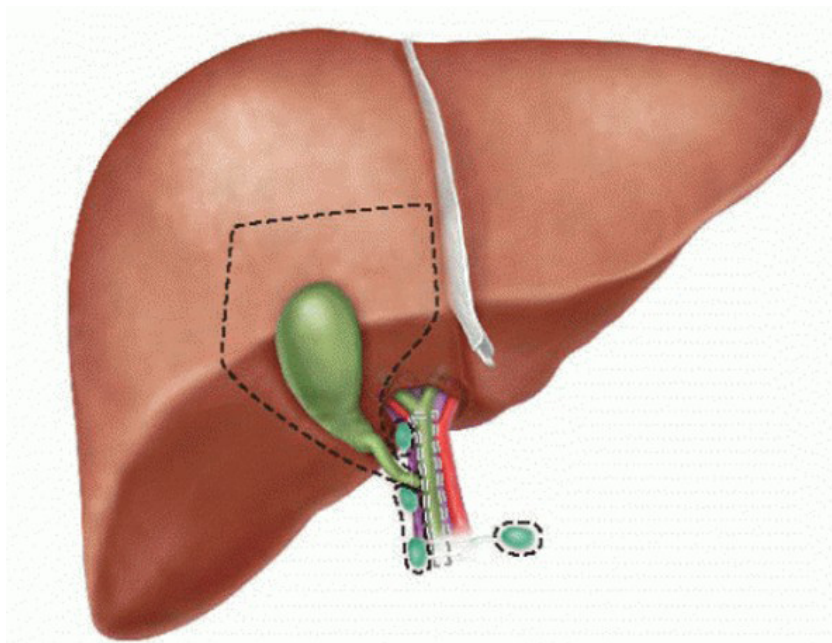
Tabela 1. Wybrane czynniki ryzyka rozwoju raka pęcherzyka żółciowego [2,3]

Wybrane czynniki ryzyka raka pęcherzyka żółciowego	
Patologie pęcherzyka żółciowego	• kamica żółciowa (szczególnie złogi >3 cm średnicy) • torbiele dróg żółciowych • pęcherzyk porcelanowy • pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych • polipy pęcherzyka żółciowego
Czynniki demograficzne	• płeć żeńska • wiek • otyłość • predyspozycje genetyczne • pochodzenie etniczne
Czynniki środowiskowe	• ekspozycja na metale ciężkie • ekspozycja na dym tytoniowy
Infekcje	• H. pylori • Salmonella

LECZENIE CHIRURGICZNE

Leczenie chirurgiczne jest metodą z wyboru we wczesnym stadium raka pęcherzyka żółciowego. Radykalna resekcja poprzedzona potwierdzeniem stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu pozostaje jedyną możliwością skutecznego wyleczenia. Pełna resekcja stanowi wyzwanie ze względu na obecność kluczowych struktur w sąsiedztwie pęcherzyka żółciowego. Pojęcie "radykalnej cholecystektomii" sięga 1954 roku i obejmuje usunięcie pęcherzyka żółciowego, fragmentu mięszu wątroby oraz tkanki limfatycznej więzadła wątrobowo-dwunastniczego. W zabiegu "rozszerzonej radykalnej cholecystektomii", dodatkowo usuwa się tylną-górną część głowy trzustki oraz przeprowadza się preparację tkanek wokół żyły wrotnej, tętnicy wątrobowej wspólnej i resekcję przewodów żółciowych zewnątrzwątrobowych [20, 21]. Szczególnie niebezpieczne jest przypadkowe nacięcie pęcherzyka z rozlaniem jego zawartości, ponieważ zwiększa ono znacząco śmiertelność. W celu podjęcia decyzji co do rozległości zabiegu, chirurdzy posiłkują się klasyfikacją kliniczną GBC opartą na systemie TNM (*TNM - ang. tumor-node-metastasis*). Stopień klinicznego zaawansowania raka oceniany jest na podstawie głębokości naciekania ściany pęcherzyka żółciowego oraz tkanki wątrobowej przez guz (T1-3), liczby zajętych regionalnych węzłów chłonnych (N1-2) oraz braku lub obecności przerzutów odległych (M0-1) i ewentualnego naciekania dużych naczyń krwionośnych (T4) [22]. Składowa T skali TNM determinuje zakres hepatektomii w przypadku GBC: resekcję prostą, resekcję radykalną lub rozszerzoną resekcję radykalną. Standardowa cholecystektomia może być wystarczającym postępowaniem terapeutycznym w przypadku raka *in situ* (Tis) czy guza ograniczonego do blaszki właściwej błony śluzowej (T1a). W przypadku powyższego stopnia zaawansowania można za pomocą resekcji prostej uzyskać 5-letnie przeżycie pacjenta na poziomie 100%. Gdy nowotwór nacieka natomiast warstwę mięśniową (T1b) lub tkankę łączną okołomięśniową (T2) - jedyną strategią terapeutyczną pozwalającą na wyleczenie to radykalna resekcja. Po niniejszym zabiegu 5-letnie przeżycie wynosi 60-100% w porównaniu do 20-70% po prostej resekcji pęcherzyka żółciowego [19, 23]. Istnieją jednak nowe badania, które wykazują wyższą przeżywalność wśród pacjentów z rozpoznanym guzem pT1b, u których zabieg operacyjny był ograniczony do samej cholecystektomii, bez dodatkowej resekcji wątroby [23-25]. Ponadto, w przypadku chorych z GBC pT2 po stronie otrzewnowej zauważono, że resekcja wątroby może nie poprawiać przeżywalności w porównaniu do samej limfadenektomii. Dlatego też, w kontekście powyżej opisanych pacjentów resekcja wątroby nie musi być

zawsze konieczna. Autorzy zaznaczają jednak, że potrzeba więcej badań by w pełni potwierdzić długoterminowe korzyści wynikające z zastosowanego leczenia [26, 27]. W przypadku GBC T3 naciekającym na sąsiadujące struktury (dwunastnica, żołądek, okrężnica) wskazana jest operacja, lecz taki zabieg wiąże się z bardzo wysokim ryzykiem powikłań, ponieważ może także obejmować gastrektomię, kolektomię, resekcję dwunastnicy lub pankreatoduodenektomię. W tym stadium 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi około 23%. Guzy w stadium T4 są zwykle nieresekcyjne, a ich leczenie ma charakter paliatywny - 5-letnie przeżycie to jedynie 12%. Paliatywne leczenie chirurgiczne (np. protezowanie dróg żółciowych) może łagodzić niektóre objawy związane z postępującą chorobą takie jak: zapalenie dróg żółciowych, żółtaczka, ból, czy niedrożność przewodów żółciowych [28]. Chirurgia pozostaje kluczową składową terapii raka pęcherzyka żółciowego i aktualnie jedyną potencjalną metodą prowadzącą do wyleczenia. Ze względu na złe rokowanie w przypadku guzów miejscowo zaawansowanych lub obecnych przerzutów do węzłów chłonnych - mimo radykalnej operacji zaleca się leczenie skojarzone z innymi metodami.



Rycina 2. Zakres zabiegu radykalnej cholecystektomii (oznaczony przerywaną linią)
[Źródło: <https://tamc.co.il/en/article/radical-cholecystectomy/>]

RADIOTERAPIA

Wykorzystanie radioterapii jako metody leczenia raka pęcherzyka żółciowego pozostaje stale w fazie badań i możliwe, że jej zastosowanie w przyszłości wzrośnie. Ze względu na wysokie ryzyko nawrotów miejscowych GBC, mówi się o potencjale radioterapii w zmniejszaniu ich częstości w leczeniu uzupełniającym [29]. Aktualnie, rola radioterapii adjuwantowej może być obiecująca, ale jest niewystarczająco dobrze opisana w literaturze naukowej i opiera się na w większości niezadowolających, sprzecznych wynikach badań przeprowadzonych na zbyt małych grupach pacjentów [30]. Terapia neoadjuwantowa wykorzystywana w celu poprawy resekcyjności guza pozostaje we wstępnej fazie badań w przypadku GBC i wymaga dalszej oceny. Zastosowanie opisywanych technik może być korzystne ze względu na możliwość oszczędzenia narządów krytycznych, ale radioterapia radykalna w przypadku guza nieresekcyjnego pozostaje w fazie potencjalnych badań klinicznych [30, 31]. Promieniooporność nowotworu zwykle uniemożliwia stosowanie radioterapii zewnętrznej jako samodzielnej metody terapeutycznej. Kolejną kwestię stanowi również stale badana radioterapia paliatywna mająca na celu złagodzenie postępujących objawów i poprawę jakości życia u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego [32].

CHEMIOTERAPIA

Terapia systemowa to metoda stosowana obecnie zarówno w radykalnym, jak i paliatywnym leczeniu raka pęcherzyka żółciowego [33]. Według nowych badań, terapia neoadjuwantowa stopniowo staje się opcją dla chorych cierpiących z powodu GBC i możliwym jest, że będzie powszechniej wykorzystywana w celu poprawy rokowania. Opiera się na gemcytabinie w skojarzeniu z innymi lekami (np. cisplatyną), ale w zależności od przypadku klinicznego zastosowanie znajdują inne leki: 5-fluorouracyl, kapecytabina, czy oksaliplatyna. U niektórych pacjentów z nieresekcyjnym rakiem pęcherzyka umożliwiła ona poddanie się operacji, a u pacjentów z guzem resekcyjnym - poprawiła rokowanie. Do oczekiwanych korzyści płynących z terapii neoadjuwantowej należą: leczenie przerzutów odległych, zmniejszenie pierwotnego ogniska nowotworu pierwotnego i poprawa wskaźnika resekcyjności, uniknięcie obciążenia operacyjnego u pacjentów, u których choroba postępuje szybko lub stan ogólny ulega pogorszeniu podczas trwania terapii neoadjuwantowej [34]. Obecnie trwają randomizowane badania mające na celu porównanie skuteczności neoadjuwantowej chemioradioterapii

z neoadjuwantową chemioterapią. Ocenie poddawana jest przewaga chemioradioterapii w redukcji masy nowotworowej i wzroście przeżywalności pacjentów [29, 35]. Terapia adjuwantowa po resekcji GBC to natomiast temat kontrowersyjny, z którym wiążą się podstawowe problemy. Jedno z badań przedstawia korzyści wynikające z pooperacyjnej chemioterapii w zakresie poprawy przeżycia pacjentów, ale nie wzięło pod uwagę problemu upośledzonej czynności wątroby po rozległym zabiegu operacyjnym, w którym wykonano hepatektomię, a stan ogólny pacjenta uległ pogorszeniu. Ze względu na niską tolerancję chemioterapii u takich pacjentów, terapia adjuwantowa może nie przynosić oczekiwanych korzyści, lecz prace nad jej znaczeniem w leczeniu raka pęcherzyka żółciowego wciąż trwają [36]. Model postępowania w przypadku pacjentów z miejscowo zaawansowanym oraz nieresekcyjnym rakiem pęcherzyka żółciowego pozostaje kwestią budzącą wątpliwości i wymagającą dalszych badań. Ze względu na to, że opisywana choroba nowotworowa występuje rzadko, badania kliniczne mające na celu opracowanie strategii leczenia systemowego często obejmują pacjentów z nowotworami wszystkich obszarów dróg żółciowych. Brakuje zatem ujednoliconego i dostosowanego typowo pod kątem GBC schematu leczenia. Pacjenci z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym guzem kwalifikujący się do chemioterapii są aktualnie leczeni za pomocą gemcytabiny w połączeniu z np. cisplatyną lub przy wykorzystaniu chemioradioterapii opartej na fluoropirymidynach [37]. W przypadku pacjentów z zaawansowanym GBC oraz przerzutami - chemioterapia okazała się wpływać korzystnie na przeżywalność chorych. Należy jednak zaznaczyć, że dotychczas opublikowano niewiele badań w tym zakresie i wiele z nich opierała się na pacjentach z nowotworami całych dróg żółciowych. Wśród nielicznych, dotyczących konkretnie GBC, odsetek odpowiedzi na terapię gemcytabiną lub terapię skojarzoną z cisplatyną wyniósł od 36 do 48%, a mediana przeżycia od 20 do 30 tygodni. Do rozwoju schematów leczenia raka pęcherzyka żółciowego niezbędne będzie wykonanie większej liczby badań na liczniejszych grupach pacjentów z GBC [38, 39].

IMMUNOTERAPIA I LECZENIE CELOWANE

Pojawienie się immunoterapii zrewolucjonizowało możliwości leczenia różnych nowotworów w ostatnich latach [40]. Dzięki zaawansowanym metodom sekwencjonowania takim jak: sekwencjonowanie nowej generacji (*NGS - ang. next-generation sequencing*), sekwencjonowanie RNA (*RNAseq - ang. RNA Sequencing*), sekwencjonowanie całego egzomu (*WES - ang. whole exome sequencing*)

i analiza pojedynczych komórek, możliwym stało się zidentyfikowanie i scharakteryzowanie cząsteczek oraz cech genetycznych, które stanowią potencjalne cele terapeutyczne w raku pęcherzyka żółciowego. Wiedza ta pozwala na opracowanie nowoczesnych terapii celowanych oraz immunoterapii [41-43]. W badaniach molekularnych dotyczących GBC wykazano wysoką częstość występowania mutacji somatycznych w nieaktywnym genie TP53 (*TP53* - ang. *tumor protein 53*), która występowała u około 57% wszystkich pacjentów z opisywaną chorobą. Inne zmiany genetyczne pojawiające się u osób z rakiem pęcherzyka żółciowego to: SHH (*SHH* - ang. *sonic hedgehog protein*), ELF3 (ang. *E74 Like ETS Transcription Factor 3*), czy ARID1A (*ARID1A* - ang. *AT-rich interactive domain-containing protein 1A*), SMAD4 (ang. *SMAD family member 4*), EGFR (*EGFR* - ang. *epidermal growth factor receptor*), ERBB2 (*ERBB2* - ang. *erb-b2 receptor tyrosine kinase 2*), PIK3CA (*PIK3CA* - ang. *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*) oraz KRAS (*KRAS* - ang. *kirsten rat sarcoma virus*) [44-46]. W leczeniu raka pęcherzyka żółciowego bada się schematy oparte na inhibitorach EGFR oraz inhibitorach VEGF (VEGF - ang. *vascular endothelial growth factor*). Wykazano, że u pacjentów z GBC, VEGF sprzyja angiogenezie, proliferacji i inwazji komórek nowotworowych oraz hamuje ich apoptozę [47]. Do inhibitorów EGFR wykorzystywanych w terapii GBC zaliczamy m. in. erlotynib, cetuksymab i panitumumab. Analizy badań oceniających skuteczność schematów opartych na chemioterapii oraz chemioterapii w połączeniu z inhibitorami EGFR oraz VEGF wskazują na potencjalnie korzystne efekty wynikające z włączenia przeciwciał monoklonalnych, ale istnieją również badania, które nie potwierdzają istotnej poprawy skuteczności leczenia w związku z zastosowaniem omawianych leków [48, 49]. Alternatywną strategię w leczeniu celowanym raka pęcherzyka żółciowego stanowi wykorzystanie leków opierających swoje na działanie na blokowaniu receptora HER2. Jest to podyktowane częstszą nadekspresją HER2/neu w GBC niż w przypadku innych nowotworów dróg żółciowych. Neratynib to stosunkowo nowy inhibitor HER2, który podawany w określonych przypadkach zaawansowanego GBC może wykazywać skuteczność [50]. Kolejne przeciwciało anti-HER2 to zanidatamab, które wykazało obiecujące i trwałe działanie przeciwnowotworowe oraz dobrą tolerancję u pacjentów, ale konieczne będą dalsze badania w celu wykazania skuteczności terapii [51]. Ostatnią i bardzo obiecującą metodą z zakresu immunoterapii w leczeniu raka pęcherzyka żółciowego może okazać się wykorzystanie przeciwciał anti-PD-L1 oraz anti-PD-1. PD-1 (*PD-1* - ang. *programmed death receptor 1*) oraz jego ligand - PD-L1 (*PD-L1* - ang. *programmed death-ligand 1*) stanowią kluczowe punkty kontrolne układu

odpornościowego przyczyniając się do zmniejszenia liczby limfocytów T. Ich nadmierna ekspresja w GBC umożliwia guzowi uniknięcie odpowiedzi ze strony układu immunologicznego pacjentów. Opracowano więc leki anty-PD-1/PD-L1, które blokują opisywane punkty kontrolne i umożliwiają poprawę odpowiedzi immunologicznej organizmu na obecną chorobę nowotworową [52, 53]. Przykładowymi lekami o takim działaniu, które były dotychczas stosowane w GBC to niwolumab (anty-PD-1) oraz pembrolizumab (anty-PD-L1). Stwierdzono, że pembrolizumab zapewnia trwałe działanie przeciwnowotworowe u 6-13% pacjentów w zaawansowanym raku dróg żółciowych niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 przy zachowaniu dobrej kontroli jego toksyczności [54]. Obecnie trwają badania nad schematami łączącymi chemioterapię z przeciwciałami monoklonalnymi. Publikowane wyniki są obiecujące i wykazują korzystny wpływ leczenia skojarzonego na rokowanie pacjentów. Jednym z przełomowych badań nad grupą nowotworów dróg żółciowych jest randomizowane, podwójnie zaślepiene, wielośrodkowe badanie TOPAZ-1. Oceniało immunoterapię z użyciem durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną u osób z zaawansowanym BTC (*BTC - ang. biliary tract cancer*). Zastosowane leczenie poprawiło całkowite przeżycie pacjentów i przeżycie wolne od progresji, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Powyższy schemat okazuje się być zatem skutecznym leczeniem pierwszego rzutu, ale nadal brakuje odpowiednich badań skupiających się jedynie na GBC [55, 56].

RAK PĘCHERZYKA ŻÓŁCIOWEGO - PERSPEKTYWY

Większość pacjentów z rozpoznaniem rakiem pęcherzyka żółciowego nie kwalifikuje się do zabiegu operacyjnego, dlatego należy spojrzeć na problem omawianej choroby również z innych perspektyw. Zaczynając jednak od leczenia chirurgicznego, mówi się o chirurgii robotycznej jako korzystnym rozwiązaniu dla GBC ze względu na ograniczenie krwawienia śródoperacyjnego czy krótsze hospitalizacje. Na razie nie ma jednak wystarczających dowodów na definitywną wyższość chirurgii robotycznej nad laparoskopową, ale sukcesywnie nabywane doświadczenie w tej dziedzinie może w przyszłości wykazać jej korzystny wpływ na rokowanie pacjentów [57, 58]. Przyszłość stanowi również rozwój technik diagnostycznych, dzięki którym możliwe będzie postawienie dokładnego rozpoznania odpowiednio wcześniej by wdrożyć skuteczne leczenie. Umiejętne połączenie różnych metod obrazowania (rezonansu magnetycznego, tomografii komputerowej, ultrasonografii endoskopowej) pozwoliłoby na dokładne zlokalizowanie

i opisanie cech radiologicznych guza [59]. Rozwój wspomnianych technik sekwencjonowania i analiz genetycznych może w znacznym stopniu przyczynić się do lepszego zrozumienia i scharakteryzowania raka pęcherzyka żółciowego, co umożliwi dalszy postęp w zastosowaniu immunoterapii oraz terapii celowanej. Najbardziej obiecujący w przypadku nieresekcyjnych guzów wydaje się być schemat oparty na skojarzeniu chemioterapii z przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-L1 oraz anty-PD-1 (np. durwalumab, pembrolizumab) [60, 61]. Podstawowym problemem stanowiącym przeszkodę w rozwoju nowych metod leczenia raka pęcherzyka żółciowego jest fakt, że większość prowadzonych badań nie skupia się *stricte* na GBC tylko na dużej grupie ogólnopojętych nowotworów dróg żółciowych. Badania dowodzą o różnicach pomiędzy GBC, a rakiem dróg żółciowych zarówno na poziomie molekularnym jak i anatomicznym oraz pod kątem wrażliwości na dane leczenie [62-64]. Sugeruje się zatem objęcie badaniami klinicznymi większej liczby pacjentów z rakiem pęcherzyka żółciowego, by rozwijać zindywidualizowane i wystandaryzowane schematy leczenia.

PODSUMOWANIE

Rak dróg żółciowych stanowi duże wyzwanie dla współczesnej medycyny. Ze względu na swoją inwazyjność, heterogenność i rzadkie występowanie, możliwości terapeutyczne są nadal ograniczone. Postawienie rozpoznania na odpowiednio wczesnym etapie jest problematyczne z powodu skąpych i nieswoistych objawów, które zarówno pacjent jak i lekarz mogą pominąć. Rozwój nowoczesnych technik radiologicznych może przyczynić się do poprawy diagnostyki GBC i skutecznej oceny stopnia zaawansowania guza. Dokładniejsze poznanie etiologii, genetyki i czynników ryzyka rozwoju GBC to kolejny ważny etap w opracowywaniu odpowiedniego leczenia. Jak wielokrotnie wspomniano, brak dostatecznej liczby badań klinicznych koncentrujących się na raku pęcherzyka żółciowego stanowi istotny czynnik odpowiadający za niedobór zindywidualizowanych schematów terapeutycznych. Radykalny zabieg operacyjny pozostaje standardem leczenia pacjentów we wczesnym stadium choroby, ale jedynie niewielki odsetek chorych kwalifikuje się do operacji ze względu na zbyt późne rozpoznanie choroby nowotworowej. Leczenie zaawansowanego GBC opiera się na chemioterapii, ale najnowocześniejsze metody skupiają się na stosowaniu terapii skojarzonych wykazujących korzystniejsze efekty niż monoterapia. Rozwój immunoterapii może dać nadzieję na lepsze rokowanie i podniesienie jakości życia pacjentom z GBC. Omawiany durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną wydaje

się być skutecznym i bezpiecznym rozwiązaniem dla chorych. Kolejnym ważnym krokiem mogłoby być opracowanie czulszych i bardziej specyficznych testów diagnostycznych oraz zwiększenie świadomości społeczeństwa na temat czynników ryzyka rozwoju chorób nowotworowych dróg żółciowych. Odpowiednia profilaktyka i zachowanie czujności onkologicznej pozwoliłoby na wczesne rozpoznanie i możliwość skutecznego leczenia radykalnego.

REFERENCJE

1. Roa JC, García P, Kapoor VK, Maithel SK, Javle M, Koshiol J. Gallbladder cancer [published correction appears in Nat Rev Dis Primers. 2022 Nov 18;8(1):75. doi: 10.1038/s41572-022-00408-z.]. Nat Rev Dis Primers. 2022;8(1):69. Published 2022 Oct 27. doi:10.1038/s41572-022-00398-y
2. Sharma A, Sharma KL, Gupta A, Yadav A, Kumar A. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update. World Journal of Gastroenterology. 2017;23(22):3978-3998. doi:https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i22.3978
3. Schmidt MA, Marciano-Bonilla L, Roberts LR. Gallbladder cancer: epidemiology and genetic risk associations. Chinese Clinical Oncology. 2019;8(4):31-31. doi:https://doi.org/10.21037/cco.2019.08.13
4. Piehler JM, Crichlow RW. Primary carcinoma of the gallbladder. Surg Gynecol Obstet. 1978;147(6):929-942.
5. Hsing AW, Bai Y, Andreotti G, et al. Family history of gallstones and the risk of biliary tract cancer and gallstones: a population-based study in Shanghai, China. Int J Cancer. 2007;121(4):832-838. doi:10.1002/ijc.22756
6. Nemunaitis JM, Brown-Glabeman U, Soares H, et al. Gallbladder cancer: review of a rare orphan gastrointestinal cancer with a focus on populations of New Mexico. BMC Cancer. 2018;18(1):665. Published 2018 Jun 18. doi:10.1186/s12885-018-4575-3
7. Liu Z, Alsaggaf R, McGlynn KA, et al. Statin use and reduced risk of biliary tract cancers in the UK Clinical Practice Research Datalink. Gut. 2019;68(8):1458-1464. doi:10.1136/gutjnl-2018-317504
8. Christine, Aleksander Zywot, Krishnaraj Mahendraraj, Chamberlain RS. Gallbladder Carcinoma in the United States: A Population Based Clinical Outcomes Study Involving 22,343 Patients from the Surveillance,

- Epidemiology, and End Result Database (1973–2013). HPB Surgery. 2017;2017:1-7. doi:<https://doi.org/10.1155/2017/1532835>
9. Creasy JM, Goldman DA, Gonen M, et al. Evolution of surgical management of gallbladder carcinoma and impact on outcome: results from two decades at a single-institution. HPB. 2019;21(11):1541-1551. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.03.370>
 10. Eslick GD. Epidemiology of Gallbladder Cancer. Gastroenterology Clinics of North America. 2010;39(2):307-330. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.02.011>
 11. Foley KG, Riddell Z, Coles B, Roberts SA, Willis BH. Risk of developing gallbladder cancer in patients with gallbladder polyps detected on transabdominal ultrasound: a systematic review and meta-analysis. Br J Radiol. 2022;95(1137):20220152. doi:10.1259/bjr.20220152
 12. Miller GH, Jarnagin WR. Gallbladder carcinoma. 2008;34(3):306-312. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.07.206>
 13. Aloia TA, Járufe N, Javle M, et al. Gallbladder Cancer: expert consensus statement. HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2015;17(8):681-690. doi:<https://doi.org/10.1111/hpb.12444>
 14. Wennmacker SZ, Lamberts MP, Di Martino M, Drenth JP, Gurusamy KS, van Laarhoven CJ. Transabdominal ultrasound and endoscopic ultrasound for diagnosis of gallbladder polyps. Cochrane Database Syst Rev. 2018;8(8):CD012233. Published 2018 Aug 15. doi:10.1002/14651858.CD012233.pub2
 15. James TW, Baron TH. EUS-guided gallbladder drainage: A review of current practices and procedures. Endosc Ultrasound. 2019;8(Suppl 1):S28-S34. Published 2019 Nov 28. doi:10.4103/eus.eus_41_19
 16. Li B, Xu XX, Du Y, et al. Computed tomography for assessing resectability of gallbladder carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Clinical Imaging. 2012;37(2):327-333. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2012.05.009>
 17. Lee TH, Moon JH, Stuart S. Role of ERCP in Malignant Hilar Biliary Obstruction. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2022;32(3):427-453. doi:10.1016/j.giec.2022.01.003

18. Lim KS, Peters CC, Kow A, Tan CH. The varying faces of gallbladder carcinoma: pictorial essay. *Acta Radiol.* 2012;53(5):494-500. doi:10.1258/ar.2012.110684
19. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:99-109. Published 2014 Mar 7. doi:10.2147/CLEP.S37357
20. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Number of positive lymph nodes independently determines the prognosis after resection in patients with gallbladder carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(7):1831-1840. doi:10.1245/s10434-009-0899-1
21. Pilgrim C, Usatoff V, Evans PM. A review of the surgical strategies for the management of gallbladder carcinoma based on T stage and growth type of the tumour. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(9):903-907. doi:10.1016/j.ejso.2009.02.005
22. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-99. doi:10.3322/caac.21388
23. Lee H, Kwon W, Han Y, Kim JR, Kim SW, Jang JY. Optimal extent of surgery for early gallbladder cancer with regard to long-term survival: a meta-analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(2):131-141. doi:10.1002/jhbp.521
24. Kim HS, Park JW, Kim H, et al. Optimal surgical treatment in patients with T1b gallbladder cancer: An international multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(12):533-543. doi:10.1002/jhbp.593
25. Park Y, Lee JS, Lee B, et al. Prognostic Effect of Liver Resection in Extended Cholecystectomy for T2 Gallbladder Cancer Revisited: A Retrospective Cohort Study With Propensity Score-matched Analysis. *Ann Surg.* 2023;278(6):985-993. doi:10.1097/SLA.0000000000005908
26. Lee H, Choi DW, Park JY, et al. Surgical Strategy for T2 Gallbladder Cancer According to Tumor Location. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(8):2779-2786. doi:10.1245/s10434-014-4300-7
27. Piccolo G, Barabino M, Guglielmo Niccolò Piozzi, Bianchi PP. Radical cholecystectomy without liver resection for peritoneal side early incidental gallbladder cancer. *World Journal of Gastroenterology.* 2024;30(32):3739-3742. doi:https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i32.3739

28. Higuchi R, Yazawa T, Uemura S, et al. Examination of Prognostic Factors Affecting Long-Term Survival of Patients with Stage 3/4 Gallbladder Cancer without Distant Metastasis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2073. Published 2020 Jul 27. doi:10.3390/cancers12082073
29. Kumar D, Kiran NM, Khosla D. Reviewing the potential role of radiation therapy in gallbladder cancer: an update. *Radiation Oncology Journal*. 2022;40(1):1-8. doi:https://doi.org/10.3857/roj.2021.00717
30. Kamarajah SK, Al-Rawashdeh W, White SA, Abu Hilal M, Salti GI, Dahdaleh FS. Adjuvant radiotherapy improves long-term survival after resection for gallbladder cancer A population-based cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2022;48(2):425-434. doi:10.1016/j.ejso.2021.09.002
31. Ren B, Guo Q, Yang Y, et al. A meta-analysis of the efficacy of postoperative adjuvant radiotherapy versus no radiotherapy for extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *Radiat Oncol*. 2020;15(1):15. Published 2020 Jan 15. doi:10.1186/s13014-020-1459-x
32. Verma V, Crane CH. Contemporary perspectives on the use of radiation therapy for locally advanced gallbladder cancer. *Chin Clin Oncol*. 2019;8(4):41. doi:10.21037/cco.2019.08.12
33. Ozer M, Goksu SY, Sanford NN, et al. A Propensity Score Analysis of Chemotherapy Use in Patients With Resectable Gallbladder Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):e2146912. Published 2022 Feb 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.46912
34. Medin CR, Maithel SK. Neoadjuvant therapy trials in biliary tract malignancies. *Journal of Surgical Oncology*. 2021;125(1):84-88. doi:https://doi.org/10.1002/jso.26714
35. Engineer R, Patkar S, Lewis SC, et al. A phase III randomised clinical trial of perioperative therapy (neoadjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy) in locally advanced gallbladder cancers (POLCAGB): study protocol. *BMJ Open*. 2019;9(6):e028147. Published 2019 Jun 27. doi:10.1136/bmjopen-2018-028147
36. Suzuki E, Bridgewater J. Adjuvant therapy for resected gallbladder cancer. *Chin Clin Oncol*. 2019;8(4):39. doi:10.21037/cco.2019.07.02
37. Stein A, Arnold D, Bridgewater J, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder

- carcinoma (ACTICCA-1 trial) - a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial. *BMC Cancer*. 2015;15(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12885-015-1498-0>
38. Gallbladder Cancer Treatment (PDQ®). Cancer.gov. Published February 12, 2025. Accessed March 3, 2025. https://www.cancer.gov/types/gallbladder/hp/gallbladder-treatment-pdq#_51
39. Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, et al. A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann Oncol*. 2001;12(10):1403-1406. doi:10.1023/a:1012543223020
40. Chen K, Feng X, Shi Y, Li XL, Shi ZR, Lan X. Complete response of gallbladder cancer treated with gemcitabine and cisplatin chemotherapy combined with durvalumab: A case report and review of literature. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2024;17(1). doi:<https://doi.org/10.4251/wjgo.v17.i1.98433>
41. Hwang B, Lee JH, Bang D. Single-cell RNA sequencing technologies and bioinformatics pipelines [published correction appears in *Exp Mol Med*. 2021 May;53(5):1005. doi: 10.1038/s12276-021-00615-w.]. *Exp Mol Med*. 2018;50(8):1-14. Published 2018 Aug 7. doi:10.1038/s12276-018-0071-8
42. Nigier M, Nichetti F, Casadei-Gardini A, et al. MGMT inactivation as a new biomarker in patients with advanced biliary tract cancers. *Mol Oncol*. 2022;16(14):2733-2746. doi:10.1002/1878-0261.13256
43. Nagashima T, Yamaguchi K, Urakami K, et al. Evaluation of whole genome sequencing utility in identifying driver alterations in cancer genome. *Sci Rep*. 2024;14(1):23898. Published 2024 Oct 12. doi:10.1038/s41598-024-74272-0
44. Rai R, Tewari M, Kumar M, Singh AK, Shukla HS. p53: its alteration and gallbladder cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2011;20(2):77-85. doi:10.1097/CEJ.0b013e328341e371
45. Matsushita S, Onishi H, Nakano K, et al. Hedgehog signaling pathway is a potential therapeutic target for gallbladder cancer. *Cancer Sci*. 2014;105(3):272-280. doi:10.1111/cas.12354
46. Das C, Mukhopadhyay M, Subba S, Saha AK, Mukhopadhyay B. Role of EGFR and HER-2/NEU Expression in Gallbladder Carcinoma (GBC). *J Lab Physicians*. 2021;13(1):29-35. doi:10.1055/s-0041-1726561

47. Xu D, Li J, Jiang F, Cai K, Ren G. The Effect and Mechanism of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) on Tumor Angiogenesis in Gallbladder Carcinoma. *Iran J Public Health*. 2019;48(4):713-721.
48. Rizzo A, Frega G, Ricci AD, et al. Anti-EGFR Monoclonal Antibodies in Advanced Biliary Tract Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *In Vivo*. 2020;34(2):479-488. doi:10.21873/invivo.11798
49. Soni K, Kumar T, Pandey M. Gallbladder cancer with EGFR mutation and its response to GemOx with erlotinib: a case report and review of literature. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):153. Published 2020 Jul 4. doi:10.1186/s12957-020-01934-4
50. Harding JJ, Piha-Paul SA, Shah RH, et al. Targeting HER2 mutation-positive advanced biliary tract cancers with neratinib: Final results from the phase 2 SUMMIT basket trial.. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16_suppl):4079-4079. doi:https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.4079
51. Funda Meric-Bernstam, Hanna DL, El-Khoueiry AB, et al. Zanidatamab (ZW25) in HER2-positive biliary tract cancers (BTCs): Results from a phase I study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(3_suppl):299-299. doi:https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.3_suppl.299
52. Ghosh C, Luong G, Sun Y. A snapshot of the PD-1/PD-L1 pathway. *J Cancer*. 2021;12(9):2735-2746. Published 2021 Mar 5. doi:10.7150/jca.57334
53. Pauken KE, Torchia JA, Chaudhri A, Sharpe AH, Freeman GJ. Emerging concepts in PD-1 checkpoint biology. *Semin Immunol*. 2021;52:101480. doi:10.1016/j.smim.2021.101480
54. Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: Results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies. *Int J Cancer*. 2020;147(8):2190-2198. doi:10.1002/ijc.33013
55. Oh DY, He AR, Qin S, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(4_suppl):378-378. doi:https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.4_suppl.378

56. Lo JH, Agarwal R, Goff LW, Heumann TR. Immunotherapy in Biliary Tract Cancers: Current Standard-of-Care and Emerging Strategies. *Cancers (Basel)*. 2023;15(13):3312. Published 2023 Jun 23. doi:10.3390/cancers15133312
57. Goel M, Khobragade K, Patkar S, Kanetkar A, Kurunkar S. Robotic surgery for gallbladder cancer: Operative technique and early outcomes. *J Surg Oncol*. 2019;119(7):958-963. doi:10.1002/jso.25422
58. Cho YJ, Yun WG, Jung HS, et al. Oncologic safety of robotic extended cholecystectomy for gallbladder cancer. *Surg Endosc*. 2023;37(12):9089-9097. doi:10.1007/s00464-023-10463-6
59. Klimkowski SP, Fung A, Menias CO, Elsayes KM. Gallbladder Imaging Interpretation Pearls and Pitfalls: Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging. *Radiol Clin North Am*. 2022;60(5):809-824. doi:10.1016/j.rcl.2022.05.002
60. Ramjeesingh R, Chaudhury P, Tam VC, et al. A Practical Guide for the Systemic Treatment of Biliary Tract Cancer in Canada. *Curr Oncol*. 2023;30(8):7132-7150. Published 2023 Jul 25. doi:10.3390/curroncol30080517
61. Roth GS, Verlingue L, Sarabi M, et al. Biliary tract cancers: French national clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (TNCD, SNFGE, FFCD, UNICANCER, GERCOR, SFCD, SFED, AFEF, SFRO, SFP, SFR, ACABi, ACHBPT). *Eur J Cancer*. 2024;202:114000. doi:10.1016/j.ejca.2024.114000
62. Yoon JG, Kim MH, Jang M, et al. Molecular Characterization of Biliary Tract Cancer Predicts Chemotherapy and Programmed Death 1/Programmed Death-Ligand 1 Blockade Responses. *Hepatology*. 2021;74(4):1914-1931. doi:10.1002/hep.31862
63. Azizi AA, Lamarca A, McNamara MG, Valle JW. Chemotherapy for advanced gallbladder cancer (GBC): A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;163:103328. doi:10.1016/j.critrevonc.2021.103328
64. Mao W, Deng F, Wang D, Gao L, Shi X. Treatment of advanced gallbladder cancer: A SEER-based study. *Cancer Medicine*. 2019;9(1):141-150. doi:10.1002/cam4.2679

ROLA AGONISTÓW RECEPTORA FARNEZOIDOWEGO FXR W LECZENIU NIEALKOHOLOWEGO STŁUSZCZENIA WĄTROBY NAFLD

Szymon Nolewajka, Katarzyna Lis,
Gabriela Mysiek, Monika Otocka, Dominika Nicz

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

Abstrakt: Niealkoholowe stłuszczenie wątroby ang. *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) to poważny problem zdrowia publicznego na świecie. Jako najczęstsza przewlekła choroba wątroby związana jest z wieloma niekorzystnymi skutkami zdrowotnymi. Związana jest z wieloma czynnikami ryzyka, w dużej mierze zależnymi od stylu życia. Na podstawie patogenezy opracowano wiele ścieżek postępowania niefarmakologicznego jak i farmakologicznego. Rola receptora farnesoidowego ang. *farnesoid X receptor* FXR została powiązana z przebiegiem NAFLD, przez co postanowiono opracować terapię NAFLD wykorzystującą receptory FXR mającą na celu zapobiegać dalszemu rozwojowi choroby. Niniejsza praca zawiera omówienie choroby- czynników ryzyka, patogenezy oraz postępowania niefarmakologicznego jak i farmakologicznego, ze szczególnym zwróceniem uwagi na rolę agonistów receptora farnesoidowego FXR.

Słowa kluczowe: agonista, FXR, kwasy żółciowe, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a serious global public health problem. As the most common chronic liver disease, it is associated with many adverse health outcomes. It is associated with many risk factors, largely dependent on lifestyle. Based on its pathogenesis, a number of non-pharmacological as well as pharmacological management pathways have been developed. The role of the FXR receptor has been linked to the course of NAFLD, and as a result, it was decided to develop FXR receptor-based NAFLD therapy aimed at preventing further progression of the disease. This paper discusses disease-risk factors, pathogenesis, and non-pharmacological as well as pharmacological management, with particular emphasis on the role of FXR farnesoid receptor agonists.

Keywords: agonist, bile acids, FXR, non-alcoholic steatohepatitis

WPROWADZENIE

Niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD) jest zbiorczym określeniem dla grupy stanów, cechujących się występowaniem stłuszczenia wątroby obejmującego ponad 5% hepatocytów [1]. Wynika ono z metabolicznych czynników ryzyka, z wykluczeniem nadużywania alkoholu etylowego lub innych przewlekłych schorzeń wątroby [1]. Jest najczęstszą przewlekłą chorobą wątroby na świecie obejmującą schorzenia takie jak: niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFL), niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby ang. *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), marskość wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego ang. *hepatocellular carcinoma* (HCC) [2]. Z uwagi na wysoką częstość występowania, jest to najszybciej rosnąca przyczyna śmiertelności związana z chorobami wątroby na świecie [3]. Stanowi poważny problem dla zdrowia publicznego, gdyż dotyka około 25% populacji świata [4]. Określana chorobą wielonarządową, ze względu na wzrost ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy typu II, przewlekłej choroby nerek oraz wybranych nowotworów pozawątrobowych (np. rak jelita grubego) [5]. Na leczenie NAFLD składa się postępowanie farmakologiczne i niefarmakologiczne [6]. Postępowanie niefarmakologiczne dotyczy zmiany trybu życia: zmiany nawyków żywieniowych, ograniczenia spożycia alkoholu, wzrost aktywności fizycznej, a także spadek masy ciała [6]. Na chwilę obecną brak jest zatwierdzonych leków do stosowania w leczeniu NAFLD [7]. W postępowaniu farmakologicznym stosuje się kwasy tłuszczowe oraz witaminę E8. Prowadzone są badania nad wykorzystaniem statyn, agonistów PPAR, cinicriviroku, agonistów FXR w terapii NAFLD [8]. W terapii NAFLD znalazły zastosowanie leki stosowane w leczeniu otyłości, takie jak: orlistat, fentermina, liraglutyd, semaglutyd czy naltrekson [9].

CZYNNIKI RYZYKA

Czynniki ryzyka możemy podzielić na: choroby kardiometaboliczne i układowe, czynniki demograficzno-społeczne oraz polimorfizmy genetyczne [9]. Do czynników ryzyka związanych z metabolizmem oraz ze schorzeniami współistniejącymi należy spożywanie węglowodanów o wysokiej zawartości skrobi, która poprzez wzrost napływu kwasów tłuszczowych oraz nasilenie ekspresji wewnętrzwątrobowej ekspresji oksydazy NADPH2 prowadzi do nasilenia NAFLD [2]. Chorobie sprzyja przekarmienie, które powoduje rozrost depozytów tłuszczu oraz gromadzenie tłuszczu ektopowego [3]. U chorych na cukrzycę typu II

stwierdza się o blisko 70% większe prawdopodobieństwo wystąpienia NAFLD niż w populacji zdrowej, z kolei u pacjentów z nadwagą wspomniane ryzyko jest o 60% większe [7]. U chorych z obydwoma chorobami ryzyko to jest jeszcze większe [7]. Insulinooporność oraz zespoły metaboliczne predysponują do NAFLD [8]. Do czynników demograficzno-społecznych należą wiek, płeć oraz pochodzenie etniczne pacjenta [9]. Wraz z wiekiem wzrasta częstość występowania NAFLD u człowieka, natomiast ze względu na niejednoznaczne wyniki badań nie określono jasnego wpływu płci na chorobę [10]. Wykazano rolę czynników genetycznych i epigenetycznych w patogenezie NAFLD, a dziedziczność ocenia się na poziomie 20-70% [11]. Do głównych uwarunkowań genetycznych NAFLD zaliczamy warianty genetyczne genów (locus): GCKR (wariant rs1260326), PNPLA3 (wariant rs738409), HSD14B13 (wariant rs72613567), TM6SF2 (wariant rs58542926), MBOAT7/TMC4 (wariant rs641738) [12]. Ponadto zauważono negatywny wpływ wybranych czynników środowiskowych, takich jak zanieczyszczenia powietrza lub palenie tytoniu, na NAFLD [10]. Wykazano, że długotrwała ekspozycja na pył PM_{2.5} może powodować stres oksydacyjny, nieprawidłową ekspresję czynników zapalnych oraz mikroRNA, a także niekorzystny wpływ na mikrobiotę jelitową, co może skutkować rozwojem NAFLD [11].

PATOGENEZA

Mechanizmy odpowiedzialne za początek oraz rozwój NAFLD nie są do końca znane [6]. Na chwilę obecną powszechnie uznawaną teorią na temat patogenezy choroby jest teoria „wielokrotnego trafienia”, uznająca stres oksydacyjny, lipotoksyczność oraz stres retikulum endoplazmatycznego jako czynniki powodujące NAFLD [1]. Dieta wysokotłuszczowa, bogata w węglowodany oraz napoje słodzone cukrem skutkująca nadmiernym spożyciem kalorii są powiązane z rozwojem NAFLD [12]. Droga sygnałowa insuliny jest konieczna do utrzymania homeostazy energetycznej z racji na jej funkcję w regulacji metabolizmu glukozy oraz lipidów [13]. U zdrowych osób insulina obniża produkcję *de novo* VLDL, a także wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej na obwodzie [14]. U osób z insulinoopornością obserwuje się ograniczoną zdolność do hamowania lipazy wrażliwej na hormony ang. *hormone-sensitive lipase* (HSL) co skutkuje nasileniem lipolizy i akumulacją wolnych kwasów tłuszczowych w wątrobie [1,15]. Wolne kwasy tłuszczowe biorą udział w aktywacji szlaków metabolicznych mających udział w patogenezie NAFLD, np.: JNK, MPST/H₂S, STING-IRF3 czy

OPG-ERK-PPAR γ -CD36 [16]. Ponadto gromadzenie lipotoksycznych wolnych kwasów tłuszczowych w wątrobie powoduje stres oksydacyjny w hepatocytach, lipaza wrażliwa na hormon prowadzi do ich śmierci w wyniku uszkodzenia siateczki śródplazmatycznej, mitochondrium czy lizosomów [17]. Reaktywne formy tlenu powodują modyfikacje oksydacyjne makrocząsteczek komórkowych (kwasy nukleinowe, lipidy, białka) oraz zaburzają mechanizmy obrony antyoksydacyjnej, co powoduje uszkodzenie wątroby [18]. Rozwój insulinooporności skutkuje aktywacją prozapalnych cytokin i hormonów, a także zmianami w składzie oraz liczebności mikrobioty jelitowej co skutkuje upośledzeniem osi jelitowo-wątrobowej [19]. Cytokiny prozapalne powodują aktywację komórek macierzystych krwi oraz ich transformację w miofibroblasty wydzielające kolagen, co sprzyja postępującemu włóknieniu wątroby [20]. Zaburzenia w obrębie mikrobioty jelitowej i jej metabolitów mogą skutkować wzrostem wchłaniania energii, przewlekłym zapaleniem oraz niedostateczną wydajnością bariery jelitowej, co może skutkować rozwojem i progresją NAFLD [21]. Zaburzenia mikrobioty jelitowej odpowiadają również za aktywację makrofagów wątrobowych oraz zaburzenia równowagi między tkanką tłuszczową a wątrobą [22].

LECZENIE NIEFARMAKOLOGICZNE

Podstawą nefarmakologicznego leczenia NAFLD jest stosowanie diety niskokalorycznej, zwiększenie aktywności fizycznej a także ograniczenie spożycia alkoholu [2]. Pacjent ze współistniejącą otyłością może zostać poddany operacji bariatrycznej [23].

Zmiana nawyków żywieniowych

Poprawa stanu wątroby koreluje ze stopniem spadku masy ciała niezależnie od stosowanej diety [6]. Podstawą zmiany nawyków żywieniowych jest zmniejszenie spożycia kalorii, żywności o wysokim indeksie glikemicznym ang. *glycaemic index* (IG) oraz zwiększenie spożycia błonnika, jednonienasyconych kwasów tłuszczowych czy kwasów tłuszczowych omega-3 [24,28]. Zaleca się stosowanie diety hipokalorycznej cechującej się obniżeniem spożycia pokarmu o ok. 500-1000 kcal na dobę, co stanowi ok. 30% dziennego zapotrzebowania [7]. Pacjentom poleca się stosowanie diety śródziemnomorskiej ang. *mediterranean diet* (MD) - modelu żywieniowego opartego na orzechach, roślinach strączkowych, owocach, warzywach, rybach, białym mięsie oraz oliwach

z oliwek jako produktach bogatych w jednonienasycone kwasy tłuszczowe i wielonienasycone kwasy żółciowe [8]. Ponadto stwierdzono zmniejszenie stłuszczenia wątroby oraz poprawę homeostazy metabolicznej u pacjentów stosujących post przerywany przez okres 2-3 miesięcy, jednak dane to pochodzą z ograniczonej liczby badań i wymagają dalszej weryfikacji [19]. Prowadzone są badania nad wpływem innych modeli żywieniowych, między innymi diety wysokobiałkowej czy ośmiotygodniowej diety z ograniczeniem wolnego cukru, na przebieg choroby, lecz ze względu na ograniczone dane kliniczne nie można dokonać weryfikacji ich skuteczności oraz bezpieczeństwa [23].

Aktywność fizyczna

Aktywność fizyczna jest głównym czynnikiem odpowiadającym za kontrolę metaboliczną [25]. Aktywność fizyczna zmniejsza stłuszczenie wątroby, obniża poziom enzymów wątrobowych, korzystnie wpływa na profil lipidowy, a także obniża stężenie insuliny oraz glukozy we krwi [26]. Dodatkowo stwierdzono obniżone ryzyko otyłości, chorób sercowo-naczyniowych oraz cukrzycy typu II często współistniejących z NAFLD [27]. Zaleca się unikanie siedzącego trybu życia oraz regularne wykonywanie ćwiczeń w celu zwiększenia masy mięśniowej szkieletowej [28]. Ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia sarkopenii, mogącej pogorszyć przebieg choroby, pacjenci powinni zawierać elementy ćwiczeń oporowych w toku przeprowadzanych treningów [29]. Europejskie Stowarzyszenie Badań Chorób Wątroby ang. *European Association for the Study of the Liver* (EASL) rekomenduje minimum 150 minut aktywności fizycznej o umiarkowanym natężeniu w ciągu tygodnia podzielonych na 3-5 treningów zawierających w sobie ćwiczenia aerobowe oraz oporowe [27]. Aktywność fizyczna powinna być dostosowana do własnych preferencji i upodobań pacjenta, tak, aby było możliwe długoterminowe utrzymanie nowego stylu życia [30]. Jednocześnie stwierdzono, że nadmierna utrata masy ciała może pogarszać przebieg choroby, zatem zaleca się utratę masy ciała w ciągu pierwszych 6 miesięcy połączonego leczenia dietą i aktywnością fizyczną w zakresie 5-10% wyjściowej masy ciała [31].

Chirurgia bariatryczna

Operacja bariatryczna jest metodą terapeutyczną stosowaną u otyłych pacjentów z NAFLD niereagujących na zmiany nawyków ćwiczeniowych, wzrost aktywności fizycznej lub inne zmiany stylu życia [23]. Wskazaniem do

przeprowadzenia operacji w przebiegu NAFLD może być jednocześnie występowanie znacznej otyłości oraz cukrzycy typu II, a także otyłości z brakiem zadowalającej kontroli glikemii za pomocą leczenia farmakologicznego [31]. Stwierdzono, że ominięcie żołądka jest skuteczniejsze niż założenie opaski żołądkowej w aspekcie poprawy stanu pacjenta z NAFLD [32]. Operacja bariatryczna skutkuje zanikiem NASH w około 85% przypadków, a także zmniejsza włóknienie wątroby [32]. Ze względu na ryzyko związane z przeprowadzaniem tych operacji, pomimo znacznej skuteczności, wyklucza się stosowanie operacji bariatrycznych w pierwszej linii leczenia NAFLD [26]. Do powikłań chirurgii bariatrycznej zalicza się jedzenie pod wpływem emocji czy też samookaleczanie pacjentów [31].

Ograniczenie spożycia alkoholu

Spożycie nawet niewielkich ilości alkoholu może stać się czynnikiem sprzyjającym powstaniu oraz rozwojowi NAFLD, w związku z czym należy określić ilość alkoholu spożywanego przez pacjenta [30]. W grupie pacjentów biorących udział w badaniu NASH Clinical Research Network, po 4 latach obserwacji pacjenci niespożywający alkoholu cechowali się większą redukcją stopnia stłuszczenia wątroby (0,49 w porównaniu z 0,30, $p=0,04$), obniżeniem poziomu aminotransferazy asparaginianowej (7U/I w porównaniu z 2U/I, $p=0,04$) oraz podwyższeniem skorygowanego ilorazu szans ang. *odds ratio* (OR) ustąpienia NASH (0,32, $p=0,04$) w porównaniu z pacjentami spożywającymi 2 lub mniej drinków dziennie [4].

Spożycie kawy

Ze względu na zawartość polifenoli w kawie, bez względu na zawartość kofeiny w produkcie, na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że picie minimum 3 filiżanek kawy dziennie zmniejsza ryzyko rozwoju NAFLD oraz włóknienia wątroby [30].

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Środki farmakologiczne stosowane w terapii NAFLD można podzielić na następujące grupy: środki uwrażliwiające na insulinę, antyoksydanty, leki zwalczające lipotoksyczność, hormony żołądkowo-jelitowe (inkretyny), leki przeciwko cytokinom czy modulatory jądrowych czynników transkrypcyjnych, takie jak

między innymi agonści receptora farnezoidowego FXR25. Powyższe substancje są zalecane w tym wskazaniu, natomiast na chwilę obecną nie są bezpośrednio dopuszczone do leczenia NAFLD [33].

Tabela 1. Grupy leków stosowane w leczeniu NAFLD, opracowanie własne [25, 33]

Grupa	Wpływ na wątrobę	Inne korzyści	Działania niepożądane	Przykłady
Środki uwrażliwiające na insulinę	Redukcja stłuszczenia wątroby, włóknienie oraz stan zapalny	Redukcja insulinooporności, lepsza kontrola glikemii	Przyrost masy ciała, utrata masy kostnej, retencja płynów	Tiazolidynodiony, metformina
Antyoksydanty	Redukcja stłuszczenia wątroby, stanu zapalnego, ograniczenie produkcji cytokin prozapalnych	Zapobiega dekomensacji wątroby, obniżenie śmiertelności pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby	Krwawienia, niewydolność serca, udar krwotoczny, wzrost śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny	Witamina E, Pentoksyfilina
Leki zwalczające lipotoksyczność	Niewielka poprawa stłuszczenia wątroby. Nie wykazano korzystnego wpływu na budowę histologiczną wątroby	Redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego, obniżenie poziomu cholesterolu we krwi.	Bóle brzucha, biegunki, wysypka.	Statyny
Hormony żółdkowo-jelitowe	Zmniejszone gromadzenie tłuszczu w wątrobie	Kontrola masy ciała, redukcja insulinooporności	Zaburzenia żółdkowo-jelitowe	Agonści peptydu glukagonopodobnego GLP-1
Leki przeciwko cytokinom	Obniżenie stanu zapalnego, martwicy, zwłóknienia wątroby	-	Neutropenia, leukopenia, zaparcia, senność	Talidomid
Modulatory jądrowych czynników transkrypcyjnych	W zależności od grupy, regulacja transkrypcji specyficznych genów.	-	Świąd	Agonści receptora farnezoidowego FXR, Agonści receptora aktywowanego przez proliferator peroksydomów PPAR

AGONIŚCI RECEPTORA FARNEZOIDOWEGO FXR

Do grupy agonistów receptora farnezoidowego FXR zalicza się substancje takie jak kwas obetycholowy ang. *obeticholic acid* (OCA), Cilofeksor, Tropifeksor, Kurkumina, Hiperoksyd, Kafeinian fenetylu, SCE czy EDP-305 [34,35].

Mechanizm działania

Receptor farnesoidowy X (FXR) to powszechnie występujący receptor kwasów żółciowych w jelitach, wątrobie, nadnerczach oraz nerkach [2,26,36]. Ich stymulacja prowadzi do obniżenia syntezy kwasów żółciowych oraz pozostałych przemian metabolicznych w wątrobie [6]. FXR odgrywa rolę regulacyjną w homeostazie glukozy oraz lipidów [26]. Ponadto aktywacja FXR za pośrednictwem SREBP-1c zmniejsza lipotoksyczność, skutkując nasileniem mitochondrialnej β -oksydację oraz nasileniem wydalania cholesterolu, co przekłada się na redukcję stanu zapalnego i włóknienia w wątrobie [37,38]. FXR odpowiada za regulację transkrypcji w hepatocytach [8]. FXR posiada C-kończową domenę wiążącą ligand – aktywowaną domenę funkcyjną 1 (AF1), N-kończową domenę wiążącą DNA, złącze przegubowe łączące te domeny oraz zależną od ligandu domenę aktywującą 2 (AF2) [35]. Wiązanie ligandu aktywuje FXR i skutkuje wiązaniem z elementami wiążącymi DNA (elementami odpowiedzi FXR FXRE) oraz polimerazą RNA II co pozwala na modulowanie aktywności transkrypcyjnej [39]. Aktywacja receptora FXR skutkuje obniżeniem syntezy czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, pełniącego kluczową rolę w procesie zapalnym, hamując w ten sposób napływ neutrofilii oraz mediatorów prozapalnych, takich jak IFN γ , TNF α , cyklooksygenaza-2 czy syntaza tlenu azotu [36]. Ponadto w wyniku stosowania leków z grupy agonistów receptora FXR zauważono ograniczenie reakcji fibrogennych w wątrobie [40]. W trakcie stosowania zauważono również obniżenie stężeń bilirubiny całkowitej [41]. Aktywacja jelitowych receptorów FXR zmniejsza wchłanianie lipidów z jelita cienkiego polegając na kwasach żółciowych [42].

Podział

Wśród agonistów receptora FXR wyróżnia się steroidowych i niesteroidowych agonistów FXR [41].

Tabela 2. Grupy agonistów FXR, opracowanie własne [41,43,44]

Steroidowi agoniści FXR	Niesteroidowi agoniści FXR
Kwas obetycholowy (OCA)	Cilofexor (GS-9674) Tropifexor (LJN542) Nidufexor (LMB763) Feksaramina (FEX) GW4064 TERN-101 EDP-305 PX-102 WAY-362450

W porównaniu do steroidowych agonistów FXR, agoniści niesteroidowi nie posiadają struktury kwasów żółciowych, dlatego mogą mieć inną skuteczność, profil farmakokinetyczny czy profil bezpieczeństwa [45]. Leki z tej grupy cechują się większym powinowactwem do receptora FXR [45]. Niesteroidowi agoniści receptora FXR cechują się mniej natężonymi działaniami niepożądanymi, przede wszystkim niższym wzrostem LDL oraz mniej natężonym świądem [46]. Z wykorzystaniem modeli przedklinicznych wykazano wyższą skuteczność Tropicfexoru w redukcji stłuszczenia, stanu zapalnego, a także rozdęcia hepatocytów w porównaniu z OCA [47].

Skuteczność terapii

W trakcie badania fazy 3 REGENERATE (NCT02548351) oceniano zmiany w obrazie histologicznym wątroby po 18 miesiącach terapii podtrzymującej u 1968 osób otrzymujących OCA (w dawce 10mg lub 25mg) bądź placebo [34]. Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono wyraźnie częstszą poprawę o 1 lub więcej stadium włóknienia wątroby u pacjentów otrzymujących OCA w dawce 25mg dziennie w porównaniu do osób otrzymujących placebo (23% w porównaniu z 12%, $P=0,0002$) [34]. W 2 fazie badań klinicznych po 48 tygodniach stosowania tropifeksoru zaobserwowano znaczące ograniczenie proporcjonalnego obszaru kolagenu [45,46]. Kwas obetycholowy, jako przedstawiciel tej grupy leków o najmocniej zaawansowanych badaniach klinicznych (faza 3.), nie został dopuszczony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* (FDA) ze względu na wysoką częstość występowania świądu i podwyższonego poziomu cholesterolu LDL jako działań niepożądanych [48]. W związku z tym prowadzi się dalsze badania, mające na celu identyfikację leku o skuteczniejszym działaniu oraz mniejsze liczbie niepożądanych skutków ubocznych stosowania [48].

Działania niepożądane

Do działań niepożądanych agonistów receptora farnesoidowego X należą świąd, zmęczenie oraz dyslipidemia aterogenna [6,8,45]. W trakcie stosowania leków z tej grupy zaobserwowano wzrost ryzyka dekompensacji wątroby [12]. Ze względu na ograniczenie przekształcania cholesterolu w kwasy żółciowe oraz związany z tym wzrost stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL przy jednoczesnym obniżeniu stężenia frakcji HDL cholesterolu zwiększa ryzyko

chorób sercowo-naczyniowych [34]. Równoczesne włączenie terapii statynami pozwala na ograniczenie efektów powyższego skutku ubocznego [49]. W czasie stosowania leków z grupy agonistów FXR obserwuje się wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej ang. alkaline phosphatase (ALP) w surowicy o średnio 15-20% w porównaniu z placebo [36]. W badaniu REGENERATE odnotowano zwiększoną częstość niepożądanych zjawisk związanych z kamieniami żółciowymi w grupie przyjmującej 25mg OCA (3%) niż grupie przyjmującej 10mg OCA (1%) lub placebo (<1%) [50]. Wynika to ze wzrostu wysycenia cholesterolu oraz hydrofobowości kwasów żółciowych w pęcherzyku żółciowym w zestawieniu z grupą kontrolą, co skutkuje spadkiem rozpuszczalności cholesterolu w żółci [48]. W badaniu na myszach wykazano, iż w przypadku przedawkowania OCA obserwowano hepatotoksyczność i związane z nią znaczne upośledzenie przeżywalności [51]. Część pacjentów zażywających lek z tej grupy odczuwała dyskomfort w obrębie jamy brzusznej [52]. Na chwilę obecną nieznany jest wpływ leków z tej grupy na rozwój raka dróg żółciowych czy jelita grubego, natomiast problem ten wymaga szczególnej uwagi w przyszłych badaniach [53]. W trakcie II fazy badań klinicznych cilofeksoru przeprowadzono podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie u pacjentów z NASH bez marskości wątroby, którzy zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących 100mg cilofeksoru, 50mg cilofeksoru lub placebo raz na dobę przez 24 tygodnie [54]. Stwierdzono poprawę stłuszczenia oraz parametrów biochemicznych wątroby, a także jego bezpieczeństwo, gdyż umiarkowany świąd stwierdzono u 14% pacjentów przyjmujących 100mg leku i 3% pacjentów przyjmujących 50mg leku (dla porównania 23% pacjentów leczonych OCA zgłaszało umiarkowany świąd) [54].

Przeciwwskazania

Nie zaleca się stosowania OCA pacjentom z dekompenzacją marskości wątroby [41]. Stosowane u pacjentów z tym schorzeniem mogą powodować dekompenzację wątroby, konieczność przeszczepu wątroby oraz zgon chorego [54]. W trakcie jednoczesnego stosowania leków będących substratami CYP1A2 o wąskim indeksie terapeutycznym należy przeprowadzać monitorowanie terapeutyczne [55].

DYSKUSJA

Receptor FXR odgrywa istotną rolę w regulacji metabolizmu kwasów żółciowych, lipidów i glukozy, co czyni go obiecującym celem terapeutycznym w leczeniu NAFLD. Dotychczasowe badania wskazują, że jego aktywacja może redukować stłuszczenie, stan zapalny i włóknienie wątroby. Najlepiej przebadaną substancją w tej grupie jest kwas obetycholowy (OCA), który wykazał skuteczność w poprawie obrazu histologicznego wątroby. Jednak ze względu na działania niepożądane, takie jak świąd czy wzrost poziomu LDL, nie został dopuszczony przez FDA. Stąd rośnie zainteresowanie niesteroidowymi agonistami FXR, które mogą cechować się lepszym profilem bezpieczeństwa. Mimo obiecujących wyników, nadal brakuje długoterminowych danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo tych leków, szczególnie w zakresie ryzyka onkologicznego.

PODSUMOWANIE

Niealkoholowe stłuszczenie wątroby jako najczęstsza przewlekła choroba wątroby, nie może być lekceważone. Jako choroba o wielu czynnikach ryzyka wynikających ze stylu życia powinna stać się obiektem akcji profilaktycznych mających na celu edukację społeczeństwa na temat profilaktyki tej choroby. Istnieją liczne metody mogące zatrzymać objawy oraz rozwój choroby, dlatego bardzo ważna jest szybka i skuteczna diagnostyka potencjalnego schorzenia. W przypadku postawienia diagnozy NAFLD należy jak najszybciej wdrożyć odpowiednie dla konkretnego pacjenta leczenie. Oddziaływanie agonistów na receptor FXR uważa się za przyszłość farmakologicznej terapii niealkoholowego stłuszczenia wątroby. Ze względu na brak dostatecznej ilości danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa, szczególnie dotyczących niesteroidowych agonistów FXR, zaleca się pogłębienia badań oceniających działanie agonistów FXR w niealkoholowym stłuszczeniu wątroby.

REFERENCJE

1. Guo, Xiangyu, et al. "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment." *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 24, 1 Jan. 2022, p. 15489, www.mdpi.com/1422-0067/23/24/15489, <https://doi.org/10.3390/ijms232415489>.

2. Wei, Shulin, et al. "NAFLD and NASH: Etiology, Targets and Emerging Therapies." *Drug Discovery Today*, vol. 29, no. 3, 1 Feb. 2024, p. 103910, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38301798/, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103910>.
3. Powell, Elizabeth E., et al. "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease." *The Lancet*, vol. 397, no. 10290, 5 June 2021, pp. 2212–2224, [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32511-3/fulltext#seccestitle110](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32511-3/fulltext#seccestitle110), [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3).
4. Saiman, Yedidya, et al. "Fatty Liver Disease: Diagnosis and Stratification." *Annual Review of Medicine*, vol. 73, no. 1, 27 Jan. 2022, pp. 529–544, <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042220-020407>.
5. Targher, Giovanni, et al. "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Multisystem Disease Requiring a Multidisciplinary and Holistic Approach." *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 6, no. 7, July 2021, pp. 578–588, [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(21\)00020-0](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(21)00020-0).
6. Wong, Vincent W.S., et al. "Management of NAFLD in Primary Care Settings." *Liver International*, vol. 42, no. 11, Sept. 2022, pp. 2377–2389, <https://doi.org/10.1111/liv.15404>.
7. Hansen, Camilla Dalby, et al. "Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease." *Ugeskrift for Laeger*, vol. 184, no. 42, 2022, p. V04220239, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36305262/.
8. Sun, Jing, et al. "Current Strategies for Nonalcoholic Fatty Liver Disease Treatment (Review)." *International Journal of Molecular Medicine*, vol. 54, no. 4, Oct. 2024, p. 88, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39129305/, <https://doi.org/10.3892/ijmm.2024.5412>.
9. Agyapong, George, et al. "Nonalcoholic Liver Disease: Epidemiology, Risk Factors, Natural History, and Management Strategies." *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1526, no. 1, Aug. 2023, pp. 16–29, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37400359/, <https://doi.org/10.1111/nyas.15012>.
10. Juanola, Oriol, et al. "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors." *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 18, no. 10, 14

- May 2021, p. 5227, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8155932/, <https://doi.org/10.3390/ijerph18105227>. Accessed 3 Oct. 2021.
11. Chen, Jiaxin, et al. "The Influence of PM2.5 Exposure on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease." *Life Sciences*, vol. 270, Jan. 2021, p. 119135, pubmed. ncbi.nlm.nih.gov/33513397/, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119135>.
 12. Bennett, John. "ClinicalKey." *Clinicalkey.com*, Elsevier, 2020, www.clinicalkey.com/#.
 13. Lian, Cai-Yu, et al. "High Fat Diet-Triggered Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Proposed Mechanisms." *Chemico-Biological Interactions*, vol. 330, Oct. 2020, p. 109199, <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109199>.
 14. Huang, Tony (Dazhong), et al. "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Review of Epidemiology, Risk Factors, Diagnosis and Management." *Internal Medicine Journal*, 24 Nov. 2019, <https://doi.org/10.1111/imj.14709>.
 15. Ezzat, Wafaa Mohamed. "Impact of Lifestyle Interventions on Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease." *World Journal of Gastroenterology*, vol. 30, no. 20, 27 May 2024, pp. 2633–2637, pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11154675/, <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i20.2633>. Accessed 28 Dec. 2024.
 16. Xie, Cheng, et al. "Metabolism-Related Signalling Pathways Involved in the Pathogenesis and Development of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease." *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, vol. 48, no. 2, Feb. 2024, p. 102264, www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/fibronectin-type-iii-domain, <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2023.102264>. Accessed 8 Nov. 2024.
 17. Hwang, Seonghwan, et al. "Role of Neutrophils in the Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis." *Frontiers in Endocrinology*, vol. 12, 11 Oct. 2021, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8542869/, <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.751802>. Accessed 10 May 2022.
 18. Ferro, Domenico, et al. "New Insights into the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Gut-Derived Lipopolysaccharides and

- Oxidative Stress.” *Nutrients*, vol. 12, no. 9, 10 Sept. 2020, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32927776/, <https://doi.org/10.3390/nu12092762>. Accessed 28 Mar. 2021.
19. Portincasa, Piero, et al. “Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease: From Pathogenesis to Current Therapeutic Options.” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 25, no. 11, 22 May 2024, p. 5640, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11172019/pdf/ijms-25-05640.pdf, <https://doi.org/10.3390/ijms25115640>. Accessed 16 Oct. 2024.
20. Arrese, Marco, et al. “Insights into Nonalcoholic Fatty-Liver Disease Heterogeneity.” *Seminars in Liver Disease*, vol. 41, no. 04, 7 July 2021, pp. 421–434, <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730927>. Accessed 13 Nov. 2023.
21. Li, Hong-shan, and Yi-yang Hu. “Intestinal Microecology: An Important Target for Chinese Medicine Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.” *Chinese Journal of Integrative Medicine*, vol. 26, no. 10, 10 June 2020, pp. 723–728, <https://doi.org/10.1007/s11655-020-3268-3>. Accessed 28 Dec. 2024.
22. Ni, Yinhua, et al. “The Gut Microbiota and Its Metabolites, Novel Targets for Treating and Preventing Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.” *Molecular Nutrition & Food Research*, vol. 64, no. 17, 10 Aug. 2020, <https://doi.org/10.1002/mnfr.202000375>. Accessed 29 Feb. 2024.
23. Rong, Li, et al. “Advancements in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD).” *Frontiers in Endocrinology*, vol. 13, 2022, p. 1087260, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36726464/, <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1087260>. Accessed 2 Oct. 2023.
24. Pouwels, Sjaak, et al. “Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Review of Pathophysiology, Clinical Management and Effects of Weight Loss.” *BMC Endocrine Disorders*, vol. 22, no. 1, 14 Mar. 2022, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35287643/, <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00980-1>.
25. Raza, Sana. “Current Treatment Paradigms and Emerging Therapies for NAFLD/NASH.” *Frontiers in Bioscience*, vol. 26, no. 2, 2021, pp. 206–237, <https://doi.org/10.2741/4892>. Accessed 13 Nov. 2020.

26. Nassir, Fatiha. "NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers." *Biomolecules*, vol. 12, no. 6, 13 June 2022, p. 824, <https://doi.org/10.3390/biom12060824>.
27. Christoph Grander, et al. "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiological Concepts and Treatment Options." *Cardiovascular Research*, vol. 119, no. 9, 26 June 2023, pp. 1787–1798, academic.oup.com/cardiovascres/article/119/9/1787/7207904, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad095>.
28. Fan, Jian Gao, et al. "Guidelines of Prevention and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (2018, China)." *Journal of Digestive Diseases*, vol. 20, no. 4, 11 Dec. 2018, pp. 163–173, <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12685>.
29. Zeng, Jing, et al. "Therapeutic Management of Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease." *United European Gastroenterology Journal (Print)*, 9 Jan. 2024, <https://doi.org/10.1002/ueg2.12525>. Accessed 7 Apr. 2024.
30. Nouredin, Mazen, and Manal F. Abdelmalek. "Current Treatment Options, Including Diet, Exercise, and Medications." *Clinics in Liver Disease*, Feb. 2023, <https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.01.008>. Accessed 8 Mar. 2023.
31. Zhang, Bo, et al. "Progress in the Treatment of Metabolic-Related Fatty Liver Disease." *Alternative Therapies in Health and Medicine*, vol. 29, no. 7, 1 Oct. 2023, pp. 86–93, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37535913/. Accessed 3 May 2024.
32. Bennett, John. "ClinicalKey." *Clinicalkey.com*, Elsevier, 2020, www.clinicalkey.com/#.àbariatrycznachirurgia.
33. Yin, Xunzhe, et al. "Advances in the Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease." *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 3, 1 Jan. 2023, p. 2844, www.mdpi.com/1422-0067/24/3/2844, <https://doi.org/10.3390/ijms24032844>. Accessed 12 July 2023.

34. Cho, Yongin, and Yong-Ho Lee. "State-of-The-Art Overview of the Pharmacological Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis." *Endocrinology and Metabolism*, vol. 37, no. 1, 28 Feb. 2022, pp. 38–52, <https://doi.org/10.3803/enm.2022.102>. Accessed 5 Feb. 2024.
35. Long, Jiachan, et al. "Role of FXR in the Development of NAFLD and Intervention Strategies of Small Molecules." *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 757, 3 May 2024, p. 110024, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003986124001437?via%3Dihub, <https://doi.org/10.1016/j.abb.2024.110024>.
36. Adorini, Luciano, and Michael Trauner. "FXR Agonists in NASH Treatment." *Journal of Hepatology*, vol. 79, no. 5, 1 Nov. 2023, pp. 1317–1331, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.034>. Accessed 4 Jan. 2024.
37. Parlati, Lucia, et al. "New Targets for NAFLD." *JHEP Reports*, vol. 3, no. 6, 1 Dec. 2021, pp. 100346–100346, <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100346>. Accessed 12 Feb. 2024.
38. Huang, Xiaojing, et al. "Therapeutic Approaches for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Established Targets and Drugs." *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, vol. Volume 16, 1 June 2023, pp. 1809–1819, <https://doi.org/10.2147/dmso.s411400>. Accessed 31 Jan. 2024.
39. Kumar, Virender, et al. "Therapeutic Targets, Novel Drugs, and Delivery Systems for Diabetes Associated NAFLD and Liver Fibrosis." *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 176, Sept. 2021, p. 113888, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113888>. Accessed 13 Feb. 2023.
40. Tian, Si-Yu, et al. "FXR: Structures, Biology, and Drug Development for NASH and Fibrosis Diseases." *Acta Pharmacologica Sinica*, vol. 43, no. 5, 25 Feb. 2022, pp. 1120–1132, <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00849-4>. Accessed 18 Mar. 2024.
41. Farooqui, Naba, et al. "A Current Understanding of Bile Acids in Chronic Liver Disease." *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, vol. 12, no. 1, Jan. 2022, pp. 155–173, <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.08.017>.

42. Yang, Zhenhua, et al. "The Role of Nuclear Receptors in the Pathogenesis and Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease." *International Journal of Biological Sciences*, vol. 20, no. 1, 1 Jan. 2024, pp. 113–126, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10750283/, <https://doi.org/10.7150/ijbs.87305>. Accessed 13 Mar. 2024.
43. Welch, Ryan D., et al. "Emerging Role of Nuclear Receptors for the Treatment of NAFLD and NASH." *Metabolites*, vol. 12, no. 3, 11 Mar. 2022, p. 238, <https://doi.org/10.3390/metabo12030238>. Accessed 20 July 2022.
44. Shen, Tiantian, et al. "Farnesoid X Receptor as a Promising Therapeutic Target for Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and the Current Development of Its Agonists." *Discovery Medicine*, vol. 32, no. 167, 2021, pp. 113–121, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35220997/.
45. Trauner, Michael, and Claudia Daniela Fuchs. "Novel Therapeutic Targets for Cholestatic and Fatty Liver Disease." *Gut*, 5 Oct. 2021, gut.bmj.com/content/early/2021/10/06/gutjnl-2021-324305.abstract, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324305>. Accessed 8 Oct. 2021.
46. Radun, Richard, and Michael Trauner. "Role of FXR in Bile Acid and Metabolic Homeostasis in NASH: Pathogenetic Concepts and Therapeutic Opportunities." *Seminars in Liver Disease*, vol. 41, no. 04, 21 July 2021, pp. 461–475, <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731707>. Accessed 1 Sept. 2022.
47. Lambrecht, Joeri, et al. "Current and Emerging Pharmacotherapeutic Interventions for the Treatment of Liver Fibrosis." *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 21, no. 13, 16 June 2020, pp. 1637–1650, <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1774553>.
48. Tang, Yuhong, et al. "A Current Understanding of FXR in NAFLD: The Multifaceted Regulatory Role of FXR and Novel Lead Discovery for Drug Development." *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, vol. 175, 1 June 2024, p. 116658, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38701562/, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116658>. Accessed 30 June 2024.

49. Shah, Raj A., and Kris V. Kowdley. "Obeticholic Acid for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis." *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, vol. 14, no. 5, 3 May 2020, pp. 311–321, <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1748498>. Accessed 9 Feb. 2022.
50. Wang, Kang, et al. "FXR Agonists for MASH Therapy: Lessons and Perspectives from Obeticholic Acid." *Medicinal Research Reviews*, vol. 44, no. 2, Mar. 2024, pp. 568–586, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37899676/, <https://doi.org/10.1002/med.21991>.
51. Lin, Chuangzhen, et al. "Obeticholic Acid Induces Hepatotoxicity via FXR in the NAFLD Mice." *Frontiers in Pharmacology*, vol. 13, 9 May 2022, <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.880508>. Accessed 29 Oct. 2023.
52. Henry, Zakiyah, et al. "FXR and NASH: An Avenue for Tissue-Specific Regulation." *Hepatology Communications*, vol. 7, no. 5, 14 Apr. 2023, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10109454/, <https://doi.org/10.1097/hc9.0000000000000127>. Accessed 14 May 2023.
53. Panzitt, Katrin, et al. "Recent Advances on FXR-Targeting Therapeutics." *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 552, July 2022, p. 111678, <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111678>. Accessed 26 Nov. 2022.
54. Stofan, Mary, and Grace L. Guo. "Bile Acids and FXR: Novel Targets for Liver Diseases." *Frontiers in Medicine*, vol. 7, 11 Sept. 2020, <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00544>. Accessed 16 Dec. 2020
55. Guirguis, Erenie, et al. "Emerging Therapies for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review." *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 17 Feb. 2021, <https://doi.org/10.1002/phar.2489>.

RESMETIROM W LECZENIU STŁUSZCZENIOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY ZWIĄZANEGO Z ZABURZENIAMI METABOLICZNYMI (MASH) - BEZPIECZEŃSTWO I SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Adrianna Sobolewska, Alicja Suchocka, Martyna Szlenk,
Wojciech Wysocki, Patryk Walocha

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

Abstrakt: Stłuszczeniowe zapalenie wątroby związane z zaburzeniami metabolicznymi (ang. *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*; MASH) definiowane jest jako $\geq 5\%$ stłuszczenie wątroby z przewlekłym zapaleniem wątroby, uszkodzeniem hepatocytów oraz jej możliwym włóknieniem. MASH dotyczy ok. 25% pacjentów ze stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi (ang. *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*; MASLD), stanowiąc jej cięższą manifestację, wiążącą się z szybszą progresją, rozwojem marskości i koniecznością przeszczepu. Choroby wątroby związane z zaburzeniami metabolicznymi występują pandemicznie na całym świecie i są klinicznie związane z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak otyłość i cukrzyca typu 2. Obecne leczenie skupia się na spowolnieniu, zatrzymaniu lub odwróceniu postępu choroby, na co nadzieję daje resmetirom - pierwszy lek ukierunkowany na MASH, zatwierdzony w 2024 roku przez Amerykańską Agencję ds. Żywności (FDA). Resmetirom (MGL-3196) jest doustnym, selektywnym agonistą receptora hormonu tarczycy β (THR- β), przeznaczonym dla pacjentów z MASH ze zwłóknieniem wątroby w stadium F2-F3, bez marskości wątroby. Lek ten w badaniach klinicznych wykazał skuteczność w zmniejszaniu stłuszczenia i redukcji zwłóknienia wątroby o co najmniej 1 stopień (u 24,2% i 25,9% pacjentów otrzymujących odpowiednio 80 mg i 100 mg resmetiromu w porównaniu z 14,2% w grupie placebo) oraz ustąpieniu MASH (u 25,9% i 29,9% pacjentów otrzymujących odpowiednio 80 mg i 100 mg resmetiromu w porównaniu z 9,7% w grupie placebo). Jest dobrze tolerowany przez pacjentów i posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa. Stosowany w połączeniu z odpowiednią dietą, aktywnością fizyczną i innymi lekami skierowanymi na czynniki ryzyka związane z metabolizmem, stwarza obiecującą ścieżkę terapeutyczną dla pacjentów zmagających się z MASH.

Słowa kluczowe: MASH, MASLD, resmetirom, włóknienie wątroby

Abstract: Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) is defined as $\geq 5\%$ steatosis of the liver with chronic hepatitis, hepatocyte damage and possible liver fibrosis. MASH affects about 25% of patients with metabolic dysfunction - associated steatotic liver disease (MASLD), representing its more severe manifestation, associated with faster progression, development of cirrhosis and the need for transplantation. MASLD is pandemic worldwide and is clinically associated with metabolic disorders such as obesity and type 2 diabetes. Current treatment focuses on slowing, stopping or reversing the progression of the disease, with the hope of resmetirom, the first drug targeting MASH, approved in 2024 by the U.S. Food and Drug Administration (FDA). Resmetirom (MGL-3196) is an oral, selective thyroid hormone receptor β (THR- β) agonist for MASH patients with stage F2-F3 liver fibrosis without cirrhosis. In clinical trials, the drug has shown efficacy in reducing steatosis and reducing liver fibrosis by at least 1 degree (in 24.2% and 25.9% of patients receiving 80 mg and 100 mg of resmetirom, respectively, compared to 14.2% in the placebo group) and resolving MASH (in 25.9% and 29.9% of patients receiving 80 mg and 100 mg of resmetirom, respectively, compared to 9.7% in the placebo group). It is well tolerated by patients and has an acceptable safety profile. Used in combination with appropriate diet, physical activity and other medications targeting metabolic risk factors, it offers a promising therapeutic pathway for patients struggling with MASH.

Keywords: hepatic fibrosis, MASH, MASLD, resmetirom

WPROWADZENIE

Stłuszczeniowa choroba wątroby z zaburzeniami metabolicznymi (ang. *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*; MASLD), dawniej określana jako niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. *non-alcoholic fatty liver disease*; NAFLD), jest najczęstszą przewlekłą chorobą wątroby [1]. MASLD, a także jej poważniejsza manifestacja, stłuszczeniowe zapalenie wątroby związane z zaburzeniami metabolicznymi (ang. *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*; MASH), dawniej niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. *nonalcoholic steatohepatitis*; NASH), stanowią poważne zagrożenie zdrowotne na całym świecie, dotykając około 30% populacji [1–4]. MASH stwierdza się u około 25% pacjentów z MASLD [5]. Przewiduje się, że częstość występowania MASLD na świecie znacznie wzrośnie w ciągu następnej dekady, co będzie związane z rosnącą globalną epidemią otyłości i cukrzycy typu 2 [6,7]. Cukrzyca typu 2 została uznana za niezależny czynnik ryzyka MASH i zaawansowanego zwłóknienia wątroby, w dodatku zespół metaboliczny oraz otyłość również są ściśle związane z MASLD [8]. Niemniej jednak, istnieje podgrupa pacjentów określana jako „szczupła MASLD”, którzy prezentują stłuszczenie wątroby pomimo braku nadwagi lub otyłości, z lub bez podwyższonych poziomów aminotransferaz wątrobowych [9,10]. MASLD, a także MASH są uznawane za czynniki ryzyka poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną śmiertelności u dorosłych z tymi przypadłościami [7][11]. Oprócz

obciążenia klinicznego przyczyniającego się do zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego i innych powikłań związanych ze zdrowiem, MASLD/MASH obniża także jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *Health-Related Quality of Life*; HRQL), produktywność w pracy i pogarsza wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *Patient-Reported Outcomes*; PRO) [12].

MASH jest definiowany jako $\geq 5\%$ stłuszczenie wątroby z przewlekłym zapaleniem wątroby, uszkodzeniem hepatocytów (balonowaniem), bez lub z wystąpieniem włóknienia [5][13,14]. Jest schorzeniem postępującym, które potencjalnie może prowadzić do rozwoju marskości wątroby, niewydolności wątroby i raka wątrobowokomórkowego (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC) [1][7][13]. Resmetirom (Rezdiffra™) jest jedynym lekiem ukierunkowanym na MASH, który w marcu 2024 roku został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności (ang. *Food and Drug Administration*; FDA) do stosowania u pacjentów bez marskości wątroby ze zwłóknieniem w stadium umiarkowanym do zaawansowanego (F2-F3) [6]. Decyzja o zatwierdzeniu została oparta na wynikach badania klinicznego MAESTRO-NASH w połączeniu z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z badania MAESTRO-NAFLD-1 [15]. Przygotowanie tego rozdziału opierało się na publikacjach naukowych w medycznych bazach danych, takich jak PubMed, Scopus i Embase, jak również informacjach pozyskanych ze stron internetowych dotyczących przedstawianego zagadnienia. W pracy zostało uwzględnione łącznie 61 publikacji z lat 2007-2025.

MASLD I MASH

Patofizjologia

Na podstawie dowodów zebranych podczas badań patofizjologii MASLD i MASH na zwierzętach zasugerowano, że rozwój MASH jest procesem dwuetapowym. Pierwszym etapem tego procesu jest odkładanie się tłuszczu w wątrobie, co zwiększa insulinooporność (ang. *insulin resistance*; IR). Drugim etapem natomiast są zmiany komórkowe i molekularne obejmujące stres oksydacyjny i utlenianie kwasów tłuszczowych w wątrobie spowodowane różnymi czynnikami (uszkodzenie wywołane przez cytokiny, hiperinsulinemia, peroksydacja żelaza wątrobowego i/lub lipidów, zmiany macierzy zewnątrzkomórkowej, zaburzenia homeostazy energetycznej i zmiana funkcji układu odpornościowego) [16].

Patogeneza stłuszczenia wątroby jest niezwykle złożona, ale uważa się, że jest ona spowodowana nadmiernym dostarczaniem wolnych kwasów tłuszczowych

do wątroby, w połączeniu ze zwiększoną lipogenezą de novo stymulowaną nadmiarem węglowodanów, zwłaszcza fruktozy i sacharozy [17,18]. W stłuszczeniowej chorobie wątroby zwiększony wychwyt krążących kwasów tłuszczowych i lipogeneza de novo sprzyja gromadzeniu się lipidów z generowaniem reaktywnych form tlenu (RFT) i produktów peroksydacji lipidów. To nagromadzenie toksycznych produktów ubocznych ostatecznie przekracza możliwości detoksykacyjne wątroby, prowadząc do uszkodzenia molekularnego, stresu komórkowego i śmierci komórek [4]. Gdy zdolność hepatocytów do radzenia sobie ze stresem komórkowym jest niewystarczająca, uszkodzenie hepatocytów i apoptoza skutkuje nagromadzeniem i aktywacją komórek zapalnych oraz aktywacją wątrobowych komórek gwiaździstych, które są dominującym komórkowym źródłem kolagenu/zwłóknienia w odpowiedzi na jakiekolwiek przewlekłe uszkodzenie wątroby [18]. Zwłóknienie wątroby jest procesem patologicznym, w którym dochodzi do nagromadzenia cząsteczek macierzy zewnątrzkomórkowej składającej się z białek, glikoprotein i proteoglikanów [4].

Dieta wysokokaloryczna i zmniejszona aktywność fizyczna są jednymi z najważniejszych czynników rozwoju MASLD [19], ponadto bardzo wysoki odsetek MASLD obserwuje się u osób otyłych, co dodatkowo wzmacnia patofizjologiczny związek otyłości z tą jednostką chorobową [20]. Nadmierne dostarczanie lipidów i węglowodanów do wątroby prowadzi również do odkładania lipidów w mięśniach szkieletowych, a w konsekwencji dochodzi do rozwoju lokalnej IR. Skutkuje to upośledzeniem szlaku sygnałowego insuliny, zmniejszonym transportem glukozy stymulowanym insuliną i zmniejszoną syntezą glikogenu mięśniowego, co wiąże się z przekierowaniem glukozy do wątroby. Mechanizm ten prowadzi do rozwoju wątrobowej insulinooporności co powoduje zmniejszoną syntezę glikogenu oraz zwiększoną akumulację trójglicerydów, poprzez kierowanie glukozy na szlaki lipogeniczne [21]. Rozwój IR w rozległej i/lub objętej stanem zapalnym tkance tłuszczowej białej skutkuje zwiększoną lipolizą i zwiększonym dostarczaniem kwasów tłuszczowych do wątroby, co z kolei może promować zwiększoną estryfikację kwasów tłuszczowych do trójglicerydów, a następnie MASLD w sposób zależny od substratów, ale głównie niezależny od insuliny [17].

Mikrobiom jelitowy i związane z nim metabolity, składniki odżywcze, cząsteczki pochodzące z tkanek metabolicznych i układ odpornościowy także są zaangażowane w genезę MASLD, co sugeruje skomplikowaną sieć ogólnoustrojową, która napędza postęp choroby w kierunku jej zaawansowanych stadiów, takich jak MASH, marskość wątroby i nowotwory złośliwe [22]. Spożycie glukozy i fruktozy ma bezpośredni wpływ na drobnoustroje jelitowe. Spożywanie

fruktozy w diecie przekraczające zdolność absorpcyjną jelita cienkiego, powoduje jej fermentację przez drobnoustroje jelitowe w okrężnicy, wytwarzając krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, takie jak octan. Fruktaza wywołuje również stan zapalny przewodu pokarmowego w obrębie rezydujących makrofagów, co z kolei zwiększa ekspresję enzymów kontrolujących lipogenezę *de novo*. Ponadto mikrobiom jelitowy wytwarza etanol poprzez fermentację węglowodanów pokarmowych. Ten mikrobiologiczny etanol dostaje się do krążenia wrotnego i jest metabolizowany w wątrobie, co prowadzi do wytworzenia aldehydu octowego, przekształcanego w octan, który może być następnie wykorzystany do wytworzenia acetylo-CoA za pośrednictwem enzymu ACSS2 (ang. *acetyl-CoA synthetase 2*). Konwersja etanolu do aldehydu octowego wywołuje w wątrobie stres oksydacyjny, peroksydację lipidów, stan zapalny i uszkodzenie mitochondriów. We wczesnych stadiach MASLD kinaza aktywowana 5'AMP (ang. *5-AMP activated protein kinase*; AMPK), pełniąc funkcję regulatora biogenezy mitochondrialnej i mitofagii, może ulec aktywacji, co jest ważne dla stymulowania utleniania kwasów tłuszczowych, jednak w przypadku MASH sygnały bakteryjne, takie jak lipopolisacharyd i cytokiny zapalne, takie jak czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α), hamują AMPK, zmniejszając biogenezę mitochondriów i mitofagię [23].

MASH charakteryzuje się przewlekłym stanem zapalnym wątroby i ogólnoustrojowym stanem zapalnym o niskim stopniu nasilenia u większości dotkniętych nim osób. Przewlekły stan zapalny o niskim stopniu nasilenia ma kluczowe znaczenie w wywoływaniu powikłań wątrobowych i większości powikłań pozawątrobowych MASLD [11]. Pozawątrobowe choroby przewlekłe związane z tym schorzeniem, w przypadku których istnieją obecnie najsilniejsze dowody na potencjalny związek przyczynowy to: choroba sercowo-naczyniowa, cukrzyca typu 2, przewlekła choroba nerek oraz, w mniejszym stopniu, niektóre rodzaje nowotworów pozawątrobowych i osteoporoza [7]. Niedoczynność tarczycy występuje często u osób z MASLD, chociaż jej związek z MASH jest mniej spójny i utrudniony przez insulinooporność, otyłość i cukrzycę typu 2 [24].

Diagnostyka

W diagnostyce nieinwazyjnej MASLD/MASH dokonano znacznych postępów. Niemniej jednak ocena histopatologiczna wycinków z biopsji wątroby wciąż pozostaje złotym standardem w diagnozowaniu, klasyfikowaniu oraz określaniu stopnia zaawansowania choroby [25]. Skala aktywności

NAFLD (ang. *NAFLD activity score*; NAS) jest powszechnie stosowana zarówno w praktyce klinicznej, jak i w badaniach dotyczących oceny aktywności choroby. Wyniki dotyczące stłuszczenia, zapalenia zrazikowego i balonowania zostały połączone w celu uzyskania całkowitego wyniku NAS w zakresie od 0 do 8, przy czym $NAS \geq 4$ sugeruje aktywną chorobę. Aby ograniczyć niepotrzebne biopsje wątroby opracowano nieinwazyjny wskaźnik, FibroScan-aminotransferaza asparaginianowa (FAST), zapewniający wartości odcięcia dla orzeczenia i wykluczenia zwłóknienia w MASH. Wynik ten łączy kontrolowany parametr tłumienia (ang. *controlled attenuation parameter*; CAP), pomiary sztywności wątroby (ang. *liver stiffness measurement*; LSM) za pomocą elastografii z przejściową kontrolą drgań (ang. *vibration-controlled transient elastography*; VCTE) i poziomy aminotransferazy asparaginianowej (AST) [26]. VCTE jest zatwierdzonym przez FDA narzędziem służącym do oceny nasilenia zwłóknienia i w połączeniu z badaniami panelowymi biomarkerów umożliwia dalszą poprawę skuteczności diagnostycznej MASH [27]. Nieinwazyjne procedury, takie jak USG, tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MR) i powiązane z nimi wskaźniki (np. FAST, MAST, MEFIB), mogą wykryć stłuszczenie wątroby i/lub zwłóknienie, ale mają ograniczenia w rozróżnianiu stłuszczenia wątroby i MASH [28]. Najpopularniejsze nieinwazyjne testy obejmują wskaźnik FIB-4 (ang. *Fibrosis-4 index*) pod kątem markerów surowicy i VCTE, wykorzystującą urządzenie FibroScan, do pomiaru sztywności wątroby [29]. FIB-4 to badanie krwi, które wykorzystuje powszechnie dostępne i proste zmienne, takie jak wiek, AST, aminotransferaza alaninowa (ALT) i liczba płytek krwi, w celu wykrycia pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem (stadium 3 i 4) [30].

Rezonans magnetyczny metodą gęstości protonów frakcji tłuszczowej (ang. *magnetic resonance imaging proton density fat fraction*; MRI-PDFF) jest ilościowym biomarkerem obrazowania, który umożliwia dokładną, powtarzalną i odzwierciedlającą ocenę ilościową zawartości tłuszczu w całej wątrobie. W związku z tym MRI-PDFF staje się jednym z wiodących nieinwazyjnych biomarkerów ilościowych odpowiednich jako substytut biopsji wątroby do oceny odpowiedzi na leczenie w badaniach klinicznych dotyczących MASH [31].

Mimo że większość pacjentów z MASLD i MASH nie wykazuje objawów, można u niektórych chorych zaobserwować łagodne podwyższenie wyników testów funkcji wątroby (zwykle mniej niż pięciokrotność górnej granicy normy). Ważne jest, aby podkreślić, że stopień wzrostu aminotransferaz nie odzwierciedla stopnia uszkodzenia komórek wątroby związanego z MASLD/MASH. Stosunek AST/ALT (wskaźnik de Ritisa) jest natomiast podstawowym wskaźnikiem

stosowanym do nieinwazyjnego określania stopnia zwłóknienia wątroby i jest uwzględniany we wskaźnikach: BARD, zwłóknienia wątroby w NAFLD (ang. *NAFLD Fibrosis Score*; NFS) i FIB-4 [32]. Wskaźnik BARD ocenia ciężkość zwłóknienia na podstawie BMI, stosunku AST/ALT oraz obecności cukrzycy [33], natomiast wskaźnik NFS stosowany jest do oceny stopnia zwłóknienia wątroby i wykorzystuje zmienne: wiek, BMI, cukrzyca lub nieprawidłowa glikemia na czczo, stosunek AST/ALT, płytki krwi i albuminy [34]. Ponadto stężenie γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP) może być podwyższone u pacjentów z MASLD i jest związane z zaawansowanym zwłóknieniem i zwiększoną śmiertelnością u tych pacjentów. Współczynnik protrombinowy/międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) i albumina są również markerami czynności wątroby. Dodatkowo liczba płytek krwi jest wykorzystywana w różnych nieinwazyjnych testach do diagnozowania znacznego zwłóknienia wątroby, w tym FIB-4, NFS i APRI (ang. *aspartate aminotransferase to platelet ratio index*) [32]. Ponadto do diagnostyki wykorzystywany jest również FibroTest™, panel markerów biochemicznych, który zalecany jest do wykrywania zwłóknienia i oceny progresji choroby. Panel ten składa się z surowiczej α 2-makroglobuliny, apolipoproteiny A1, haptoglobiny, bilirubiny całkowitej i gamma-glutamylotranspeptydazy, z uwzględnieniem wieku i płci [35]. Spośród wielu biomarkerów MASH w surowicy, często badane są cytokeratyna-18 (CK18), zarówno antygeny M30, jak i M65, które pochodzą z apoptozy hepatocytów [1][36], a także poziomy krążącej adiponektyny ze względu na jej ujemną korelację z martwicą zapalną wątroby [37].

Aktualne opcje terapeutyczne

Celem leczenia MASH jest odwrócenie, zatrzymanie lub spowolnienie postępu choroby, aby znacząco poprawić wyniki badań klinicznych [1]. Podstawą leczenia jest modyfikacja stylu życia, w tym zmiana diety i wprowadzenie aktywności fizycznej, a jej głównym celem jest utrata masy ciała [38]. Wytyczne APASL (ang. *Asian Pacific Association for the Study of the Liver*) zalecają stopniową utratę masy ciała (do 1 kg / tydzień) poprzez dietę niskokaloryczną (z deficytem od 500 do 1000 kcal) i aktywność fizyczną (30 min / dzień ćwiczeń o umiarkowanej intensywności przez co najmniej 5 dni w tygodniu lub łącznie co najmniej 150 min / tydzień lub co najmniej 20 min / dzień ćwiczeń o dużej intensywności przez co najmniej 3 dni w tygodniu lub łącznie co najmniej 75 min / tydzień) w leczeniu MASLD [8]. Oprócz modyfikacji stylu życia, tylko kilka opcji leczenia

farmakologicznego specyficznych dla MASLD, takich jak witamina E i pioglitazon, jest uwzględnianych w aktualnych międzynarodowych wytycznych [39]. Rosnąca liczba dowodów na to, że suplementacja witaminą E może skutkować zmniejszeniem stłuszczenia i ustąpieniem stłuszczeniowego zapalenia wątroby u dorosłych bez cukrzycy z MASH, doprowadziła do niedawno opublikowanych wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby (ang. *American Association for the Study of Liver Diseases*; AASLD), które zalecają lekarzom rozważenie podawania witaminy E w dawce 800 IU/d u dorosłych bez cukrzycy i bez marskości wątroby z MASH [40]. Niektóre leki przeciwcukrzycowe, takie jak pioglitazon i agoniści receptora GLP-1, powinny być preferowane u osób z cukrzycą typu 2 i MASH potwierdzonym w biopsji, szczególnie w przypadku nieokreślonego lub wysokiego ryzyka rozwoju marskości wątroby w przyszłości [24]. U pacjentów z otyłością i MASH poddanych operacji bariatrycznej, MASH ustąpił u około 80%, zwłóknienie ustąpiło u połowy, a cofnęło się u 70% pacjentów, pięć lat po operacji [41]. Ponadto chirurgia bariatryczna radykalnie zmniejszyła częstość występowania poważnych działań niepożądanych ze strony wątroby i układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z otyłością i MASH, natomiast liczyć się trzeba z możliwym wystąpieniem licznych powikłań pooperacyjnych [1].

RESMETIROM

Receptor hormonu tarczycy β (THR- β) jest odpowiedzialny za regulację szlaków metabolicznych w wątrobie i jest często upośledzony w MASH [14]. Tyroksyna (T4) uwalniana z tarczycy jest przekształcana przez dejodynazę jodotyroniny 1 (DIO1) do metabolicznie aktywnej wolnej trijodotyroniny (T3) w wątrobie. Wolna T3 wiąże się z jądrowym receptorem tarczycy β (THR- β), który heterodimeryzuje z receptorem retinoidu X (RXR) w celu zmiany transkrypcji palmitoilotransferazy karnitynowej I (CPT1), która reguluje mitochondrialne utlenianie kwasów tłuszczowych (FAO) i czynnik transkrypcyjny wiążący element regulatorowy sterolu 1 (ang. *sterol regulatory element-binding transcription factor 1*; SREBF1), główny regulator wątrobowej lipogenezy de novo. U pacjentów z MASH i zaawansowanym zwłóknieniem, wewnątrzwątrobowa sygnalizacja hormonów tarczycy jest upośledzona; w konsekwencji upośledzenie to zmniejszyłoby konwersję wolnego T4 przez DIO1 do wolnego T3 i zwiększyło konwersję wolnego T4 przez dejodynazę jodotyroniny 3 (DIO3) do nieaktywnego

odwrotnego T3 (rT3), prowadząc do dalszej akumulacji lipotoksycznych form. Resmetirom jest ukierunkowany na tę podstawową kwestię w MASH [42,43].

Mechanizm działania resmetiromu

Resmetirom (MGL-3196) jest ukierunkowanym na wątrobę, doustnym agonistą THR, który jest około 28 razy bardziej selektywny niż trijodotyronina dla THR- β w porównaniu z THR- α [5]. Jest w znacznym stopniu związany z białkami, ma słabą penetrację tkankową poza wątrobę i wykazuje specyficzny wychwyt w wątrobie. W MASH selektywność dla THR- β może zapewniać korzyści metaboliczne hormonu tarczycy, w których pośredniczy wątroba, przy jednoczesnym unikaniu niepożądanych ogólnoustrojowych działań nadmiaru hormonu tarczycy w sercu i kościach, w których w dużej mierze pośredniczy THR- α [13]. Resmetirom jest dopuszczony do stosowania w leczeniu pacjentów z MASH bez marskości wątroby z umiarkowanym (F2) lub zaawansowanym (F3) włóknieniem [44]. Środek ten reguluje metabolizm lipidów poprzez obniżenie poziomu cholesterolu LDL, trójglicerydów i lipoprotein aterogennych. Ponadto zmniejsza lipotoksyczność i poprawia czynność wątroby poprzez stymulację rozkładu kwasów tłuszczowych, co skutkuje zmniejszeniem ilości tłuszczu wątrobowego [45]. Resmetirom moduluje wątrobowy metabolizm lipidów poprzez zwiększenie rozkładu cholesterolu przez enzym wątrobowy 7- α -hydroksylazę cholesterolu (CYP7A1), a także zmniejsza lipogenezę de novo poprzez hamowanie wątrobowego białka wiążącego element regulujący sterole-1 (ang. *sterol regulatory element-binding protein 1*; SREBP-1) [46]. Dodatkowo poprzez zwiększenie ekspresji DIO1, zwiększa wątrobową konwersję wolnego T4 do wolnego T3, zmniejszając poziomy rT3 [43]. Ponadto lek ten zmniejsza ekspresję cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α , interleukina 1 β , chemokina CCL2 i czynnik stymulujący kolonie 1 (CSF-1, M-CSF), a także obniża szlaki sygnałowe czynnika jądrowego kappa B (NF- κ B) i kinazy Janus (JAK)-STAT3 [47].

Farmakokinetyka resmetiromu

Lek Resmetirom jest dostępny w tabletkach 60, 80 i 100 mg pod nazwą handlową Rezdiffra. Zalecana dawka resmetiromu wynosi 100 mg/d dla osób o masie ciała co najmniej 100 kg lub 80 mg/d dla osób o masie ciała poniżej 100 kg. Lek ten jest substratem dla enzymu cytochromu P450 2C8 i polipeptydów transportujących aniony organiczne (ang. *Organic Anion-Transporting*

Polypeptides; OATP) 1B1 i 1B3 oraz słabym inhibitorem enzymu cytochromu P450 2C8 [15]. Średnia T_{max} (czas, po którym lek osiąga najwyższe stężenie we krwi) wynosi około 4 godzin. Pokarm nie ma znaczącego wpływu na stopień wchłaniania, zmniejszając C_{max} (maksymalne stężenie leku oznaczone we krwi) o 33%, zmniejszając AUC (ang. *area under the curve* – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu) o 11% i opóźniając średnią T_{max} o około 2 godziny w porównaniu do podawania na czczo. Stan równowagi jest osiągany w ciągu 3 do 6 dni dawkowania raz na dobę. Ekspozycja w stanie równowagi wzrasta w sposób proporcjonalny do dawki między dawkami 40 i 100 mg oraz w sposób bardziej niż proporcjonalny do dawki między dawkami 100 i 200 mg (około 5,6-krotnie). Działanie resmetiromu jest podobne u pacjentów z MASH ze zwłóknieniem w stadium F2 i u pacjentów ze zwłóknieniem w stadium F3. Pozorna objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi 68 l. Resmetirom wiąże się z białkami osocza w ponad 99%. Mediana końcowego okresu półtrwania w osoczu wynosi 4,5 godziny, a pozorny klirens w stanie ustalonym wynosi 17,5 l/h. Główny metabolit, MGL-3623, ma 28-krotnie mniejszą siłę działania na THR-β niż resmetirom i stanowi od 33% do 51% AUC resmetiromu w stanie równowagi po podaniu tego farmaceutyku w dawce 100 mg doustnie raz na dobę. Dawka jest eliminowana głównie w postaci metabolitów w kale i moczu, przy czym po podaniu dawki znakowanej radioizotopem 67% zostało odzyskane w kale, a 24% w moczu [48].

Profil bezpieczeństwa resmetiromu

Profil bezpieczeństwa resmetiromu wydaje się być akceptowalny, przy czym najczęstsze są działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, choć na ogół są one łagodne lub umiarkowane [43]. Chociaż w III fazie badań klinicznych częstość występowania poważnych działań niepożądanych w obu badanych grupach była podobna (odpowiednio 10,9% w grupie 80 mg resmetiromu, 12,7% w grupie 100 mg resmetiromu i 11,5% w grupie placebo), stosowanie resmetiromu wiązało się z występowaniem biegunki i nudności wkrótce po rozpoczęciu leczenia, przy czym 50% pacjentów stosujących resmetirom zgłosiło takie zdarzenie w ciągu 4 tygodni, w porównaniu z około 30% w grupie placebo. W 52. tygodniu przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych było częstsze w grupie otrzymującej 100 mg resmetiromu niż w pozostałych dwóch grupach badanych (6,8% w grupie otrzymującej 100 mg resmetiromu, 1,9% w grupie otrzymującej 80 mg resmetiromu i 2,2% w grupach placebo). Nowo-

twory odnotowano u 1,2% pacjentów w grupie 80 mg, 3,4% pacjentów w grupie 100 mg i 3,7% pacjentów w grupie placebo. Nie odnotowano przypadków uszkodzenia wątroby wywołanego lekiem. Dalsze przypadki przerwania badania były podobne we wszystkich grupach badanych [49]. Resmetirom powodował również znaczny wzrost całkowitego estradiolu, testosteronu (nie powodował wzrostu wolnego testosteronu) i globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*; SHBG) [50].

Podczas badań klinicznych resmetiromu zaobserwowano wczesne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w ciągu pierwszych 4 tygodni po rozpoczęciu leczenia, głównie u pacjentów leczonych statynami na początku terapii. Średni wzrost aktywności ALT i AST był mniejszy niż 1,5-krotność wartości wyjściowej. Wzrosty te szybko powróciły do normy w ciągu około 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia i przy braku przerwania leczenia. Zaleca się sprawdzenie enzymów wątrobowych 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia w celu oceny hepatotoksyczności. W związku z możliwością krótkotrwałego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, decyzje o przerwaniu leczenia nie powinny być podejmowane przed 12. tygodniem, ponieważ interpretacja danych może być trudna. Jednak edukacja pacjenta na temat potencjalnej hepatotoksyczności ma ogromne znaczenie (np. zmęczenie, nudności, wymioty, ból lub tkliwość w prawym górnym kwadrancie, żółtaczka, gorączka i/lub wysypka), aby zapewnić odpowiednią obserwację w razie potrzeby. W przypadku utrzymującego się i znacznego podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych w dowolnym momencie obserwacji, należy rozważyć przerwanie leczenia [51].

Pacjenci z MASLD we wczesnym stadium (bez zwłóknienia lub z łagodnym zwłóknieniem [stadium F0 lub F1]) nie powinni być brani pod uwagę w leczeniu resmetiromem, ponieważ ryzyko wystąpienia niekorzystnych skutków związanych z wątrobą jest u nich bardzo niskie. Tacy pacjenci powinni być leczeni za pomocą modyfikacji stylu życia i leczenia chorób kardiometabolicznych, zgodnie z wytycznymi praktycznymi AASLD. Chociaż resmetirom jest prawdopodobnie bezpieczny u pacjentów, u których podejrzewa się lub zdiagnozowano marskość wątroby, to lek ten nie powinien być stosowany również u tych chorych, dopóki nie zostaną opublikowane pełne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z marskością wątroby [51].

Jeśli resmetirom jest stosowany jednocześnie z umiarkowanym inhibitorem cytochromu P450 2C8 (np. kłopidogrelem), zalecana dawka wynosi 80 mg/d dla osób o masie ciała co najmniej 100 kg lub 60 mg/d dla osób o masie ciała poniżej 100 kg. Ponadto ze względu na to, że resmetirom jest substratem dla OATP1B1

i OATP1B3, jednocześnie podawanie resmetiromu i statyny może wpływać na metabolizm statyn. W przypadku jednoczesnego stosowania resmetiromu, zalecana maksymalna dawka rozuwastatyny i simwastatyny wynosi 20 mg/d, a zalecana maksymalna dawka atorwastatyny i prawastatyny wynosi 40 mg/d [15]. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem działań niepożądanych związanych ze stosowaniem statyn (np. próby wątrobowe, miopatia, rabdomioliza) [48].

Nie ma wystarczających i odpowiednio przeprowadzonych badań dotyczących stosowania resmetiromu w czasie ciąży. Wymagane jest ukończenie prospektywnego i retrospektywnego badania pacjentek narażonych na resmetirom w czasie ciąży i/lub laktacji w celu oceny ryzyka powikłań u matki, niekorzystnego wpływu na rozwijający się płód i noworodka oraz niekorzystnego wpływu na niemowlę, z oceną wyników niemowlęcia przez pierwszy rok życia [48].

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA RESMETIROMU W LECZENIU MASH

Badania przedkliniczne i kliniczne nad resmetiromem

Badania przedkliniczne na mysim modelu MASH wykazały, że resmetirom odwrócił szarą hepatyzację, zwłóknienie wątroby i stan zapalny oraz zwiększył infiltrację makrofagów. Resmetirom wydawał się przywracać ekspresję białek regulujących przekazywanie sygnału przez białka G (ang. *regulator of G-protein signaling 5*; RGS5), które regulują stan zapalny, wpływać na aktywację receptorów Toll-podobnych oraz dezaktywować szlaki sygnalizacji JAK/STAT3 i NF-κB [52]. Ponadto wczesne badania kliniczne prezentowały obiecujące wyniki z resmetiromem wykazującym bezpieczeństwo i skuteczność w zmniejszaniu stłuszczenia wątroby, stanu zapalnego i zwłóknienia u pacjentów z MASH [53].

Badanie II fazy (NCT02912260) było 36-tygodniowym randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniem, do którego zostali zakwalifikowani dorośli z MASH potwierdzonym biopsją (stadium zwłóknienia F1-F3) i frakcją tłuszczową wątroby wynoszącą co najmniej 10% wyjściowo, ocenianą za pomocą MRI-PDFF. Wygenerowany komputerowo schemat randomizacji przygotowany przez administratorów badania został wykorzystany do losowego przydzielenia pacjentów (2:1) do resmetiromu w dawce 80 mg (84 pacjentów) lub odpowiadającego mu placebo (41 pacjentów), podawanych doustnie raz na dobę. W przypadku pacjentów leczonych resmetiromem w porównaniu z placebo wykazano zmniejszenie ilości tłuszczu wątrobowego w 12. tygodniu (-32,9% resmetirom vs -10,4% placebo) i w 36. tygodniu (-37,3% resmetirom vs

-8,5 placebo). Podczas leczenia resmetiromem znacząco obniżono poziom wielu aterogennych lipidów i lipoprotein, w szczególności cholesterolu LDL, apolipoproteiny B, triglicerydów, lipoproteiny(a) i apolipoproteiny CIII. Ponadto markery uszkodzenia wątroby i włóknienia również uległy poprawie. W 12. tygodniu nie stwierdzono różnicy w wartościach aminotransferazy alaninowej między grupami, natomiast w 36. tygodniu u 60% pacjentów w grupie otrzymującej resmetirom doszło do spadku stężenia ALT poniżej 30 IU/l w porównaniu z 30% pacjentów w grupie placebo. Średnie wartości AST i GGTP również uległy znacznej poprawie w stosunku do wartości wyjściowych i w porównaniu z grupą placebo. Ustąpienie MASH (wynik balonowania 0, wynik zapalenia 0 lub 1, z ≥ 2 -punktowym zmniejszeniem NAS) po 36 tygodniach było wstępnie określonym drugorzędowym punktem końcowym badania. Ocenę ustąpienia MASH przeprowadzono u pacjentów z utratą masy ciała mniejszą niż 9,5% (wstępnie określone), wśród których 27% pacjentów w grupie resmetiromu miało ustąpienie MASH w porównaniu z 6% w grupie placebo. [5][13].

Projekt programu klinicznego fazy III MAESTRO oceniający resmetirom w leczeniu MASH obejmuje badania: MAESTRO-NAFLD-1 [NCT04197479], MAESTRO-NAFLD-OLE [NCT04951219], MAESTRO-NASH [NCT03900429] i MAESTRO-NASH-OUTCOMES [NCT05500222] [54]. Do badania III fazy MAESTRO-NAFLD-1 zakwalifikowano losowo 1143 pacjentów, z których 972 pacjentów przydzielono losowo do trzech grup z podwójnie ślepą próbą (ang. *double-blind*; DB) (100 mg resmetiromu, 80 mg resmetiromu lub placebo), a 171 pacjentów przydzielono losowo do grupy z metodą otwartej próby (ang. *open-label*; OL) 100 mg resmetiromu. U wysokiego odsetka pacjentów we wszystkich czterech grupach występowały metaboliczne czynniki ryzyka, w tym otyłość ze średnim wskaźnikiem masy ciała (BMI) 35 kg/m², cukrzyca typu 2 (49%), dyslipidemia (88%) i nadciśnienie (75%). Często stosowanymi jednocześnie lekami we wszystkich grupach były leki przeciwcukrzycowe (takie jak agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), metformina, pioglitazon i inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego-2) oraz leki stosowane w leczeniu dyslipidemii (statyny, 46%). Analiza pomiaru sztywności wątroby wykazała, że większy odsetek pacjentów stosujących resmetirom osiągnął albo zmniejszenie o ≥ 2 kPa w stosunku do wartości wyjściowej (32-55% w grupach resmetiromu w stosunku do 25% w grupie placebo), albo zmniejszenie o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej (odpowiednio 26-43% w stosunku do 21%) w VCTE. Leczenie resmetiromem w dawkach zarówno 80 mg, jak i 100 mg spowodowało znaczące obniżenie stężenia aterogennych lipidów, cholesterolu

lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C) (odpowiednio -12,4% i -13,9%), apolipoproteiny B (apoB) (odpowiednio -14,3% i -16,5%) i trójglicerydów (TG) (odpowiednio -18,4% i -23,4%). Analizy podgrup MRI-PDFF wykazały, że leczenie resmetiromem zmniejszyło również ilość tłuszczu wątrobowego w stosunku do wartości wyjściowej we wszystkich kluczowych podgrupach pacjentów [14]. Enzymy wątrobowe (ALT, AST i GGTP), jak i biomarkery MASH (CK-18/M30, adiponektyna i odwrotna T3) uległy poprawie w znacznym stopniu od wartości wyjściowych do 52. tygodnia w każdej grupie resmetiromu w porównaniu z placebo [48].

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu III fazy MAESTRO-NASH 966 dorosłych pacjentów z MASH potwierdzonym biopsją i zwłóknieniem wątroby (stadium F1B, F2 lub F3) zostało losowo przydzielonych (1:1:1) do otrzymywania raz na dobę dawki 80 mg resmetiromu (n=322), 100 mg resmetiromu (n=323) lub placebo (n=321) przez 52 tygodnie [55]. Większość pacjentów była rasy białej (89,3%), z wysoką częstością występowania metabolicznych czynników ryzyka (nadciśnienie - 78,1%; dyslipidemia - 71,3%; i cukrzyca typu 2 - 67,0%). Dodatkowymi kluczowymi kryteriami włączenia były histologiczne dowody MASH i NAS wynoszący co najmniej 4, z wynikiem 1 lub wyższym dla każdego elementu (stłuszczenie [w skali od 0 do 3], zapalenie zrazikowe [w skali od 0 do 3] i balonowanie wątrobowokomórkowe [w skali od 0 do 2]). Wyniki randomizowanego badania kontrolowanego fazy 3 MAESTRO-NASH zostały niedawno opublikowane w analizie pierwotnej, wykazując ustąpienie MASH bez pogorszenia zwłóknienia u 25,9% i 29,9% pacjentów otrzymujących odpowiednio 80 mg i 100 mg resmetiromu w porównaniu z 9,7% w grupie placebo oraz zmniejszenie zwłóknienia o co najmniej jeden stopień bez pogorszenia NAS u 24,2% i 25,9% pacjentów otrzymujących odpowiednio 80 mg i 100 mg resmetiromu w porównaniu z 14,2% w grupie placebo. Ponadto poziom cholesterolu LDL od wartości wyjściowej do 24. tygodnia zmniejszył się o 13,6% w grupie otrzymującej 80 mg resmetiromu i o 16,3% w grupie otrzymującej 100 mg resmetiromu, w porównaniu ze wzrostem o 0,1% w grupie placebo [56].

Ocena skuteczności resmetiromu

Resmetirom w badaniach klinicznych wykazał skuteczność w zmniejszaniu stłuszczenia wątroby, poprawie histologii wątroby (zarówno ustąpienie MASH, jak i poprawa zwłóknienia) oraz poprawie biomarkerów uszkodzenia wątroby bez znaczącego wpływu na masę ciała lub metabolizm glukozy [43]. Ponadto

poziomy wielu aterogennych lipidów i lipoprotein, w tym cholesterolu LDL, cholesterolu nie-HDL, trójglicerydów, apolipoproteiny B, apolipoproteiny CIII i lipoproteiny(a), okazały się być zredukowane przez resmetirom w odniesieniu do placebo, potencjalnie zmniejszając ryzyko sercowo-naczyniowe, co jest istotną kwestią, biorąc pod uwagę wysoką częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z MASLD/MASH [49]. Dodatkowe korzyści ze stosowania resmetiromu obejmują znaczącą poprawę w zakresie cytokeratyny-18 i poziomu adiponektyny [42].

Należy również zauważyć, że resmetirom wydaje się poprawiać obniżoną jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQL) pacjentów z MASH. Zostało to wykazane we wtórnej analizie badania klinicznego fazy 2 [NCT02912260], w którym pacjenci z MASH potwierdzonym biopsją doświadczyli, poza poprawą frakcji tłuszczu wątrobowego i/lub poprawą wyniku NAS, znaczącej poprawy HRQL po otrzymywaniu resmetiromu w dawce 80 mg dziennie przez 36 tygodni [56]. Ponadto pacjenci leczeni resmetiromem zgłosili znaczną poprawę w porównaniu z placebo w różnych PRO, takich jak podsumowanie składowej fizycznej, podsumowanie składowej psychicznej i ból ciała, poprawiając w ten sposób lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality-adjusted life year*; QALY) [12].

BADANIA I WYZWANIA W LECZENIU MASH

Resmetirom wykazał znaczący potencjał w zmniejszaniu frakcji tłuszczowej w wątrobie w porównaniu z placebo, o czym świadczy badanie MRI-PDFF. Lek ten wykazał również korzystny profil bezpieczeństwa, bez statystycznie istotnych różnic w ogólnych działaniach niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu z placebo. Dalsza długoterminowa obserwacja i badania na dużą skalę są natomiast niezbędne do udoskonalenia i kompleksowej weryfikacji uzyskanych ustaleń [53]. Ponadto obserwacje bezpieczeństwa związane z potencjalnym wpływem na oś tarczycy lub hormony tarczycy nie wykazały nasilenia oznak lub objawów niedoczynności tarczycy lub nadczynności tarczycy u pacjentów przyjmujących resmetirom [14], natomiast zaleca się wieloletni nadzór w celu monitorowania potencjalnego ryzyka związanego z chorobami tarczycy, gonad lub kości, które mogą wynikać z długotrwałego przyjmowania leku [43]. Planuje się, że badanie będzie kontynuowane przez 54 miesiące w celu uzyskania i oceny wyników związanych z wątrobą, w tym progresji do marskości wątroby [49].

Aby pogłębić wiedzę na temat wpływu resmetiromu na praktykę kliniczną, konieczne wydaje się przeprowadzenie podłużnych badań kohortowych

pacjentów z cukrzycą typu 2, którym przepisano resmetirom wraz z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, które mogą przynieść pewne korzyści wątrobowe, np. agonistami receptora GLP-1, inhibitorami SGLT2 i pioglitazonem, a także zrozumienie domniemanych korzystnych efektów synergistycznych zarówno w przypadku MASH, jak i innych współistniejących chorób metabolicznych [57].

Resmetirom wskazuje na agonistów THR- β jako obiecującą klasę leków, która może zainspirować dalsze badania nad szlakami hormonów tarczycy w leczeniu innych schorzeń metabolicznych poza MASH, takich jak dyslipidemia czy otyłość [58].

PODSUMOWANIE

Wraz z otyłością i cukrzycą typu 2, globalne obciążenie MASLD rośnie, osiągając status najczęstszej chronicznej choroby wątroby z szacowaną globalną częstością występowania wynoszącą około 30% u dorosłych. Ponadto wśród pacjentów, u których zdiagnozowano MASLD/MASH, zachorowalność i śmiertelność związana z chorobami sercowo-naczyniowymi jest bardzo wysoka. W związku z powyższym wymagane jest wielodyscyplinarne podejście oraz uznanie MASLD/MASH za chorobę ogólnoustrojową wpływającą na wiele narządów [59]. Obecne metody leczenia koncentrują się na spowolnieniu, zatrzymaniu lub odwróceniu postępu choroby, co budzi nadzieję dzięki wprowadzeniu resmetiromu, częściowego agonisty THR- β , ukierunkowanego na wątrobę, który na początku 2024r. został zatwierdzony przez FDA do leczenia dorosłych pacjentów z MASH bez marskości wątroby i w stadium umiarkowanym lub zaawansowanym zwłóknienia [60]. Niewątpliwą zaletą po zatwierdzeniu resmetiromu jest dostępność pierwszej ukierunkowanej terapii lekowej przeznaczonej dla pacjentów z MASH. Jest to wyjątkowa szansa na ulepszenie i rozszerzenie możliwości leczenia i opieki nad pacjentami, u których w przeciwnym razie istnieje ryzyko dalszej progresji do marskości wątroby i HCC [57]. Resmetirom jest skutecznym lekiem obniżającym zawartość tłuszczu w wątrobie, redukującym MASH, enzymy wątrobowe i poprawiającym biomarkery zwłóknienia wątroby u pacjentów z tą jednostką chorobową. Przeprowadzone dotychczas badania wykazują, że resmetirom jest lekiem bezpiecznym, dobrze tolerowanym i nie wpływającym negatywnie na czynność tarczycy [42]. Stanowi on korzystne rozwiązanie dla pacjentów ze zdiagnozowanym MASH z objawami zaawansowanego zwłóknienia (F2-F3) w połączeniu z ćwiczeniami fizycznymi, dietą i innymi terapiami ukierunkowanymi na metaboliczne czynniki ryzyka [61]. Potwierdzona w badaniach poprawa jakości

życia u pacjentów z MASH, którzy poddani byli leczeniu resmetiromem, podkreśla znaczenie tego rodzaju terapii w poprawie stanu zdrowia oraz codziennego funkcjonowania pacjentów. Stanowi to istotny krok w procesie leczenia tej choroby.

REFERENCJE

1. Brouwers B, Rao G, Tang Y, Rodríguez Á, Glass LC, Hartman ML. Incretin-based investigational therapies for the treatment of MASLD/MASH. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024;211:111675. doi:10.1016/j.diabres.2024.111675
2. Musso G, Saba F, Cassader M, Gambino R. Lipidomics in pathogenesis, progression and treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH): Recent advances. *Prog Lipid Res.* 2023;91:101238. doi:10.1016/j.plipres.2023.101238
3. Wang X, Zhang L, Dong B. Molecular mechanisms in MASLD/MASH-related HCC. *Hepatology.* Published online February 13, 2024. doi:10.1097/HEP.0000000000000786
4. Wang S, Friedman SL. Found in translation—Fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). *Sci Transl Med.* 2023;15(716). doi:10.1126/scitranslmed.adi0759
5. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet.* 2019;394(10213):2012-2024. doi:10.1016/S0140-6736(19)32517-6
6. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease. *Clin Mol Hepatol.* Published online August 19, 2024. doi:10.3350/cmh.2024.0431
7. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017;66(6):1138-1153. doi:10.1136/gutjnl-2017-313884
8. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr.* 2023;32(3):197-213. doi:10.7570/jomes23052

9. Zhang S, Mak LY, Yuen MF, Seto WK. Screening strategy for non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):S103-S122. doi:10.3350/cmh.2022.0336
10. Njei B, Ameyaw P, Al-Ajlouni Y, Njei LP, Boateng S. Diagnosis and Management of Lean Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Systematic Review. *Cureus*. Published online October 14, 2024. doi:10.7759/cureus.71451
11. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. *Gut*. Published online January 16, 2024;gutjnl-2023-330595. doi:10.1136/gutjnl-2023-330595
12. Bittla P, Paidimarri SP, Ayuthu S, et al. Resmetirom: A Systematic Review of the Revolutionizing Approach to Non-alcoholic Steatohepatitis Treatment Focusing on Efficacy, Safety, Cost-Effectiveness, and Impact on Quality of Life. *Cureus*. Published online September 22, 2024. doi:10.7759/cureus.69919
13. Harrison SA, Bashir M, Moussa SE, et al. Effects of Resmetirom on Noninvasive Endpoints in a 36-Week Phase 2 Active Treatment Extension Study in Patients With NASH. *Hepatol Commun*. 2021;5(4):573-588. doi:10.1002/hep4.1657
14. Harrison SA, Taub R, Neff GW, et al. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2023;29(11):2919-2928. doi:10.1038/s41591-023-02603-1
15. Chen VL, Morgan TR, Rotman Y, et al. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD Practice Guidance. *Hepatology*. 2025;81(1):312-320. doi:10.1097/HEP.0000000000001112
16. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):63. doi:10.1186/s12902-022-00980-1
17. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*. 2021;184(10):2537-2564. doi:10.1016/j.cell.2021.04.015

18. Karim G, Bansal MB. Resmetirom: An Orally Administered, Small-molecule, Liver-directed, β -selective THR Agonist for the Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis. *Eur Endocrinol.* 2023;19(1):60. doi:10.17925/EE.2023.19.1.60
19. Nassir F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. *Biomolecules.* 2022;12(6):824. doi:10.3390/biom12060824
20. Targher G, Corey KE, Byrne CD, Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus — mechanisms and treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(9):599-612. doi:10.1038/s41575-021-00448-y
21. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis in NAFLD/NASH: from pathophysiology towards diagnostic and therapeutic strategies. *Mol Aspects Med.* 2024;95:101231. doi:10.1016/j.mam.2023.101231
22. Schwärzler J, Grabherr F, Grander C, Adolph TE, Tilg H. The pathophysiology of MASLD: an immunometabolic perspective. *Expert Rev Clin Immunol.* 2024;20(4):375-386. doi:10.1080/1744666X.2023.2294046
23. Steinberg GR, Valvano CM, De Nardo W, Watt MJ. Integrative Metabolism in MASLD and MASH: Pathophysiology and Emerging Mechanisms. *J Hepatol.* Published online March 2025. doi:10.1016/j.jhep.2025.02.033
24. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocrine Practice.* 2022;28(5):528-562. doi:10.1016/j.eprac.2022.03.010
25. Giashuddin S, Alawad M. Histopathological Diagnosis of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). In: ; 2022:1-18. doi:10.1007/978-1-0716-2128-8_1
26. Malandrakis K, Arampidis D, Mainou M, et al. FibroScan-AST score for diagnosing fibrotic MASH: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *J Gastroenterol Hepatol.* 2024;39(12):2582-2591. doi:10.1111/jgh.16770

27. Zhou JH, Cai JJ, She ZG, Li HL. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol*. 2019;25(11):1307-1326. doi:10.3748/wjg.v25.i11.1307
28. Chen R, Petrazzini BO, Nadkarni G, Rocheleau G, Bansal M, Do R. Machine Learning Enables Single-Score Assessment of MASLD Presence and Severity. Published online October 25, 2023. doi:10.1101/2023.10.24.23297423
29. Castera L, Garteiser P, Laouenan C, et al. Prospective head-to-head comparison of non-invasive scores for diagnosis of fibrotic MASH in patients with type 2 diabetes. *J Hepatol*. 2024;81(2):195-206. doi:10.1016/j.jhep.2024.03.023
30. Jung J, Loomba RR, Imajo K, et al. MRE combined with FIB-4 (MEFIB) index in detection of candidates for pharmacological treatment of NASH-related fibrosis. *Gut*. 2021;70(10):1946-1953. doi:10.1136/gutjnl-2020-322976
31. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R. Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an Endpoint in NASH Trials. *Hepatology*. 2018;68(2):763-772. doi:10.1002/hep.29797
32. Martinou E, Pericleous M, Stefanova I, Kaur V, Angelidi AM. Diagnostic Modalities of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Biochemical Biomarkers to Multi-Omics Non-Invasive Approaches. *Diagnostics*. 2022;12(2):407. doi:10.3390/diagnostics12020407
33. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008;57(10):1441-1447. doi:10.1136/gut.2007.146019
34. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score. *Hepatology*. 2007;45(4):846-854. doi:10.1002/hep.21496
35. Vali Y, Lee J, Boursier J, et al. FibroTest for Evaluating Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(11):2415. doi:10.3390/jcm10112415
36. Chandra Kumar CV, Skantha R, Chan WK. Non-invasive assessment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2022;13. doi:10.1177/20420188221139614

37. Huang Z, Sung HK, Yan X, et al. The adiponectin-derived peptide <sc>ALY688</sc> protects against the development of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. Clin Transl Sci. 2024;17(6). doi:10.1111/cts.13760
38. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis. JAMA. 2020;323(12):1175. doi:10.1001/jama.2020.2298
39. Paternostro R, Trauner M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. J Intern Med. 2022;292(2):190-204. doi:10.1111/joim.13531
40. Vogli S, Naska A, Marinos G, Kasdagli MI, Orfanos P. The Effect of Vitamin E Supplementation on Serum Aminotransferases in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2023;15(17):3733. doi:10.3390/nu15173733
41. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. Gastroenterology. 2020;159(4):1290-1301.e5. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.006
42. Dutta D, Kamrul-Hasan ABM, Mondal E, Nagendra L, Joshi A, Bhattacharya S. Role of Resmetirom, a Liver-Directed, Thyroid Hormone Receptor Beta-Selective Agonist, in Managing Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Endocrine Practice. 2024;30(7):631-638. doi:10.1016/j.eprac.2024.04.016
43. Petta S, Targher G, Romeo S, et al. The first <sc>MASH</sc> drug therapy on the horizon: Current perspectives of resmetirom. Liver International. 2024;44(7):1526-1536. doi:10.1111/liv.15930
44. Sookoian S, Pirola CJ. Resmetirom for treatment of MASH. Cell. 2024;187(12):2897-2897.e1. doi:10.1016/j.cell.2024.05.009
45. Feng G, Hernandez-Gea V, Zheng MH. Resmetirom for MASH-related cirrhosis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(7):594. doi:10.1016/S2468-1253(24)00124-9
46. Arvanitakis K, Koufakis T, Cholongitas E, Francque S, Germanidis G. Insights into the results of Resmetirom trials: Can a thyroid hormone receptor agonist be the holy grail of MASH therapy? Pharmacol Ther. 2025;268:108811. doi:10.1016/j.pharmthera.2025.108811

47. Ezhilarasan D. Thyromimetics and MASLD: Unveiling the Novel Molecules Beyond Resmetirom. *J Gastroenterol Hepatol.* 2025;40(2):367-378. doi:10.1111/jgh.16874
48. Levien TL, Baker DE. Resmetirom. *Hosp Pharm.* 2025;60(1):12-20. doi:10.1177/00185787241278571
49. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *New England Journal of Medicine.* 2024;390(6):497-509. doi:10.1056/NEJMoa2309000
50. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. Resmetirom for NASH: balancing promise and prudence. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9(4):273. doi:10.1016/S2468-1253(24)00049-9
51. Nouredin M, Charlton MR, Harrison SA, et al. Expert Panel Recommendations: Practical Clinical Applications for Initiating and Monitoring Resmetirom in Patients With MASH/NASH and Moderate to Noncirrhotic Advanced Fibrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2024;22(12):2367-2377. doi:10.1016/j.cgh.2024.07.003
52. Wang X, Wang L, Geng L, Tanaka N, Ye B. Resmetirom Ameliorates NASH-Model Mice by Suppressing STAT3 and NF- κ B Signaling Pathways in an RGS5-Dependent Manner. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5843. doi:10.3390/ijms24065843
53. Raja A, Subhash Sagar R, Saeed S, et al. Safety and efficacy of resmetirom in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine & Surgery.* 2024;86(7):4130-4138. doi:10.1097/MS9.0000000000002195
54. Harrison SA, Ratziu V, Anstee QM, et al. Design of the phase 3 <sc>MAESTRO</sc> clinical program to evaluate resmetirom for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024;59(1):51-63. doi:10.1111/apt.17734
55. Ray K. Resmetirom proves positive for NASH with liver fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024;21(4):218-218. doi:10.1038/s41575-024-00909-0
56. Kokkorakis M, Boutari C, Hill MA, et al. Resmetirom, the first approved drug for the management of metabolic dysfunction-associated

- steatohepatitis: Trials, opportunities, and challenges. *Metabolism*. 2024;154:155835. doi:10.1016/j.metabol.2024.155835
57. Brennan PN, Kopka CJ, Agirre-Garrido L, et al. Reviewing MAESTRO-NASH and the implications for hepatology and health systems in implementation/accessibility of Resmetirom. *npj Gut and Liver*. 2025;2(1):3. doi:10.1038/s44355-024-00017-5
58. Mousa AM, Mahmoud M, AlShuraiaan GM. Resmetirom: The First Disease-Specific Treatment for MASH. *Int J Endocrinol*. 2025;2025(1). doi:10.1155/ije/6430023
59. Borozan S, Vujosevic S, Mikhailidis DP, Muzurovic E. Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis and Cardiovascular Disease Prevention - Is Resmetirom Useful? *Curr Vasc Pharmacol*. 2025;23(1):4-7. doi:10.2174/0115701611340703240809044916
60. Alshehade SA. Resmetirom's approval: Highlighting the need for comprehensive approaches in NASH therapeutics. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2024;48(7):102377. doi:10.1016/j.clinre.2024.102377
61. Guirguis E, Dougherty J, Thornby K, Grace Y, Mack K. Resmetirom: The First Food and Drug Administration–Approved Medication for Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Annals of Pharmacotherapy*. 2025;59(2):162-173. doi:10.1177/10600280241259528

CRINECERFONT JAKO INNOWACYJNY LEK DLA PACJENTÓW Z WRODZONYM PRZEROSTEM NADNERCZY SPOWODOWANYM NIEDOBOREM 21-HYDROKSYLASY

Martyna Kulwicka, Julia Konieczny, Natalia Krauzowicz

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

Abstrakt: Klasyczne leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy opiera się na przewlekłej podaży glikokortykosteroidów, które kompensują niedobór kortyzolu i hamują nadmierną aktywność hormonu adrenokortykotropowego. Jednak długotrwała terapia sterydowa wiąże się z poważnymi skutkami ubocznymi, takimi jak otyłość, nadciśnienie, insulinooporność, osteoporoza czy zahamowanie wzrostu u dzieci. Ograniczenia tradycyjnego leczenia skłoniły do poszukiwania nowych metod terapeutycznych, które mogłyby skutecznie regulować oś podwzgórze–przysadka–nadnercza przy minimalizacji działań niepożądanych. Crinecerfont jest selektywnym antagonistą receptora kortykoliberyny typu 1, który działa poprzez zmniejszenie nadmiernej stymulacji hormonu adrenokortykotropowego, a tym samym ogranicza nadprodukcję androgenów nadnerczowych. Badania kliniczne wykazały, że terapia crinecerfontem skutkuje istotnym obniżeniem poziomów 17-hydroksyprogesteronu i androstendionu, umożliwiając redukcję dawek glikokortykosteroidów i potencjalnie poprawiając jakość życia pacjentów. Co istotne, crinecerfont nie tylko uzupełnia dotychczasowe opcje terapeutyczne, ale także oferuje nowe podejście ukierunkowane na przyczynę choroby, a nie jedynie jej skutki. Wprowadzenie crinecerfontu jako nowej strategii leczenia wrodzonego przerostu nadnerczy może stanowić przełom w terapii tego schorzenia, oferując pacjentom skuteczniejszą kontrolę hormonalną przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych związanych z przewlekłym stosowaniem glikokortykosteroidów.

Słowa kluczowe: 21OHD, androgeny, crinecerfont, prekursorzy steroidów, WPN, wrodzony przerost nadnerczy

Abstract: The classical treatment of congenital adrenal hyperplasia is based on the chronic administration of glucocorticoids, which compensate for cortisol deficiency and suppress excessive adrenocorticotrophic hormone activity. However, long-term steroid therapy is associated with serious side effects such as obesity, hypertension, insulin resistance, osteoporosis, and growth suppression in children. The limitations of traditional therapy have prompted the search for new

treatment approaches that could effectively regulate the hypothalamic–pituitary–adrenal axis while minimizing adverse effects. Crinecerfont is a selective corticotropin-releasing hormone type 1 receptor antagonist that works by reducing excessive adrenocorticotrophic hormone stimulation, thereby limiting the overproduction of adrenal androgens. Clinical studies have shown that treatment with crinecerfont leads to a significant reduction in levels of 17-hydroxyprogesterone and androstenedione, allowing for a reduction in glucocorticoid doses and potentially improving patients' quality of life. Importantly, crinecerfont not only complements existing therapeutic options but also offers a novel approach targeting the root cause of the disease rather than merely its consequences. The introduction of crinecerfont as a new treatment strategy for congenital adrenal hyperplasia may represent a breakthrough in the management of this condition, offering patients more effective hormonal control while reducing the adverse effects associated with chronic glucocorticoid use.

Keywords: 21OHD, androgens, CAH, congenital adrenal hyperplasia, crinecerfont, steroid precursors

WSTĘP

Wrodzony przerost nadnerczy (WPN) stanowi najczęstszą przyczynę pierwotnej niedoczynności nadnerczy u dzieci. W zależności od enzymu, który ulega mutacji wyróżnia się kilka postaci WPN takich jak WPN z niedoboru 21-hydroksylazy (21OHD), WPN z niedoboru 11 β -hydroksylazy, WPN z niedoboru 17 α -hydroksylazy, WPN z niedoboru dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej typu 2, niedobór P450 oksydoreduktazy, lipidowy rozrost nadnerczy (Tab. 1).

Tabela 1. Rodzaje WPN. Skróty: CK kinaza kreatynowa [opracowanie własne]

Postać WPN	Mutacja genu	Dziedziczenie	Kodowane białko
WPN z niedoboru 21-hydroksylazy	<i>CYP21A2</i>	AR	21-hydroksylaza
WPN z niedoboru 11 β -hydroksylazy	<i>CYP11B2</i>	AR	11 β -hydroksylaza
WPN z niedoboru 17 α -hydroksylazy	<i>CYP17A1</i>	AR	CYP17A1
WPN z niedoboru dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej typu 2	<i>HSD3B2</i>	AR	dehydrogenaza 3 β -hydroksysteroidowa typu II
Niedobór P450 oksydoreduktazy	<i>POR</i>	AR	oksydoreduktaza P450
Lipidowy rozrost nadnerczy	<i>STAR</i>	AR	białko StAR

Najczęściej, 90-95% przypadków, jest spowodowany mutacją genu *CYP21A2* prowadzącą do niedoboru lub braku 21OHD. W tym przypadku ze względu na obraz kliniczny można wyróżnić 3 postacie: postać klasyczna z utratą soli, klasyczna bez utraty soli, postać nieklasyczna. Drugą, co do częstości występowania jest mutacja genu *CYP11B1*, który koduje 11 β -hydroksylazę. Odpowiada ona za 5–7% wszystkich przypadków WPN [1-3]. Powyższe mutacje nie pozostają obojętne dla procesu steroidogenezy nadnerczowej, a konsekwencją tego jest produkcja nieprawidłowych ilości kortyzolu, aldosteronu i androgenów. Niedobór kortyzolu i aldosteronu powoduje nadmierną stymulację osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (ang. *hypothalamic-pituitary-adrenalaxis* HPA), co prowadzi do kompensacyjnego, zwiększonego wydzielanie hormonu uwalniającego kortykotropinę (ang. *Corticotropin-Releasing Hormone* CRTH) z podwzgórza i adrenokortykotropiny (ang. *Adrenocorticotropic hormone* ACTH) z przysadki, a w konsekwencji nadprodukcję androgenów [4-6].

Niedobór 21OHD, skutkujący wzmożonym wytwarzaniem androgenów jest główną przyczyną atypowych narządów płciowych u niemowląt płci żeńskiej. Ciągły nadmiar androgenów w dzieciństwie i okresie dojrzewania powoduje przedwczesną dojrzałość płciową, wirylizację i przyspieszony wzrost somatyczny z zaawansowanym wiekiem kostnym, co ostatecznie skutkuje niższym od przewidywanego wzrostem w późniejszym wieku [7-9]. W wieku dorosłym u kobiet powszechne są hirsutyzm i nieregularne miesiączki, u kobiet i mężczyzn niepłodność, a także zagrażające życiu przełomy nadnerczowe [10].

Obecnie standardem leczenia WPN jest przewlekła terapia glikokortykosteroidami (GKS), mająca na celu uzupełnienia niedoboru endogennego kortyzolu. Jednak prowadzi to do poważnych powikłań - zahamowania wzrostu u dzieci, osteoporozy oraz zaburzeń metabolicznych, takich jak otyłość, insulinooporność i nadciśnienie, które mogą zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe [11-13].

Crinecerfont to selektywny, niepeptydowy antagonist receptoru kortykoliberyny typu 1 (ang. *Corticotropin-ReleasingFactor Receptor 1*, CRF1), którego działanie polega na hamowaniu nadmiernej aktywności osi HPA, co ma kluczowe znaczenie w leczeniu WPN spowodowanego niedoborem 21-hydroksylazy [14-16].

EPIDEMIOLOGIA

WPN występuje wśród wszystkich grup etnicznych, a jego rozpowszechnienie wydaje się wzrastać [17]. Na podstawie badań przesiewowych stwierdzono, że częstość klasycznej postaci WPN spowodowanej niedoborem 21OHD, czyli postaci z utratą soli i prostą wirylizacją, wynosi 1:14 000. Postać nieklasyczna WPN jest bardziej rozpowszechniona i wynosi 1:1000 osób w populacji ogólnej, a wśród mieszkańców basenu Morza Śródziemnego jest jeszcze wyższa - 1:400 [18,19].

KLINICZNE POSTACI NIEDOBORU 21-HYDROKSYLAZY

Ze względu na obraz kliniczny można wyróżnić kilka postaci: postać klasyczną z zespołem utraty soli lub bez utraty soli, z prostą wirylizacją oraz postać nieklasyczną.

Postać klasyczna z zespołem utraty soli, która stanowi zdecydowanie najcięższy typ, jest spowodowana całkowitym lub prawie całkowitym brakiem aktywności *CYP21A2*, co blokuje syntezę mineralokortykosteroidów (MKS) oraz GKS i prowadzi do hiperandrogenizacji. U noworodków płci żeńskiej rozpoznanie kliniczne ustala się już przy urodzeniu z powodu patologicznych, zwirylizowanych narządów płciowych zewnętrznych. Natomiast u noworodków płci męskiej z tą postacią WPN zwykle niemożliwe jest rozpoznanie kliniczne przy urodzeniu. W niektórych przypadkach można zauważyć hiperpigmentację nosznych i prącia, jednak należy to do rzadkości. Z reguły rozpoznanie stawia się dopiero po wykonaniu badań przesiewowych. U niezdiagnozowanych wcześniej noworodków obu płci przełom nadnerczowy rozwija się zwykle w 2. tygodniu życia. W badaniach biochemicznych stwierdza się wtedy hiponatremię, hiperkaliemię, hipochloremię, kwasicę metaboliczną oraz hipoglikemię. U dziecka występują niespecyficzne objawy, takie jak wymioty, biegunka, odwodnienie, utrata masy ciała lub brak przyrostu masy ciała. Mogą one przypominać infekcję wirusową lub infekcję układu pokarmowego. Należy jednak pamiętać, że każde opóźnienie w podjęciu leczenia WPN stanowi istotne zagrożenie dla życia dziecka. Obecnie, w dobie obowiązkowych badań przesiewowych w Polsce taka sytuacja należy do rzadkości [20].

Postać klasyczna z zespołem prostej wirylizacji jest wynikiem zmniejszenia aktywności *CYP21A2* do 1–2%. Zatem jest możliwa synteza MKS i GKS, jednak synteza GKS jest niewystarczająca do zahamowania nadmiernej sekrecji ACTH, co prowadzi do hiperandrogenizacji. U chorych obserwuje się objawy

przewlekłego niedoboru GKS, a w przypadku głodzenia, choroby lub niedoboru sodu w diecie także niedoboru MKS. W obrazie klinicznym w dziewczynkach można zauważyć przedwczesny rozwój owłosienia łonowego, pachowego, trądzik, mocny zapach potu, przerost łechtaczki, pogrubienie, hiperkeratozę i hiperpigmentację warg sromowych i hiperpigmentację skóry, czyli cechy przedwczesnego GnRH-niezależnego heteroseksualnego dojrzewania płciowego. U chłopców narządy płciowe wyglądają prawidłowo przy urodzeniu, rozpoznanie kliniczne stawia się zwykle w wieku przedszkolnym (3.–7. rż.), kiedy obserwuje się u nich przedwczesne GnRH-niezależne izoseksualne dojrzewanie płciowe: przedwczesne wystąpienie owłosienia łonowego i pachowego, trądzik, mocny zapach potu, powiększenie prącia, duży przyrost masy mięśniowej oraz hiperpigmentację skóry. W odróżnieniu od GnRH-zależnego przedwczesnego dojrzewania, u chłopców z WPN wielkość jąder jest przedpokwitaniowa (<4 ml). Nieleczone dzieci z tą postacią WPN rosną szybko, są za wysokie w stosunku do swojego wieku chronologicznego, a ich wiek kostny jest nieproporcjonalnie zaawansowany, co skutkuje niskim wzrostem ostatecznym tych pacjentów [2,21].

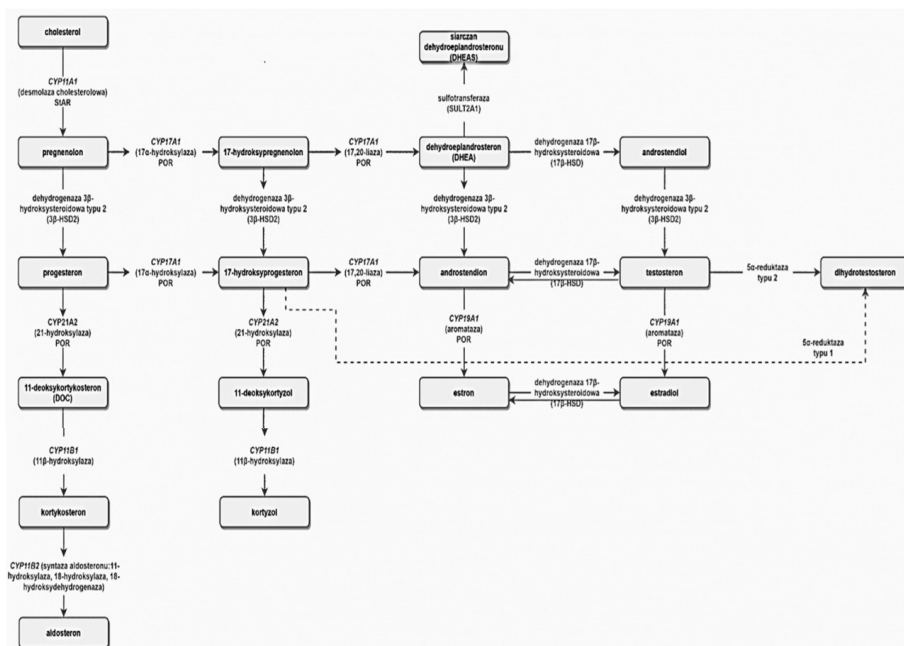
Nieklasyczna postać WPN jest łagodniejszą formą niedoboru 21-hydroksylazy, w której aktywność enzymu wynosi 20–50% normy. Dzięki temu synteza kortyzolu i aldosteronu jest wystarczająca do uniknięcia niewydolności nadnerczy, ale nadal występuje nadmierna produkcja androgenów, prowadząca do objawów hiperandrogenizmu. U kobiet występują kliniczne obejmują nieregularne miesiączki lub ich brak, trądzik, hirsutyzm, łysienie androgenowe, a także trudności z zająciem w ciąży. U mężczyzn objawy nie występują lub są bardzo skąpe, może wystąpić nadmierne owłosienie i bezpłodność [22,23].

MECHANIZM DZIAŁANIA

U pacjentów z WPN niedobór enzymu 21OHD blokuje konwersję progesteronu do 11-deoksykortykosteronu (ang. *Deoxycorticosterone* DOC) i 17-hydroksyprogesteronu (17-OHP) do 11-deoksykortyzolu (Ryc. 1) [24–26].

Pierwsza z nich, czyli konwersja progesteronu do DOC skutkuje zespołem utraty soli wskutek niedoboru aldosteronu i w konsekwencji ciężką hiponatremią, hiperkaliemią oraz kwasicą metaboliczną. Niskie ciśnienie tętnicze, wstrząs i niewydolność serca stanowią poważne zagrożenie dla życia nieleczzonego noworodka. Zespół utraty soli rozwija się dopiero po urodzeniu, ponieważ w trakcie życia płodowego łożysko i nerki matki kontrolują stężenie elektrolitów i objętość płynów płodu. Natomiast, zaburzona przemiana 17-OHP do 11-deoksykortyzolu

skutkuje niedoborem kortyzolu, co powoduje hipoglikemię i hipotensję, ponieważ kortyzol jest niezbędny w regulacji metabolizmu i utrzymaniu ciśnienia krwi. Kortyzol jest związany z działaniem epinefryny na organizm regulując jej syntezę i liczbę receptorów adrenergicznych. U chorych występuje męczliwość, błądź, zwiększona potliwość, hiponatremia, hiperkaliemia i kwasica metaboliczna, które doprowadzają do powstania zagrażającego życiu przełomu nadnerczowego [27,28].



Rycina 1. Schemat steroidogenezy. Opis w tekście. [24].

Małe stężenie kortyzolu stymuluje sekrecję ACTH, a nadmierna stymulacja kory nadnerczy przez ACTH skutkuje przerostem nadnerczy i nadprodukcją androgenów nadnerczowych (np. DHEA, androstendionu, testosteronu), co prowadzi do licznych zaburzeń hormonalnych, takich jak wirylizacja u dziewczynek i przedwczesne dojrzewanie u chłopców [29-32].

Crinecerfont blokuje receptor CRF1, który odpowiada za stymulację wydzielania ACTH w przysadce mózgowej. Receptor CRF1 to błonowy receptor sprzężony z białkiem G. Głównym jego ligandem jest CRH. Po związaniu liganda dochodzi do aktywacji białka Gs, co prowadzi do wzrostu cAMP i aktywacji szlaku kinazy białkowej A. Efektem końcowym jest zwiększenie wydzielania

ACTH przez przysadkę, co dalej stymuluje nadnercza do produkcji kortyzolu. Blokując CRF1, lek prowadzi do redukcji poziomu ACTH, co zmniejsza nadmierną stymulację nadnerczy. W efekcie nie dochodzi do przerostu nadnerczy i obniża się nadprodukcja androgenów nadnerczowych, co łagodzi objawy choroby i pozwala na zredukowanie dawek egzogennych GKS w terapii pacjentów [33].

BADANIE FAZY 3 CRINECERFONTU U DOROSŁYCH Z WPN

Badanie 3 fazy crinecerfontu to randomizowane, podwójnie ślepe badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa crinecerfontu, antagonisty receptora CRF1 w leczeniu dorosłych pacjentów z WPN. Głównym założeniem tego leczenia była redukcja dawki przyjmowanych egzogennie GKS u tych pacjentów. Badanie trwało 24-tygodnie, przeprowadzono je w 54 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Europie i Izraelu. Do badania kwalifikowani byli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym WPN, którzy musieli przyjmować stabilną dzienną dawkę GKS wynoszącą co najmniej 13mg/m² ciała w przeliczeniu na ekwiwalent hydrokortyzonu. Kluczowymi kryteriami wykluczenia były wszelkie schorzenia inne niż WPN, które wymagały długotrwałej terapii GKS.

W badaniu uczestniczyło 182 pacjentów, z których 58% stosowało wyłącznie hydrokortyzon, 29% prednizolon, a 13% deksametazon. Średnia wyjściowa dawka GKS wynosiła 17,6 mg/m²/dzień (w ekwiwalencie hydrokortyzonu), co odpowiada około 30,5 mg dziennie dla osoby o powierzchni ciała 1,73 m².

Uczestnicy zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do jednej z dwóch grup: grupy badawczej lub grupy kontrolnej. Grupa badawcza licząca 122 osoby otrzymywała crinecerfont w dawce 100 mg dwa razy dziennie, natomiast grupa kontrolna, do której trafiło 60 pacjentów otrzymywała placebo dwa razy dziennie. W badaniu można wyróżnić kilka okresów. W okresie wstępnym, czyli przed rozpoczęciem leczenia uczestnicy kontynuowali swoją standardową terapię GKS na stabilnym poziomie przez co najmniej 6 miesięcy. Po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia dawka GKS została zredukowana do poziomu dostosowanego indywidualnie na podstawie masy ciała i powierzchni ciała pacjenta. Następnie dawki GKS były modyfikowane w oparciu o poziomy androstenedionu, aby utrzymać odpowiednią kontrolę hormonalną. Spośród 182 pacjentów poddanych randomizacji, ponad 95% ukończyło badanie (117 z 122 pacjentów w grupie crinecerfont i 57 z 60 pacjentów w grupie placebo).

Crinecerfont wydawał się mieć akceptowalny profil działań niepożądanych, z podobną ich częstością w obu grupach. Większość działań

niepożądanych miała łagodną lub umiarkowaną intensywność i ustępowała samoistnie. Najczęstsze działania niepożądane zostały wymienione w Tabeli 2.

Tabela 2. Najczęstsze działania niepożądane leku crinecerfont w badaniu fazy 3[34].

Objaw	Liczba osób, których dotyczyło działanie niepożądane (%) w grupie leczonej:	
	Crinecerfontem	Placebo
Zmęczenie	30 (25)	9 (15)
Ból głowy	19 (16)	9 (15)
Infekcja SARS-CoV-2	17 (14)	5 (8)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	11 (9)	7 (12)
Biegunka	10 (8)	5 (8)
Zawrót głowy	10 (8)	2 (3)
Mdłości	10 (8)	5 (8)
Ból stawów	9 (7)	0
Ból pleców	7 (6)	2 (3)
Gorączka	7 (6)	6 (10)
Zwiększone stężenie CK we krwi	6 (5)	2 (3)
Zapalenie nosogardła	6 (5)	8 (14)
Wymioty	6 (5)	5 (8)
Zmniejszony apetyt	5 (4)	1 (2)
Nieżył żołądka i jelit	5 (4)	1 (2)

Oprócz powyższych, najniebezpieczniejszym z działań niepożądanych była niewydolność nadnerczy, którą zgłoszono u dwóch pacjentów (2%) w grupie leczonej crinecerfontem i u jednego pacjenta (2%) w grupie placebo. U pacjentów otrzymujących crinecerfont zauważono znaczny spadek poziomu androstendionu. Już po 4 tygodniach leczenia, średni spadek wyniósł 299 ng/dl, co jest istotnym wynikiem, ponieważ androstendion jest uważany za marker nadprodukcji androgenów w WPN. W grupie placebo poziom androstendionu wzrósł średnio o 45,5 ng/dl. Po zakończeniu 24-tygodniowego okresu leczenia oceniano zmiany w dawce GKS oraz poziomy androstendionu w obu grupach. W grupie przyjmującej crinecerfont odnotowano istotną redukcję dawki GKS o 27,3% i utrzymującą się tendencję spadkową poziomu androstendionu. W grupie placebo redukcja dawki GKS wyniosła 10,3% [34].

Badanie wykazało, że crinecerfont pozwala na znaczącą redukcję dawek GKS u dorosłych pacjentów z klasycznym WPN, jednocześnie utrzymując kontrolę nad poziomem androgenów.

BADANIA PRZESIEWOWE

W Polsce noworodki są objęte programem badań przesiewowych w celu wczesnego wykrycia chorób metabolicznych, endokrynologicznych i genetycznych. W ramach tego programu wykonywane są testy przesiewowe, które obejmują m.in. WPN. Wykonywane jest badanie stężenia 17-OHP w suchej kropli krwi pobranej z pięty noworodka w 3–5 dobie życia. W przypadku nieprawidłowego wyniku badania przesiewowego noworodek jest kierowany do dalszej diagnostyki, obejmującej dodatkowe badania hormonalne i obrazowe w celu potwierdzenia lub wykluczenia WPN [35].

PODSUMOWANIE

Od lat 50. XX wieku u pacjentów z WPN stosowano długotrwałą terapię GKS, która znacząco wpływała na zdrowie i komfort życia chorych. U pacjentów występowała osteoporoza, otyłość, insulinooporność, cukrzyca, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze i wiele innych zaburzeń związanych z długotrwałą terapią sterydami [36]. W związku z tym zaczęto intensywnie poszukiwać nowych linii terapii. Crinecerfont, selektywny antagonist receptoru CRF1, stanowi innowacyjne podejście do leczenia WPN. Badania kliniczne fazy 3 wykazały, że terapia crinecerfontem prowadzi do obniżenia poziomu androstendionu, a jednocześnie umożliwia znaczne zmniejszenie dawek GKS. Dzięki temu pacjenci z WPN mogą uzyskać lepszą kontrolę hormonalną przy mniejszym ryzyku działań niepożądanych związanych z długotrwałym stosowaniem sterydów [37]. Jednak dalsze badania kliniczne są niezbędne do oceny długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności tej terapii w różnych populacjach pacjentów.

REFERENCJE

1. Speiser PW, Arlt W, Ocho RJ i in. Wrodzony przerost nadnerczy spowodowany niedoborem 21-hydroksylazy steroidowej: wytyczne kliniczne Towarzystwa Endokrynologicznego. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043-4088

2. Medycyna Praktyczna. Pediatria. <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatria/chapter/B42.1.4.21.1.3.1> Dostęp: 21.02.2025r.
3. Kawalec W, Grenda R, Kulus M, wyd. Pediatria. Wydanie 2. PZWL; 2018. ISBN: 978-83-200-5661-7
4. Whittle E, Falhammar H. Glucocorticoid Regimens in the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endocr Soc.* 2019;3(6):1227-1245. Published 2019 Apr 18. doi:10.1210/js.2019-00136
5. Speiser PW. Emerging medical therapies for congenital adrenal hyperplasia. *F1000Res.* 2019;8:363. Published 2019 Apr 2. doi:10.12688/f1000research.17778.1
6. <https://www.mp.pl/pacjent/endokrynologia/choroby/168789,wrodzony-przerost-nadnerczy> dostęp: 21.02.2025r.
7. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015; 44(2):275-296. doi:10.1016/j.ecl.2015.02.002
8. Pignatelli D, Pereira SS, Pasquali R. Androgens in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Front Horm Res.* 2019;53:65-76. doi:10.1159/000494903
9. Tajima T. Health problems of adolescent and adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2018;27(4):203-213. doi:10.1297/cpe.27.203
10. Reisch N. Review of Health Problems in Adult Patients with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(2-03):171-177. doi:10.1055/a-0820-2085
11. Turcu AF, Auchus RJ. The next 150 years of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;153:63-71. doi:10.1016/j.jsbmb.2015.05.013
12. Maccabee-Ryaboy N, Thomas W, Kylo J, et al. Hypertension in children with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(4):528-534. doi:10.1111/cen.13086

13. Sarafoglou K, Forlenza GP, YawAddo O, et al. Obesity in children with congenitaladrenalpherplasia in the Minnesota cohort: importance of adjusting body mass index for height-age. *ClinEndocrinol (Oxf)*. 2017;86(5):708-716. doi:10.1111/cen.13313
14. Turcu AF, Spencer-Segal JL, Farber RH, et al. Single - Dose Study of a Corticotropin - Releasing Factor Receptor-1 Antagonist in Women With 21-Hydroxylase Deficiency. *J ClinEndocrinolMetab*. 2016;101(3):1174-1180. doi:10.1210/jc.2015-3574
15. Auchus RJ, Sarafoglou K, Fechner PY, et al. Crinecer font Lowers Elevated Hormone Markers in Adults With 21-Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(3):801-812. doi:10.1210/clinem/dgab749
16. Newfield RS, Sarafoglou K, Fechner PY, et al. Crinecerfont, a CRF1 Receptor Antagonist, Lowers Adrenal Androgens in Adolescents With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(11):2871-2878. doi:10.1210/clinem/dgad270
17. Chen S, Wu L, Ma X, et al. Current status and prospects of congenitaladrenalpherplasia: A bibliometric and visualization study. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(45):e40297. doi:10.1097/MD.00000000000040297
18. Uslar T, Olmos R, Martínez-Aguayo A, Baudrand R. Clinical Update on Congenital Adrenal Hyperplasia: Recommendations from a Multidisciplinary Adrenal Program. *J Clin Med*. 2023;12(9):3128. Published 2023 Apr 26. doi:10.3390/jcm12093128
19. BerglundA,OrnstrupMJ,Lind-HolstM,etal.Epidemiologyanddiagnostic trends of congenital adrenal hyperplasia in Denmark: a retrospective, population - based study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;28:100598. Published 2023 Feb 28. doi:10.1016/j.lanepe.2023.100598
20. Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1248-1261. doi:10.1056/NEJMr1909786
21. <https://endokrynologiapediatryczna.pl/?doi=10.18544/EP-02.08.08.1102> Dostęp: 26.03.2025r.

22. Sharma L, Momodu II, Singh G. Wrodzony przerost nadnerczy. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448098/?fbclid=IwY2xjawJQ6zVleHRuA2FlbQIxMAABHUCyqMN7LjXj49UtLHDYLTpXuYCnmKm4wEXuMsGe-5sXOZ4KfxjFL7N8kA_aem_QI3jPLYSXKuyM-KANC7usQ Dostęp: 26.03.2025r.
23. Burdea L, Sharma L, Mendez MD. Niedobór 21-hydroksylazy. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493164/?fbclid=IwY2xjawJQ7I1leHRuA2FlbQIxMAABHf5t9o_1llKFQZ9tDreZ6VT7fkEfOIIMokP5pXyLZbBHf-vT4j9t3eEDEg_aem_lu_H9dRgBkmZ9ZggMrFrWg Dostęp: 26.03.2025r.
24. Ferrier DR, Chlubek D. Lippincott Illustrated Reviews: Biochemia. 7. wyd. Wrocław, Polska: Edra Urban & Partner; 2021. ISBN: 9788366067028, str. 274
25. Biochemia Harpera ilustrowana, Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008, s. 282–285, ISBN 978-83-200-3573-5.
26. <https://www.mp.pl/pediatrica/artykuly-wytyczne/artykuly-przegladowe/95190,zaburzenia-endokrynne-w-okresie-noworodkowym>. Dostęp: 21.02.2025r.
27. <https://endokrynologiapediatryczna.pl/?doi=10.18544/EP-01.02.04.0182> Dostęp: 21.02.2025r.
28. <https://www.mp.pl/endokrynologia/przypadki/251683,nadmiar-hormonow-nadnerczy-i-pulapki-diagnostyczne-odcinek-3>. Dostęp: 25.03.2025r.
29. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [published correction appears in J Clin Endocrinol Metab. 2019 Jan 1;104(1):39-40. doi: 10.1210/jc.2018-02371.]. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):4043-4088. doi:10.1210/jc.2018-01865
30. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia - Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. Endocr Rev. 2022;43(1):91-159. doi:10.1210/endrev/bnab016

31. Mallappa A, Merke DP. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(6):337-352. doi:10.1038/s41574-022-00655-w
32. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia [published correction appears in *Lancet.* 2017 Nov 11;390(10108):2142. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32818-0.]. *Lancet.* 2017;390(10108):2194-2210. doi:10.1016/S0140-6736(17)31431-9
33. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK612555/?fbclid=IwY2xjawJQ7n5leHRuA2FlbQIxMAABHT0yHjqjABIV0VEmxxGYqFEInUU0CUnatYnqbgrlzL0N2KTzvYA26j1clA_aem_S5fdhvT32dElR8mdHrs6hg
Dostęp: 26.03.2025r.
34. Auchus RJ, Hamidi O, Pivonello R, et al. Phase 3 Trial of Crinecerfont in Adult Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med.* 2024;391(6):504-514. doi:10.1056/NEJMoa2404656
35. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2026> dostęp: 23.02.2025r.
36. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364-389. doi:10.1210/jc.2015-1710
37. Prete A, Auchus RJ, Ross RJ. Clinical advances in the pharmacotherapy of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2021;186(1):R1-R14. Published 2021 Nov 30. doi:10.1530/EJE-21-0794

INNOWACJE W INSULINOTERAPII I JEJ METODACH - OD WYNALEZIENIA INSULINY DO SZTUCZNEJ TRZUSTKI

Wiktoria Bartnikowska¹, Aleksandra Brudzińska¹, Michał Chadera²

1. Katedra Diabetologii Dziecięcej i Medycyny Stylu Życia, Oddział Diabetologii Dziecięcej i Pediatrii, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. św. Jana Pawła II w Katowicach

2. Instytut Historyczny Uniwersytetu Wrocławskiego

Abstrakt: Cukrzyca typu 1 (T1D) jest przewlekłą chorobą metaboliczną, wynikająca z autoimmunologicznego uszkodzenia komórek beta trzustki, co prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny. Nagrodę Nobla w 1923 roku w dziedzinie fizjologii i medycyny za odkrycie insuliny otrzymali Frederick Grant Banting i John James Richard MacLeod. Początkowo iniekcje z insuliną zwierzęcą wykonywano wielorazowymi strzykawkami. Przez ostatnie 100 lat w zakresie insulinoterapii nastąpił prawdziwy przełom. W 1978 roku z użyciem bakterii *E.coli* stworzono pierwszy lek wytworzony za pomocą inżynierii genetycznej - insulinę ludzką. Następnie wynaleziono peny insulinowe, a w latach 80. XX wieku pojawiły się pierwsze pompy insulinowe. Aktualnie zalecaną metodą leczenia T1D jest intensywna insulinoterapia za pomocą osobistej pompy insulinowej z automatyczną podażą insuliny, nazywana potocznie sztuczną trzustką, która stanowi rewolucję w dziedzinie diabetologii.

Słowa kluczowe: insulinoterapia, osobista pompa insulinowa, zaawansowana hybrydowa pętla zamknięta

Abstract: Type 1 diabetes (T1D) is a chronic metabolic disease resulting from autoimmune damage to the beta cells of the pancreas, which leads to absolute insulin deficiency. The 1923 Nobel Prize in Physiology and Medicine for the discovery of insulin was awarded to Frederick Grant Banting and John James Richard MacLeod. Initially, animal insulin injections were performed using reusable syringes. Over the past 100 years, a real breakthrough has occurred in insulin therapy. In 1978, the first drug produced by genetic engineering was created using *E. coli* bacteria - human insulin. Then insulin pens were invented, and in the 1980s the first insulin pumps appeared. The currently recommended method of treating T1D is intensive insulin therapy using a personal insulin pump with automatic insulin delivery, commonly called an artificial pancreas, which is a revolution in the field of diabetology.

Keywords: insulin therapy, personal insulin pump, advanced hybrid closed loop

WPROWADZENIE

Insulinoterapia jest podstawą leczenia cukrzycy typu 1 - choroby autoimmunologicznej, w której dochodzi do całkowitego zniszczenia komórek beta trzustki, skutkującego bezwzględnym niedoborem insuliny. Współcześnie pacjenci mają do dyspozycji niemalą gamę dostępnych form terapii, takich jak model wielokrotnych wstrzyknięć insuliny o szybkości i długości działania od 10 minut do 3 dni z użyciem pena, czy osobistej pompy, stale zaopatrującymi pacjenta w podstawową i doposiłkową dawkę insuliny, po nowoczesne pompy z zamkniętą pętlą hybrydową. Trudno wyobrazić sobie współczesną medycynę bez wyżej wymienionych form terapii, a jeszcze niewiele ponad 100 lat temu ludzie nie wiedzieli o istnieniu insuliny. Na początku XIX wieku pacjenci chorujący na cukrzycę typu 1 umierali w bardzo młodym wieku, zazwyczaj kilka miesięcy po diagnozie.

HISTORIA INSULINOTERAPII

Objawy cukrzycy zostały opisane już przez starożytnych Egipcjan około 3500 lat temu. Należały do nich nadmierne wydalenie moczu, utrata wagi oraz ogólne pogorszenie stanu zdrowia, prowadzące do zgonu. Kolejny krok w rozpoznawaniu choroby poczynili grecy, a szczególnie lekarz Aretaeus w początkach naszej ery, zauważając, że mocz osób chorych charakteryzuje się słodkim smakiem. To właśnie ta cecha zaważyła na pierwszym znanym określeniu cukrzycy jak „diabetes mellitus” [1]. W 1797 r. szkocki chirurg wojskowy John Rollo w swojej publikacji *Notes of a Diabetic Case* opisał przypadek poprawy stanu zdrowia jednego z żołnierzy chorego na cukrzycę, po zmianie diety na niskowęglowodanową [1]. Dieta z limitem 400 kalorii dziennie, opierająca się głównie na przyjmowaniu płynów, uchodziła za najskuteczniejszą metodę terapii. Realnie przedłużała ona życie pacjentów, powodując jednak szereg negatywnych skutków, z których największym było niedożywienie, a w ekstremalnych przypadkach nawet śmierć głodowa.

Wiedza o funkcjonowaniu ludzkiego organizmu poszerzyła się m.in. dzięki Claudowi Bernardowi, który odkrył rolę wątroby w procesie produkcji glukozy [2] czy niemieckim lekarzom Oskarowi Minkowskiemu i Josefowi von Meringowi prowadzącym eksperymenty na zwierzętach, wykazujące związek trzustki z przebiegiem cukrzycy [3]. W 1869 roku Paul Langerhans, niemiecki fizjolog i histolog, ogłosił, iż trzustka ma dwa układy komórek, z czego odkryte przez

niego skupiska komórek wydzielania wewnętrznego zostały później nazwane „wyspami Langerhansa”. Było to podłożem do dalszych badań i wyizolowania insuliny z trzustek zwierzęcych w 1921 roku przez dr. Fredericka Bantinga oraz studenta medycyny Charlesa Besta. Na pamiątkę tego wydarzenia, które miało miejsce 14 listopada, aktualnie jest to data Światowego Dnia Cukrzycy. W czasie eksperymentu u zwierząt celowo wywoływano zaburzenia pracy trzustki poprzez podwiązywanie przewodu Wirsunga lub całkowicie ją usuwając, wywołując tym samym cukrzycę. „Ekstrakt z trzustki”, pobierany po około 10 tygodniach od jej powiązania podawano psom w ilości 5 ml, uzyskując krótkotrwałe obniżenie glikemii [4]. Następnie oczyszczono pozyskaną substancję oraz zacydowano o sprawdzeniu jej działania u ludzkich pacjentów. Pierwszą dawkę insuliny podano 11 stycznia 1922 r. 14-letniemu Leonardowi Thompsonowi, chorującemu na cukrzycę typu 1, który przeżył kolejne 13 lat, dzięki otrzymanemu leczeniu. Dokonania te zostały docenione nagrodą Nobla w 1923 r. dla Fredericka Bantinga oraz Johna Macleoda za odkrycie insuliny i wykazanie jej skuteczności w leczeniu cukrzycy. Warto wspomnieć również o kwestii samego patentu na insulinę przyznanego grupie lekarzy w styczniu 1923 r. Ten niemal od razu został odsprzedany Uniwersytetowi w Toronto za symbolicznego dolara [5], stając się tym samym dostępnym do masowej produkcji dla pacjentów na całym świecie [6]. W 1955 roku brytyjski biochemik Frederick Sanger zdołał ustalić pełną sekwencję aminokwasów insuliny wołowej, za co otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii w 1958 r. W 1969 r. przyznano natomiast kolejną Nagrodę Nobla w obszarze badawczym brytyjskiej chemiczce Dorothy Hodgins. W swojej pracy nad białkami udało jej się określić strukturę przestrzenną m.in. insuliny. Lata 60. XX w. upłynęły z kolei pod znakiem doskonalenia metod produkcji syntetycznej insuliny – w ciągu dekady udało się to zespołom z Uniwersytetu w Pittsburghu, Uniwersytetu RWTH w Akwizgranie oraz połączonym siłom kilku uczelni z Chin [7]. W drugiej połowie lat 70. XX w. poczyniono kolejny przełomowy krok, kiedy to w amerykańskim Beckman Research Institute udało się uzyskać pierwszą syntetyczną insulinę ludzkiego pochodzenia. Za odkryciem tym stali genetyk Arthur Riggs i chemik Keiichi Itakura oraz ich współpracownik Hebrart Boyer [8]. W walce z cukrzycą otworzył się więc nowy rozdział, w którym orężem stała się inżyniera genetyczna. Insulina jest pierwszym na świecie lekiem wyprodukowanym za pomocą inżynierii genetycznej. Miało to miejsce w 1978 roku. Już w 1982 roku dopuszczono insulinę ludzką do stosowania wśród diabetyków, a następnie pracowało nad stworzeniem jej analogów

o różnych profilach farmakokinetycznych co ułatwiłoby dawkowanie leku i zwiększyło bezpieczeństwo Pacjentów.

W ciągu stulecia zmienił się także znacząco sposób samej iniekcji, czego przykładem jest chociażby grubość igieł lub nawet materiał, z którego były wykonane – w XX w. używano igieł i strzykawek metalowych, szklanych oraz metalowo-szklanych, które dodatkowo były wielorazowe i sterylizowane po każdym użyciu [1]. Od momentu kanadyjskiego sukcesu do lat 80. XX w. dokonano niezwykłych postępów, niezmienna pozostała jednak jedna rzecz – metoda aplikowania insuliny. Przez sześć dekad leczenia cukrzycy, podstawowym narzędziem ratowania ludzkiego życia pozostawała strzykawka. Już w latach 80 XX wieku firmy farmaceutyczne zauważyły potrzebę wygodniejszej i bardziej precyzyjnej formy samodzielnego podawania insuliny. Jako pierwszy na rynek swój pen insulinowy wprowadziła firma NovNordisk. Urządzenie było niewielkie, przypominało kształtem długopis, skąd pochodzi jego nazwa. Pierwsze osobiste pompy insulinowe (OPI) na świecie pojawiły się w latach 80. XX wieku, co stanowiło prawdziwy przełom w leczeniu cukrzycy insulinozależnej. W Polsce w 2001 roku rozpoczął się pierwszy program leczenia dzieci chorych na cukrzycę typu 1 z wykorzystaniem pomp insulinowych. W 2009 roku Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) zaczął finansować zakup OPI, zbiorniczków i włąć dla dzieci i młodzieży do 18. roku życia, a w 2011 roku wydłużono czas refundacji do 26. roku życia. Skutkuje to faktem, że prawie 90 proc. chorych z cukrzycą typu 1, dzieci i młodych dorosłych leczonych jest tą metodą. Zgodnie z zaleceniami PTD stosowanie systemów ciągłego monitorowania glikemii (CGM) oraz OPI jest aktualnie zalecaną metodą oraz swego rodzaju standardem leczenia pacjentów wymagających intensywnej insulinoterapii (min. 3 dawek insuliny na dobę). Pierwsze OPI pozbawione były funkcji zatrzymania podaży insuliny przy niskiej glikemii, co stanowiło ryzyko dla Pacjenta. Kolejne generacje stosowane z kompatybilnymi sensorami glikemii potrafiły zatrzymać podaż insuliny przy niskiej glikemii, a w późniejszym okresie, ze względu na pojawienie się możliwości predykcji glikemii w ciągu najbliższych 30 min. przez system CGM, OPI były w stanie zaprzestać podaży leku również przed niską glikemią, chroniąc tym samym pacjenta przed epizodem hipoglikemii.

NOWOCZESNE POMPY INSULINOWE

Postęp technologiczny w diabetologii na przestrzeni ostatnich lat umożliwił rozwój zautomatyzowanych systemów dostarczania za pomocą osobistych pomp

insulinowych (drenowych i bezdrenowych) działających z zaawansowanej hybrydowej pętli zamkniętej. Kilka hybrydowych systemów pętli zamkniętej zostało skomercjalizowanych i jest dostępnych dla Pacjentów diabetologicznych.

Osobiste pompy z automatycznym podawaniem insuliny (AID) zwane także systemami zaawansowanej hybrydowej pętli zamkniętej (AHCL- Advanced Hybrid Closed Loop), wykorzystują algorytmy uczenia maszynowego, które dostosowują dawkę insuliny na podstawie danych z systemu ciągłego monitorowania glukozy (CGM). Warto podkreślić, że owe uczenie maszynowe skupia się na umożliwieniu urządzeniu nauki z otrzymywanych danych, stanowi poddziedzinę sztucznej inteligencji (AI), jest jej narzędzie, jednak nie naśladuje ludzkiej inteligencji.

BUDOWA I ZASADA DZIAŁANIA OPI Z AID

Zaawansowane systemy AID składają się z trzech kluczowych komponentów:

- Pompa insulinowa – urządzenie mechaniczne, które za pomocą drenu lub bezpośrednio ze zbiorniczka poprzez wkłucie do podaje do tkanki podskórnej insulinę w sposób ciągły (baza insulinowa pokrywająca podstawowe zapotrzebowanie na insulinę) oraz w bolusach (przed posiłkami lub jako korekta w przypadku hiperglikemii).
- System ciągłego monitorowania glukozy (CGM) – sensor glikemii umieszczony pod skórą z nadajnikiem, mierzący stężenie glukozy w płynie śródtkankowym i przesyłający dane do pompy insulinowej.
- Algorytm uczenia maszynowego – zaawansowane oprogramowanie, które analizuje stężenie glukozy i przewiduje jej zmiany, dostosowując dawkę insuliny w czasie rzeczywistym.

Wyróżnia się systemy AID składające się z 2 elementów (systemu CGM oraz pompy insulinowej z wgranym algorytmem sterującym) oraz 3 elementów (systemu CGM, pompy insulinowej oraz aplikacji mobilnej z algorytmem, która łączy oba ogniwa). W niniejszym rozdziale zdecydowaliśmy się na zaprezentowanie dwóch dostępnych na rynku systemów AID - Medtronic Minimed 780G oraz Omnipod 5.

Proces zarządzania glikemią w systemie AID przebiega w następujących etapach:

- Pomiar stężenia glukozy – Sensor CGM w zależności od rodzaju urządzenia wykonuje pomiary glikemii w płynie śródtkankowym w określonych przez producenta okresach czasu, na tej podstawie wskazuje wartość glikemii we krwi oraz za pomocą transmitera przesyła aktualne dane do algorytmu sterującego.
- Analiza danych – algorytm uczenia maszynowego analizuje otrzymane dane oraz prognozowane zmiany glikemii w najbliższych godzinach, a następnie przesyła do osobistej pompy insulinowej informacje o aktualnym zapotrzebowaniu na insulinę.

W przypadku OPI Medtronic Minimed 780G algorytm sterujący znajduje się w samej pompie, jednak z możliwością podglądu wartości glikemii na ekranie telefonu. Kompatybilne z pompą systemy CGM to Guardian 4 oraz Simplerla Sync. Natomiast system Omnipod 5 składa się z 3 ogniw, ponieważ wymaga posiadania smartfona z dedykowaną aplikacją, która wyposażona jest algorytm sterujący. Urządzenie kompatybilne jest z sensorem Dexcom G6, Dexcom G7 oraz FreeStyle Libre 2 Plus.

W zależności od przewidywanej glikemii system może:

- Zwiększyć dawkę insuliny bazalnej, gdy przewiduje hiperglikemię.
- Zmniejszyć lub przerwać podaż insuliny, gdy prognozuje hipoglikemię.
- Podawać bolusy korekcyjne, jeśli stężenie glukozy jest zbyt wysokie.

Mimo znacznego zaawansowania tej technologii oba systemy nie są w pełni autonomiczne. Od Użytkownika wymagane jest wprowadzanie gramów węglowodanów w posiłkach, jednak systemy te minimalizują potrzebę ręcznych korekt, podając je w sposób automatyczny aż do osiągnięcia glikemii ustawionej jako docelowa.

SYSTEM MEDTRONIC MINIMED 780G

System ten został zarejestrowany jest u osób z T1D od 7 r.ż.. Aktualnie trwają badania na grupie dzieci poniżej 6 r.ż., których wyniki są bardzo obiecujące. Do podaży insuliny wymaga drenu oraz wkłucia Minimed Quick Set. Istnieje możliwość stosowania wkłuć, które wymagają wymiany co 3 i co 7 dni,

co znacznie zmniejsza częstości konieczności przerywania ciągłości skóry. Za pomocą oprogramowania SmartGuard automatycznie i z wyprzedzeniem koryguje wysokie wartości glikemii, podając małe dawki insuliny, a jednocześnie chroni przed hipoglikemią. System Medtronic Minimed 780G daje możliwość ustawienia właściwego celu glikemii na 100, 110 i 120 mg/dl, oraz celów tymczasowych do 150 mg/dl na przykład podczas aktywności fizycznej. Pozwala na bardzo precyzyjne podawanie nawet najmniejszych dawek insuliny tj. 0,025 j. na godzinę. Wg badania ADAPT, którym porównano go z metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (MDI), pozwala obniżyć wartość HbA1c o 1,4%, wydłużyć czas utrzymywania glikemii w zakresie docelowym o 27% bez wydłużania czasu trwania hipoglikemii oraz utrzymywać dobrą kontrolę glikemii o 6 godzin dłużej w ciągu doby, a także uzyskać dłuższy o 30% czas utrzymywania glikemii w zakresie docelowym w nocy.



Rysunek 1. Składowe systemu automatycznej podaży insuliny za pomocą Medtronic Minimed 780G [opracowanie własne]

OMNIPOD 5

Urządzenie Omnipod 5 zarejestrowane jest już do dzieci od 2 r.ż. i stanowi jedyny dostępny na świecie bezdrenowy automatyczny system podaży insuliny. Urządzenie wyposażone jest w zbiornik z insuliną o pojemności 200 j. przykleja się bezpośrednio na skórę i należy je w całości wymieniać co 72h. Z technologią SmartAdjust aktywnie zarządza podawaniem insuliny co 5 minut, wykorzystując spersonalizowany docelowy poziom glukozy, aby pomóc zminimalizować czas hiperglikemii i hipoglikemii. Pozwala na ustawienie wartości docelowych glikemii w zakresie 110 - 150 mg/dl. Daje możliwość podaży insuliny w najmniejszym przepływie wysokości 0,05 j. Jest wodoodporne przez 60 min przy zanurzeniu do 7,6 metra głębokości. Wg badań system pozwala na osiągnięcie 76% czasu w zakresie docelowym 110 mg/dl u dorosłych i młodzieży (14–70 lat) oraz 68% całkowitego TIR u najmłodszych dzieci (2–13.9 lat). System AID firmy Insulet pozwolił na skrócenie o 33% czasu hiperglikemii u dzieci oraz o 24% u dorosłych i młodzieży. Ponadto stwierdzono 60% mniej hipoglikemii w nocy i 46% w sumie u dorosłych i młodzieży [10, 11].



Rysunek 2. Składowe systemu automatycznej podaży insuliny za pomocą Omnipod 5 [opracowanie własne]

Oba urządzenia są wodoodporne i pozwalają na uprawianie sportów wodnych bez konieczności odpinania się od OPI. Na ten moment jedynie pompa Minimed 780G jest dostępna w Polsce z refundacją.

Według naukowców pompa, którą można byłoby określić sztuczną trzustką powinna działać w podwójnej zamkniętej pętli hormonalnej tj. zapewniać

w jednym urządzeniu możliwość podaży insuliny i glukagonu. Powstałe urządzenia dawały obiecujące wyniki badań przeprowadzonych na grupie osób dorosłych z cukrzycą typu 1, prowadząc do skrócenia czasu trwania epizodu hipoglikemii. Jednak podaż glukagonu podskórnie powoduje skutki uboczne pod postacią nudności, wymiotów i bólu głowy. Aktualnie trwają próby wynalezienia analogami tego hormonu pozbawionego powyższych efektów niepożądanych oraz zapewniającego bezpieczeństwo użytkowania w pompach [12].

NOWOCZESNY PEN INSULINOWY

InPen to wyjątkowe urządzenie, które łączy w sobie tradycyjny model insulinoterapii z nowoczesną technologią. Został zatwierdzony przez FDA w 2016 roku [13, 14]. To swoisty pomost pomiędzy penami a osobistymi pompami insulinowymi. InPen to integralny pen insulinowy wielokrotnego mający na celu uławić model MDI [15]. InPen jest kompatybilny z krótkodziałającymi insulinami, takimi jak Humalog czy Fiasp. Mimo, że swoim wyglądem przypomina “klasyczny” pen insulinowy, to dzięki wbudowanej technologii Bluetooth może połączyć się z aplikacją mobilną na smartphonie. Aplikacja jest w stanie zanalizować dane, takie jak poziom glukozy wprowadzony ręcznie lub z CGM, ilość aktywnej insuliny czy ilość węglowodanów w posiłku, dzięki czemu sugeruje odpowiednią dawkę doposiłkową leku. Poza tym zastępuje dzienniczek i wysyła powiadomienia o pominięciu dawki. InPen jest integralny z Medtronic Guardian czy Dexcom G5/G6. Dzięki temu pacjent może nie tylko podawać sobie insulinę, ale także śledzić dawki podawanej insuliny i pomagać w planowaniu terapii. Niewątpliwą zaletą jest poczucie pewności i kontroli nad dawkami oraz redukcja stresu związanego z obliczaniem dawek insuliny. Dodatkowo producent deklaruje, że bateria może wytrzymać nawet rok. Niestety nie jest to urządzenie idealne. Pacjenci nie mogą automatycznie podawać insuliny długodziałającej, niezbędnej do prawidłowej terapii MDI. Nowe technologie wymagają biegłości od użytkowników. Warto również wspomnieć o cenie, obecnie jest to koszt około 500 dolarów za sam pen, bez wkładów. InPen to niewątpliwie krok w stronę tzw. “smart-MDI”, a więc inteligentnego systemu wielokrotnych wstrzyknięć, który z jednej strony łączy w sobie prostotę penów, a z drugiej oferuje część zaawansowanych funkcji osobistych pomp insulinowych.



Rysunek 3. Składowe podaż insuliny za pomocą InPen [opracowanie własne]

BIONICZNE TRZUSTKI

W 2017 roku polski zespół pod nadzorem dr. hab. n. med. Michała Wszoly rozpoczął program badań nad bioniczną trzustką [16]. Celem projektu jest stworzenie funkcjonującego narządu przy pomocy technologii biodruku 3D. Narząd ten w przyszłości mógłby zostać przeszczepiony pacjentom z cukrzycą typu 1 eliminując potrzebę przyjmowania insuliny “z zewnątrz”. Pierwszy prototyp został wydrukowany 14 marca 2019 roku i wykorzystywał świńskie komórki jako model badawczy. Badania potwierdziły, że produkuje on insulinę i rozwinał układ naczyniowy. Do druku niezbędne są biotusze - jeden do druku wysp, a drugi do druku śródbłonna, a także bioreaktor utrzymujący organ przy życiu w warunkach ex-vivo.

Rozpoczęte w 2019 roku testy na zwierzętach przyniosły obiecujące wyniki- bioniczna trzustka funkcjonowała u przetestowanych świń. Wiemy, że obecnie

zespół przygotowuje się do fazy przedklinicznej badania. Według deklaracji, pierwszy przeszczep bionicznej trzustki u człowieka może nastąpić nawet w 2026 roku. Szacowany koszt zabiegu dochodzi do 200 000 euro.

DOUSTNA INSULINOTERAPIA

Doustna insulinoterapia jest dla diabetologów i diabetyków pewnego rodzaju „Świętym Graalem”. Potencjalnie wygodna alternatywa dla codziennych wklęć zwłaszcza dla dzieci, w praktyce wyzwanie dla zespołów inżynierów i farmaceutów [17]. Pomysł na podawanie doustnej insuliny pojawił się niemal w momencie jej odkrycia. Szybko jednak naukowcy napotkali na istotną barierę – insulina ma budowę peptydową. Tak jak białka jest rozkładana w przewodzie pokarmowym przez enzymy żołądka i jelit, przez co nie wchłania się do krwi w wystarczającej ilości. Tak podana insulina, a więc bez odpowiedniego przygotowania, traciła aktywność zanim mogła zacząć działać. Dzięki nanotechnologii XXI wieku firmy farmaceutyczne zaczęły testować powłoki odporne na kwas żołądkowy, a także nośniki ułatwiające transport przez śluzówkę jelit. Przełomowym momentem okazało się izraelskie badanie nad polimerowymi kapsułkami. ORMD-0801 znajduje się w trzeciej fazie badań klinicznych.

Według ekspertów powołujących się na doniesienia firmy Oramed doustna insulina może potencjalnie trafić najpierw do pacjentów z cukrzycą typu drugiego [18, 19]. Wykazano u nich zmniejszenie stężenia glukozy. Wyzwaniem wciąż pozostaje leczenie cukrzycy typu 1, gdzie dokładność dawkowania ma kluczowe znaczenie. Nowym trendem w badaniach są micelle chroniące insulinę, polimerowe nanocząsteczki takie jak chitozan oraz kapsułki z enterowymi powłokami uwalniającymi lek dopiero w jelicie cienkim.

ANALOG INSULINY ULTRA DŁUGODZIAŁAJĄCEJ

Kolejną ciekawą innowacją, która odbija się coraz szerszym echem w świecie diabetologii, czego najlepszym przykładem jest wspomnienie z zaleceniach ISPAD 2024, staje się insulina podawana raz w tygodniu [20]. Dzięki takiemu dawkowaniu części pacjentów łatwiej byłoby przestrzegać zaleceń. Opracowana przez firmę Novo Nordisk insulina icodec czy podstawowa Fc mają na celu zmniejszyć obciążenie związane z codziennymi zastrzykami. Warto nadmienić, że koncepcja ta jest szczególnie atrakcyjna dla dorosłych pacjentów z cukrzycą

typu 2, jednak trwają również badania nad zastosowaniem jej u dzieci z cukrzycą typu pierwszego.

Według programu badań ONWARDS obserwuje się porównywalny spadek HbA1c u pacjentów z T2D w porównaniu z insuliną glargine lub degudec podawanymi codziennie. U pacjentów z cukrzycą typu pierwszego zaobserwowano większe ryzyko hipoglikemii [21, 22]. Z pewnością zastosowanie tak długo działającego preparatu u dzieci jest bardziej problematyczne ze względu na szybką dynamikę zmian zachodzących w młodych organizmach.

PODSUMOWANIE

Ciągły rozwój i doskonalenie insulinoterapii stanowią niezbędną i nierozłączną część diabetologii. Rewolucja biegnie przed siebie od lat 20 XX wieku, kiedy wynaleziono insulinę. Perspektywa wydaje się być jasno nakreślona- coraz to mniejsze osobiste pompy insulinowe zastępujące trzustkę, aż do sztucznej trzustki w prawdopodobnie nie tak odległej przyszłości. Chociaż przed lekarzami i inżynierami jeszcze wiele pracy, to komfort życia pacjentów poprawia się systematycznie. Nowoczesne metody insulinoterapii są bezpieczne, wygodne i precyzyjne, co w znaczący sposób wpływa na poprawę opieki diabetologicznej na świecie.

REFERENCJE

1. Polonsky KS. The Past 200 Years in Diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1332-1340. doi:10.1056/NEJMr1110560
2. Stępień E. O cukrzycy dla fizyków : historia odkrycia insuliny i poznania jej budowy. Published online 2019. Accessed June 17, 2025. <https://ruj.uj.edu.pl/xmlui/handle/item/154911>
3. Rafa E, Majoch M, Skierczak S, Wenecka-Lipka B, Cisoń-Apanasewicz U, eds. *Insulinoterapia w praktyce pielęgniarstwa*. Akademia Nauk Stosowanych w Nowym Sączu; 2022.
4. Kevan L, Moorthy PN, Weiss JJ. Formation and Reactions of Radiation-Produced Electrons and Atomic Hydrogen in γ -Irradiated Ice. *J Am Chem Soc*. 1964;86(5):771-776. doi:10.1021/ja01059a005
5. Barszczewski K, Karaś R, Biadasiewicz M, Kulik H, Lepich T. Sir Frederick Grant Banting – the discoverer of insulin. On the 100th anniversary on

- the Nobel Prize. *Przegl Epidemiol.* 2023;77(1):108-118. doi:10.32394/pe.77.11
6. Galbas-Kreff H, Twardosz W, eds. *Wielka encyklopedia zdrowia*. T. 1: Ab-Az. Horyzont; 2002.
 7. *Dziennik Amerykańskiego Towarzystwa Chemicznego*. 86 (5): 930–32; *Chiński Biuletyn Nauk o Życiu* 27 (6): 777– 79.
 8. Riggs AD. Making, Cloning, and the Expression of Human Insulin Genes in Bacteria: The Path to Humulin. *Endocrine Reviews*. 2021;42(3):374-380. doi:10.1210/endrev/bnaa029
 9. Collyns O, Meier R, Betts Z, et al. 199-OR: Improved Glycemic Outcomes with Medtronic Minimed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results from a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery with Predictive Low Glucose Suspend in People with Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2020;69(Supplement_1):199-OR. doi:10.2337/db20-199-OR
 10. Brown SA, Forlenza GP, Bode BW, et al. Multicenter Trial of a Tubeless, On-Body Automated Insulin Delivery System With Customizable Glycemic Targets in Pediatric and Adult Participants With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1630-1640. doi:10.2337/dc21-0172
 11. Sherr JL, Bode BW, Forlenza GP, et al. Safety and Glycemic Outcomes With a Tubeless Automated Insulin Delivery System in Very Young Children With Type 1 Diabetes: A Single-Arm Multicenter Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2022;45(8):1907-1910. doi:10.2337/dc21-2359
 12. Haidar A, Legault L, Dallaire M, et al. Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial. *CMAJ*. 2013;185(4):297-305. doi:10.1503/cmaj.121265
 13. Oficjalna strona Medtronic-zakładka InPen
 14. Oficjalny komunikat FDA
 15. MacLeod J, Im GH, Smith M, Vigersky RA. Shining the Spotlight on Multiple Daily Insulin Therapy: Real-World Evidence of the InPen Smart Insulin Pen. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2024;26(1):33-39. doi:10.1089/dia.2023.0365

16. Selam JL. Evolution of Diabetes Insulin Delivery Devices. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(3):505-513. doi:10.1177/193229681000400302
17. Oficjalne komunikaty firmy Polbiobica i Fundacji Badań i Rozwoju Nauki
18. Gedawy A, Martinez J, Al-Salami H, Dass CR. Oral insulin delivery: existing barriers and current counter-strategies. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2018;70(2):197-213. doi:10.1111/jphp.12852
19. Oficjalne doniesienia ze strony ORAMED
20. Cengiz E, Danne T, Ahmad T, et al. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Insulin and Adjunctive Treatments in Children and Adolescents with Diabetes. *Horm Res Paediatr.* 2025;97(6):584-614. doi:10.1159/000543169
21. ONWADS- oficjalny raport Novo Nordisk
22. Russell-Jones D, Babazono T, Cailleateau R, et al. Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec as part of a basal-bolus regimen in individuals with type 1 diabetes (ONWARDS 6): a phase 3a, randomised, open-label, treat-to-target trial. *The Lancet.* 2023;402(10413):1636-1647. doi:10.1016/S0140-6736(23)02179-7

TENEKTEPLAZA W LECZENIU TROMBOLITYCZNYM UDARU NIEDOKRWIENNEGO MÓZGU – SKUTECZNOŚĆ, BEZPIECZEŃSTWO I PERSPEKTYWY KLINICZNE

**Karolina Zięba, Jakub Kmiec, Zuzanna Złotnicka,
Paweł Krupa, Sebastian Kościński**

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

Abstrakt: Tenekteplaza (TNK) jest zmodyfikowaną postacią alteplazy, charakteryzującą się większą specyficznością wobec fibryny, dłuższym okresem półtrwania i możliwością podania w bolusie, co czyni ją potencjalnie korzystnym środkiem w leczeniu trombolitycznym ostrego udaru niedokrwiennego mózgu. W ostatnich latach rośnie zainteresowanie wykorzystaniem tenekteplazy jako alternatywy dla standardowo stosowanej alteplazy, szczególnie w kontekście ułatwienia i przyspieszenia terapii. Niniejsza praca przedstawia przegląd aktualnych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tenekteplazy w porównaniu z alteplazą u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym. Analizowane aspekty obejmują wskaźniki reperfuzji, wyniki funkcjonalne oraz ryzyko powikłań, ze szczególnym uwzględnieniem krwawień śródczaszkowych. Ponadto omówiono potencjalne korzyści tenekteplazy w ramach zintegrowanego podejścia do leczenia udaru, zwłaszcza w połączeniu z mechaniczną trombektomią. Wyniki badań sugerują, że tenekteplaza może nie tylko dorównywać alteplazie pod względem skuteczności, ale także oferować pewne przewagi, takie jak wygodniejszy schemat podania oraz lepsze wyniki kliniczne w wybranych grupach pacjentów.

Słowa kluczowe: alteplaza, leczenie trombolityczne, udar niedokrwienny mózgu, tenekteplaza

Abstract: Tenecteplase (TNK) is a modified form of alteplase, characterized by greater fibrin specificity, a longer half-life, and the ability to be administered as a bolus, making it a potentially benefits agent for thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. In recent years, there has been growing interest in the use of tenecteplase as an alternative to the standardly used alteplase, particularly in the context of simplifying and accelerating treatment. This paper provides a review of current clinical studies on the efficacy and safety of tenecteplase compared to alteplase in patients with acute ischemic stroke. The analyzed aspects include reperfusion rates, functional outcomes, and the risk of complications, with a particular focus on intracranial hemorrhages. Furthermore, the potential

benefits of tenecteplase within an integrated stroke treatment approach are discussed, especially in combination with mechanical thrombectomy. Research findings suggest that tenecteplase can not only match alteplase in terms of efficacy but also offer certain advantages, such as a more convenient administration regimen and improved clinical outcomes in selected patient groups.

Keywords: alteplase, ischemic stroke, tenecteplase, thrombolytic therapy

WPROWADZENIE

Udar mózgu pozostaje niezmiennie pierwszą z głównych przyczyn choroby i długotrwałej niesprawności oraz drugą najczęstszą przyczyną zgonów na świecie [1]. W 2022 r., w Polsce 71,6 tys. osób miało sprawozdaną co najmniej jedną hospitalizację z powodu udaru niedokrwienno mózgu [2]. Ok. 87% wszystkich udarów mózgu stanowią udary niedokrwienne, które są wynikiem nagłego zamknięcia światła naczynia mózgowego przez zakrzep lub zator, co prowadzi do niedotlenienia tkanki mózgowo i jej uszkodzenia. Szybkie przywrócenie przepływu krwi jest kluczowe dla ograniczenia rozległości uszkodzenia mózgu oraz poprawy rokowania pacjenta [3].

Niezwykle istotna w leczeniu ostrego udaru niedokrwienno jest szybka interwencja mająca na celu przywrócenie reperfuzji w zamkniętym naczyniu. Do głównych metod leczenia zaliczamy:

1. Trombolizę dożylną (IVT, *intravenous thrombolysis*) – podawanie leków fibrynolitycznych, takich jak alteplaza lub tenekteplaza, w celu rozpuszczenia materiału zakrzepowego zamykającego naczynie [4].
2. Trombektomię mechaniczną (EVT, *endovascular thrombectomy*) - procedura wykonywana przy pomocy urządzeń wewnątrznacyniowych zaprojektowanych do fragmentacji lub usunięcia zakrzepu będącego przyczyną udaru [5].

Wybór odpowiedniej metody leczenia zależy od czasu, jaki upłynął od wystąpienia objawów, od dostępności procedur wewnątrznacyniowych oraz stanu ogólnego pacjenta [1].

Od czasu publikacji badania National Institutes of Neurological Disorders and Stroke w 1995 r. alteplaza stanowi podstawę leczenia trombolitycznego w udarze niedokrwienno mózgu [6]. Na przestrzeni ostatnich lat badaniom poddawano środki trombolityczne, które mogłyby stanowić alternatywę dla zastosowania alteplazy i jednocześnie wykazywać korzystniejszy profil farmakologiczny.

Jednym z nich jest tenekteplaza - genetycznie zmodyfikowany tkankowy aktywator plazminogenu. Tenekteplaza wykazuje większe powinowactwo do łączenia się z fibryną oraz większą odporność na inaktywowanie przez inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1) niż alteplaza. Ponadto, cechują ją mniejsze zaburzenia w zakresie hemostazy oraz dłuższy okres półtrwania w osoczu, co umożliwia podawanie jej w postaci pojedynczego bolusa dożylnego, bez konieczności infuzji [7]. Ma to szczególne znaczenie praktyczne w porównaniu z godzinny wlewem alteplazy, zwłaszcza że wielu pacjentów jest transportowanych między szpitalami lub w ich obrębie w trakcie leczenia [8]. W praktyce klinicznej tenekteplaza jest uznawana za dożylny lek trombolityczny pierwszego rzutu w zawałe mięśnia sercowego, gdzie wykazuje porównywalną reperfuzję przy zmniejszonym krwawieniu systemowym w zestawieniu z alteplazą [9].

PROFIL DZIAŁANIA TENEKTEPLAZY

Alteplaza jest biosyntetyczną formą ludzkiego tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA), endogenne enzymu, który katalizuje rozszczepienie plazminogenu do plazminy i ułatwia w ten sposób rozpad fibryny. Kombinacja trzech specyficznych mutacji punktowych alteplazy umożliwiła stworzenie wariantu o dłuższym okresie półtrwania zwiększonej specyficzności wobec fibryny i zwiększonej oporności na inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1). Poddany modyfikacji wariant alteplazy nazwano tenekteplazą TNK-tPA, gdzie "TNK" stanowi odzwierciedlenie wspomnianych trzech mutacji punktowych. Tenekteplaza, w odróżnieniu od alteplazy, podawana jest w postaci bolusa, a nie ciągłej infuzji. Ta forma aplikacji leku umożliwia szybką ekspozycję skrzepu na wysokie stężenia enzymu, co ułatwia szybszą fibrynolizę, a tym samym umożliwia wcześniejsze osiągnięcie rekanalizacji naczyń oraz reperfuzji [10]. Mimo iż alteplaza wykazuje pewną specyficzność względem fibryny, nadal indukuje systemową jej aktywację, szczególnie w wyższych stężeniach, powodując zwiększone ryzyko krwotoku [11]. Tenekteplaza ma 15-krotnie większą swoistość względem fibryny niż alteplaza [12]. Wysokie powinowactwo fibryny przekłada się na większą skuteczność trombolizy, przy jednoczesnym zachowaniu spójności hemostazy układowej [13]. Badania dotyczące ostrego udaru niedokrwiennego sugerują, że tenekteplaza może wiązać się z niższym ryzykiem krwotoku wewnątrzczaszkowego zapewniając jednocześnie porównywalną lub lepszą skuteczność rekanalizacji w zestawieniu z alteplazą [14]. Porównanie najważniejszych cech alteplazy i tenekteplazy przedstawia Tabela 1. [15, 16, 17]

Tabela 1. Porównanie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych alteplazy i tenekteplazy

	Alteplaza	Tenekteplaza
Okres półtrwania	3,5 min	22 min
Dawka	0,9 mg/kg	0,25 mg/kg
Czas trwania leczenia	61 min	5 s
Swoistość względem fibryny	x	15x
Spadek poziomu fibrynogenu	x	10x
Oporność na PAI-1	x	80x

SKALE OCENY NASILENIA UDARU MÓZGU

Skale mierzące deficyty neurologiczne lub określone funkcje organizmu są szczególnie przydatne do segregacji i podejmowania decyzji dotyczących leczenia pacjentów [18]. Jedną z najczęściej stosowanych standaryzowanych skal służącą do oceny ciężkości udaru niedokrwiennego mózgu jest skala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [19]. NIHSS to 11-elementowa skala upośledzenia funkcji ruchowych i poznawczych, która umożliwia ilościowy pomiar kluczowych składowych badania neurologicznego [20]. Skala ocenia stan świadomości, ruchy gałek ocznych, pole widzenia, nasilenie porażenia twarzy, siłę kończyn górnych i dolnych, czułość na bodźce i ból, koordynację (ataksja), zaburzenie mowy (afazja i dyzatria) oraz neglekt (pomijanie jednej strony ciała) [21]. Maksymalna liczba punktów możliwych do uzyskania w skali to 42. Wysokość wyniku koreluje ze stopniem ciężkości udaru.

Skalą umożliwiającą ocenę stopnia sprawności i samodzielności chorego po udarze niedokrwiennym jest Zmodyfikowana Skala Rankina (mRS). mRS oferuje łatwą i szybką ocenę w praktyce klinicznej wpływu udaru u pacjenta na jego aktywność i uczestnictwo w życiu społecznym. Skala jest definiowana kategorycznie za pomocą siedmiu różnych stopni: 0 oznacza brak objawów, 5 oznacza ciężką niepełnosprawność, a 6 oznacza śmierć. Poszczególne stopnie oceny w skali Rankina wraz z opisami przedstawiono w Tabeli 2. [22].

Tabela 2. Zmodyfikowana Skala Rankina (mRS)

Stopień	Opis
0	Brak objawów
1	Brak istotnej niepełnosprawności, drobne objawy, pacjent wykonuje wszystkie codzienne czynności i obowiązki

2	Niewielka niepełnosprawność – pacjent jest niezależny, ale nie może wykonywać wszystkich wcześniejszych czynności
3	Umiarkowana niepełnosprawność – pacjent wymaga pewnej pomocy, ale może chodzić samodzielnie
4	Znaczna niepełnosprawność – pacjent wymaga pomocy w codziennych czynnościach, nie może chodzić samodzielnie
5	Ciężka niepełnosprawność – pacjent jest całkowicie zależny od opieki, nie może chodzić, często leżący
6	Zgon

PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI DZIAŁANIA TENЕКТЕПЛАЗЫ I АЛТЕПЛАЗЫ

W badaniu EXTEND-IA TNK opublikowanym w 2022 r., przeprowadzonym za pośrednictwem Melbourne Mobile Stroke Unit oraz w pięciu szpitalach III stopnia w Melbourne wykazano, że tenekteplaza skuteczniej niż alteplaza rozpuszczała skrzep u pacjentów z udarem niedokrwiennym przed trombektomią mechaniczną [23]. Do badania włączono 104 pacjentów - 55 do grupy tenekteplazy i 49 do grupy alteplazy. Mediana wieku pacjentów wynosiła 73 lata (IQR 61–83), a mediana wyniku w skali ciężkości udaru NIHSS na początku badania wynosiła 8 (5–14). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch grup, z których jedna w ciągu 4,5 godziny od wystąpienia objawów otrzymała standardową dawkę alteplazy (0,9 mg/kg), podawaną dożylnie - 10% jako 1-minutowy bolus i 90% jako 1-godzinny wlew, a druga tenekteplazę (0,25 mg/kg), podawaną jako dożylny bolus 10-sekundowy, przed przewiezieniem do szpitala w celu kontynuacji leczenia. W badaniu obrazowym wykonanym po przybyciu do szpitala objętość zmiany perfuzyjnej była istotnie mniejsza w przypadku tenekteplazy (mediana 12 ml) niż w przypadku alteplazy (mediana 35 ml). U pacjentów leczonych tenekteplazą stwierdzono większą redukcję wstępnie określonego wyniku w skali NIHSS (mediana redukcji NIHSS 1, IQR 0–6) w porównaniu z pacjentami leczonymi alteplazą (mediana redukcji NIHSS 0, 0–3; skorygowana różnica median 1,0, 95% CI 0,1–1,9; $p=0,030$). Po 90 dniach wynik 5 lub 6 w zmodyfikowanej skali Rankina (mRS) odnotowano u ośmiu pacjentów (15%) leczonych tenekteplazą i u dziesięciu pacjentów (20%) przydzielonych do grupy alteplazy. Liczba zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 90 dni od udaru wynosiła 5 dla grupy tenekteplazy (9%) i 5 dla grupy alteplazy (10%). Nie zgłoszono żadnych przypadków objawowego krwotoku śródmózgowego w ciągu 36 godzin zarówno

w grupie tenekteplazy jak i alteplazy. Do 90. dnia odnotowano 13 poważnych zdarzeń niepożądanych (każde uszkodzenie związane z procesem leczenia): pięć (5%) u pacjentów leczonych tenekteplazą i osiem (8%) u pacjentów leczonych alteplazą. Oprócz istotniejszego zmniejszenia zmiany perfuzyjnej po leczeniu, odnotowano wyższy odsetek bardzo wczesnej migracji skrzepu dystalnego w przypadku tenekteplazy. Migracja skrzepu dystalnego odzwierciedla częściową lub całkowitą trombolizę w pierwotnym miejscu niedrożności naczynia krwionośnego i wskazuje na wyraźną skuteczność tenekteplazy, umożliwiając obserwowaną wczesną poprawę kliniczną w tej grupie pacjentów. W badaniu jedynie 24 pacjentów przeszło trombektomię: 13 (24%), którzy otrzymali tenekteplazę i 11 (22%) otrzymujących alteplazę, co wskazuje na uniknięcie potrzeby trombektomii u znacznej liczby pacjentów. Podsumowując, w badaniu wykazano, że podanie tenekteplazy zmniejszyło objętość zmiany perfuzyjnej po leczeniu i doprowadziło do większej wczesnej rekonwalescencji klinicznej niż podanie alteplazy u pacjentów z udarem niedokrwiennym.

W analizie TRACE-2 z 2023 r. - wieloośrodkowym (53 ośrodki lecznicze w Chinach), prospektywnym, kontrolowanym badaniu z randomizacją badano ekwiwalentność zastosowania tenekteplazy i alteplazy u pacjentów z udarem mózgu niekwalifikujących się do przeprowadzenia zabiegu trombektomii mechanicznej [24]. Do badania włączono 1417 pacjentów i losowo przydzielono ich do grup tenekteplazy (n=711) lub alteplazy (n=706). Mediana wieku pacjentów wynosiła 66 lat (IQR 58–73), 68,5% stanowili mężczyźni, a 31,5% kobiety, z kolei mediana wyniku NIHSS na początku badania wynosiła 7 (IQR 6–10) u wszystkich uczestników, a mediana czasu od wystąpienia udaru do momentu rozpoczęcia leczenia wynosiła 180 min (IQR 135–222) w grupie tenekteplazy i 178,5 min (IQR 135–230) w grupie alteplazy. Pierwszorzędowy wynik bezpieczeństwa badania stanowił wskaźnik objawowego krwotoku śródczaszkowego w ciągu 36 godzin zdefiniowany przez European Cooperative Acute Stroke Study III [25]. Objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe w ciągu 36 godzin zaobserwowano u 15 (2%) z 711 osób w grupie tenekteplazy i 13 (2%) z 706 osób w grupie alteplazy (RR 1,18, 95% CI 0,56–2,50). Pierwszorzędownym wynikiem skuteczności był odsetek uczestników z doskonałym wynikiem funkcjonalnym, zdefiniowanym jako wynik mRS 0–1 po 90 dniach. Odsetek pacjentów z korzystnym wynikiem funkcjonalnym w grupie tenekteplazy wyniósł 73% w porównaniu z 72% w grupie alteplazy (RR 1,01, 95% CI 0,95–1,08). Śmiertelność w ciągu 90 dni wystąpiła u 46 (7%) osób w grupie tenekteplazy w porównaniu do 35 (5%) osób w grupie alteplazy (RR 1,31, 95% CI 0,86–2,01). Wyniki badania wskazują

na brak statystycznie istotnych różnic w proporcjach objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego i wskaźnikach śmiertelności między dwiema grupami w ciągu 90 dni od wystąpienia objawów. Rezultat badania potwierdza zasadność stosowania tenekteplazy w dawce 0,25 mg/kg jako alternatywnego środka trombolitycznego w stosunku do standardowej alteplazy u pacjentów z upośledzającym udarem niedokrwiennym w ciągu 4,5 godziny od wystąpienia objawów.

W metaanalizie obejmującej bazy MEDLINE i Scopus dotyczącej opublikowanych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych przeanalizowano wyniki efektywności leczenia ostrego udaru niedokrwiennego z potwierdzoną niedrożnością dużego naczynia dożylną tenekteplazą w różnych dawkach lub alteplazą w standardowej dawce 0,9 mg/kg [26]. Dokonano przeglądu 4 randomizowanych badań, obejmujących łącznie 433 pacjentów. Pacjenci otrzymujący tenekteplazę mieli większe szanse na uzyskanie zmodyfikowanych wyników w skali Rankina od 0 do 2 (iloraz szans 2,06; 95% CI, 1,15–3,69), pomyślnej rekanalizacji (iloraz szans 3,05; 95% CI, 1,73–5,40) i poprawy funkcjonalnej zdefiniowanej jako 1-punktowy spadek we wszystkich stopniach zmodyfikowanej skali Rankina (wspólny iloraz szans 1,84; 95% CI, 1,18–2,87) po 3 miesiącach w porównaniu z pacjentami otrzymującymi alteplazę.

SKUTECZNOŚĆ ZASTOSOWANIA TENEKTEPLAZY W OPÓŹNIONYM OKNIE CZSOWYM

W II fazie badania ROSE-TNK analizowano wyniki pacjentów, którzy przyjęli tenekteplazę w opóźnionym oknie czasowym (w przedziale czasowym od 4,5 do 24 godzin od wystąpienia udaru) z wynikiem w skali NIHSS od 6 do 25 w momencie przyjęcia. Ostatecznie do badania włączono 80 pacjentów, których w równym stopniu zrandomizowano do otrzymywania tenekteplazy w dawce 0,25 mg/kg oraz do otrzymania standardowej opieki. W grupie tenekteplazy odnotowano większe szanse na wczesną poprawę neurologiczną (zdefiniowaną jako spadek wyniku w skali NIHSS w ciągu 24 godzin o więcej niż cztery punkty). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dotyczących innych aspektów pomiędzy grupą tenekteplazy i grupą kontrolną [27].

Nadzieję na wydłużenie okna czasowego trombolizy tenekteplazą dożylną do 24 godzin daje badanie kliniczne fazy IIa z randomizacją w ramach badania CHABLIS-T [28]. Celem badania CHABLIS-T było zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych dawek tenekteplazy u chińskich pacjentów, u których wystąpił ostry udar niedokrwienny z niedrożnością dużego lub średniego naczynia

lub ciężką stenozą w przednim krążeniu i korzystnym profilem penumbrycznym w przedziale czasowym od 4,5 do 24 godzin. Do badania włączono 86 pacjentów. Analiza wyników pierwotnych wykazała, że 14 z 43 pacjentów przyjmujących dawkę 0,25 mg/kg tenekteplazy i 10 z 43 pacjentów przyjmujących dawkę 0,32 mg/kg tenekteplazy osiągnęło dużą reperfuzję bez sICH po przeprowadzeniu leczenia trombolitycznego tenekteplazą. Liczba pacjentów, u których uzyskano istotną reperfuzję, wynosiła 15 i 12 odpowiednio w grupach dawek 0,25 mg/kg i 0,32 mg/kg. Udrożnienie osiągnięto u 18 pacjentów w obu grupach dawek tenekteplazy po trombolizie. Doskonały wynik czynnościowy (mRS 0–1) po 90 dniach osiągnięto u 12 pacjentów w grupie tenekteplazy przyjmujących dawkę 0,25 mg/kg i u 21 pacjentów w grupie tenekteplazy z dawką 0,32 mg/kg. sICH wystąpił u 4 pacjentów w grupie tenekteplazy 0,25 mg/kg i u 4 pacjentów w grupie tenekteplazy 0,32 mg/kg.

DYSKUSJA

W świetle przytoczonych badań klinicznych, tenekteplaza jawi się jako obiecująca alternatywa dla alteplazy w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu. Jej korzystne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne – w tym dłuższy okres półtrwania, wyższa swoistość wobec fibryny oraz możliwość podania w postaci bolusa – przekładają się na większą wygodę stosowania i potencjalnie szybsze działanie terapeutyczne. Możliwość jednorazowego, szybkiego podania znacząco wpływa na czas podejmowania dalszych etapów leczenia pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu, czyniąc ją tym samym bardziej wygodną formą terapeutyczną, co może mieć istotne znaczenie w systemach opieki zdrowotnej o ograniczonych zasobach lub w sytuacjach, gdzie czas podania leku odgrywa kluczową rolę w rokowaniu chorego.

W badaniu EXTEND-IA TNK wykazano wyraźne korzyści kliniczne w postaci skuteczniejszej trombolizy oraz szybszej poprawy neurologicznej, co sugeruje, że tenekteplaza może być bardziej efektywna w warunkach przedszpitalnych i wczesnoszpitalnych.

Z kolei wyniki badania TRACE-2 wskazują, że tenekteplaza jest co najmniej równie skuteczna i bezpieczna jak alteplaza w populacji pacjentów z udarem niekwalifikujących się do trombektomii.

Stosowanie tenekteplazy w rozszerzonym oknie czasowym nadal budzi kontrowersje, niemniej jednak wyniki przedstawionych badań również dają nadzieję na możliwość wykorzystania tenekteplazy w tym aspekcie w przyszłości.

W świetle aktualnych dowodów tenekteplaza może stanowić nowy standard leczenia trombolitycznego w udarze niedokrwiennym mózgu. Konieczne są dalsze randomizowane badania o dużej mocy statystycznej, szczególnie w kontekście różnorodnych grup pacjentów oraz różnych scenariuszy klinicznych, jak chociażby udary o nieznanym czasie trwania.

REFERENCJE

1. Błażejewska-Hyżorek B, Czernuszenko A, Członkowska A, et al. Wytyczne postępowania w udarze mózgu. *Pol Przegl Neurol.* 2019;15(A):1-156. doi:10.5603/ppn.2019.0001
2. Marcin Kruk, Aleksander Pawlewicz, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia Departament Analiz, Monitorowania Jakości i Optymalizacji Świadczeń ISBN: 978-83-969225-0-2
3. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;147(8). doi:10.1161/cir.0000000000001123
4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3). doi:10.1161/str.0000000000000158
5. Muir KW, Ford GA, Messow CM, et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;88(1):38-44. doi:10.1136/jnnp-2016-314117
6. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581-1588. doi:10.1056/nejm199512143332401
7. Keyt BA, Paoni NF, Refino CJ, et al. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(9):3670-3674. doi:10.1073/pnas.91.9.3670
8. Huang X, Moreton FC, Kalladka D, et al. Coagulation and Fibrinolytic Activity of Tenecteplase and Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2015;46(12):3543-3546. doi:10.1161/strokeaha.115.011290

9. Binbrek AS, Rao NS, Neimane D, Hatou E, Abdulali S, Sobel BE. Comparison of rapidity of coronary recanalization in men with tenecteplase versus alteplase in acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93(12):1465-1468. doi:10.1016/j.amjcard.2004.03.004
10. Keyt BA, Paoni NF, Refino CJ, et al. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(9):3670-3674. doi:10.1073/pnas.91.9.3670
11. Huang X, Moreton FC, Kalladka D, et al. Coagulation and Fibrinolytic Activity of Tenecteplase and Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015;46(12):3543-3546. doi:10.1161/strokeaha.115.011290
12. Tanswell P, Modi N, Combs D, Danays T. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tenecteplase in Fibrinolytic Therapy of Acute Myocardial Infarction. *Clinical Pharmacokinetics*. 2002;41(15):1229-1245. doi:10.2165/00003088-200241150-00001
13. Sakharov DV, Barrertt-Bergshoeff M, Hekkenberg RT, Rijken DC. Fibrin-specificity of a plasminogen activator affects the efficiency of fibrinolysis and responsiveness to ultrasound: comparison of nine plasminogen activators in vitro. *Thromb Haemost*. 1999;81:605–612
14. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *The Lancet Neurology*. 2015;14(4):368-376. doi:10.1016/s1474-4422(15)70017-7
15. Modi NB, Fox NL, Clow F, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tenecteplase: Results from a Phase II Study in Patients with Acute Myocardial Infarction. *The Journal of Clinical Pharma*. 2000;40(5):508-515. doi:10.1177/00912700022009125
16. Huang X, Moreton FC, Kalladka D, et al. Coagulation and Fibrinolytic Activity of Tenecteplase and Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015;46(12):3543-3546. doi:10.1161/strokeaha.115.011290
17. Tanswell P, Modi N, Combs D, Danays T. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tenecteplase in Fibrinolytic Therapy of Acute Myocardial Infarction. *Clinical Pharmacokinetics*. 2002;41(15):1229-1245. doi:10.2165/00003088-200241150-00001

18. Appellos P, Terént A. Characteristics of the National Institute of Health Stroke Scale: Results from a Population-Based Stroke Cohort at Baseline and after One Year. *Cerebrovasc Dis.* 2003;17(1):21-27. doi:10.1159/000073894
19. Meyer BC, Hemmen TM, Jackson CM, Lyden PD. Modified National Institutes of Health Stroke Scale for Use in Stroke Clinical Trials. *Stroke.* 2002;33(5):1261-1266. doi:10.1161/01.str.0000015625.87603.a7
20. Schlegel D, Kolb SJ, Luciano JM, et al. Utility of the NIH Stroke Scale as a Predictor of Hospital Disposition. *Stroke.* 2003;34(1):134-137. doi:10.1161/01.str.0000048217.44714.02
21. Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J. A Modified National Institutes of Health Stroke Scale for Use in Stroke Clinical Trials. *Stroke.* 2001;32(6):1310-1317. doi:10.1161/01.str.32.6.1310
22. Sulter G, Steen C, Jacques De Keyser. Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in Acute Stroke Trials. *Stroke.* 1999;30(8):1538-1541. doi:10.1161/01.str.30.8.1538
23. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2018;378(17):1573-1582. doi:10.1056/nejmoa1716405
24. Wang Y, Li S, Pan Y, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. *The Lancet.* 2023;401(10377):645-654. doi:10.1016/s0140-6736(22)02600-9
25. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1317-1329. doi:10.1056/nejmoa0804656
26. Katsanos AH, Safouris A, Sarraj A, et al. Intravenous Thrombolysis With Tenecteplase in Patients With Large Vessel Occlusions. *Stroke.* 2021;52(1):308-312. doi:10.1161/strokeaha.120.030220
27. Wang L, Dai YJ, Cui Y, et al. Intravenous Tenecteplase for Acute Ischemic Stroke Within 4.5–24 Hours of Onset (ROSE-TNK): A Phase 2, Randomized, Multicenter Study. *J Stroke.* 2023;25(3):371-377. doi:10.5853/jos.2023.00668

28. Cheng X, Hong L, Churilov L, et al. Tenecteplase thrombolysis for stroke up to 24 hours after onset with perfusion imaging selection: the umbrella phase IIa CHABLIS-T randomised clinical trial. *Stroke Vasc Neurol.* 2024;9(5):551-559. doi:10.1136/svn-2023-002820

REMODELING SERCA BEZ SKALPELA: INNOWACJE W LECZENIU KARDIOPIOPATII PRZEROSTOWEJ MAVACAMTENEM

**Martyna Miśkiewicz, Zuzanna Michalak, Martyna Żurek,
Sara Rakotoarison, Agnieszka Sawina, Gabriela Najdek**

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

Abstrakt: Kardiomiopatia przerostowa (HCM, hypertrophic cardiomyopathy) to genetyczna choroba serca charakteryzująca się przerostem mięśnia lewej komory, spowodowanym mutacjami w genach kodujących białka sarkomeru. Zmiany te prowadzą do utrudnionego odpływu krwi z lewej komory do aorty, co skutkuje występowaniem objawów, takich jak duszność, zmęczenie czy nietolerancja wysiłku. W przebiegu choroby mogą także pojawić się powikłania – niewydolność serca, arytmie, udar mózgu, a w rzadkich przypadkach (ok. 1%) nagła śmierć sercowa. Tradycyjne leczenie HCM opierało się głównie na farmakoterapii oraz zabiegach chirurgicznych (miekotomia przegrody, ablacja alkoholowa), które jedynie łagodziły symptomy, nie wpływając na przyczynę choroby. Przełom nastąpił w 2020 roku wraz z opublikowaniem wyników badania fazy III EXPLORER-HCM, które po raz pierwszy wykazało skuteczność mavacamtanu. Nowy lek ukierunkowany na mechanizmy molekularne sarkomeru prowadzi do zmniejszenia przerostu mięśnia sercowego, obniżenia gradientu ciśnienia w drodze odpływu lewej komory oraz poprawy wydolności fizycznej pacjentów. Wyniki badań klinicznych potwierdziły także poprawę jakości życia i bezpieczeństwo terapii, co czyni częsteczkę pierwszym lekiem ukierunkowanym przyczynowo na obturacyjną postać HCM. Celem niniejszego rozdziału jest analiza aktualnego stanu wiedzy na temat mavacamtanu – jego mechanizmu działania, skuteczności w remodelingu serca oraz profilu bezpieczeństwa. Przegląd dostępnej literatury naukowej oraz wyników badań klinicznych wskazuje, że stanowi on innowacyjną i obiecującą alternatywę dla leczenia chirurgicznego, oferując pacjentom skuteczną i mniej inwazyjną terapię.

Słowa kluczowe: kardiomiopatia przerostowa (HCM), mavacamten, przebudowa serca, badanie EXPLORER-HCM

Abstract: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM, hypertrophic cardiomyopathy) is a genetic heart disease characterized by hypertrophy of the left ventricular muscle, caused by mutations in genes encoding sarcomeric proteins. These changes lead to impaired outflow of blood from the left

ventricle into the aorta, resulting in symptoms such as shortness of breath, fatigue and exercise intolerance. The course of the disease can also result in complications - heart failure, arrhythmias, stroke and, in rare cases (about 1%), sudden cardiac death. Traditional treatment of HCM was mainly based on pharmacotherapy and surgical procedures (septal myectomy, alcohol ablation), which only relieved symptoms without affecting the cause of the disease. The breakthrough came in 2020 with the publication of the results of the Phase III EXPLORER-HCM trial, which demonstrated the efficacy of mavacamten for the first time. The new drug, which targets the molecular mechanisms of the sarcomere, leads to a reduction in myocardial hypertrophy, a lower pressure gradient in the left ventricular outflow tract, and an improvement in patients' physical performance. The results of clinical trials have also confirmed improved quality of life and safety of therapy, making the molecule the first causally targeted drug for obstructive HCM. The purpose of this chapter is to analyze the current state of knowledge about mavacamten - its mechanism of action, efficacy in cardiac remodeling and safety profile. A review of the available scientific literature and the results of clinical trials indicates that it represents an innovative and promising alternative to surgical treatment, offering patients an effective and less invasive therapy.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy (HCM), mavacamten, cardiac remodeling, EXPLORER-HCM trial

WSTĘP

Kardiomiopatia przerostowa (ang. *hypertrophic cardiomyopathy* – HCM) to choroba serca o podłożu genetycznym, charakteryzująca się przerostem ściany mięśnia lewej komory (ang. *left ventricle* – LV), którego nie można wyjaśnić innymi przyczynami. Obraz kliniczny może być zróżnicowany. Objawy manifestują się zarówno jako dyskomfort w klatce piersiowej i duszność, szczególnie podczas wysiłku [1], jak i jako nagłe zatrzymanie krążenia [2]. Dotychczasowe schematy postępowania obejmowały przede wszystkim leczenie objawowe. Terapia uwzględniała m.in. stosowanie podstawowych leków kardiologicznych, redukujących ciśnienie tętnicze, takich jak beta-blokery oraz blokery kanałów wapniowych. Pozwalało to na zmniejszenie duszności oraz dolegliwości bólowych w klatce piersiowej. Istnieją również inwazyjne metody leczenia, zarezerwowane dla pacjentów, u których farmakoterapia nie przyniosła oczekiwanych rezultatów lub gdy istnieje poważne ryzyko nagłego zgonu sercowego. Kandydatami do miektomii przegrody międzykomorowej bądź ablacji alkoholowej są chorzy, u których mimo stosowania optymalnej terapii utrzymują się objawy niewydolności serca w klasie III–IV według skali NYHA. Jeśli natomiast pacjent ma przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego, możliwe jest zastosowanie stymulacji serca dwujamowej [3]. Proponowane metody leczenia – z wyłączeniem interwencji zabiegowej – wpływają jedynie na złagodzenie objawów, bez rzeczywistego oddziaływania na procesy remodelingu serca. Natomiast interwencje umożliwiające

strukturalne i funkcjonalne zmiany w odpowiedzi na uszkodzenia, przeciążenie ciśnieniowe lub objętościowe, wymagały dotąd zastosowania leczenia operacyjnego [3,4]. Nadzieja na remodeling serca bez użycia skalpela pojawiła się po raz pierwszy w 2016 roku, gdy w literaturze naukowej opisano eksperymentalny lek o nazwie mavacamten. Mechanizm działania substancji opiera się na wpływie na funkcję miozyny, a tym samym na skurcz mięśnia sercowego [5]. Trzy lata później opublikowano wyniki badań II fazy – MAVERICK-HCM i PIONEER-HCM – które potwierdziły obiecujące efekty terapii, m.in. w zakresie redukcji gradientów ciśnienia i poprawy funkcji serca [6]. Przełomowy okazał się jednak rok 2021, kiedy lek został zatwierdzony przez FDA (U.S. Food and Drug Administration) jako środek terapeutyczny dla pacjentów z obturacyjną kardiomiopatią przerostową, pod nazwą handlową Camzyos [7]. Innowacyjność wprowadzonej cząsteczki podkreśla fakt, że inhibitory miozyny stanowią pierwszy istotny postęp w farmakologicznym leczeniu obturacyjnej HCM od prawie 35 lat [8]. Przeprowadzone badania potwierdziły poprawę wydolności wysiłkowej, zmniejszenie niedrożności drogi odpływu lewej komory (LVOT), poprawę klasy czynnościowej według NYHA, a tym samym ogólny stan zdrowia pacjentów [9,10]. Długoterminowe obserwacje pozwoliły również potwierdzić pozytywny wpływ terapii na funkcję serca oraz zmniejszenie nasilenia objawów, bez identyfikacji nowych zagrożeń dla bezpieczeństwa [11]. Na tej podstawie lek został zatwierdzony również przez Unię Europejską. W Polsce mavacamten został wpisany na listę leków refundowanych 1 lipca 2024 roku [12], co otworzyło dostęp do nowoczesnego, przyczynowego leczenia obturacyjnej HCM i umożliwiło znaczącą poprawę jakości życia pacjentów w kraju. W rozdziale skupiono się na kluczowych aspektach dotyczących kardiomiopatii przerostowej oraz wprowadzeniu innowacyjnej terapii farmakologicznej. Celem opracowania jest przedstawienie mavacamtenu jako przełomowego leku – nie tylko ze względu na jego korzystny wpływ na codzienne funkcjonowanie chorych, ale przede wszystkim dzięki możliwości ingerencji w patofizjologię choroby.

CHARAKTERYSTYKA KARDIOMIOPATII PRZEROSTOWEJ (HCM)

Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów w Polsce, a według szacunków z powodu nagłego zatrzymania krążenia codziennie umiera około 90 osób. Powszechnie znany profil pacjenta kardiologicznego to otyły mężczyzna po 60 roku życia, nieprzestrzegający zaleceń dietetyka ani lekarza prowadzącego. Kardiomiopatia przerostowa jest chorobą serca charakteryzującą

się przerostem ściany mięśnia lewej komory, który nie może być wytłumaczony innymi przyczynami. W 25–40% przypadków może występować spoczynkowe zawężenie drogi odpływu lewej komory (ang. *left ventricle outflow tract obstruction* – LVOTO). Zdarza się również mała lub umiarkowana niedomykalność mitralna [13]. Kryteria diagnostyczne opierają się na stwierdzeniu pogrubienia mięśnia sercowego w badaniach obrazowych – o grubości ≥ 15 mm w co najmniej jednym segmencie mięśnia lewej komory – przy braku innych przyczyn mogących wyjaśnić taki przerost, np. nadciśnienia tętniczego czy zwężenia zastawki aortalnej. W badaniu echokardiograficznym często obserwuje się asymetryczny przerost przegrody międzykomorowej oraz zawężenie drogi odpływu lewej komory (LVOT) z towarzyszącym skurczowym ruchem przedniego płata zastawki mitralnej (SAM). W badaniu elektrokardiograficznym można zauważyć cechy przerostu lewej komory zgodne z kryteriami Sokołowa, lewogram, patologiczne załamki Q znad ściany dolnej i bocznej. W przypadku występowania u pacjenta kołatań serca, zawrotów głowy lub omdleń, konieczne może być wykonanie 24-godzinne monitorowania EKG metodą Holtera. Można również wykonać koronarografię celem wykrycia zmian niedokrwiennych, a w diagnostyce zastosować także tomografię komputerową (TK) lub rezonans magnetyczny (MRI). Badania genetyczne mogą być pomocne w identyfikacji mutacji związanych z HCM [14]. Dziedziczenie ma najczęściej charakter autosomalny dominujący. Do tej pory opisano kilkaset mutacji w różnych genach. Najczęściej spotykane dotyczą genów *MYH7* (kodującego β -miozyny), *MYBPC3* (białko wiążące miozyny) oraz troponiny T – występujących łącznie u 60–70% pacjentów. Zmiany te wpływają na funkcjonowanie białek miofilamentów i kardiomiocytów, prowadząc do zaburzeń energetycznych oraz zmian w architekturze tkanki serca. HCM może być również dziedziczona w sposób niezgodny z prawami Mendla – przez sumowanie mutacji w kilku genach, co może prowadzić do bardziej nasilonego przerostu mięśnia sercowego [15,16,17]. Objawy HCM to przede wszystkim duszność wysiłkowa, ból dławicowy, kołatania serca lub omdlenia – związane z przerostem podstawy przegrody międzykomorowej. Największe zagrożenie stanowią jednak arytmie nadkomorowe i komorowe indukowane przez HCM, które mogą prowadzić do nagłego zatrzymania krążenia (NZK) [18]. Ponadto, u większości pacjentów utrzymująca się dysproporcja między masą mięśnia sercowego a dostępnym tlenem prowadzi do rozwoju niewydolności serca. Młodzi pacjenci są często zobowiązani do ograniczenia intensywnej aktywności fizycznej, co może sprzyjać przybieraniu na wadze oraz zaburzać prawidłowy rozwój fizyczny. U 25–40% pacjentów może występować spoczynkowe LVOTO,

któremu czasem towarzyszy niedomykalność mitralna o małym lub umiarkowanym nasileniu. Częstość występowania HCM w populacji dorosłych wynosi około 1:500, natomiast u dzieci choroba występuje z częstością 0,47 przypadku na 100 000 rocznie [1].

DOTYCHCZASOWE PODEJŚCIE TERAPEUTYCZNE W LECZENIU HCM

Patofizjologia kardiomiopatii przerostowej (HCM) jest złożona, a dotychczasowa farmakoterapia skupiała się głównie na łagodzeniu objawów. Dla pacjentów prowadzących aktywny tryb życia brak przyczynowego leczenia stanowi poważne ograniczenie. Farmakoterapia odgrywa kluczową rolę – standardowo stosuje się β -blokery. W przypadku ich nieskuteczności, dodaje się dyzopiramid, jednak należy zachować ostrożność u chorych z migotaniem przedsionków, gdyż lek może wywoływać zaburzenia rytmu [3]. Alternatywą jest werapamil, szczególnie gdy β -blokery są przeciwwskazane, jednak u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem w tętnicy płucnej konieczne jest monitorowanie ze względu na ryzyko obrzęku płuc [19,20]. Leki poprawiają tolerancję wysiłku i napełnianie rozkurczowe lewej komory. W celu złagodzenia duszności związanej z LVOTO można ostrożnie zastosować małe dawki diuretyków pętlowych lub tiazydowych, unikając hipowolemii [3]. Należy jednak pamiętać, że skuteczność farmakoterapii bywa ograniczona, a w niektórych przypadkach wymagane są interwencje inwazyjne. Jedną z metod jest chirurgiczna miktomia przegrody (LVM), polegająca na resekcji części przegrody międzykomorowej w celu zmniejszenia gradientu ciśnienia w drodze odpływu lewej komory. Zabieg opracowany przez Morrowa w latach 60. XX wieku stosowany jest głównie u pacjentów z ciężkim przerostem podaortalnym [21]. Wyspecjalizowane ośrodki osiągają dobre wyniki leczenia, niską śmiertelność okołozabiegową i znaczną poprawę objawów klinicznych oraz wydolności wysiłkowej. Technika operacyjna jest szczególnie skuteczna w skomplikowanych przypadkach anatomicznych, np. przy uszkodzeniach aparatu zastawkowego czy zwężeniu środkowej części komory. Niemniej jednak, w mniej zaawansowanych przypadkach brak jest jednoznacznych dowodów na wyższość tej metody nad innymi terapiami. Potencjalne powikłania obejmują niewydolność zastawki aortalnej, blok przedsionkowo-komorowy, ubytek w przegrodzie oraz typowe ryzyka zabiegów kardiochirurgicznych, takie jak udar [22]. Alternatywą dla operacji jest alkoholowa ablacja przegrody (ASA), wprowadzona w latach 90. XX wieku. Zabieg polega na przezskórnym podaniu etanolu do wybranej

tętnicy przegrodowej, co prowadzi do martwicy i późniejszej bliznowacenia fragmentu mięśnia. Kluczowe jest dokładne obrazowanie echokardiograficzne w celu selekcji właściwego obszaru, szczególnie w rejonie styku płotka mitralnego z przegrodą. Początkowo efekt może być przemijający, jednak stabilizacja następuje po kilku tygodniach [23]. Dane sugerują, że ASA skutecznie redukuje gradient LVOT, poprawia objawy, tolerancję wysiłkową oraz warunki hemodynamiczne i anatomiczne – m.in. zmniejsza niedomykalność mitralną i regresję przerostu lewej komory. Najczęstszym powikłaniem ASA jest całkowity blok przedsionkowo-komorowy, wymagający implantacji stymulatora u 10–20% pacjentów. U części chorych wykonuje się powtórny zabieg ASA (6,6%) lub ostatecznie LVM (1,9%) [24]. Metaanaliza badań obserwacyjnych wykazała porównywalną skuteczność ASA i LVM pod względem poprawy klinicznej, ryzyka arytmii komorowych oraz konieczności ponownych interwencji [25]. Współczesne strategie leczenia, w tym wszczepienie kardiowertera-defibrylatora (ICD), wpłynęły na poprawę rokowania pacjentów z HCM. ICD rekomendowany jest jednoznacznie w profilaktyce wtórnej po przebytych epizodach zatrzymania krążenia. W profilaktyce pierwotnej decyzja jest trudniejsza – dane pochodzą głównie z badań retrospektywnych, wskazujących na wysoką częstość interwencji, ale też powikłań. Brakuje natomiast prospektywnych badań oceniających skuteczność obecnych narzędzi stratyfikacji ryzyka. Obserwacje sugerują, że profile ryzyka u pacjentów, u których doszło do interwencji ICD, nie różnią się istotnie od tych, u których urządzenie nie było potrzebne [26]. U pacjentów z wysokim ryzykiem bloku przedsionkowo-komorowego po ASA lub LVM można rozważyć wczesne zastosowanie stymulacji. Jednak u młodszych chorych konieczność wielokrotnych wymian generatora budzi obawy, że może to przyspieszyć rozwój choroby do jej schyłkowego stadium [27].

MAVACAMTEN JAKO PRZEŁOMOWY LEK W TERAPII HCM

Kardiomiopatia przerostowa (HCM) od dekad stanowi wyzwanie terapeutyczne, dlatego dążono do opracowania leczenia przyczynowego. Mavacamten to pierwszy doustny, selektywny inhibitor miozyny sercowej, który działa bezpośrednio na aparat kurczliwy kardiomiocytów. W HCM dochodzi do nadmiernej aktywności miozyny, co prowadzi do zwiększonej liczby mostków aktynamiozyna, nadmiernej kurczliwości mięśnia sercowego, pogrubienia ścian lewej komory, zaburzeń relaksacji oraz wzrostu gradientu w drodze odpływu lewej komory (LVOT). Mavacamten hamuje ATP-azę miozyny sercowej, zmniejszając

liczbę aktywnych mostków aktyna–miozyna. W efekcie obniża kurczliwość, zmniejsza gradient LVOT, poprawia funkcję rozkurczową i hemodynamikę serca. Po raz pierwszy opisano go w 2016 r. jako lek eksperymentalny. W badaniach przedklinicznych wykazano, że stabilizuje miozynę w nieaktywnym stanie (super-relaxed state, SRX), zmniejsza przerost, włóknienie i poprawia rozkurcz mięśnia sercowego. Efekt działania był zależny od dawki, co pozwalało precyzyjnie kontrolować siłę skurczu [28]. W 2019 r. opublikowano wyniki otwartego, nierandomizowanego badania u 21 pacjentów z objawową oHCM. W kohorcie A (10–20 mg/dobę, bez β -blokerów) po 12 tygodniach średni gradient LVOT spadł z 103 do 19 mm Hg, LVEF obniżyła się o 15%, a VO_2 wzrosło o 3,5 ml/kg/min. W kohorcie B (2–5 mg/dobę z β -blokerami) gradient zmniejszył się z 86 do 64 mm Hg, LVEF spadła o 6%, a VO_2 wzrosło o 1,7 ml/kg/min. Obie grupy zgłaszały poprawę duszności. Najczęstsze działania niepożądane to przejściowe obniżenie LVEF oraz migotanie przedsionków [29]. W 2020 r. przeprowadzono badanie EXPLORER-HCM – randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie III fazy z udziałem 251 dorosłych pacjentów z oHCM. Po 30 tygodniach mavacamten istotnie zmniejszał gradient LVOT, poprawiał wydolność wysiłkową, klasę NYHA i jakość życia. Lek był dobrze tolerowany; najczęstszym działaniem niepożądanym było odwracalne obniżenie LVEF [30]. W 2021 r. opublikowano wyniki badania VALOR-HCM, które objęło pacjentów zakwalifikowanych do leczenia inwazyjnego. Po 16 tygodniach leczenia mavacamtenem zaobserwowano znaczącą redukcję gradientu LVOT (w spoczynku i po wysiłku), poprawę klasy NYHA i jakości życia według KCCQ. U większości pacjentów udało się uniknąć planowanego zabiegu chirurgicznego. Profil bezpieczeństwa był zgodny z wcześniejszymi badaniami [31]. W kwietniu 2022 r. FDA zatwierdziła mavacamten (Camzyos) do leczenia dorosłych pacjentów z objawową obturacyjną HCM w klasie NYHA II–III.

SKUTECZNOŚĆ MAVACAMTANU W REMODELINGU SERCA

Mavacamten wykazuje istotny wpływ na przebudowę strukturalną i czynnościową serca u pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Oznacza to, że działanie leku modyfikuje kluczowe parametry hemodynamiczne, przyczyniając się jednocześnie do poprawy jakości życia chorych. W analizie EXPLORER-HCM stosowanie leku było związane z korzystnymi zmianami w strukturze i funkcji serca w ciągu 30 tygodni terapii, w tym z poprawą markerów echokardiograficznych [31]. Redukcja przerostu mięśnia sercowego następuje poprzez wpływ na

mechanizm kurczliwości kardiomiocytów. Hamując nadmierną interakcję filamentów aktyny i miozyny, mavacamten zmniejsza liczbę mostków poprzecznych generujących siłę skurczu. W konsekwencji dochodzi do obniżenia napięcia ścian serca oraz zmniejszenia stopnia przerostu mięśnia sercowego, co zostało potwierdzone w badaniach klinicznych, m.in. w badaniu EXPLORER-HCM. U części pacjentów zaobserwowano redukcję maksymalnej grubości przegrody międzykomorowej oraz zmniejszenie masy lewej komory, co może świadczyć o korzystnym efekcie remodelingu serca. Jednym z kluczowych efektów terapeutycznych jest znaczące zmniejszenie gradientu LVOT, który odpowiada za objawy kliniczne. Mechanizm ten wynika ze zmniejszenia hiperaktywności skurczowej lewej komory oraz redukcji ruchu przedniego płata zastawki mitralnej podczas skurczu lewej komory. W badaniu EXPLORER-HCM wykazano, że mavacamten zmniejsza gradient LVOT zarówno w spoczynku, jak i podczas próby Valsalvy oraz wysiłku fizycznego, co przekłada się na poprawę hemodynamiczną. Leczenie wiąże się również ze znaczną poprawą jakości życia chorych. Redukcja objawów, takich jak duszność, ból w klatce piersiowej czy omdlenia, przekłada się na lepszą tolerancję wysiłku fizycznego i ogólną poprawę komfortu życia. W badaniach klinicznych zaobserwowano także istotne zmniejszenie stężenia biomarkerów stresu sercowego, takich jak NT-proBNP, co koreluje z poprawą czynności serca. Pacjenci leczeni mavacamtenem częściej osiągnęli lepsze wyniki w skali NYHA, przechodząc do niższych klas niewydolności serca, co stanowi bezpośredni dowód na skuteczność terapii [32].

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA MAVACAMTANU

Pomimo udokumentowanej skuteczności mavacamtenu w leczeniu objawowej obturacyjnej kardiomiopatii przerostowej (oHCM), jego stosowanie wiąże się z określonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. W związku z tym niezbędne jest prowadzenie terapii przy zachowaniu szczególnej ostrożności oraz przy regularnym monitorowaniu parametrów hemodynamicznych. Profil bezpieczeństwa mavacamtenu (nazwa handlowa: Camzyos) oceniano w badaniach klinicznych fazy II i III. Dostępne dane wskazują, że lek jest generalnie dobrze tolerowany, jednak niektóre działania niepożądane mogą mieć istotne znaczenie kliniczne. Jednym z najpoważniejszych działań ubocznych jest obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), które w części przypadków może prowadzić do rozwoju objawowej niewydolności serca. Z tego względu niezbędne jest prowadzenie regularnych badań echokardiograficznych w celu wczesnego wykrycia

ewentualnych zaburzeń czynności skurczowej serca. Wśród innych działań niepożądanych raportowano m.in. zawroty głowy, które zwiększają ryzyko upadków – szczególnie w populacji osób starszych – oraz omdlenia, które mogą być wynikiem niedostatecznej perfuzji mózgowej lub nadmiernego ograniczenia drogi odpływu z lewej komory. W takich przypadkach wskazana jest szybka modyfikacja leczenia. Istnieją również doniesienia o występowaniu nadciśnienia tętniczego jako możliwego działania niepożądanego terapii mavacamtenem, zwłaszcza w kontekście dynamicznych zmian w obciążeniu następczym oraz adaptacji hemodynamicznej układu sercowo-naczyniowego. Może to wymagać modyfikacji leczenia hipotensyjnego oraz ścisłej kontroli wartości ciśnienia krwi w trakcie terapii. [33]. Do potencjalnie poważnych, choć rzadkich działań niepożądanych należą zaburzenia rytmu serca, takie jak bradykardia oraz blok przedsionkowo-komorowy. Opisywano również przypadki hepatotoksyczności, manifestującej się wzrostem aktywności enzymów wątrobowych, co wymaga okresowego monitorowania czynności wątroby i ewentualnej modyfikacji leczenia [34]. Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania mavacamtenu z lekami o działaniu inotropowym ujemnym, takimi jak β -blokery, werapamil czy diltiazem, z uwagi na ryzyko pogorszenia funkcji skurczowej mięśnia sercowego oraz rozwoju objawowej niewydolności serca [35]. W związku z tym można wywnioskować, że mimo wysokiej skuteczności mavacamtenu w leczeniu objawów oHCM, jego zastosowanie wymaga zachowania szczególnej ostrożności klinicznej. Kluczowe znaczenie ma indywidualizacja terapii oraz systematyczna kontrola parametrów takich jak frakcja wyrzutowa, rytm serca i ciśnienie tętnicze. Modyfikując mechanikę skurczową mięśnia sercowego, mavacamten wpływa na dynamikę hemodynamiczną pacjenta, co może skutkować zarówno poprawą wydolności, jak i ryzykiem działań niepożądanych, wymagających odpowiedniego nadzoru i interwencji terapeutycznych.

WNIOSKI I IMPLIKACJE DLA PRAKTYKI KLINICZNEJ

Terapia farmakologiczna uległa znaczącej ewolucji, przechodząc od podejścia opartego głównie na doświadczeniu klinicznym do strategii ugruntowanej na dowodach naukowych. Tradycyjnie leczenie kardiomiopatii przerostowej (HCM) koncentrowało się na stosowaniu konwencjonalnych leków, takich jak beta-blokery, antagoniści kanału wapniowego czy dyzopiramid, mających na celu kontrolowanie objawów oraz ograniczanie obciążenia serca. Jednak pojawienie się nowych terapii, takich jak mavacamten – innowacyjny inhibitor miozyny

sercowej, stworzony specjalnie z myślą o pacjentach z HCM – może diametralnie zmienić podejście do leczenia tej choroby. Mavacamten, poprzez swoje unikalne działanie, może skutecznie modyfikować jej przebieg, co stwarza potencjał do zmniejszenia konieczności stosowania inwazyjnych procedur, takich jak zabiegi redukcji przegrody. Wprowadzenie tego przedstawiciela nowej klasy leków otwiera nowe perspektywy terapeutyczne i może wyrównać pole wyboru między opcjami farmakologicznymi a interwencyjnymi. Jednak mimo tych postępów leczenie kardiomiopatii przerostowej pozostaje wyzwaniem, głównie ze względu na dużą zmienność fenotypową pacjentów. Każdy przypadek wymaga indywidualnego podejścia, które uwzględnia zarówno terapie farmakologiczne, jak i procedury inwazyjne, w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz reakcji pacjenta na leczenie. W związku z tym kluczową rolę w opiece nad chorymi z HCM powinny odgrywać wyspecjalizowane krajowe centra doskonałości. Takie ośrodki mogą nie tylko wdrażać najnowsze metody terapii, ale również współpracować z kardiologami środowiskowymi, aby zapewnić kompleksową i skoordynowaną opiekę. Wzmacnianie tej współpracy oraz dalsze badania nad skutecznością inhibitorów miozyny sercowej mogą w przyszłości przyczynić się do znaczącej poprawy jakości życia pacjentów oraz optymalizacji strategii terapeutycznych w kardiomiopatii przerostowej.

REFERENCJE

1. Posadowska M, Miszczak-Knecht M, Mirecka-Rola A, Bieganska K. Nagłe zatrzymanie krążenia u 15-letniej dziewczynki. Czy można było tego uniknąć?. WDR. (2018);1(46):43-48. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.6500>.
2. Beinfeld, M., Wasfy, J. H., Walton, S., Sarker, J., Nhan, E., Rind, D. M., & Pearson, S. D. (2022). Mavacamten for hypertrophic cardiomyopathy: Effectiveness and value. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 28(3), 369–375. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.3.369>
3. European Society of Cardiology. (2014). 2014 ESC guidelines on diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. European Society of Cardiology.
4. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antoniucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence

- and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011;123(3):299-308. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946533.
5. Green, E. M., Wakimoto, H., Anderson, R. L., et al. (2016). A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science*, 351(6273), 617-621. doi:10.1126/science.aad3456.
 6. Ho CY, Olivotto I, Jacoby D, et al. Study Design and Rationale of EXPLORER-HCM: Evaluation of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2020;13(6):e006853. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006853.
 7. Keam SJ. Mavacamten: First Approval. *Drugs*. 2022 Jul;82(10):1127-1135. doi: 10.1007/s40265-022-01739-7. Epub 2022 Jul 8. Erratum in: *Drugs*. 2022 Jul;82(11):1235. doi: 10.1007/s40265-022-01758-4. PMID: 35802255; PMCID: PMC9338109.
 8. Ommen SR, Maron BJ, Olivotto I, et al. Mavacamten reduces left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(7):774-785. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.054.
 9. Maurer MS, Cuddy E, Barton D, et al. Mavacamten favorably impacts cardiac structure in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EXPLORER-HCM CMR substudy analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021;14(4):e012637. doi:10.1161/CIRCIMAGING.121.012637.
 10. Jarcho JA, Olivotto I, Ho CY, et al. Mavacamten in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized trial. *JAMA*. 2023;329(7):544-552. doi:10.1001/jama.2023.0038.
 11. Olivotto I, Ho CY, Maron MS, et al. Mavacamten in hypertrophic cardiomyopathy with heart failure symptoms and normal ejection fraction. *Circulation*. 2023;148(5):470-479. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059814.
 12. Since July 2024, mavacamten has been reimbursed in Poland for the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy (oHCM) (Rynek Zdrowia, 2023).

13. Maron BJ. 2004. „Hypertrophic cardiomyopathy in childhood”. *Perditr Clin North Am* 51: 1305-1346.
14. Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. i wsp.; ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Committee to Develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy). *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 42: 1687–1713.
15. Watkins H., Ashrafian H., Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1643–1656.
16. Bos J.M., Towbin J.A., Ackerman M.J. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 201–211.
17. Lewartowski B., Mackiewicz U. Cellular signal transduction pathways in cardiac hypertrophy and heart failure. *Kardiol. Pol.* 2006; 64, 10 (supl. 6): 591–600
18. Maron, B. J., McKenna, W. J., Danielson, G. K., et al. (2003). American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *European Heart Journal*, 24(21), 1965–1991.
19. Kantor PF, Casarez TW, Bar-Cohen Y. Hypertrophic Cardiomyopathy in Adolescence: Application of Guidelines. *JACC Case Rep.* 2020;3(1): 10-15. Published 2020 Nov 20. doi:10.1016/j.jaccas.2020.11.006
20. Epstein SE Rosing DR, Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy, *Circulation*, 1981, vol. 64 (pg. 437-441)
21. Alam M , Dokainish H , Lakkis N . Ablacja przegrody alkoholowej w kardiomiopatii przerostowej z zawężaniem drogi odpływu: systematyczny przegląd opublikowanych badań . *J Interv Cardiol* 2006 ; 19 : 319 – 327 .
22. Agarwal S , Tuzcu EM , Desai MY , Smedira N , Lever HM , Lytle BW , Kapadia SR . Zaktualizowana metaanaliza ablacji alkoholowej przegrody w porównaniu z miektomią w kardiomiopatii przerostowej . *J Am Coll Cardiol* 55 : 823 – 834 .

23. Morrow AG , Fogarty TJ , Hannah H, III , Braunwald E . Leczenie operacyjne idiopatycznego przerostowego zwężenia podaortalnego. Techniki oraz wyniki przedoperacyjnej i pooperacyjnej oceny klinicznej i hemodynamicznej . *Circulation* 1968 ; 37 : 589 – 596 .
24. Topilski I , Sherez J , Keren G , Copperman I . Długoterminowe efekty stymulacji dwujamowej z okresową oceną echokardiograficzną optymalnego opóźnienia przedsionkowo-komorowego u pacjentów z kardiomiopatią przerostową >50. roku życia . *Am J Cardiol* 2006 ; 97 : 1769 – 1775 .
25. Morrow AG , Fogarty TJ , Hannah H, III , Braunwald E . Leczenie operacyjne idiopatycznego przerostowego zwężenia podaortalnego. Techniki oraz wyniki przedoperacyjnej i pooperacyjnej oceny klinicznej i hemodynamicznej . *Circulation* 1968 ; 37 : 589 – 596 .
26. Maron BJ , Dearani JA , Ommen SR , Maron MS , Schaff HV , Gersh BJ , Nishimura RA . Argumenty za operacją w kardiomiopatii przerostowej z obturacją . *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 44 : 2044 – 2053 .
27. Veselka J , Duchonova R , Prochazkova S , i in . Dwufazowy przebieg zmian gradientu odpływu z lewej komory po ablacji przegrody alkoholowej w kardiomiopatii przerostowej z zawężaniem drogi odpływu . *Kardiolog Pol* 2004 ; 60 : 133 – 136 ; dyskusja 137.
28. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, Evanchik MJ, Gorham JM, Harrison BC, Henze M, Kawas R, Oslob JD, Rodriguez HM, Song Y, Wan W, Leinwand LA, Spudich JA, McDowell RS, Seidman JG, Seidman CE. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science*. 2016 Feb 5;351(6273):617-21. doi: 10.1126/science.aad3456. PMID: 26912705; PMCID: PMC4784435.
29. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (PIONEER-OHDM): an open-label, non-randomized, phase 2 trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):741-748. doi:10.7326/M18-3016.
30. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled,

- phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759-769. doi:10.1016/S0140-6736(20)31792-X.
31. Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Evaluation of Mavacamten in Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Eligible for Septal Reduction Therapy (VALOR-HCM): A Randomized Clinical Trial. *Lancet*. 2022;399(10320):1830-1840. doi:10.1016/S0140-6736(21)00763-7.
 32. Olivotto I, Oreziak A, Barriaes-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P i in. Mavacamten w leczeniu objawowej kardiomiopatii przerostowej z obturacją (EXPLORER-HCM): randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy 3. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25
 33. Maurizi N, Antiochos P, Muller O, Wuerzner G, Monney P. Accelerated hypertension following mavacamten introduction in severe obstructive hypertrophic cardiomyopathy with hypertension: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2024 Aug 26;8(9):ytac450. doi: 10.1093/ehjcr/ytac450. PMID: 39258018; PMCID: PMC11384883.
 34. Reza, N, Marzolf, A, Hornsby, N. i in. LECZENIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGOUPACJENTÓWZOBJAWOWĄKARDIOMIOPATIĄ PRZECIWBRZĘKOWĄ LECZONĄ MAVACAMTENEM. *JACC*. 2024 kwiecień, 83 (13_Supplement) 564.
 35. Khanal, R., Rajak, K., Shah, R., Halder, A., Kalra, K., Razzaq, S., Oli, S. (2023). Badanie alarmującego wzrostu liczby zdarzeń zagrażających życiu związanych z Mavacamtenem – analiza bazy danych systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA. *Journal Name*

SZTUCZNE SERCE – PERSPEKTYWY I WYZWANIA KLINICZNE

**Maja Butrym, Tomasz Główniak,
Julia Strzelczyk, Natalia Cabak, Maciej Białek**

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

Abstrakt: Sztuczne serce (ang. TAH – Total Artificial Heart) stanowi alternatywę terapeutyczną w leczeniu pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca (HF), którzy nie kwalifikują się do transplantacji serca lub oczekują na nią przez długi czas. TAH jest również wykorzystywane w ramach mechanicznego wspomagania krążenia (MCS) i może pełnić funkcję terapii pomostowej do transplantacji, jak i terapii docelowej. Niewydolność serca jest zespołem objawów, które obejmują symptomy podmiotowe (duszność, obrzęki) oraz przedmiotowe (trzeszczenia w płucach, obrzęki obwodowe), wynikające z zaburzeń strukturalnych i hemodynamicznych serca. Może dotyczyć lewej komory serca (w postaci niewydolności z zachowaną lub zmniejszoną frakcją wyrzutową) lub prawej komory, a najczęstszą przyczyną tej patologii jest choroba niedokrwienna serca. Niewydolność serca prowadzi do pogorszenia jakości życia, częstych hospitalizacji oraz wysokiej śmiertelności, szczególnie wśród pacjentów powyżej 65. roku życia. Leczenie niewydolności serca opiera się głównie na farmakoterapii, jednak w przypadku pacjentów z zaawansowaną postacią choroby, u których terapia farmakologiczna jest niewystarczająca, może być konieczne zastosowanie krótkoterminowego lub długoterminowego mechanicznego wspomagania krążenia (MCS). U pacjentów, u których leczenie zachowawcze nie przynosi poprawy, długoterminowe MCS stanowi pomost do transplantacji serca lub może pełnić rolę terapii docelowej. Należy podkreślić, że niewydolność serca może wynikać z różnych etiologii, w tym choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, wad zastawkowych czy szerokiego spektrum kardiomiopatii.

Rozwój technologii sztucznego serca, który rozpoczął się w 1957 roku, oferuje obiecującą alternatywę w leczeniu pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca. Istotnym przełomem w tej dziedzinie są urządzenia takie jak SynCardia i Aeson (Carmat), które znacząco zmieniają podejście do terapii pacjentów w stanie krytycznym. Sztuczne serce staje się coraz bardziej powszechną opcją terapeutyczną, zwłaszcza w obliczu rosnącej liczby pacjentów z niewydolnością serca na całym świecie. **Słowa kluczowe:** sztuczne serce, mechaniczne wspomaganie krążenia, przeszczep serca, niewydolność serca

Abstract: Total Artificial Heart (TAH) is a therapeutic alternative for patients with advanced heart failure (HF) who are not candidates for heart transplantation or who are waiting for a donor for an extended period. TAH is also utilized as part of mechanical circulatory support (MCS) and

can serve as either a bridge to heart transplantation or as a destination therapy. Heart failure is a syndrome characterized by both subjective symptoms (dyspnea, edema) and objective signs (crackles in the lungs, peripheral edema), resulting from structural and hemodynamic abnormalities of the heart. It can affect the left ventricle (manifesting as heart failure with preserved or reduced ejection fraction) or the right ventricle, with ischemic heart disease being the most common cause. Heart failure leads to a significant decline in quality of life, frequent hospitalizations, and high mortality, especially among patients over 65 years of age. The treatment of heart failure primarily involves pharmacotherapy; however, in patients with advanced disease for whom pharmacological treatment is insufficient, short-term or long-term mechanical circulatory support (MCS) may be necessary. In cases where conservative treatment does not result in improvement, long-term MCS can act as a bridge to heart transplantation or serve as destination therapy. It is important to note that heart failure can result from various etiologies, including ischemic heart disease, hypertension, valvular disorders, and a wide range of cardiomyopathies. The development of Total Artificial Heart technology, which began in 1957, offers a promising alternative for treating patients with advanced heart failure. Significant breakthroughs in this field include devices such as SynCardia and Aeson (Carmat), which are transforming the approach to critical care for patients. The Total Artificial Heart is becoming an increasingly common therapeutic option, especially in light of the growing number of heart failure patients worldwide.

Keywords: total artificial heart, mechanical circulatory support, heart transplantation, heart failure

WPROWADZENIE

Historia sztucznego serca (ang. TAH – Total Artificial Heart) to dekady innowacji, wytrwałości i zaangażowania naukowców, inżynierów oraz lekarzy, dążących do stworzenia skutecznej alternatywy dla przeszczepu serca [1].

Zaawansowana, schyłkowa niewydolność serca jest najczęstszym wskazaniem do transplantacji, a tym samym do wszczepienia TAH lub innych metod mechanicznego wspomagania krążenia. Pacjenci z ciężką, postępującą niewydolnością serca, stanowiący około 1-10% osób chorujących na niewydolność serca, to chorzy, u których pomimo stosowania dostępnych terapii farmakologicznych oraz modyfikacji stylu życia choroba osiągnęła zaawansowany etap. Z powodu ograniczonej liczby dawców, wielu pacjentów, a szczególnie osoby starsze, nie plasuje się wysoko na liście oczekujących na przeszczep, co znacząco wydłuża ich czas oczekiwania na nowe serce. W takich przypadkach, gdy tradycyjne metody leczenia zawodzą, stosuje się terapię pomostową - urządzenia do mechanicznego wspomagania krążenia (ang. Mechanical Circulatory Support - MCS), które stanowią tymczasowe rozwiązanie, usprawniając hemodynamiczną funkcję serca do momentu znalezienia odpowiedniego dawcy [2].

Od niedawna MCS stało się także terapią docelową, dając możliwość pacjentom, którzy nie spełniają kryteriów kwalifikacji do przeszczepu [3]. Wśród

nowoczesnych rozwiązań w tej dziedzinie, implantacja sztucznego serca (TAH) stanowi kolejną możliwość długoterminowego wspomagania krążenia. TAH znajduje szczególne zastosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością obu komór serca, stanowiąc alternatywę dla tradycyjnych dwukomorowych pomp wspomagających (BiVAD) [4]. To nowoczesne nowatorskie podejście do leczenia niewydolności serca, które stwarza szansę na wydłużenie i poprawę jakości życia pacjentom, którzy nie kwalifikują się do transplantacji.

NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

1.1. Klasyfikacja i epidemiologia niewydolności serca

Niewydolność serca (ang. heart failure - HF) nie jest pojedynczym schorzeniem, lecz zespołem objawów klinicznych, które obejmują zarówno objawy podmiotowe (duszność, obrzęki kostek, męczliwość), jak i objawy przedmiotowe (podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad płucami i obrzęki obwodowe). Zespół ten jest wynikiem zaburzeń w budowie lub funkcjonowaniu serca, prowadzących do wzrostu ciśnienia wewnątrzsercowego oraz zmniejszenia frakcji wyrzutowej jednej lub obu komór serca, zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku. Niewydolność serca może być także wynikiem wad wrodzonych lub nabytych w obrębie zastawek, osierdzia, wsierdzia, a także zaburzeń w układzie bódźco-przewodzącym serca [3].

Niewydolność serca klasyfikuje się w zależności od frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) jako HF ze zmniejszoną ($\leq 40\%$, HFrEF), łagodnie zmniejszoną (41-49%, HFmrEF) oraz zachowaną ($\geq 50\%$, HFpEF) frakcją wyrzutową, z czego około 50% pacjentów ma rozpoznaną postać HFrEF. Niewydolność serca może również wynikać z dysfunkcji prawej komory (ang. right ventricle - RV), której funkcja pogarsza się na skutek przeciążenia ciśnieniowego lub objętościowego. Najczęstszą przyczyną przewlekłej niewydolności RV jest nadciśnienie płucne wtórne do dysfunkcji lewej komory, choć mogą ją wywoływać także inne czynniki, takie jak zawał serca, arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (ang. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy - ARVC) czy wady zastawkowe [5].

Główną przyczyną etiologiczną niewydolności serca jest choroba niedokrwienna serca (ang. Ischaemic Heart Disease - IHD), stanowiąca około 40% przypadków na całym świecie, a w niektórych regionach, w tym w Europie

Wschodniej, sięgająca nawet 60%. Śmiertelność związana z tą chorobą jest wysoka, osiągając 15-30% w pierwszym roku od rozpoznania, a w perspektywie 5 lat może wynosić nawet 50-75% [5].

Zgodnie z danymi ESC (European Society of Cardiology), na całym świecie niewydolność serca dotyczy prawie 65 milionów ludzi, powodując liczne zgony oraz stanowiąc istotne obciążenie finansowe dla systemów ochrony zdrowia [3]. W Europie w 2021 roku, choroba ta dotyczyła 15-30 osób na 1000 mieszkańców, a w krajach rozwiniętych częstość występowania wśród dorosłych waha się od 1% do 3%, wykazując wzrost wraz z wiekiem. Obecnie w Polsce na niewydolność serca choruje 1,2 miliona osób, z których co roku umiera 140 tysięcy. Najczęściej hospitalizowane są osoby powyżej 65. roku życia, gdyż częstość występowania niewydolności serca wśród osób w wieku 70 lat wynosi ponad 10% [6].

Leczenie niewydolności serca

Według aktualnych standardów postępowania przedstawionych przez ESC w 2021 roku, które dotyczą diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca, podstawowe leki stosowane w terapii niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) obejmują inhibitory ACE lub ARNI, beta-adrenolityki, antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA) oraz inhibitory SGLT2 [3].

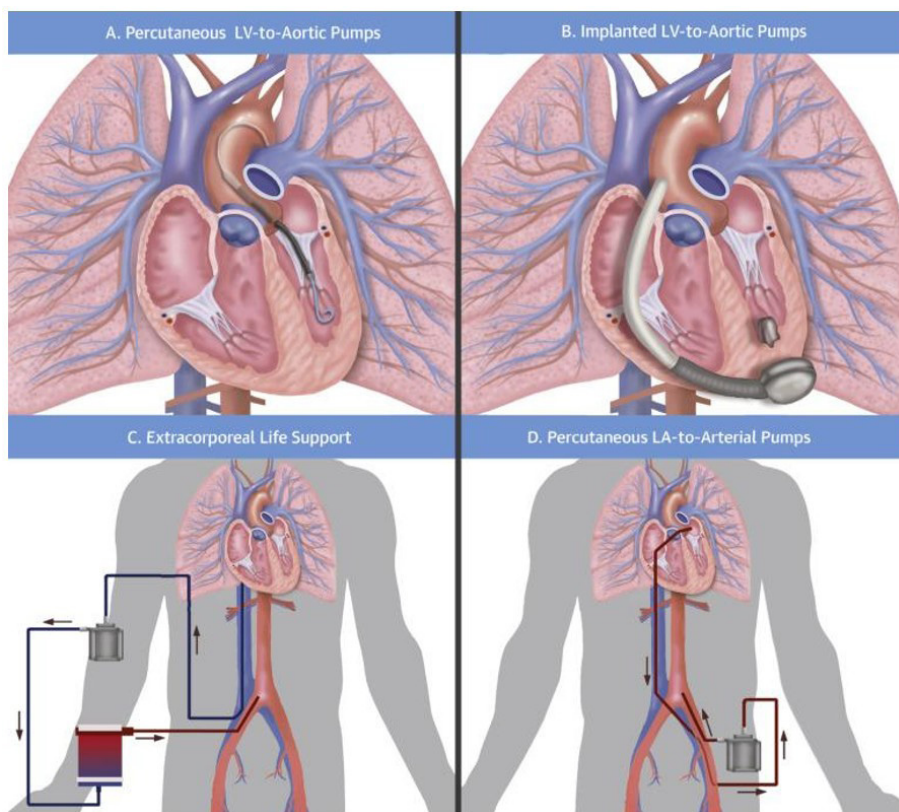
U pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca, gdy farmakoterapia staje się niewystarczająca, konieczne może być zastosowanie krótkoterminowego MCS jako pomostu do wszczęcia długoterminowego MCS lub transplantacji serca. Długoterminowe MCS jest wskazane w przypadkach, gdy leczenie zachowawcze i krótkoterminowe wsparcie nie przyniosły poprawy. Może pełnić rolę pomostu do transplantacji (BTT), do czasu ustąpienia przeciwwskazań do przeszczepienia (BTC) lub stanowić terapię docelową (DT). Kwalifikacja obejmuje pacjentów z profilami INTERMACS 2–4 oraz wybrane przypadki z profilami 5–6 [3].

Etiologia niewydolności serca

Niewydolność serca może mieć różne podłoże, w tym chorobę niedokrwieną serca, nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe, kardiomiopatie oraz wrodzone wady serca. Choroba niedokrwienna serca, jako jedna z głównych przyczyn zgonów na świecie, prowadzi do niewydolności serca na skutek niedokrwienia i martwicy mięśnia sercowego. Nadciśnienie tętnicze, powodując przerost lewej

komory, sprzyja zarówno niewydolności serca z zachowaną (HFpEF), jak i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF). Wady zastawkowe, dominujące w krajach rozwiniętych jako procesy zwyrodnieniowe, a w krajach rozwijających się jako następstwo gorączki reumatycznej, prowadzą do przeciążenia serca i jego niewydolności. Kardiomiopatie, zarówno niedokrwienne, rozstrzeniowe, przerostowe, jak i infekcyjne (np. w przebiegu choroby Chagasa), stanowią istotne przyczyny niewydolności serca, często związane z zaburzeniami strukturalnymi i funkcjonalnymi mięśnia sercowego. Wrodzone wady serca, szczególnie te rozpoznawane w późniejszym okresie życia, mogą znacząco zwiększać ryzyko rozwoju przewlekłej niewydolności serca i jej powikłań [7].

MECHANICZNE WSPOMAGANIE KRAŻENIA



Rycina 1 - Cztery metody implantacji urządzeń do mechanicznego wspomagania krążenia [9]

Urządzenia do mechanicznego wspomagania krążenia (MCS) klasyfikuje się na podstawie parametrów hemodynamicznych, lokalizacji kaniulacji (punkty drenażu i reperfuzji), kalibru stosowanych cewników lub kaniul, techniki implantacji (przezskórna vs. chirurgiczna) oraz obecności modułu oksygenacyjnego (Rycina 1). Część tych systemów stosuje się w krótkoterminowej terapii stanów krytycznych, natomiast inne mogą stanowić długoterminowe wsparcie hemodynamiczne, potencjalnie przez całe życie pacjenta.

Najczęściej stosowane są pompy wspomagające lewą komorę (LV-MCS), które klasyfikuje się według konfiguracji obiegu krwi:

1. z prawego przedsionka (RA) lub żyły centralnej do tętnicy systemowej,
2. z lewego przedsionka (LA) do tętnicy systemowej,
3. z lewej komory (LV) do tętnicy systemowej (zwykle aorty).

Maksymalny przepływ w tych układach wynosi od 2,5 do 7,0 l/min, a zarówno konfiguracja obiegu, jak i rodzaj pompy (pulsacyjna, osiowa, odśrodkowa) determinują efekty hemodynamiczne i systemowe [8].

Działanie mechanicznych urządzeń do wspomagania prawej komory (RVAD) polega na obejściu niewydolnej prawej komory (RV). Może to zachodzić na dwa sposoby:

1. poprzez bezpośrednie pobranie krwi z prawego przedsionka (RA) lub prawej komory (RV) i jej przekazanie do tętnicy płucnej (PA),
2. poprzez pośrednie przekierowanie krwi z krążenia płucnego do systemowego.

Obejście niewydolnej prawej komory umożliwia tym systemom: (1) zwiększenie objętości wstępnej lewej komory (preload), co ma na celu poprawę rzutu serca i nasilenie perfuzji narządów obwodowych, oraz (2) zmniejszenie obciążenia prawej komory, co prowadzi do redukcji ciśnienia w krążeniu płucnym i odciążenia narządów obwodowych [9].

Krótkoterminowe systemy do mechanicznego wspomagania krążenia

Krótkoterminowe systemy do wspomagania krążenia są stosowane przede wszystkim u pacjentów w stanach nagłych, a ich głównym celem jest poprawa perfuzji narządowej i utlenowania krwi. Do najczęściej wykorzystywanych metod należą kontrapulsacja wewnątrzaoortalna (IABP), pozaustrojowa oksygenacja membranowa (ECMO) oraz systemy wspomagania lewej (Impella 5.5) lub

prawej komory (Impella RP).

W kardiologii wskazaniami do zastosowania tych technologii są m.in. stan po nagłym zatrzymaniu krążenia, wstrząs kardiogeny, wstrząs pooperacyjny (zespół postkardiotomijny), oporne na leczenie tachyarytmie komorowe oraz ostre powikłania procedur inwazyjnych. Krótkoterminowe mechaniczne wspomaganie krążenia może stabilizować stan pacjentów z ciężką niewydolnością serca, ale również tych niewydolnych oddechow, na okres od kilku dni do kilku tygodni, umożliwiając dalsze postępowanie terapeutyczne. Stanowi ono swoisty „pomost” do podjęcia decyzji o dalszym leczeniu – czy to wdrożeniu terapii długoterminowej, czy leczenia definitywnego [10].

IABP

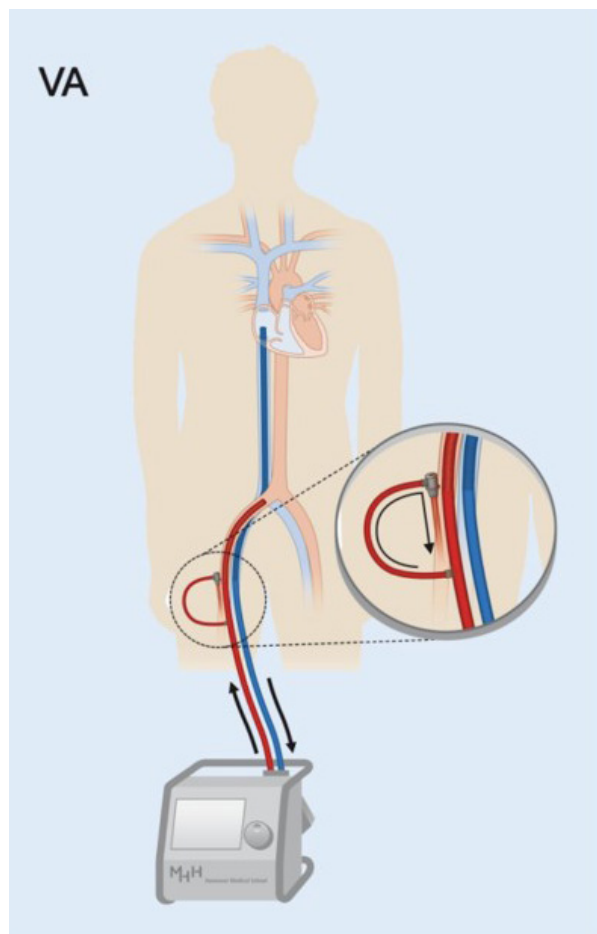
Kontrapulsacja wewnątrzaoortalna (ang. intra-aortic balloon pump - IABP) jest jedną z podstawowych metod krótkoterminowego wspomagania krążenia, stosowaną u pacjentów z ostrą niewydolnością serca, wstrząsem kardiogenym oraz w okresie okołooperacyjnym. Mechanizm działania opiera się na cyklicznym napełnianiu i opróżnianiu balonu umieszczonego w aorcie zstępującej, co poprawia perfuzję wieńcową, zmniejsza obciążenie następcze lewej komory i redukuje zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. Ze względu na skuteczność, łatwość implantacji i korzystny profil bezpieczeństwa, IABP pozostaje ważnym narzędziem w terapii pomostowej i stabilizacji hemodynamicznej u pacjentów ze zdekompensowaną niewydolnością serca [11].

ECMO

Dysponujemy trzema podstawowymi typami systemów ECMO (ang. extracorporeal membrane oxygenation): żylnno-tętniczym (VA-ECMO), żylnno-żylnym (VV-ECMO) oraz ECLS/ECMO, które – oprócz oksygenatora – zawierają również pompę do mechanicznego wspomagania krążenia.

VA-ECMO (ang. veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation) to technika pozaustrojowego utlenowania krwi, stosowana w przypadkach ciężkiej niewydolności serca, takich jak zapalenie mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, urazy serca oraz zespół postkardiotomijny, szczególnie gdy niewydolność jest odwracalna. Procedura polega na pobieraniu odtlenowanej krwi z układu żylnego, jej oksygenacji przy użyciu membranowego oksygenatora, a następnie reperfuzji krwi do systemowego układu tętniczego (Rycina 2). VA-ECMO

redukuje obciążenie wstępne prawej komory i lewej komory serca. Potencjalnym ryzykiem jest retrogradowy przepływ w aorcie, który może prowadzić do zwiększenia obciążenia następczego lewej komory [12, 13.]



Rycina 2. Schemat przedstawia zastosowanie żylnego-tętniczego ECMO (VA-ECMO), ukazując przebieg kaniulacji – pobranie krwi z układu żylnego, oksygencję w oksygenuatorze i powrót natlenowanej krwi do układu tętniczego [13]

VV-ECMO (ang. veno-venous extracorporeal membrane oxygenation) to metoda stosowana w ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej odpornej na standardowe leczenie. Polega na pobraniu krwi z układu żylnego, oksygenuowaniu jej w zewnętrznej membranie i zwróceniu do prawego przedsionka serca. Część krwi, która nie została poddana oksygenuacji, przepływa przez prawą komorę serca do płuc, gdzie zachodzi wymiana gazowa. Końcowa saturacja tętnicza pacjenta wynika z mieszania tych przepływów i zwykle wynosi 80–90%. Terapia VV-ECMO

umożliwia efektywne wspomaganie wymiany gazowej, poprawiając saturację tlenem i wspierając procesy regeneracyjne w płucach, jednocześnie minimalizując uszkodzenia związane z nadmiernym stosowaniem wentylacji mechanicznej. Jest to metoda wskazana w leczeniu pacjentów z ciężkim ARDS (ostry zespół niewydolności oddechowej), hipoksemiczną niewydolnością oddechową oporną na konwencjonalną wentylację mechaniczną, a także w przypadkach niewydolności oddechowej wynikającej z infekcji lub urazów płuc [14].

Impella 5.5 i RP

Systemy Impella to zaawansowane urządzenia do krótkoterminowego mechanicznego wspomagania krążenia, wykorzystywane w leczeniu wstrząsu kardiogennego oraz jako wsparcie hemodynamiczne podczas przezskórnych interwencji wieńcowych o wysokim ryzyku (ang. high-risk percutaneous coronary interventions - HR-PCI).

Impella 5.5 to najnowszej generacji mikropompa osiowa wspomagająca lewą komorę (LV), wprowadzana przez zastawkę aortalną do LV. Pobierając krew z LV, generuje przepływ zgodny z fizjologicznym kierunkiem krążenia, tłocząc krew do aorty wstępującej (Rycina 3). Zmniejsza tym samym obciążenie następcze LV, poprawia perfuzję wieńcową oraz zwiększa rzut serca, co przyczynia się do stabilizacji hemodynamicznej pacjenta.

Impella RP jest najczęściej stosowaną formą mechanicznego wspomagania prawej komory (RVAD), która pod względem konstrukcji przypomina Impella 5.5, natomiast różni się pod względem funkcjonalności. Pobiera krew z żyły głównej dolnej i tłoczy ją do tętnicy płucnej, redukując obciążenie prawej komory (RV) oraz poprawiając perfuzję płucną. Znajduje zastosowanie w niewydolności prawej komory, m.in. po implantacji długoterminowych LVAD, zawale RV oraz po zabiegach kardiochirurgicznych.

Oba systemy zapewniają efektywne wsparcie krążenia w sytuacjach ostrej niewydolności serca, umożliwiając stabilizację stanu hemodynamicznego pacjenta i poprawę perfuzji narządowej [15, 16].

Długoterminowe systemy do mechanicznego wspomagania krążenia

Urządzenia do mechanicznego wspomagania krążenia (MCS), takie jak urządzenia wspomaganie komór (ang. ventricular assist device, VAD), w tym lewej komory (LVAD) oraz prawej komory (RVAD), stanowią kluczową opcję

terapeutyczną w leczeniu niewydolności serca w zaawansowanym stadium u dorosłych pacjentów. Terapie te pełnią rolę mostu do przeszczepu serca (ang. Bridge to Transplant, BTT) lub mogą być stosowane jako terapia docelowa w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji (DT – Destination Therapy).

Chociaż głównie wykorzystywane w leczeniu dorosłych, zastosowanie tych systemów w populacji pediatrycznej jest ograniczone. Adaptacja urządzeń przeznaczonych dla dorosłych do wymogów anatomicznych i hemodynamicznych pacjentów pediatrycznych, wiąże się z licznymi wyzwaniami. W kontekście terapii MCS w długoterminowym wspomaganiu krążenia, urządzenia LVAD i RVAD są wykorzystywane do zapewnienia hemodynamicznej stabilizacji, umożliwiając pacjentom kontynuowanie terapii, poprawę jakości życia, a w niektórych przypadkach – również oczekiwanie na przeszczepienie serca w warunkach ambulatoryjnych lub rekonwalescencję w domu [17, 18, 19].

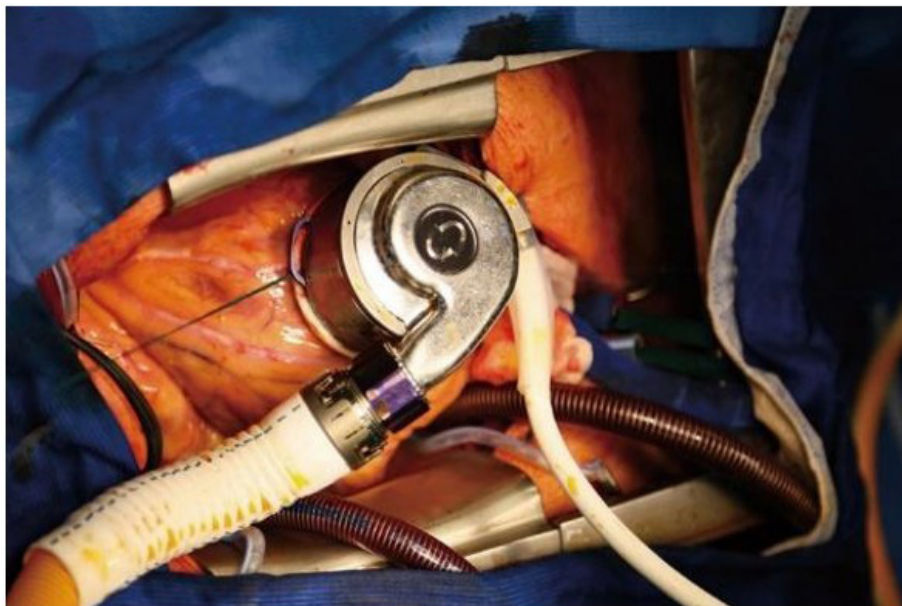
LVAD

Najczęściej stosowanymi urządzeniami do długoterminowego mechanicznego wspomagania krążenia są pompy wspomagające lewą komorę (LVAD), co jest związane z dominującym występowaniem niewydolności lewokomorowej wśród pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca (HF). Mechaniczne wspomaganie lewej komory (LVAD) jest powszechnie stosowane w celu poprawy jakości życia i przeżywalności pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca.

Pierwsze urządzenia pulsacyjne zostały opracowane w latach 80. XX wieku, a kolejne generacje pomp doprowadziły do rozwoju nowoczesnych pomp odśrodkowych z przepływem ciągłym (CF). LVAD wspomaga funkcję lewej komory, odciążając ją i przepompowując krew bezpośrednio z komory do aorty wstępującej, omijając zastawkę aortalną. Takie rozwiązanie prowadzi do zmniejszenia zastoju krwi w krążeniu centralnym oraz poprawy perfuzji obwodowej.

Skala INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) stanowi narzędzie oceny optymalnego momentu implantacji LVAD oraz prognozowania wyników po zabiegu. Klasyfikuje pacjentów na podstawie nasilenia niewydolności serca, gdzie pacjenci z profilami INTERMACS 1 i 2 są głównymi kandydatami do wszczepienia, mimo gorszego rokowania. Pacjenci z INTERMACS 3 wykazują istotną poprawę po implantacji LVAD w porównaniu do terapii farmakologicznej. Decyzja o wszczepieniu LVAD u pacjentów z profilami INTERMACS 4–7 wymaga indywidualnej oceny przez zespół "heart team" [19].

Urządzenie wspomagające lewą komorę HeartMate 3 (Abbot) jest jednym z najczęściej stosowanych urządzeń o przepływie ciągłym (CF) przeznaczonych do długoterminowego wspomagania krążenia w niewydolności lewej komory (LVAD) (Rycina 4). HeartMate 3 (HM3) charakteryzuje się czterema kluczowymi cechami: (1) w pełni magnetycznie lewitującym wirnikiem, co eliminuje konieczność stosowania łożysk mechanicznych i hydrodynamicznych, (2) szerokimi kanałami przepływu krwi, które zmniejszają ryzyko zastoju i poprawiają perfuzję, (3) wbudowanym trybem pulsacyjnym, zapewniającym cykliczne zmiany prędkości wirnika, co wspomaga "płukanie" pompy i redukuje ryzyko powstawania skrzepin, oraz (4) wewnętrznym systemem operacyjnym umożliwiającym precyzyjne monitorowanie i zarządzanie pracą urządzenia, a także izolację mocy napędu wirnika, co pozwala na dokładniejszą ocenę przepływu krwi w porównaniu do wcześniejszych generacji urządzeń [20, 21].



Rycina 4. Sposób implantacji systemu HeartMate 3 – pompa jest przytwierdzona do koniuszka lewej komory serca, a graft połączony z pompą, kieruje krew do aorty wstępującej [21]

Berlin Heart EXCOR® to kolejne powszechnie stosowane urządzenie do mechanicznego wspomagania krążenia charakteryzujące się pulsacyjnym przepływem i zewnętrznym układem napędzanym pneumatycznie. Urządzenie to

przeznaczone jest do długoterminowego wspomagania jednej lub obu komór serca (LVAD, BIVAD, RVAD). Pompy pulsacyjne, choć stosowane zarówno u dorosłych, jak i dzieci, obecnie głównie wykorzystywane są u pacjentów pediatrycznych. Wynika to z charakterystyki implantacji oraz faktu, że pompa znajduje się poza ciałem pacjenta, a jedynie grafty pobierające i odprowadzające krew przytwierdzone są do struktur serca. Takie rozwiązanie pozwala na stosowanie urządzenia u pacjentów z niewielkimi wymiarami klatki piersiowej, w tym u noworodków (Rycina 5).



Rycina 5. Różne rozmiary pomp Berlin Heart EXCOR®, począwszy od najmniejszych, przeznaczonych dla noworodków i niemowląt, aż po największe modele stosowane u starszych dzieci i dorosłych [24]

W odróżnieniu od Berlin Heart EXCOR®, urządzenie HeartMate 3, będące jednym z najczęściej stosowanych LVAD u dorosłych, cechuje się wyższym poziomem skuteczności, lepszym rokowaniem i efektywniejszym działaniem. Niemniej jednak jego konstrukcja i rozmiar sprawiają, że nie jest odpowiednie do implantacji u pacjentów pediatrycznych. W związku z tym Berlin Heart EXCOR® pozostaje preferowanym rozwiązaniem w leczeniu pacjentów pediatrycznych wymagających długoterminowego wspomagania krążenia [22, 23, 24].

RVAD

Ze względu na wysoką częstość występowania niewydolności prawej komory (RHF) u pacjentów z LVAD (do 40%), około 10% z nich wymaga dodatkowego wsparcia RVAD. Ze względu na trudności w przewidywaniu konieczności RVAD przed lub w trakcie implantacji LVAD oraz ryzyko reoperacji na otwartej klatce piersiowej, preferowaną strategią jest przezcewnikowe wszczepienie krótkoterminowego mechanicznego wspomagania krążenia Impella RP [25].

W przypadkach niewydolności prawej komory odpornej na leczenie farmakologiczne, wymagającej mechanicznego wspomaganie innego niż przepięwnikowe systemy, jednym z częściej stosowanych urządzeń jest system CentriMag. Badania statystyczne wykazały, że w 38 (72%) publikacjach CentriMag był używany jako urządzenie wspomagające krążenie (VAD), a najczęściej stosowano go do wspomaganie prawej komory (RVAD). W porównaniu do Impella RP, CentriMag umożliwia dłuższe wsparcie hemodynamiczne, jednak zgodnie z aktualnymi wytycznymi FDA jego stosowanie jako RVAD jest ograniczone do maksymalnie 30 dni [26, 27]

BiVAD

Berlin Heart® EXCOR BiVAD przez lata stanowił standardowe rozwiązanie dla pacjentów wymagających dwukomorowego mechanicznego wspomaganie krążenia, szczególnie w populacji pediatrycznej. Jednak w ostatnich latach obserwuje się stopniowe odchodzenie od tej strategii, co wynika z niewielkiej poprawy wyników leczenia, wysokiego ryzyka powikłań infekcyjnych i zakrzepowo-zatorowych oraz postępów w optymalizacji terapii pacjentów z niewydolnością prawej komory [28].

W związku z tym, rośnie zainteresowanie alternatywnymi metodami wspomaganie, a w wybranych przypadkach stosowane jest obustronne wsparcie z wykorzystaniem HeartMate 3 BiVAD (Abbott), choć pozostaje to zastosowaniem off-label. Wybór między LVAD a BiVAD powinien być starannie rozważony, a decyzja o wdrożeniu dwukomorowego wspomaganie powinna być podejmowana indywidualnie, uwzględniając stopień i trwałość niewydolności prawej komory. Współczesne strategie terapeutyczne coraz częściej koncentrują się na wcześniejszej implantacji LVAD, zaawansowaną farmakoterapią lub dodatkowym wsparciu krótkoterminowymi systemami do mechanicznego wspomaganie RV [29].

W przypadku wystąpienia potrzeby wszczepienia dwukomorowego mechanicznego wspomaganie HeartMate 3 BiVAD (Abbott, Chicago, IL) stanowi postępowanie off-label dla pacjentów wymagających obustronnego mechanicznego wspomaganie krążenia. W populacji pediatrycznej obserwuje się spadek zastosowania BiVAD, co wynika z wcześniejszej implantacji LVAD oraz postępów w leczeniu niewydolności prawej komory [30].

HISTORIA ROZWOJU TECHNOLOGII TAH

Rozwój sztucznego serca (TAH) był wynikiem wieloletnich badań, eksperymentów i współpracy międzynarodowej. Kluczową rolę w jego rozwoju odegrali Willem Kolff i jego uczniowie. W 1957 roku Kolff i Tetsuzo Akutsu przeprowadzili pierwszą udaną implantację sztucznego serca u zwierzęcia, które funkcjonowało prawidłowo przez 90 minut.

W 1969 roku Denton Cooley i Domingo Liotta wykonali pierwszą implantację TAH u człowieka, używając eksperymentalnego urządzenia Liotty. Pacjent, 47-letni mężczyzna z kardiomiopatią o etiologii niedokrwiennej, nie mógł zostać odłączony od krążenia pozaustrojowego po operacji plastyki komory. Urządzenie skutecznie wspierało krążenie, ale pacjent rozwinął postępującą niewydolność nerek. Po 64 godzinach wsparcia hemodynamicznego pacjent przeszedł klasyczną transplantację serca, ale zmarł 32 godziny później z powodu sepsy. To wydarzenie budziło kontrowersje związane z uzyskaniem zgody na eksperyment oraz etyką postępowania.

W 1981 roku Dr. Cooley przeprowadził drugą implantację TAH u człowieka, tym razem urządzeniem Akutsu III, u 36-letniego pacjenta po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego. Po wykonanym zabiegu wystąpiła niewydolność nerek i hipokseミア, wymagająca zastosowania ECMO. Po 55 godzinach pacjent pomyślnie przeszedł transplantację serca, jednak zmarł tydzień później na skutek sepsy.

W 1982 roku William DeVries przeprowadził głośną implantację sztucznego serca Jarvik 7 u 61-letniego pacjenta, Dr. Barney'ego Clarka, który cierpiał na kardiomiopatię o nieznaną etiologię i niewydolność wielonarządową. Pacjent był wspomagany przy użyciu TAH przez 112 dni, jednak po operacji wystąpiły liczne powikłania, w tym niewydolność oddechowa, wymagająca tracheotomii, oraz powikłania neurologiczne, jak udar mózgu i drgawki. Ostatecznie Dr. Clark zmarł z powodu zapalenia jelita grubego. Jego przypadek, mimo świadomej zgody na udział w eksperymencie, wywołał publiczną debatę na temat etyki ekstremalnych eksperymentów medycznych.

W miarę postępu w transplantacjach serca, które zaczęły dawać lepsze wyniki, implantacje TAH jako terapii docelowej zostały porzucone. Skupiono się na rozwoju urządzeń do mechanicznego wspomagania krążenia, jednak prace nad TAH kontynuowano w przypadkach, gdzie systemy te okazywały się być nieskuteczne.

W 1985 roku Dr. Copeland przeprowadził udaną implantację sztucznego serca Jarvik 7 jako pomostu do transplantacji (BTT) u 25-letniego pacjenta z kardiomiopatią. Po 7 dniach od wszczepienia sztucznego serca, u pacjenta wystąpił

udar mózgu, jednak po poprawie neurologicznej przeszedł pomyślny przeszczep serca. Podczas operacji stwierdzono osady fibrynogenowe w zaworach mechanicznych urządzenia. Pacjent zmarł 5,5 roku później z powodu chłoniaka [31, 32, 33].

Sztuczne serce Jarvik-7 zapoczątkowało nową erę w implantacji TAH. Do 1991 roku 226 pacjentów otrzymało to pneumatyczne urządzenie w 39 ośrodkach na całym świecie. Z biegiem lat Jarvik-7 został przemianowany na CardioWest, a następnie na SynCardia, które w 2004 roku uzyskało zatwierdzenie przez FDA jako terapia BTT. W 2014 roku firma SynCardia wprowadziła przenośny napęd Freedom®, umożliwiający pacjentom powrót do domu, co znacząco poprawiło jakość życia chorych oczekujących na transplantację [33, 34].

Równolegle firma AbioMed opracowała AbioCor®, pierwsze w pełni wszczepialne i autonomiczne sztuczne serce, eliminujące konieczność stosowania zewnętrznych przewodów. Pacjent, któremu wszczepiono AbioCor, przeżył 17 miesięcy. Pomimo początkowego odrzucenia przez FDA, w 2006 roku urządzenie uzyskało dopuszczenie do stosowania jako terapia docelowa (destination therapy, DT) dla pacjentów z terminalną niewydolnością serca, niekwalifikujących się do transplantacji [35].

Współcześnie największą uwagę w dziedzinie sztucznych serc przyciąga rozwój technologii urządzenia Aeson® (CARMAT). Projekt, który rozpoczął się w 1993 roku w Paryżu, stał się jednym z najważniejszych osiągnięć w leczeniu pacjentów z ciężką niewydolnością obu komór serca [35]. Pierwsza implantacja sztucznego serca CARMAT, znanego jako Aeson®, miała miejsce w 2013 roku, a do 2024 roku urządzenie to zostało wszczepione ponad 90 pacjentom na całym świecie. W ostatnich latach, w tym 2024 roku, liczba przeprowadzonych implantacji wzrosła do 42, co świadczy o rosnącym zaufaniu do tej technologii. Również zatwierdzenie przez Agencję Żywności i Leków (FDA) w 2021 roku rozpoczęcia badania wczesnej fazy (EFS) z użyciem sztucznego serca CARMAT podkreśla jego potencjał jako przełomowego rozwiązania w leczeniu niewydolności serca, stanowiącego potencjalną alternatywę dla tradycyjnego przeszczepu serca [36, 37].

Polskie sztuczne serce

Polskie sztuczne serce odgrywa istotną rolę w dziejach polskiej kardiologii, której przełomowym momentem było opracowanie przez rodzimych naukowców autorskich, mechanicznych urządzeń wspomagających krążenie.

W pierwszej kolejności opracowano Polską Pompę Wspomagania Komory (POLVAD), której celem było wsparcie pacjentów z ciężką niewydolnością serca, a w wybranych przypadkach stanowiła ona pomost do transplantacji serca. Projekt komór POLVAD, autorstwa dr. hab. n. med. Zbigniewa Nawrata, został przekazany do realizacji technologicznej firmie Plastmed. Prace nad tym rozwiązaniem rozpoczęły się już w latach 80. XX wieku, a pierwszą skuteczną implantację przeprowadzono w 1993 roku.

Następnie stworzono Polskie Sztuczne Serce (POLTAH), będące pneumatycznie napędzanym urządzeniem o objętości skurczowej komór wynoszącej 80 ml. Budowa POLTAH opiera się na dwuwarstwowej membranie, oddzielonej warstwą węgla. Całość konstrukcji wykonana jest z jednego materiału – biokompatybilnego poliuretanu. POLTAH został zaprojektowany, wykonany i przetestowany przez Instytut Hipertensji i Biomechaniki FCSD w Zabrze, Uniwersytet Medyczny w Śląsku oraz firmę Plastmed (Rycina 6). Urządzenie to przejmując hemodynamiczne, regulacyjne i kontrolne funkcje usuniętego fizjologicznego serca pacjenta. Po kilku latach od wprowadzenia urządzenia, zmieniono jego nazwę na Religa Heart, nawiązując do nazwiska prof. Zbigniewa Religi – pioniera polskiej transplantologii.

W latach 1987–1993, przed wdrożeniem urządzeń do praktyki klinicznej, przeprowadzono szereg eksperymentów na zwierzętach. W początkowym etapie badania były krótkoterminowe, natomiast w latach 1991–1993 rozszerzono je na eksperymenty średnioterminowe. Wprowadzono istotne modyfikacje w geometrii komór oraz sposobie mocowania zastawek, mające na celu zmniejszenie ryzyka tworzenia skrzepin oraz poprawę wydajności urządzeń. W kontekście POLVAD szczególnie ważne okazały się modyfikacje kształtu denka pneumatycznego i metody mocowania zastawek, a także zastosowanie innowacyjnej, niesymetrycznej geometrii komory zaproponowanej przez dr. hab. n. med. Zbigniewa Nawrata, który swoją wiedzę i doświadczenie zdobywał m.in. w Instytucie Hipertensji i Biomechaniki FCSD w Zabrze. Testy przeprowadzane na cielętach stanowiły kluczowy etap w procesie walidacji technologii przed wdrożeniem do praktyki klinicznej.

Dzięki zastosowaniu urządzeń POLVAD oraz POLTAH wielu pacjentom udało się znacząco poprawić jakość życia oraz ustabilizować parametry hemodynamiczne do momentu znalezienia dawcy serca. 16-letni chłopiec cierpiący na niewydolność serca z powodu wady serca - nieprawidłowego rozwoju komór, był wspomagany przez dwukomorowe urządzenie BIVAD systemu

POLCAS-RELIGA przez niemal rok, co umożliwiło przeprowadzenie udanej transplantacji serca po 358 dniach wspomaganego krążenia [38, 39, 40].



Rycina 5. Laboratorium Sztucznego Serca Fundacji Rozwoju Kardiologii, Zabrze [38]

WSPÓŁCZESNE TECHNOLOGIE TAH

Najczęściej implantowanym sztucznym sercem jest model SynCardia, a zaraz za nim pod względem liczby wszczepień znajduje się system CARMAT [36, 41].

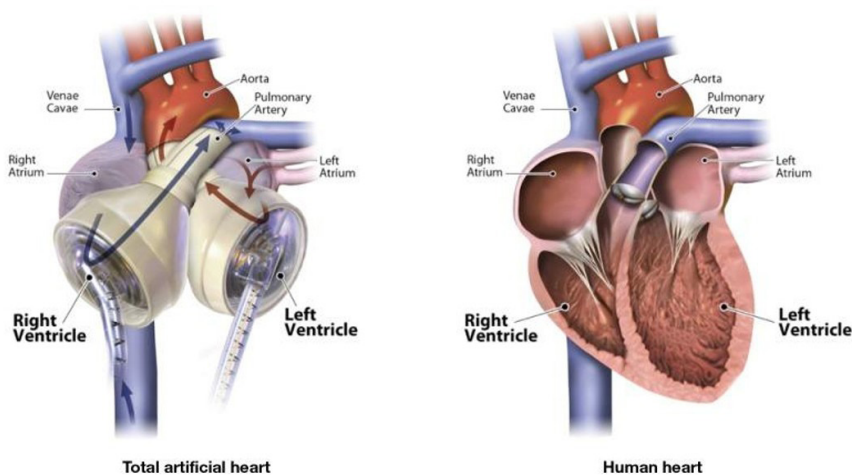
Sztuczne serce SynCardia składa się z dwóch komór wykonanych z poliuretanu, z każdą o objętości skurczowej 70 ml, co łącznie zajmuje objętość 400 cm³ w śródpiersiu pacjenta. Urządzenie jest wyposażone w dwa mechaniczne zawory

jednostkowe typu "tilting disc", które służą do regulacji kierunku przepływu krwi. Komory sztucznego serca są pneumatycznie napędzane przez przewody napędowe, które łączą je z zewnętrzną pompą. W celu wykonania implantacji wymagana jest minimalna średnica przednio-tylna klatki piersiowej wynosząca 10 cm, co jest określane za pomocą tomografii komputerowej (CT), mierząc od przedniego brzegu kręgu T10 do tylnej powierzchni mostka.

Przed zabiegiem, grafty aorty i pnia płucnego, stanowiące integralną część systemu sztucznego serca, wykonane z Dacronu, są uszczelniane środkiem CoSeal Surgical Sealant (Baxter Healthcare Co., Fremont, CA), co zapewnia ich szczelność i wytrzymałość. Następnie zarówno grafty, jak i komory sztucznego serca, są moczone w rifampicy w celu redukcji ryzyka infekcji po implantacji urządzenia. Cały proces rozpoczyna się od przygotowania pola operacyjnego – na ciele pacjenta oznacza się blizny po wcześniejszych zabiegach chirurgicznych oraz planowane miejsca wyjścia przewodów zasilających (drivelines) w nadbrzuszu. Pierwszy punkt wyznacza się 7–10 cm poniżej łuku żebrowego wzdłuż lewej linii środkowo-obojęzycznej, natomiast drugi, przeznaczony dla przewodu zasilającego prawą komorę, lokalizuje się 5 cm przyśrodkowo od pierwszego. Następnie uzyskuje się dostęp do śródpiersia poprzez sternotomię pośrodkową. Po podłączeniu pacjenta do krążenia pozaustrojowego przygotowuje się duże naczynia serca, takie jak żyła główna górna i dolna oraz aorta, w celu ich późniejszego zespolenia z graftami systemu SynCardia. Następnie dokonuje się resekcji lewej i prawej komory serca, pozostawiając 1 cm marginesu mięśniówki komory wokół pierścienia zastawki mitralnej i trójdzielnej. Aorta oraz pień płucny pacjenta są rozdzielane i przecinane na poziomie komisur zastawkowych. Szybkołączka przedsionkowe sztucznego serca wszywa się do odpowiednich pierścieni zastawkowych, opcjonalnie wzmacniając linię szwów paskiem filcu. Przycięte do optymalnej długości grafty aortalne i płucne są zespolone z odpowiednimi kikutami naczyń pacjenta, przy czym dłuższy graft płucny przebiega nad aortalnym, łącząc się z prawą komorą urządzenia (Rycina 6) [34, 41, 42, 43].

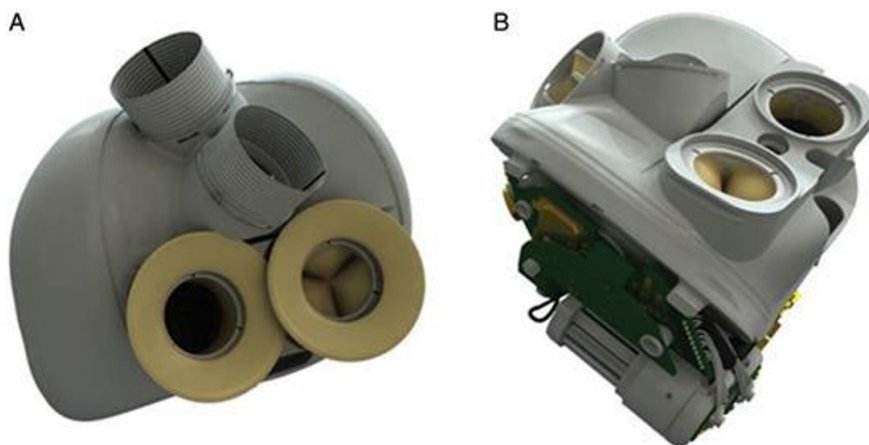
Sztuczne serce Aeson (Carmat) składa się z dwóch komór, z których każda jest oddzielona membraną, tworzącą przestrzeń krwi oraz przestrzeń płynu napędowego. Płyn o dużej lepkości, wprawiany w ruch przez dwie elektrohydrauliczne pompy, powoduje aktywację membran, generując pulsacyjny przepływ. W urządzeniu zainstalowane są czujniki ciśnienia oraz systemy elektroniczne, które sterują jego działaniem, dostosowując pracę urządzenia do zmiennych hemodynamicznych potrzeb pacjenta. Zawory biologiczne znajdują się u wlotu i wylotu komór urządzenia. Sztuczne serce jest połączone z przedsionkami za pomocą

bioprotezy, a grafty dużych pni tętniczych wykonanych z Dacronu są przytwierdzone do aorty i pnia płucnego. Urządzenie jest częściowo otoczone elastycznym workiem kompensacyjnym, w którym znajduje się płyn napędowy. Zewnętrzny przewód napędowy dostarcza energię do urządzenia i umożliwia przesyłanie danych o jego wydajności do zewnętrznego systemu szpitalnego. Biologiczna membrana mająca bezpośredni kontakt z krwią jest wykonana z osierdzia bydlęcego, co poprawia hemokompatybilność, zmniejszając ryzyko krwawień i zakrzepicy oraz ograniczając konieczność stosowania długotrwałej terapii antykoagulacyjnej. Elektrohydrauliczny napęd wewnętrzny eliminuje konieczność stosowania zewnętrznego siłownika i nie generuje hałasu (Rycina 7).



Rycina 6. Porównanie anatomicznego serca człowieka z systemem SynCardia TAH [43]

Algorytm sterujący dostosowuje pracę urządzenia do zmian obciążenia wstępnego i następczego na podstawie czujników ciśnienia w komorach, umożliwiając przepływ 2–9 l/min. System sterowania, w tym mikroprocesor i czujniki, jest wbudowany w protezę, co redukuje ryzyko błędów użytkownika, ale uniemożliwia wymianę komponentów bez ponownej sternotomii [44, 45].



Rycina 7. Sztuczne serce Aeson (Carmat). (A) Worek kompensacyjny otaczający system, kołnierze szwów przedsionkowych oraz przewody wyrzutowe. (B) Częściowy przekrój ukazujący wbudowaną elektronikę oraz moduły silnikowo-pompowe [44]

System BiVACOR (BiVACOR Inc., Houston, TX) to kolejne innowacyjne urządzenie, opracowywane we współpracy z ośrodkami badawczymi w USA i Australii. W przeciwieństwie do konwencjonalnych TAH opisanych wcześniej, opartych na mechanicznych pompach pulsacyjnych, urządzenie to wykorzystuje technologię obrotową z lewitacją magnetyczną napędzającą krew i wyrzucającą ją do aorty – co przypomina sposób działania systemu HeartMate 3 (LVAD).

Konstrukcja BiVACOR została zoptymalizowana pod kątem biokompatybilności i zamknięta w tytanowej obudowie, co zapewnia trwałość i odporność na korozję. Kluczową zaletą systemu jest jego kompaktowy rozmiar, umożliwiający implantację zarówno u kobiet, jak i dzieci. Jego masa wynosi ok. 650g. Dodatkowo, urządzenie zostało wyposażone w mechanizm adaptacji przepływu, który pozwala na dynamiczne dostosowanie parametrów hemodynamicznych do zmieniających się potrzeb pacjenta, bez konieczności zewnętrznej regulacji. Dotychczasowe badania przedkliniczne obejmowały implantacje systemu u cieląt, które rozwijały się prawidłowo i utrzymywały fizjologiczny przyrost masy ciała, co potwierdza potencjał tej technologii w zastosowaniach klinicznych [46].

KRYTERIA KWALIFIKUJĄCE PACJENTÓW DO IMPLANTACJI TAH

Implantacja sztucznego serca (TAH) jest zatwierdzona przez FDA jako pomost do transplantacji (BTT) i stanowi opcję leczenia dla pacjentów z ciężką niewydolnością obu komór serca, u których występuje bezpośrednie zagrożenie życia, a odpowiedni dawca nie jest dostępny lub istnieją przeciwwskazania do umieszczenia na aktywnej liście oczekujących na przeszczep. Najczęstszą etiologią niewydolności obu komór u pacjentów kwalifikujących się do TAH jest kardiomiopatia rozstrzeniowa lub ta o etiologii niedokrwiennej, choć również inne schorzenia mogą prowadzić do konieczności zastosowania tego urządzenia. Kluczowe czynniki wpływające na skuteczność terapii obejmują staranną selekcję pacjentów, odpowiedni moment implantacji oraz kompleksowe postępowanie prowadzone przez doświadczony zespół specjalistów – tzw. „heart team”. Istnieją również doniesienia o zastosowaniu TAH u pacjentów z ciężką niewydolnością prawej komory po implantacji LVAD, z których część może zostać skutecznie przekwalifikowana do transplantacji. Jedną z głównych zalet TAH w porównaniu z większością urządzeń LVAD i czasowych systemów wspomagania krążenia jest możliwość wypisania pacjenta do domu i prowadzenia leczenia ambulatoryjnego, co znacząco poprawia ich jakość życia [46].

PRZYGOTOWANIE PACJENTA DO ZABIEGU WSZCZEPIENIA TAH I OPIEKA POOPERACYJNA

Przygotowanie pacjenta do wszczepienia sztucznego serca (TAH) przebiega analogicznie do procedury implantacji mechanicznego wspomaganie krążenia i obejmuje szeroką diagnostykę oraz optymalizację stanu klinicznego pacjenta. W przypadku klasycznej transplantacji serca konieczne jest wdrożenie terapii immunosupresyjnej, aby zminimalizować ryzyko odrzucenia przeszczepu. Natomiast po implantacji TAH immunosupresja nie jest wymagana, co pozwala na utrzymanie układu odpornościowego w lepszej kondycji, co znacząco ułatwia proces rekonwalescencji i minimalizuje ryzyko powikłań.

Po implantacji TAH wymagane jest rutynowe monitorowanie parametrów hemodynamicznych, obejmujące inwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego, centralnego ciśnienia żylnego, saturacji tlenem, częstości akcji serca, objętości wyrzutowej oraz rzutu serca dla obu komór. Badanie elektrokardiograficzne nie jest konieczne, gdyż w przypadku TAH nie będzie zarejestrowana aktywność elektryczna, taka jak ta występująca w prawdziwym mięśniu sercowym.

Funkcjonowanie urządzenia jest zależne od obciążenia wstępnego, co wymaga precyzyjnej regulacji objętości wewnątrznacyniowej i oporu nacyniowego przy zastosowaniu leków rozszerzających lub zwężających naczynia w zależności od stanu pacjenta. W przypadku zatrzymania krążenia standardowe procedury re-suscytacyjne, takie jak defibrylacja i masaż serca, są nieskuteczne.

Do najczęstszych powikłań po implantacji TAH należą zakrzepica, krwawienia, niedokrwistość, zakażenia oraz zaburzenia funkcji nerek. Zakrzepica, będąca konsekwencją interakcji płytek krwi z powierzchnią urządzenia, może prowadzić do zatorowości płucnej, udaru mózgu lub niedokrwienia narządów, pomimo stosowania terapii przeciwzakrzepowej. Krwawienia, zwłaszcza w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia, mogą skutkować tamponadą serca, wymagającą interwencji chirurgicznej. Niedokrwistość, często wynikająca z hemolizy, stanowi istotne powikłanie wymagające uzupełniania niedoborów krwi. Zakażenia, takie jak zapalenie płuc, bakteriemia czy infekcje dróg moczowych, występują często i mogą prowadzić do poważniejszych powikłań, np. zapalenia śródpiersia, zakażenia rany mostka lub infekcji urządzenia, co istotnie pogarsza rokowanie. Ostra niewydolność nerek, często obserwowana po implantacji TAH, wynika głównie ze zmniejszonego wydzielania peptydu natriuretycznego.

Edukacja pacjenta i jego rodziny jest kluczowym elementem postępowania, obejmującym pielęgnację rany, obsługę urządzenia, postępowanie w sytuacjach awaryjnych oraz przestrzeganie zaleceń terapeutycznych i rehabilitacyjnych. Szkolenie rozpoczyna się na etapie hospitalizacji, a przed wypisem pacjent i jego opiekunowie przechodzą praktyczne przygotowanie do codziennego funkcjonowania z TAH. Rehabilitacja, obejmująca wczesną mobilizację, odgrywa istotną rolę w minimalizacji ryzyka infekcji, poprawie tolerancji wysiłkowej i zwiększeniu przeżywalności. Zalecana jest stopniowa aktywizacja fizyczna, obejmująca mobilizację bierną, transfer z łóżka na krzesło oraz ćwiczenia na rowerze i chód [47].

KSENOTRANSPLANTACJE

Genetycznie modyfikowane ksenografty stanowią obiecującą alternatywę dla przeszczepów serca od zmarłych dawców. Dotychczas serce świni przeszczepiono jednemu ludzkiemu biorcy w ramach terapii ratunkowej, co pozwoliło na przeżycie pacjenta przez dwa miesiące. W jednym z badań przeprowadzono transplancję serc od świń z modyfikacją 10 genów u dwóch pacjentów w stanie śmierci mózgowej, monitorując funkcję ksenograftu przez 66 godzin. Oba przeszczepy

wykazywały prawidłową czynność, jednak w jednym przypadku doszło do jej stopniowego pogorszenia, co wiązano z niedopasowaniem rozmiaru narządu. Analiza histologiczna, cytometryczna oraz testy cytotoksyczne nie wykazały cech ostrego odrzutu komórkowego ani humoralnego, a badania mikrobiologiczne nie potwierdziły transmisji zoonotycznej. Wyniki te sugerują, że ksenotransplantacja serca świni do człowieka jest wykonalna i może stanowić przyszłościową alternatywę dla allotransplantacji. Konieczne są jednak dalsze badania nad optymalizacją tej technologii, w szczególności w zakresie modyfikacji genetycznych narządu, kontroli odpowiedzi immunologicznej oraz długoterminowej funkcjonalności przeszczepu [48, 49].

WNIOSKI

Sztuczne serce, jako nowoczesna, zaawansowana technologia medyczna, stanowi nową terapię dla pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca, zwłaszcza w przypadkach, w których tradycyjne metody leczenia, takie jak farmakoterapia czy transplantacja serca, są niewystarczające lub niemożliwe do zastosowania. Wprowadzenie sztucznych serc, zarówno w postaci urządzeń wspomagających krążenie (VAD), jak i sztucznych serc (TAH), zrewolucjonizowało leczenie pacjentów w stadium terminalnej niewydolności serca, znacząco poprawiając jakość ich życia oraz zapewniając im możliwość przeżycia przez długi okres.

Pomimo że sztuczne serce wciąż nie stanowi rozwiązania idealnego, technologia ta rozwija się w dynamicznym tempie, a postęp w dziedzinie materiałoznawstwa, miniaturyzacji urządzeń oraz metod implantacji sprawia, że terapia z zastosowaniem TAH staje się coraz bardziej dostępna, a jej stosowanie – coraz bezpieczniejsze. Nowoczesne urządzenia pozwalają na skuteczne zastąpienie funkcji serca przez długi okres, umożliwiając pacjentom przeżycie do momentu przeszczepienia serca lub, w niektórych przypadkach, poprawiając ich stan kliniczny na tyle, że mogą oni funkcjonować z wszczepionym TAH przez długi czas.

Niemniej jednak, mimo ogromnych postępów technologicznych, sztuczne serce wiąże się z wieloma wyzwaniami, zarówno na polu technologicznym, jak i klinicznym. Problemy związane z trwałością urządzeń, ryzykiem zakażeń, a także koniecznością długoterminowego monitorowania stanu zdrowia pacjentów stanowią istotne kwestie, które wymagają dalszych badań i udoskonaleń. Ponadto, dostępność tych zaawansowanych technologii w różnych częściach świata oraz ich koszt są istotnymi czynnikami, które mogą wpłynąć na powszechność ich stosowania.

Z perspektywy przyszłości, rozwój sztucznego serca zmierza w kierunku coraz bardziej zindywidualizowanych rozwiązań, które będą dopasowane do specyficznych potrzeb pacjentów, oraz ku coraz bardziej biokompatybilnym urządzeniom, które pozwolą na naturalniejsze połączenie z organizmem ludzkim. W kontekście etycznym i społecznym, niezbędne będzie również rozważenie aspektów związanych z długoterminowym leczeniem pacjentów, ich rehabilitacją oraz reintegracją ze społeczeństwem po implantacji urządzenia.

Podsumowując, sztuczne serce stanowi obiecującą alternatywę w leczeniu zaawansowanej niewydolności serca, a dalszy rozwój tej technologii będzie miał kluczowe znaczenie w poprawie jakości życia pacjentów, którzy nie mają innych opcji terapeutycznych. Jednak aby osiągnąć pełny sukces kliniczny, konieczne jest dalsze doskonalenie technologii, minimalizowanie ryzyka związanego z ich stosowaniem oraz zapewnienie szerokiej dostępności tych nowoczesnych rozwiązań.

REFERENCJE

1. Volod O, Colon MJ, Arabía FA. In Search of the Holy Grail of Artificial Hearts: Are We There Yet?. *Semin Thromb Hemost*. 2024;50(1):104-114. doi:10.1055/s-0043-1772456
2. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1505-1535. doi:10.1002/ehf.1236
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
4. Hulman M, Artemiou P, Hudec V, Olejarova I, Goncalvesova E. SynCardia, total artificial heart, as a bridge to transplant. *Bratisl Lek Listy*. 2019;120(5):325-330. doi:10.4149/BLL_2019_053
5. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272-3287. doi:10.1093/cvr/cvac013
6. Krawczyk K, Nessler J. Nowe praktyczne rozwiązania w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca. *Lekarz POZ*. 2023;9(2):1-46.

7. Ziaecian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):368-378. doi:10.1038/nrcardio.2016.25
8. Burkhoff D, Sayer G, Doshi D, Uriel N. Hemodynamics of Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(23):2663-2674. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.017
9. Alkhunaizi FA, Burkhoff D, Brener MI. Right-Sided Mechanical Circulatory Support - A Hemodynamic Perspective. *Curr Heart Fail Rep.* 2022;19(5):334-345. doi:10.1007/s11897-022-00562-1
10. Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, et al. Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(6):698-716. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.038
11. Parissis H, Graham V, Lampridis S, et al. IABP: History-Evolution-Pathophysiology-Indications: What We Need to Know. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11:122. doi:10.1186/s13019-016-0513-0
12. Baran C, Ozcinar E, Kayan A, et al. Comparison of ECMO, IABP and ECMO + IABP in the Postoperative Period in Patients with Postcardiotomy Shock. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024;11(9):283. doi:10.3390/jcdd11090283
13. Napp LC, Kühn C, Bauersachs J. ECMO in cardiac arrest and cardiogenic shock. *Herz.* 2017;42(1):27-44. doi:10.1007/s00059-016-4523-4
14. Tonna JE, Abrams D, Brodie D, et al. Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO J.* 2021;67(6):601-610. doi:10.1097/MAT.0000000000001432
15. Zein R, Patel C, Mercado-Alamo A, et al. A Review of the Impella Devices. *Interv Cardiol.* 2022;17:e05. doi:10.15420/icr.2021.11
16. Masiero G, Arturi F, Panza A, et al. Mechanical Circulatory Support with Impella: Principles, Evidence, and Daily Practice. *J Clin Med.* 2024;13(16):4586. doi:10.3390/jcm13164586
17. Palazzolo T, Hirschhorn M, Garven E, et al. Technology landscape of pediatric mechanical circulatory support devices: A systematic review 2010-2021. *Artif Organs.* 2022;46(8):1475-1490. doi:10.1111/aor.14242

18. Smith LA, Yarboro LT, Kennedy JL. Left ventricular assist device implantation strategies and outcomes. *J Thorac Dis.* 2015;7(12):2088-2096. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.13
19. Cordero-Cabán K, Ssembajjwe B, Patel J, et al. How to select a patient for LVAD. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;39(Suppl 1):8-17. doi:10.1007/s12055-022-01428-w
20. Belkin MN, Kagan V, Labuhn C, et al. Physiology and Clinical Utility of HeartMate Pump Parameters. *J Card Fail.* 2022;28(5):845-862. doi:10.1016/j.cardfail.2021.11.016
21. Chatterjee A, Feldmann C, Hanke JS, et al. The momentum of HeartMate 3: a novel active magnetically levitated centrifugal left ventricular assist device (LVAD). *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 15):S1790-S1793. doi:10.21037/jtd.2017.10.124
22. Urganci E, Aschacher T, Wittmann F, et al. Implantation of the Berlin Heart EXCOR ventricular assist device. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* 2020;2020:mmcts.2020.008. doi:10.1510/mmcts.2020.008
23. Stephens NA, Chartan CA, Gazzaneo MC, et al. Use of Berlin EXCOR cannulas in both venovenous and venoarterial central extracorporeal membrane oxygenation configurations. *JTCVS Tech.* 2023;18:111-120. doi:10.1016/j.jtc.2023.02.004
24. Burki S, Adachi I. Pediatric ventricular assist devices: current challenges and future prospects. *Vasc Health Risk Manag.* 2017;13:177-185. doi:10.2147/VHRM.S82379
25. Wang D, Jones C, Ballard-Croft C, et al. Development of a Double-Lumen Cannula for a Percutaneous RVAD. *ASAIO J.* 2015;61(4):397-402. doi:10.1097/MAT.0000000000000227
26. Borisenko O, Wylie G, Payne J, et al. Thoratec CentriMag for temporary treatment of refractory cardiogenic shock. *ASAIO J.* 2014;60(5):487-497. doi:10.1097/MAT.0000000000000117
27. U.S. Food and Drug Administration. Summary of Safety and Probable Benefit (SSPB): CentriMag Circulatory Support System. Published December 20, 2017. Accessed March 29, 2025. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170038B.pdf

28. Kremer J, El-Dor A, Rivinius R, et al. Wound Infections in Adult Patients after Berlin Heart EXCOR Biventricular Assist Device Implantation. *Life* (Basel). 2022;12(10):1550. doi:10.3390/life12101550
29. Dykes JC, Maeda K. Commentary: To BiVAD or not to BiVAD...that is the question?. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;160(5):1310-1311. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.01.003
30. Gasparovic H, Milicic D, Krželj K, et al. HeartMate 3 biventricular support exceeding 4.5 years. *ESC Heart Fail.* 2023;10(3):2094-2098. doi:10.1002/ehf2.14342
31. Pagani FD. The quest toward the Holy Grail of mechanical circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(3):694-695. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.06.07
32. Cook JA, Shah KB, Quader MA, et al. The total artificial heart. *J Thorac Dis.* 2015;7(12):2172-2180. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.70
33. Samak M, Fatullayev J, Sabashnikov A, et al. Past and Present of Total Artificial Heart Therapy: A Success Story. *Med Sci Monit Basic Res.* 2015;21:183-190. doi:10.12659/MSMBR.895418
34. Torregrossa G, Anyanwu A, Zucchetta F, et al. SynCardia: the total artificial heart. *Ann Cardiothorac Surg.* 2014;3(6):612-620. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2014.11.07
35. Mohacsi P, Leprince P. The CARMAT total artificial heart. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(6):933-934. doi:10.1093/ejcts/ezu333
36. CARMAT. CARMAT announces a strong growth in Aeson implants in 2024 and a strengthened cash position. Published January 8, 2025. Accessed March 30, 2025. https://www.carmatsa.com/carmat-content/uploads/2025/01/PR_CARMAT_CA-2024_08-01-2025.pdf
37. CARMAT. CARMAT receives FDA approval to use new version of artificial heart in US Early Feasibility Study (EFS). Published January 2021. Accessed March 30, 2025. <https://www.carmatsa.com/en/press-release/carmat-receives-fda-approval-use-new-version-artificial-heart-us-early-feasibility-study-efs>
38. Nawrat Z, ed. *ImplantExpert*. Zabrze: M Studio; 2011:26-38.
39. Nawrat Z, Kostka B, Jakubowski M. *Advances in Biomedical Technology 2. Postępy Technologii Biomedycznych*. Zabrze: M Studio; 2021:119-124.

40. Nawrat Z, Kustosz R, Religa Z, Stolarzewicz B. Pierwsze polskie sztuczne serce. *Pol Przegl Chir.* 1993;65(9):856-869.
41. Cook JA, Shah KB, Quader MA, et al. The total artificial heart. *J Thorac Dis.* 2015;7(12):2172-2180. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.70
42. Maynes EJ, O'Malley TJ, Luc JGY, et al. Comparison of SynCardia total artificial heart and HeartWare HVAD biventricular support. *Ann Cardiothorac Surg.* 2020;9(2):69-80. doi:10.21037/acs.2020.03.07
43. Chung JS, Emerson D, Megna D, et al. Total artificial heart: surgical technique in the patient with normal cardiac anatomy. *Ann Cardiothorac Surg.* 2020;9(2):81-88. doi:10.21037/acs.2020.02.09
44. Mohacsi P, Leprince P. The CARMAT total artificial heart. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(6):933-934. doi:10.1093/ejcts/ezu333
45. Pya Y, Bekbossynova M, Medressova A, et al. Precise monitoring of transpulmonic resistance in bridge-to-transplant patients supported by the Aeson total artificial heart. *J Heart Lung Transplant.* Published online February 6, 2025. doi:10.1016/j.healun.2025.02.001
46. Arabia FA, Murray CF. The total artificial heart: where have we been, where are we now, where are we going?. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;39(Suppl 1):198-205. doi:10.1007/s12055-023-01559-8
47. Jimeno-San Martín L, Goñi-Viguria R, Bengoechea L, et al. Postoperative management and nursing care after implantation of a total artificial heart: Scoping review. *Enferm Intensiva (Engl Ed).* 2024;35(3):213-228. doi:10.1016/j.enfie.2023.08.006
48. Jimeno-San Martín L, Goñi-Viguria R, Bengoechea L, et al. Postoperative management and nursing care after implantation of a total artificial heart: Scoping review. *Enferm Intensiva (Engl Ed).* 2024;35(3):213-228. doi:10.1016/j.enfie.2023.08.006
49. Moazami N, Stern JM, Khalil K, et al. Pig-to-human heart xenotransplantation in two recently deceased human recipients. *Nat Med.* 2023;29(8):1989-1997. doi:10.1038/s41591-023-02471-9

EMPAGLIFLOZYNA JAKO NOWY ŚRODEK W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK

Wiktoria Ignacy, Monika Glapińska, Zuzanna Gułaj, Aleksandra Grabska

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

Abstrakt: Przewlekła choroba nerek (PChN) to powszechne schorzenie, które dotyka dużą część populacji na całym świecie. Wczesne wykrycie i leczenie jest kluczowe, ponieważ choroba wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań. Nowoczesne terapie, takie jak inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), zyskały na znaczeniu w leczeniu przewlekłej choroby nerek, oferując korzyści zarówno w kontekście ochrony nerek, jak i redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Empagliflozyna, inhibitor SGLT2, wykazuje korzystne działanie nefroprotekcyjne i kardioprotekcyjne u pacjentów, niezależnie od obecności cukrzycy typu 2. Liczne badania potwierdzają jej skuteczność w spowolnieniu progresji choroby nerek oraz zmniejszeniu ryzyka hospitalizacji i zgonu.

Słowa kluczowe: cukrzyca, empagliflozyna, inhibitory SGLT2, nefrologia, PChN

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) is a common condition which affects a large proportion of the population worldwide. Early detection and treatment is key, as the condition is associated with a high risk of complications. Modern therapies, such as sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors, have gained increasing importance in the treatment of chronic kidney disease, offering benefits in terms of both kidney protection and reducing the risk of cardiovascular events. Empagliflozin, a SGLT2 inhibitor, has shown beneficial nephroprotective and cardioprotective effects in patients, regardless of the presence of type 2 diabetes, with multiple studies confirming its efficacy in slowing the progression of kidney disease and reducing the risk of hospitalization and death.

Keywords: CKD, diabetes, empagliflozin, nephrology, SGLT2 inhibitors

WSTĘP

Przewlekła choroba nerek jest schorzeniem dotykającym od 8 do 16% populacji na całym świecie. Określa się ją przez stwierdzenie przesączania kłębuszkowego (GFR) poniżej 60ml/min/1,73m², albuminurię, która wynosi co najmniej 30mg na dobę, bądź obecność markerów świadczących o uszkodzeniu nerki np. krwinkomocz. Objawy te muszą się utrzymywać co najmniej 3 miesiące. PChN często pozostaje nierozpoznana przez pacjentów jak i klinicystów. W ciągu ostatnich lat liczba zdiagnozowanych pacjentów drastycznie wzrosła, co w dużej mierze jest skutkiem zwiększającej się populacji i zwiększającym się odsetkiem ludzi w podeszłym wieku. Zapadalność na PChN jest częstsza w krajach o niskim i średnim dochodzie. Do najczęstszych przyczyn wystąpienia choroby zalicza się cukrzycę i nadciśnienie, jednak inne przyczyny, takie jak glomerulonefropatia, infekcje czy czynniki środowiskowe (pestycydy, zanieczyszczenie środowiska, zanieczyszczenia powietrza), które są powszechne na terenach Afryki Subsaharyjskiej, Azji oraz wielu intensywnie rozwijających się krajów [1-3]. Rolę w występowaniu PChN odgrywają również czynniki genetyczne – posiadanie dwóch alleli APOL1, co jest zjawiskiem często spotykanym w populacji afroamerykańskiej i podwaja ryzyko PChN [4]. Zgodnie z klasyfikacją Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), zaktualizowaną w 2024 roku (rycina 1.) , podczas diagnostyki oraz przy ocenie przewlekłej choroby nerek konieczne jest ocenienie jej przyczyny oraz przyporządkowanie do jednej z sześciu kategorii na podstawie GFR. Klasyfikacja zawiera również stopniowanie na podstawie poziomu albuminurii (A1, A2 oraz A3), gdzie każda kategoria określana jest na podstawie stosunku albumina/kreatynina (ACR; mg/g lub mg/mmol) [6].

Nawet wczesne stadia PChN (1-3) wiążą się ze znacznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, w porównaniu z ogólną populacją. Wyraźnie podwyższone ryzyko tych incydentów jest obserwowane w fazach 4-5. Główną przyczyną zgonów u pacjentów w grupie wysokiego ryzyka są choroby układu krążenia, a nie schyłkowe stadium niewydolności nerek (G5). PChN jest przyczyną przewlekłego, układowego stanu zapalnego, przyczyniającego się do przebudowy mięśnia sercowego i naczyń, prowadząc do zwapnień, zmian miażdżycowych oraz włóknienia zastawek serca i mięśnia sercowego [7,8]. Nowym standardem dla leczenia PChN staje się terapia skojarzona, obejmująca użycie kilku różnych leków jednocześnie. Stanowi to rozwiązanie, które nie tylko przyczynia się do zapobiegania niewydolności nerek, ale również do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Poszczególne leki, wchodzące w skład terapii

celują w różne mechanizmy odpowiedzialne za progresję choroby - od modulacji odpowiedzi immunologicznej, przez redukcję stanu zapalnego i włóknienia, po poprawę ciśnienia krwi w obrębie nerek [9-11]. W ciągu ostatnich lat poczyniono znaczne postępy nad poprawieniem wyników oraz jakości życia u pacjentów cierpiących na PChN. Pojawiły się też badania przedstawiające wpływ inhibitorów SGLT2 na redukcję ryzyka niewydolności nerek, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz wydłużenia przeżycia u pacjentów z różnym profilem ryzyka PChN [12].

				Kategorie stałej albuminurii (opis i zakres ^a)		
				A1	A2	A3
				prawidłowa do nieznacznie zwiększonej	umiarkowanie zwiększona	znacznie zwiększona
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Kategorie GFR (ml/min/1,73 m ²) (opis i zakres)	G1	prawidłowe lub zwiększone	≥90	ryzyko małe (nie ma choroby nerek, jeśli nie występują inne objawy)	ryzyko umiarkowanie zwiększone	ryzyko duże
	G2	nieznacznie zmniejszone	60–89	ryzyko małe (nie ma choroby nerek, jeśli nie występują inne objawy)	ryzyko umiarkowanie zwiększone	ryzyko duże
	G3a	nieznacznie do umiarkowanie zmniejszonego	45–59	ryzyko umiarkowanie zwiększone	ryzyko duże	ryzyko bardzo duże
	G3b	umiarkowanie do znacznie zmniejszonego	30–44	ryzyko umiarkowanie zwiększone	ryzyko duże	ryzyko bardzo duże
	G4	znacznie zmniejszone	15–29	ryzyko umiarkowanie zwiększone	ryzyko duże	ryzyko bardzo duże
	G5	niewydolność nerek	<15	ryzyko umiarkowanie zwiększone	ryzyko duże	ryzyko bardzo duże

- ryzyko małe (nie ma choroby nerek, jeśli nie występują inne objawy)
- ryzyko umiarkowanie zwiększone
- ryzyko duże
- ryzyko bardzo duże

^a iloraz stężeń albuminy i kreatyny w moczu

GFR – przesączanie kłębuszkowe

Rycina 1. Rozpoznawanie PChN na podstawie GFR i albuminurii [5]

WIELOWYMIAROWE DZIAŁANIE INHIBITORÓW SGLT2: OD KONTROLI GLIKEMII DO OCHRONY NEREK I SERCA

W ubiegłym dziesięcioleciu inhibitory receptora SGLT2, w tym empagliflozyna, były badane jako potencjalne leki hipoglikemizujące, gdzie wykluczone zostały osoby z PChN ze względu na bezpieczeństwo oraz tolerancję leku [13]. Inhibitory receptora SGLT2 okazały się być skuteczne w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 i są związane z korzyściami wykraczającymi poza kontrolę glikemii. Poprawiają kontrolę cukru we krwi, a także przyczyniają się do redukcji masy ciała i obniżenia ciśnienia tętniczego (Tabela 1.) [14, 15]. W dużych badaniach nad bezpieczeństwem sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą, wykazano, że inhibitory SGLT2 poprawiają zarówno wyniki sercowo-naczyniowe, jak i nerkowe [16]. W badaniach, które dotyczyły funkcji nerek, inhibitory SGLT2 zmniejszyły częstość występowania niewydolności nerek, zarówno u pacjentów z cukrzycą jak i bez niej [17].

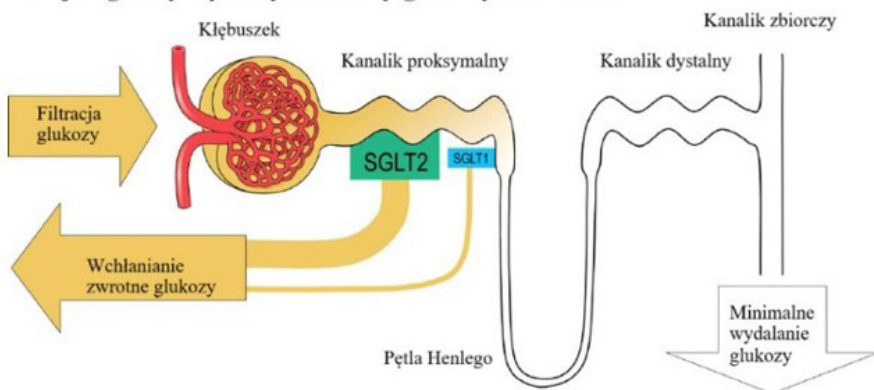
Tabela 1. Badania dotyczące wpływu inhibitorów SGLT2 na nerki, [opracowanie własne], [12,18-20]

Autorzy, rok	Liczba badanych	Tytuł badania	Kryteria selekcji	Przyjmowane dawki	Wynik
Herrington i in., 2022	6609	EMPA-KIDNEY	Pacjenci z PChN z eGFR co najmniej 20, ale <45 ml/min/1,73 m ² lub eGFR 45–90 ml/min z współczynnikiem albumina/kreatynina w moczu ≥200	Empagliflozyna (10 mg/dzień) vs placebo	Empagliflozyna zmniejszała ryzyko progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo
Heerspink i in., 2020	4304	DAPA-CKD	Pacjenci z eGFR 25–75 ml/min/1,73 m ² i współczynnikiem albumina/kreatynina 200–5000, zarówno z cukrzycą, jak i bez niej	Dapagliflozyna (10 mg/dzień) vs placebo	Efekty działania dapagliflozyny były podobne u uczestników z cukrzycą i bez niej. Najskuteczniejsza klasa leków w zapobieganiu progresji PChN od czasu odkrycia inhibitorów RAA

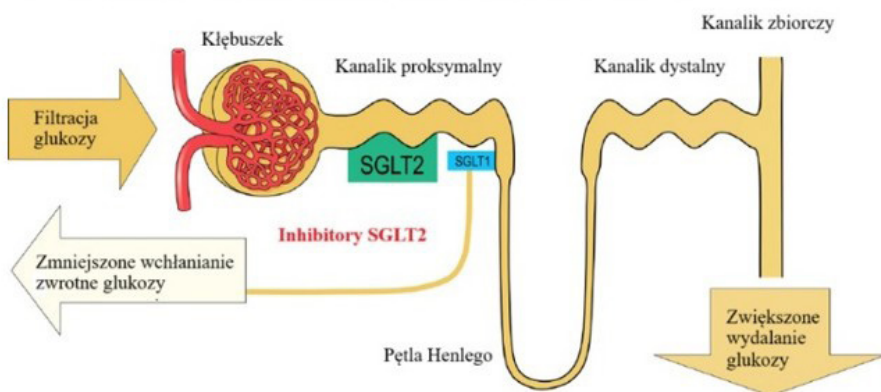
Perkovic i in., 2019	4401	CREDENCE	Cukrzyca typu 2 eGFR 30–90 mL/ min/1,73 m ² uACR 300–5000 mg/g Stabilna, maksymalnie tolerowana blokada układu RAA	Kanagliflozyna 100 mg vs placebo	U pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą nerek ryzyko niewydolności nerek oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych było niższe w grupie przyjmującej kanagliflozynę w porównaniu z grupą placebo
Cherney i in., 2020	53	DIAMOND	Dorośli w wieku 18–75 lat z PChN bez cukrzycy i z 24-godzinną utratą białka z moczem (500–3500 mg), eGFR 25 mL/min/1,73 m ² , stabilna terapia ACEI	Dapagliflozyna (10 mg/dzień) vs placebo	6-tygodniowe leczenie nie wpłynęło na białkomocz u pacjentów z PChN bez cukrzycy. Wystąpił ostry i odwracalny spadek mGFR oraz zmniejszenie masy ciała

Leki te prowadzą do zahamowania zwrotnego wchłaniania glukozy w proksymalnym kanalik nerkowym, prowadząc do zwiększenia wydalania glukozy z moczem oraz zmniejszenie obciążenia organizmu glukozą (rycina 2.) [21]. Substancje te powodują aktywację sprzężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zwężenie kłębuszkowych tętniczek doprowadzających, skutkując zmniejszeniem ciśnienia kłębuszkowego. Stanowi to kluczowy element w zapobieganiu włóknieniu kłębuszkowemu. Zmniejszenie przesączania przez pojedynczy nefron prowadzi do spadku obciążenia resorpcyjnego cewek nerkowych, co również stanowi mechanizm ochronny dla nerki. Ze względu na zmniejszenie resorpcji zwrotnej, jednocześnie zmniejszone zostaje zapotrzebowanie na tlen i ATP. Efekt protekcyjny na nerki, wywoływany działaniem inhibitorów SGLT2, jest uzależniony od stężenia sodu w moczu, dodatkowo ostatnie badania wykazały, że dieta bogata w sód może prowadzić do osłabienia korzystnego działania tych leków na nerki [22, 23]. Redukcja poziomu IL-6 stanowi kolejną korzyść przyjmowania inhibitorów SGLT2, która została wykazana w badaniach klinicznych. W związku z istotną rolą IL-6 w rozwoju naczyniowych procesów patologicznych, można stwierdzić, że obniżenie jej poziomu daje efekt kardioprotekcyjny [24].

Fizjologiczny wychwyt zwrotny glukozy w nefronie



Redukcja wychwytu zwrotnego glukozy przez inhibitory SGLT2



Rycina 2. Wpływ inhibitorów SGLT2 na wchłanianie zwrotne glukozy [25]

EMPAGLIFLOZYNA W PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK – AKTUALNY STAN WIEDZY

W 2023 roku, empagliflozyna uzyskała zatwierdzenie amerykańskiej Agencji Żywności i Leków do stosowania w celu obniżenia ryzyka spadku eGFR, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek oraz progresji PChN, niezależnie od występowania cukrzycy typu 2 [26]. W trzech dużych badaniach klinicznych zostało zaobserwowane, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 inhibitory SGLT2 takie jak empagliflozyna, dapagliflozyna i kagliflozyna powodują redukcję występowania niewydolności serca oraz dają korzystne efekty

nerkowe, włączając w to obniżenie ryzyka spadku szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) [27]. Pierwsze z badań – CREDENCE, obejmujące wpływ na nerki, miało miejsce w 2019 roku. Obejmowało ono 4401 pacjentów z cukrzycą typu 2, PChN (w zakresie eGFR $30 \leq 90$ ml/min/1,73m²) oraz albuminurią (300-5000mg/g), którzy uprzednio przyjmowali leki blokujące układ renina – angiotensyna przez 4 tygodnie lub więcej, przed przyjęciem pierwszej dawki kanagliflozyny w dawce 100mg lub placebo. Zastosowanie kanagliflozyny spowodowało 30% redukcję ryzyka wystąpienia poważnych powikłań, takich jak schyłkowa niewydolność nerek, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy czy śmierć z powodów sercowo-naczyniowych i nerkowych [28]. W badaniu EMPA-KIDNEY, badano czy pojedyncza dawka empagliflozyny każdego dnia jest w stanie zapobiec pogorszeniu się stanu pacjentów z chorobami nerek lub śmierci z przyczyn sercowych u pacjentów z PChN. Podczas badania do grupy 6609 uczestników przypisano dawkę 10mg empagliflozyny dziennie, z odpowiadającą dawką placebo dla takiej samej liczby uczestników. Przy uwzględnianiu uczestników brano pod uwagę szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) ≥ 20 ml/min/1,73 m². Zmniejszenie ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego, czyli progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zostało osiągnięte u około 28% badanych, w populacji pacjentów obejmującej szerokie spektrum przyczyn PChN, wartości eGFR oraz poziomów albuminurii. Leczenie było skuteczne niezależnie od obecności cukrzycy oraz w całym zakresie wartości eGFR, aż do około 20 ml/min/1,73 m². Ryzyko hospitalizacji z dowolnej przyczyny również uległo zmniejszeniu o 14% [29]. EMPA-REG było kolejnym badaniem, w którym brało udział 7020 pacjentów z cukrzycą typu 2, wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz z GFR > 30 ml/min. Podobnie jak w EMPA-KIDNEY grupa przyjmująca empagliflozynę miała zmniejszone ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego, jakim były incydenty sercowo-naczyniowe (o 14%), oraz dotyczącego nerek – podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, rozpoczęcia terapii nerkozastępczej lub zgonu z powodu choroby nerek. Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że leczenie empagliflozyną związane było ze skorygowaną średnią różnicą wartości eGFR, przy porównaniu z placebo, wynoszącą 4,7 ml/min/1,73 m², w trakcie obserwacji wynoszącej 3,1 roku [30]. Zaobserwowane efekty działania empagliflozyny, względem placebo, są spójne we wszystkich kategoriach ryzyka klasyfikacji KDIGO, co pozwala stwierdzić, że korzyści leczenia empagliflozyną są niezależne od wyjściowego stopnia PChN. Jedyne wyjątek stanowi zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji narządów rodnych, pojawiające się częściej przy empagliflozynie w każdej grupie

[31]. W szerokim spektrum pacjentów z PChN, z ryzykiem postępu, empagliflozyna daje korzystne efekty sercowo-nerkowe nawet do 12 miesięcy po zaprzestaniu jej przyjmowania [32]. Przy przyjmowaniu leku można również zauważyć znaczną redukcję HbA1c z dodatkową utratą masy ciała i ciśnienia krwi, nawet u pacjentów w 3 stadium PChN i cukrzycą typu 2. Zauważalna jest również redukcja albuminurii [33]. Przy działaniu inhibitorów SGLT2 można zauważyć dwufazowy mechanizm – początkowy spadek GFR powoduje długoterminową ochronę GFR i zapobiega jego obniżeniu. Pacjenci z cukrzycą typu 1, z hiperfiltracją, na początku leczenia reagowali, na leczenie empagliflozyną przez 8 tygodni, spadkiem GFR, który był niezależny od obniżania poziomu glukozy we krwi [34]. Analizując kolejne badanie, gdzie oceniano wpływ empagliflozyny na stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (UACR), u pacjentów z PChN, zauważono znaczący spadek wartości UCAR po 24 tygodniach, w grupie pacjentów stosujących empagliflozynę, w stosunku do grupy placebo. W grupie pacjentów z mikroalbuminurią różnica wyniosła 32%, natomiast w grupie z makroalbuminurią – 41% [35].

EMPAGLIFLOZYNA I DAPAGLIFLOZYNA W PCHN – ANALIZA KOSZTÓW I SKUTECZNOŚCI

W celu wybrania najlepszego inhibitora SGLT2 przeprowadzone zostały porównania kosztów dapagliflozyny oraz empagliflozyny u pacjentów z PChN z cukrzycą oraz bez. Porównanie zostało przeprowadzone na podstawie badań DAPA-CKD oraz EMPA-KIDNEY, z wcześniej określonym budżetem. Lepsza wartość pieniężna w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym i progresji PChN u pacjentów z cukrzycą została osiągnięta przy zastosowaniu empagliflozyny. Dapagliflozyna zapewniała lepszą wartość pieniężną przy zapobieganiu zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób bez cukrzycy [36, 37]. Stworzona została symulacja, aby oszacować względny wpływ empagliflozyny na progresję stadiów eGFR, w porównaniu z placebo. Oceniono opłacalność stosowania empagliflozyny 10 mg, jako leczenia wspomagającego standardową terapię u pacjentów z PChN, zarówno z cukrzycą, jak i bez niej. Empagliflozyna stosowana jako dodatkowy element do standardowego leczenia prowadzi do poprawienia długości i jakości życia, jednak wiążą się z tym dodatkowe koszty [38]. Z 32819 pacjentów, którzy podjęli się leczenia empagliflozyną i 17464, którzy leczeni byli dapagliflozyną porównano efekty. W tym kohortowym badaniu stwierdzone zostało, że obie grupy pacjentów wykazują podobne efekty nerkowe. Do badania zaklasyfikowano

osoby, które wykazywały zbliżone 6-letnie ryzyko ostrego uszkodzenia nerek, PChN w stadium od G3 do G5 oraz w stadium A2 lub A3 [39].

POTENCJAŁ EMPAGLIFLOZYNY W LECZENIU PCHN U DZIECI I MŁODZIEŻY

W 2023 roku empagliflozyna została zatwierdzona do użytku w celu leczenia cukrzycy przez amerykańską Agencję Żywności i Leków dla pacjentów pediatrycznych, powyżej 10 roku życia [40, 41]. Obecnie prowadzony jest nabór pacjentów w wieku 12-25 lat z PChN w celu przeprowadzenia badania (SGLT2I-IN-KIDS (NCT06430684)), prowadzonego na terenie Stanów Zjednoczonych, dotyczącego zastosowania u nich empagliflozyny. Przedsiębiorstwo Boehringer Ingelheim ma w najbliższym czasie rozpocząć wieloośrodkowe badanie, obejmujące zastosowanie empagliflozyny w PChN u dzieci. Trzeba zaznaczyć, że PChN nie jest schorzeniem tak często obejmującym tą grupę i może mieć inne pochodzenie, dlatego konieczne są dalsze badania w tym kierunku [42].

PODSUMOWANIE

Empagliflozyna, jako przedstawiciel inhibitorów SGLT2, wykazuje istotne korzyści terapeutyczne w leczeniu PChN, niezależnie od obecności cukrzycy. Badania kliniczne potwierdzają jej skuteczność w spowalnianiu progresji choroby, redukcji ryzyka niewydolności nerek, zmniejszeniu śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz obniżeniu poziomu albuminurii. Jej działanie obejmuje szerokie spektrum stadiów PChN i różnych populacji pacjentów. Obecnie prowadzone są również badania nad zastosowaniem empagliflozyny w populacji pediatrycznej. Empagliflozyna stanowi zatem istotny element nowoczesnego podejścia do terapii PChN, niosąc nadzieję na poprawę rokowania i jakości życia chorych.

REFERENCJE

1. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management. JAMA. 2019;322(13):1294. doi:10.1001/jama.2019.14745
2. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic

- kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney International*. 2018;94(3):567-581. doi:10.1016/j.kint.2018.04.011
3. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165. doi:10.1001/jama.2016.19043
 4. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al. Association of Trypanolytic ApoL1 Variants with Kidney Disease in African Americans. *Science*. 2010;329(5993):841-845. doi:10.1126/science.1193032
 5. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2024;105(4):S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018
 6. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 31, 2024.
 7. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2021;143(11):1157-1172. doi:10.1161/circulationaha.120.050686
 8. Amdur RL, Feldman HI, Dominic EA, et al. Use of Measures of Inflammation and Kidney Function for Prediction of Atherosclerotic Vascular Disease Events and Death in Patients With CKD: Findings From the CRIC Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019;73(3):344-353. doi:10.1053/j.ajkd.2018.09.012
 9. Neuen BL, Yeung EK, Rangaswami J, Vaduganathan M. Combination therapy as a new standard of care in diabetic and non-diabetic chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2025;40(Supplement_1):i59-i69. doi:10.1093/ndt/gfae258
 10. Neuen BL, Fletcher RA, Heath L, et al. Cardiovascular, Kidney, and Safety Outcomes With GLP-1 Receptor Agonists Alone and in Combination With SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2024;150(22):1781-1790. doi:10.1161/circulationaha.124.071689
 11. van Ruiten CC, van der Aart-van der Beek AB, IJzerman RG, et al. Effect of exenatide twice daily and dapagliflozin, alone and in combination,

- on markers of kidney function in obese patients with type 2 diabetes: A prespecified secondary analysis of a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2021;23(8):1851-1858. doi:10.1111/dom.14410
12. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/nejmoa1811744
 13. Heise T, Seewaldt-Becker E, Macha S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2013;15(7):613-621. doi:10.1111/dom.12073
 14. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and Safety of SGLT2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2012;12(3):230-238. doi:10.1007/s11892-012-0275-6
 15. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10365):1788-1801. doi:10.1016/S0140-6736(22)02074-8
 16. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761-772. doi:10.1038/s41569-020-0406-8
 17. O'Hara DV, Lam CSP, McMurray JJV, et al. Applications of SGLT2 inhibitors beyond glycaemic control. *Nat Rev Nephrol*. 2024;20(8):513-529. doi:10.1038/s41581-024-00836-y1.
 18. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(7):1317-1329. doi:10.1093/ndt/gfac040
 19. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816

20. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Aug;8(8):e3. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30217-5.]. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(7):582-593. doi:10.1016/S2213-8587(20)30162-5
21. Hinnen D. Glucuretic effects and renal safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Therapeutic Advances in Endocrinology.* 2015;6(3):92-102. doi:10.1177/2042018815575273
22. Chen X, Hoher CF, Shen L, Krämer BK, Hoher B. Reno- and cardioprotective molecular mechanisms of SGLT2 inhibitors beyond glycemic control: from bedside to bench. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2023;325(3):C661-C681. doi:10.1152/ajpcell.00177.2023
23. Vallon V, Blantz RC, Thomson S. Glomerular Hyperfiltration and the Salt Paradox in Early Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2003;14(2):530-537. doi:10.1097/01.asn.0000051700.07403.27
24. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circulation Research.* 2021;128(11):1728-1746. doi:10.1161/circresaha.121.319077
25. Layton AT, Vallon V. SGLT2 inhibition in a kidney with reduced nephron number: modeling and analysis of solute transport and metabolism. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2018;314(5):F969-F984. doi:10.1152/ajprenal.00551.2017
26. Madero M, Chertow GM, Mark PB. SGLT2 Inhibitor Use in Chronic Kidney Disease: Supporting Cardiovascular, Kidney, and Metabolic Health. *Kidney Medicine.* 2024;6(8):100851. doi:10.1016/j.xkme.2024.100851
27. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol.* 2021;83(1):503-528. doi:10.1146/annurev-physiol-031620-095920 TO SA
28. Colbert GB, Madariaga HM, Gaddy A, Elrggal ME, Lerma EV. Empagliflozin in Adults with Chronic Kidney Disease (CKD): Current

- Evidence and Place in Therapy. TCRM. 2023;Volume 19:133-142. doi:10.2147/tcrm.s398163
29. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-127. doi:10.1056/nejmoa2204233
 30. Podestà MA, Sabiu G, Galassi A, Ciceri P, Cozzolino M. SGLT2 Inhibitors in Diabetic and Non-Diabetic Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2023;11(2):279. Published 2023 Jan 19. doi:10.3390/biomedicines11020279
 31. Levin A, Perkovic V, Wheeler DC, et al. Empagliflozin and Cardiovascular and Kidney Outcomes across KDIGO Risk Categories. *CJASN*. 2020;15(10):1433-1444. doi:10.2215/cjn.14901219
 32. Long-Term Effects of Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2025;392(8):777-787. doi:10.1056/nejmoa2409183
 33. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(5):369-384. doi:10.1016/s2213-8587(13)70208-0
 34. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2014;129(5):587-597. doi:10.1161/circulationaha.113.005081
 35. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1860-1870. doi:10.1007/s00125-016-4008-2
 36. Alnsasra H, Tsaban G, Solomon A, et al. Dapagliflozin versus empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *Front Pharmacol*. 2023;14. doi:10.3389/fphar.2023.1227199
 37. Reifsnider OS, Kansal AR, Wanner C, et al. Cost-Effectiveness of Empagliflozin in Patients With Diabetic Kidney Disease in the United States: Findings Based on the EMPA-REG OUTCOME Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2022;79(6):796-806. doi:10.1053/j.ajkd.2021.09.014

38. Dilokthornsakul P, Susantitaphong P, Satirapoj B, Singhan W, Ophascharoensuk V. Cost-utility analysis of empagliflozin on chronic kidney disease progression in Thailand. *Journal of Medical Economics*. 2025;28(1):387-397. doi:10.1080/13696998.2025.2474887
39. Bonnesen K, Heide-Jørgensen U, Christensen DH, et al. Effectiveness of Empagliflozin vs Dapagliflozin for Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med*. 2025;185(3):314. doi:10.1001/jamainternmed.2024.7381
40. Harris E. Oral Empagliflozin Receives FDA Approval for Children With Diabetes. *JAMA*. 2023;330(4):307. doi:10.1001/jama.2023.12057
41. Laffel LM. Summary of Research: Efficacy and Safety of the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Versus Placebo and the DPP-4 Inhibitor Linagliptin Versus Placebo in Young People with Type 2 Diabetes (DINAMO): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Phase 3 Trial. *Diabetes Ther*. 2024;15(5):893-896. doi:10.1007/s13300-024-01555-0
42. Portalatin GM, Hong-McAtee I, Burgner AM, Gould ER, Hunley TE. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) for pediatric kidney disease: the future is near. *Front Pediatr*. 2025;13. doi:10.3389/fped.2025.1521425

PRZEGLĄD ISTNIEJĄCYCH I PERSPEKTYWICZNYCH METOD TERAPEUTYCZNYCH Z ZAKRESU LECZENIA PRZEWLEKŁEJ OBTURACYJNEJ CHOROBY PŁUC

Aleksandra Kotapka, Adam Iwanicki, Julia Jeziorna,
Kinga Krzywonos, 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: Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to przewlekła, heterogenna choroba, stanowiąca duże obciążenie społeczno-ekonomiczne i będąca czwartą najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. Złożona patogenеза choroby oraz stan zapalny i nieodwracalna obturacja dróg oddechowych jako dwa dominujące zjawiska leżące u jej podłoża uzasadniają obecnie stosowanie terapię, opierające się głównie na lekach rozszerzających oskrzela i przeciwzapalnych, ale nierzadko nie wykazują one wystarczającej skuteczności. W związku z tym istnieje potrzeba zastosowania nowych, bardziej innowacyjnych leków, w tym też ukierunkowanych molekularnie. Takie możliwości dają przeciwciała monoklonalne, w tym dupilumab czy mepolizumab, o skuteczności udowodnionej w badaniach naukowych. Dupilumab został niedawno zatwierdzony przez Agencję Żywności i Leków (*ang. Food and Drug Administration FDA*) jako lek biologiczny dla pacjentów z niekontrolowaną POChP i zapaleniem eozynofilowym. Dalsza analiza odpowiednich markerów biologicznych związanych z POChP i potencjalne nowe terapie ukierunkowane biologicznie, bardziej zindywidualizowane, mogą zapewnić lepsze wyniki w leczeniu tej jednostki chorobowej, spełniając założenia medycyny personalizowanej. Potencjał do opracowania nowych opcji terapeutycznych jest jednak większy, czego przykładem jest również niedawno przyjęty przez FDA dla pacjentów z POChP lek- enzyfentryna, czyli podwójny selektywny inhibitor fosfodiesterazy (*ang. phosphodiesterase PDE*) typu 3 i 4, o dwójakim działaniu zarówno rozszerzającym oskrzela, jak i przeciwzapalnym. Innym skutecznym preparatem z tej grupy może okazać się tanimilast. Poza tym trwa szereg badań nad wieloma innymi potencjalnymi skutecznymi lekami, celującymi w różne elementy patogenезы choroby. Celem niniejszej pracy jest podsumowanie istniejących możliwości leczenia POChP ze szczególnym uwzględnieniem nowych opcji terapeutycznych. Ze względu na złożoną charakterystykę tej choroby, istnieją bowiem niezaspokojone potrzeby w zakresie terapii i poprawy jakości życia chorych, przemawiające za koniecznością prowadzenia dalszych badań nad nowymi, skuteczniejszymi i bardziej spersonalizowanymi rozwiązaniami terapeutycznymi.

Słowa kluczowe: dupilumab, enzyfentryna, przewlekła obturacyjna choroba płuc, terapia biologiczna, terapia spersonalizowana

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic, heterogeneous disease that represents a major socioeconomic burden and is the fourth most common cause of death worldwide. The complex pathogenesis of the disease and inflammation and irreversible airway obstruction as the two predominant underlying phenomena currently justify the use of therapies, mainly based on bronchodilators and anti-inflammatory drugs, but often they do not show sufficient efficacy. Consequently, there is a need for new, more innovative drugs, including molecularly targeted ones. Such opportunities are offered by monoclonal antibodies, including dupilumab or mepolizumab, with efficacy proven in scientific studies. Dupilumab was recently approved by the Food and Drug Administration (FDA) as a biologic drug for patients with uncontrolled COPD and eosinophilic inflammation. Further analysis of relevant biological markers associated with COPD and potential new biologic targeted therapies that are more individualized may provide better outcomes in the treatment of this disease entity, meeting the tenets of personalized medicine. However, the potential for developing new therapeutic options is greater, as also exemplified by the drug ensifenrine, a dual selective phosphodiesterase (PDE) inhibitor type 3 and 4 inhibitor with dual effects of both bronchodilator and anti-inflammatory, recently approved by the FDA for COPD patients. Another effective preparation from this group may be tanimilast. In addition, a number of studies are underway on a number of other potential effective drugs targeting various elements of disease pathogenesis. The purpose of this paper is to summarize existing treatment options for COPD with a focus on new therapeutic options. Indeed, due to the complex characteristics of this disease, there are unmet needs in terms of therapy and improvement of patients' quality of life, arguing for the need for further research into new, more effective and personalized therapeutic solutions.

Keywords: dupilumab, ensifenrine, chronic obstructive pulmonary disease, biological treatment, personalized therapy

WSTĘP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest czwartą najczęstszą przyczyną zgonów na świecie, z szacowaną liczbą zejść śmiertelnych w 2021 roku na poziomie 3,5 mln [według danych Światowej Organizacji Zdrowia (*ang. World Health Organisation WHO*)] [1, 2]. Na poziomie globalnym rozpowszechnienie POChP w 2020 r., zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet, szacowano na 10,6%, co przekłada się na 480 mln przypadków. Przewiduje się, że liczba ta do 2050 r. wzrośnie o 112 mln, do łącznej liczby 592 mln, co stanowi względny wzrost o 23,3% [3].

Zgodnie z definicją Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), POChP to heterogenna choroba płuc charakteryzująca się przewlekłymi objawami ze strony układu oddechowego (duszność, kaszel, wytwarzanie płwociny i/lub występowanie zaostrzeń), spowodowanymi nieprawidłowościami w obrębie dróg oddechowych (zapalenie oskrzeli, zapalenie oskrzelików) i/lub pęcherzyków płucnych (rozedma płuc), które powodują trwałe, często postępujące ograniczenie przepływu powietrza [4].

Przez długi czas POChP była postrzegana jako choroba palaczy- schorzenie śmiertelne, diagnozowane głównie u osób starszych, z niewielką liczbą opcji

leczenia. Badania wykazują jednak, że istnieje złożona interakcja szeregu czynników ryzyka, zarówno genetycznych, jak i zewnętrznych, które mogą uszkadzać płuca bądź zaburzać ich prawidłowy rozwój czy procesy starzenia [1, 4]. Do rozwoju tej choroby przyczynia się więc kilka determinantów, jednak nadal główne narażenie środowiskowe stanowi palenie tytoniu, a także wdychanie toksycznych cząstek i gazów pochodzących z zanieczyszczeń powietrza [4]. Znaczenie ma również ekspozycja zawodowa na różnego rodzaju pyły i opary przemysłowe czy rolnicze [5]. Palenie tytoniu odpowiada za ponad 70% rozpoznań POChP w krajach o wysokich dochodach. W krajach o niskich i średnich dochodach jest to około 30- 40% zachorowań, natomiast główna przyczyna w ich przypadku to zanieczyszczenia powietrza w gospodarstwach domowych [2]. Najistotniejszym (choć epidemiologicznie rzadkim) zidentyfikowanym dotychczas genetycznym czynnikiem ryzyka POChP są mutacje w genie SERPINA1, prowadzące do niedoboru α_1 - antytrypsyny (*ang. α_1 antitrypsin α_1 - AT*), ale inne warianty genetyczne o małej indywidualnej sile efektu są również powiązane z gorszą funkcją płuc i ryzykiem rozwoju choroby [4]. Dodatkowo zewnętrzne czynniki ryzyka mogą oddziaływać w sposób addytywny z już istniejącymi u danej osoby predyspozycjami genetycznymi, uszkodzeniami dróg oddechowych spowodowanymi prenatalną ekspozycją matki na dym lub infekcją w dzieciństwie, zwiększając częstość występowania tego schorzenia [5]. POChP to zatem spektrum chorób płuc, które wymagają spersonalizowanych podejść do leczenia [1].

POChP, jako schorzenie wyniszczające i postępujące, znacząco przyczynia się do obniżenia jakości życia pacjentów- stanowi ósmą wiodącą przyczynę złego stanu zdrowia na świecie [mierzonego latami życia skorygowanymi niepełnosprawnością (*ang. disability- adjusted life years DALY*)] [2]. Wywiera wpływ na zdolność wykonywania codziennych czynności, aktywność fizyczną, sen, współistniejący lęk i depresję, zwłaszcza w obliczu ryzyka zaostrzeń i progresji choroby [6]. Charakterystyczna dla pacjentów z POChP jest także wielochorobowość. Patogeneza POChP jest związana z patologiami układu sercowo-naczyniowego, endokrynologicznego, mięśniowo-szkieletowego, nerkowego i żołądkowo-jelitowego, obniżając jakość życia chorych i komplikując leczenie. Najczęściej opisywane choroby współistniejące obejmują zanik mięśni szkieletowych, kacheksję, raka płuc (drobnokomórkowego lub niedrobnokomórkowego), nadciśnienie płucne, chorobę niedokrwinną serca, zastoinową niewydolność serca, hiperlipidemię, cukrzycę, zespół metaboliczny, osteoporozę, zapalenie stawów, obturacyjny bezdech senny czy depresję. Te złożone interakcje opierają się m.in. na wielu wspólnych czynnikach predysponujących, stanie przewlekłego niedotlenienia i ogólnie-

ustrojowego zapalenia o niskim stopniu nasilenia, stanowiąc obecnie przedmiot licznych badań [7].

Poza oczywistym wpływem POChP na znaczne obniżenie jakości życia chorych, schorzenie to stanowi również duże obciążenie społeczno- ekonomiczne, zarówno pod względem bezpośrednich kosztów dla systemów opieki zdrowotnej, jak i pośrednich kosztów dla społeczeństwa, zwłaszcza w krajach o niskim indeksie socjodemograficznym [8, 9]. Ważną kwestią pozostaje również farmakoterapia. Chociaż schematy leczenia są dostosowywane do potrzeb każdego pacjenta, wciąż opierają się głównie wziewnych glikokortykosteroidach (*ang. inhaled corticosteroids* ICS), długo działających β_2 - mimetykach (*ang. long acting β_2 -agonists* LABA) oraz długo działających lekach przeciwwcholinergicznym (*ang. long acting muscarinic antagonists* LAMA). Pomimo ostatnich postępów w tej dziedzinie i dostępności zalecanych w wytycznych metod terapii, obecne leczenie jest niewystarczające w przypadku wielu pacjentów z POChP, co w połączeniu z dużą częstością występowania tej choroby, wskazuje na znaczne obciążenie kliniczne i ekonomiczne oraz konieczność dalszych badań nad alternatywnymi rozwiązaniami terapeutycznymi [9].

Istnieje więc wciąż nie w pełni zaspokojona potrzeba lepszego zrozumienia patofizjologii choroby oraz skuteczniejszego jej diagnozowania i leczenia. Innowacje w zakresie genomiki i technik obrazowania zapewniły większy wgląd w patobiologię POChP, stanowiąc obiecujący punkt wyjścia dla poprawy skuteczności terapii. Chociaż w ciągu ostatnich kilku lat zatwierdzono niewiele nowych metod leczenia POChP, poczyniono postępy w opracowywaniu bardziej spersonalizowanych opcji terapeutycznych, przy użyciu nowych strategii opartych na biomarkerach [10]. Takie możliwości dają przeciwciała monoklonalne, jak mepolizumab, dupilumab czy kilka innych potencjalnie skutecznych leków biologicznych, a oprócz tego także inhibitory fosfodiesterazy (*ang. phosphodiesterase* PDE), takie jak enzyfentryna i tanimilast. Poza tym badania nad szeregiem innych potencjalnie skutecznych w terapii POChP związków wciąż trwają.

PATOGENEZA POChP A POTENCJALNE CELE TERAPEUTYCZNE I MOŻLIWOŚCI TERAPII SPERSONALIZOWANEJ

Patogeneza POChP jest złożona, ale można wyróżnić dwa podstawowe procesy leżące u jej podłoża: rozedmę płuc i przewlekłe zapalenie oskrzeli. Rozedma płuc polega na niszczeniu pęcherzyków płucnych, co prowadzi do zmniejszenia powierzchni wymiany gazowej. Przewlekłe zapalenie oskrzeli charakteryzuje się

natomiast przewlekłym stanem zapalnym oskrzeli, powodującym nadmierną produkcję śluzu i niedrożność dróg oddechowych [10, 11]. W rzeczywistości schorzenie to charakteryzuje się jednak skomplikowaną interakcją mechanizmów molekularnych, które napędzają jej rozwój i progresję. Zrozumienie tych podstawowych procesów ma kluczowe znaczenie dla wskazania potencjalnych celów terapeutycznych i sformułowania spersonalizowanych metod leczenia [11].

Stan zapalny

Podstawowym elementem patogenezy POChP jest stan zapalny, który wywołuje łańcuch odpowiedzi immunologicznych w obrębie dróg oddechowych [11]. Ma to związek z nieprawidłową wrodzoną odpowiedzią immunologiczną płuc na szkodliwe cząstki i gazy [12]. W związku z tym przewlekła ekspozycja na dym tytoniowy i zanieczyszczenia powietrza, wyzwała aktywację wrodzonych komórek odpornościowych, w tym makrofagów, neutrofilów i komórek dendrytycznych [11, 13]. Te komórki odpornościowe uwalniają mediatory prozapalne, przede wszystkim czynnik martwicy nowotworu (*ang. tumour necrosis factor* α TNF- α oraz interleukiny (*ang. interleukin* IL) 6 i 8, co prowadzi do trwałego stanu zapalnego i uszkodzenia tkanek. Ponadto, rekrutacja i aktywacja adaptacyjnych komórek odpornościowych, takich jak limfocyty T pomocnicze typu 1 i 17 (*ang. lymphocyte T helper type 1/17* Th1/17) CD4+, limfocyty cytotoksyczne (*ang. cytotoxic T lymphocyte* Tc) CD8+ i limfocyty B, zaostrza środowisko zapalne, przyczyniając się do przebudowy dróg oddechowych i pogorszenia funkcji płuc [11, 12]. Dominującą postacią zapalenia w POChP jest zapalenie neutrofilowe (endotyp neutrofilowy), które jest silnie zależne od IL- 1 α [13, 14]. Oprócz zwiększonego napływu neutrofilów obserwuje się tu również nieprawidłowe ich usuwanie, co może być wynikiem wadliwych odpowiedzi fagocytarnych w makrofagach pęcherzykowych. Ponadto eliminację tych komórek utrudnia także dym papierosowy, indukując uwalnianie prozapalnych cytokin, takich jak TNF- α . W tym przypadku liczba neutrofilów może pełnić rolę biomarkera korelującego z szybkością pogorszenia czynności płuc [14]. Ważną rolę przypisuje się również aktywacji limfocytów Th1 i Th17 i uwalnianym w związku z tym cytokinom, takim jak IL- 6, IL- 8, IL- 17, IL- 22, IL- 1 β , podtrzymując mechanizm sprzężenia zwrotnego, który umożliwia rekrutację nowych komórek zapalnych i przyczynia się do procesu niszczenia tkanki płuc. Istotną cytokiną produkowaną przez limfocyty Th17 jest IL- 17A, która powoduje wydzielanie przez makrofagi płucne dwóch ważnych cząsteczek: ligandu chemokiny CC 20 (CCL20)- chemoatraktantu dla

komórek dendrytycznych, które następnie ustanawiają wspomnianą zapalną pętlę dodatniego sprzężenia zwrotnego oraz metaloproteinazę macierzy zewnątrzkomórkowej 12 (*ang. matrix metalloproteinase* MMP 12)- silny enzym, który niszczy endogenną proteinazę ochronną płuc- α_1 - AT [15]. Jednak około 10-40% pacjentów z POChP wykazuje eozynofilowy endotyp zapalny, związany głównie z odpowiedzią immunologiczną typu 2, w którą oprócz klasycznych limfocytów T pomocniczych typu 2 (*ang. lymphocyte T helper type 2* Th2), zaangażowane są również naturalne komórki limfoidalne typu 2 (*ang. innate lymphoid cells type 2* ILC). Po narażeniu na dym papierosowy, zanieczyszczenia i drobnoustroje, z komórek nabłonka dróg oddechowych uwalniane są alarminy, takie jak limfopoetyna zrębu grasicy (*ang. thymic stromal lymphopoietin* TSLP), IL- 33 i IL- 25. Po różnicowaniu komórek T w komórki Th2, produkują one IL- 4, IL- 5 i IL- 13, które przyczyniają się do zaostrzenia stanu zapalnego [16]. Może bowiem nastąpić aktywacja eozynofiliów, bazofiliów i komórek tucznych, wytwarzanie immunoglobuliny E (IgE) przez limfocyty B, a także aktywacja wspomnianych komórek nabłonka prowadząca do nadmiernego wytwarzania śluzu, nadreaktywności dróg oddechowych i ich przebudowy [17]. Zwłaszcza indukcja IL- 4 może prowadzić do wzrostu całkowitego poziomu IgE w eozynofilowej postaci POChP, co może przyczyniać się do pogorszenia funkcji płuc [14]. To właśnie poszczególne cytokiny zaangażowane w opisane procesy są potencjalnym punktem uchwytu dla leków biologicznych ukierunkowanych na IL- 5, IL- 4, IL- 13 czy IL- 17.

Przebudowa tkanki płucnej

POChP jest związana z przebudową tkanki płucnej, w tym zmianami w strukturze dróg oddechowych i pęcherzyków płucnych [11]. Przewlekła ekspozycja na dym tytoniowy i zanieczyszczenie powietrza powoduje utratę integralności nabłonka dróg oddechowych, co prowadzi do upośledzenia jego wrodzonych funkcji odpornościowych i znacząco przyczynia się do niedrożności przepływu powietrza [18]. Ciągłe procesy mające na celu naprawę i odnowę nabłonka indukują jego patologiczną przebudowę, charakteryzującą się rozwojem metaplastji płaskonabłonkowej, tj. nieodwracalnym różnicowaniem komórek podstawnych nabłonka w komórki płaskonabłonkowe. Zjawisko to zachodzi u większości osób palących, co wskazuje, że chociaż reakcja zapalna zachodząca za pomocą procesów immunologicznych odgrywa znaczącą rolę w patogenezie POChP, najwcześniejszymi nieprawidłowościami w przebiegu choroby u palaczy są właśnie procesy przebudowy w obrębie małych drobnych oddechowych (o średnicy <2mm)

[10, 18, 19]. Metaplazji płaskonabłonkowej towarzyszą również istotne zmiany zwłóknieniowe oraz przerost/hiperplazja/metaplazja komórek kubkowych (śluzowych) [18]. Dalsze stadia POChP są więc związane z rosnącą patologią dróg oddechowych, w tym gromadzeniem się śluzu, naciekaniem komórek odpornościowych i pogrubieniem ścian dróg oddechowych. Z jednej strony w mięszu płuc dochodzi do degradacji składników macierzy zewnątrzkomórkowej (proteoliza), natomiast w oskrzelach i oskrzelikach następuje nadmierne ich odkładanie, prowadzące do procesu włóknienia. Remodelowanie tkanek w POChP jest zatem konsekwencją braku równowagi między aktywnością proteolityczną i antyproteolityczną [10,18]. Ważną komórką efektorową w włóknieniu dróg oddechowych jest miofibroblast, przez co może stanowić potencjalny cel molekularny w leczeniu POChP [18].

Brak równowagi między aktywnością proteolityczną i antyproteolityczną

Jak wspomniano wyżej, kluczowym mechanizmem patogenetycznym leżącym u podstaw POChP jest brak równowagi w działaniu proteaz i antyproteaz, charakteryzujący się nadmierną aktywnością proteolityczną i upośledzonym hamowaniem proteaz w mikrośrodowisku płuc [11, 20]. Proteazy serynowe, w tym elastaza neutrofilowa (*ang. neutrophil elastase* NE) i proteinaza-3 (*ang. proteinase 3* PR3), są uwalniane przez aktywowane komórki zapalne, prowadząc do uszkodzenia tkanek poprzez degradację białek macierzy zewnątrzkomórkowej i zaburzając strukturę płuc. Z kolei endogenne antyproteazy, takie jak α_1 -AT, odgrywają kluczową rolę w przeciwdziałaniu aktywności proteaz i zachowaniu integralności tkanek. Genetyczny niedobór lub upośledzenie czynności α_1 -AT predysponuje osoby do wczesnej rozedmy płuc, podkreślając rolę równowagi proteazy-antyproteazy w podatności na POChP [11].

Stres oksydacyjny

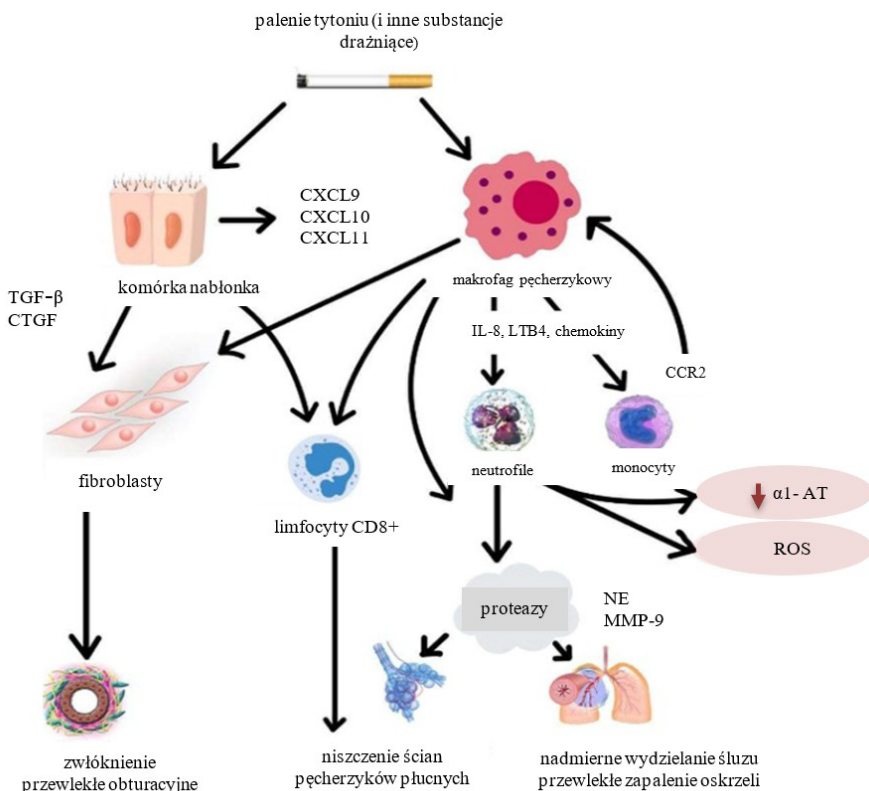
U pacjentów z POChP występuje wyraźny wzrost poziomu stresu oksydacyjnego w płucach, mierzonego zwiększoną ilością wydychanego 8-izoprostanu, etanu i nadtlenu wodoru. Płuca mogą być narażone na egzogeny stres oksydacyjny spowodowany paleniem papierosów i zanieczyszczeniem powietrza, a także na endogeny stres oksydacyjny spowodowany reaktywnymi formami tlenu uwalnianymi przez aktywowane komórki zapalne, zwłaszcza neutrofile i makrofagi w płucach. Taki stan przyczynia się do postępu choroby i występowania jej

zaostreń poprzez indukcję przewlekłego stanu zapalnego, indukcję starzenia komórkowego, upośledzoną autofagię, zmniejszoną naprawę DNA, nasiloną autoimmunizację, zwiększone wydzielanie śluzu i upośledzoną odpowiedź przeciwzapalną na kortykosteroidy. Sugeruje to, że przeciwutleniacze mogą być skuteczne jako terapie modyfikujące przebieg choroby [21].

Podatność genetyczna

Najsilniejszym genetycznym czynnikiem usposabiającym do wystąpienia POChP są mutacje w genie SERPINA1 (α_1 -AT, inhibitor serpiny). Związany z tym niedobór α_1 -AT (*ang. α_1 -antitrypsin deficiency* α_1 -ATD) skutkuje zwiększonym ryzykiem wczesnego wystąpienia tego schorzenia płuc i rozedmy płuc, szczególnie u palaczy papierosów. Szacuje się jednak, że dotyczy to zaledwie 1-3% wszystkich przypadków POChP [22]. Mimo to tło genetyczne może dotyczyć od 40 do nawet 70% chorych, przy czym znaczna część istniejących wariantów genetycznych dotyczy jedynie niewielkiej części populacji. Zostały one zidentyfikowane dzięki badaniom asocjacyjnym całego genomu (*ang. genome-wide association studies* GWAS) i obejmują m.in. geny zaangażowane w szlaki zapalne (np. IL-6, TNF), mechanizmy obrony antyoksydacyjnej (np. S-transferaza glutationowa) czy rozwój płuc (np. białka surfaktantowe) [10,11]. Również zmiany epigenetyczne, takie jak zaburzenia regulacji miRNA, acetylacja i deacetylacja histonów oraz nieprawidłowa metylacja DNA, modulują wzorce ekspresji genów w odpowiedzi na narażenie na czynniki środowiskowe, takie jak odpowiedź komórek nabłonka dróg oddechowych i makrofagów w płucach w odpowiedzi na dym papierosowy, co dodatkowo wpływa na podatność na POChP i postęp choroby [11, 23]. Jest to kolejny obszar stwarzający możliwość dalszych, szeroko zakrojonych badań i potencjalnych odkryć.

Podsumowanie procesów patogenetycznych leżących u podstawy POChP, ze szczególnym uwzględnieniem stanu zapalnego, przedstawiono na rycinie poniżej (Rycina 1.).



Rycina 1. Patogeneza POChP [24], [opracowanie własne]

Biomarkery molekularne w POChP

Biomarkery definiuje się jako cechy obiektywnie mierzalne i stosowane jako wskaźnik prawidłowych procesów biologicznych, procesów patogennych lub odpowiedzi farmakologicznych na interwencje terapeutyczne. Są one coraz częściej badane w POChP, tak by potencjalnie mogły ułatwiać diagnostykę pacjentów, ocenę nasilenia ciężkości choroby, przewidywanie rokowań i reakcji na stosowane leczenie oraz lepsze poznanie patofizjologii choroby. Fenotypowanie kliniczne kategoryzuje pacjentów przy użyciu obserwowalnych cech, endotypowanie natomiast wykorzystuje w tym celu obecność danego mechanizmu biologicznego. Dlatego opracowanie biomarkerów identyfikujących poszczególne endotypy, które najprawdopodobniej zareagują na ukierunkowane leczenie farmakologiczne, jest integralną częścią medycyny precyzyjnej [25].

Biomarkery oparte na krwi

Biomarkery oparte na krwi stanowią minimalnie inwazyjną strategię badania stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego i molekularnych sygnatur związanych z patogenezą POChP [11]. Biomarkery zapalne, takie jak białko C-reaktywne (CRP), fibrynogen i liczba białych krwinek, stanowią odzwierciedlenie toczącego się w organizmie stanu zapalnego i są powiązane z ciężkością choroby i ryzykiem występowania zaostrzeń. Wyniki dotyczące poziomów IL-6 i IL-8 okazały się niejednoznaczne, nie zaobserwowano natomiast istotnego związku między poziomem TNF- α a patogenezą POChP [11, 26]. Pewną przydatność mogłyby wykazać biomarkery stresu oksydacyjnego, w tym malondialdehyd (MDA) i utlenione produkty DNA/RNA, dające wgląd w systemowe zaburzenia równowagi redoks obserwowane w tej chorobie [11]. Niektóre badania wykazują, że stężenia MDA we krwi są stale wyższe u pacjentów z POChP w porównaniu do osób zdrowych, co potwierdza ważną rolę peroksydacji lipidów, a tym samym stresu oksydacyjnego, w patogenezie choroby [26]. Wskaźników prognostycznych postępu choroby i współistniejących chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z POChP mogą dostarczać także krążące biomarkery wskazujące na przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej [(np. metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (*ang. matrix metalloproteinase* MMP), tkankowe inhibitory metaloproteinaz (*ang. tissue inhibitor of metalloproteinase* TIMP)] i dysfunkcję śródbłonna (np. endotelina-1, czynnik von Willebranda) [11].

Biomarkery oparte płwocinie

Biomarkery oparte na płwocinie oferują bardziej bezpośrednią metodę badania stanu zapalnego w obrębie dróg oddechowych. Możliwe jest ilościowe określenie liczby komórek zapalnych (np. neutrofilów, eozynofilów), mediatorów zapalnych (np. cytokin, chemokin) i aktywności proteazy (np. elastazy neutrofilowej) w mikrośrodowisku dróg oddechowych. Ponadto profilowanie proteomiczne i metabolomiczne płwociny wykazuje potencjał identyfikacji nowych sygnatur molekularnych związanych z fenotypami POChP i reakcją na terapię [11]. Istnieją rozważania dotyczące zastosowania mikrobiomu płuc (ocenianego na podstawie płwociny) jako potencjalnego biomarkera POChP lub celu terapeutycznego [27].

Biomarkery obrazowe

Istnieje pilna, niezaspokojona potrzeba kliniczna nieinwazyjnego wykrywania uszkodzeń w obrębie drobnych dróg oddechowych, kluczowej zmiany patologicznej w POChP, tak aby skuteczność nowych terapii mogła być monitorowana w czasie rzeczywistym [28]. Taką możliwość dają biomarkery obrazowe. Techniki takie jak obrazowanie tomografii komputerowej (TK) umożliwiają ilościowe określenie ciężkości rozedmy płuc, pogrubienia ścian dróg oddechowych i przebudowy naczyń płucnych- ułatwiając ocenę zaawansowania choroby i charakterystykę fenotypową. Metody obrazowania czynnościowego, w szczególności pozytonowa tomografia emisyjna (PET) i obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MR), oferują wgląd w regionalną perfuzję płuc, wentylację i nasilenie stanu zapalnego, dostarczając tym samym kluczowych informacji do planowania leczenia i monitorowania odpowiedzi na terapię [11, 28].

Zainteresowanie wykorzystaniem biomarkerów w POChP gwałtownie rośnie, aktualnie jednak ich przydatność jest ograniczona, głównie ze względu na to, iż dane z różnych badań okazują się trudne do interpretacji głównie ze względu na słabe powiązania i brak powtarzalności między dużymi kohortami pacjentów. Zgodnie ze stanowiskiem zawartym w wytycznych GOLD, na obecny moment liczba eozynofiliów we krwi (≥ 300 komórek /ul) dostarcza wskazówek do identyfikacji pacjentów z POChP o podwyższonym ryzyku występowania zaostrzeń, ale też bardziej podatnych na korzyści z profilaktycznego leczenia ICS [4]. Dalsze prace z zakresu wykorzystania biomarkerów w POChP powinny być natomiast bardziej ukierunkowane i szczegółowe, tak by odnosiły się do poszczególnych podgrup pacjentów/fenotypów oraz były powiązane z koncepcją endotypów choroby [25].

AKTUALNY SCHEMAT TERAPII

Celem leczenia POChP jest poprawa jakości życia, zredukowanie liczby zaostrzeń i zmniejszenie śmiertelności. Postępowaniem pierwszego wyboru powinno być zaprzestanie palenia tytoniu. Równie ważna jest rehabilitacja płucna, która poprawia czynność płuc i zwiększa poczucie kontroli u pacjentów, a także jest skuteczna w łagodzeniu objawów choroby [29]. Początkowe leczenie farmakologiczne zależy od stopnia ciężkości choroby. W przypadku łagodnych objawów zaleca się początkowe leczenie lekiem rozkurczającym oskrzela- długo działającym β_2 -mimetykiem (*ang. long acting β_2 -agonist* LABA), długo działającym lekiem przeciwocholinergicznym (*ang. long acting muscarinic antagonist* LAMA), krótko

działającym β_2 -mimetykiem (*ang. short acting β_2 -agonist* SABA) czy krótko działającym lekiem przeciwocholinergicznym (*ang. short acting muscarinic antagonist* SAMA), preferowane są jednak leki długo działające. Jeśli objawy nie są wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii, należy rozpocząć podwójną terapię kombinacją LAMA/LABA. Terapia potrójna z użyciem LAMA/LABA/ICS łagodzi objawy i poprawia czynność płuc bardziej niż terapia podwójna, ale zwiększa ryzyko zapalenia płuc [4, 29]. Inhibitory PDE-4, takie jak rofumilast i profilaktyczne antybiotyki mogą poprawić wyniki leczenia u niektórych pacjentów. Mukolityki, leki przeciwkaszlowe i metyloksantyny mają ograniczoną skuteczność. Długotrwała tlenoterapię redukuje śmiertelność u pacjentów z ciężką spoczynkową hipoksemią lub z umiarkowaną spoczynkową hipoksemią i objawami niedotlenienia tkanek. Natomiast operacja zmniejszenia objętości płuc łagodzi objawy i poprawia przeżywalność u pacjentów z ciężką POChP, podczas gdy przeszczep płuc poprawia jakość życia, ale nie wywiera korzystnego wpływu na długoterminowe przeżycie [29].

Leczenie POChP jest zasadniczo nadal silnie uzależnione od stosowania leków rozszerzających oskrzela i kortykosteroidów. Chociaż na przestrzeni lat nastąpiła poprawa skuteczności istniejących klas leków rozszerzających oskrzela pod względem siły i czasu działania tych farmaceutyków oraz ulepszonych urządzeń do ich podawania, nadal istnieje potrzeba identyfikacji nowych celów dla leków wywołujących korzystne efekty terapeutyczne ponad efekty wywoływane przez obecnie dostępne środki. Dodatkowo leczenie utrzymującego się stan zapalny w płucach chorych za pomocą kortykosteroidów zwykle nie przynosi zadowalających efektów. Dlatego też alternatywne, skuteczniejsze i bezpieczniejsze podejścia terapeutyczne stworzyłyby możliwość bardziej zoptymalizowanej i efektywnej terapii dla chorych na POChP [30]. Niektóre z nich zostaną przybliżone w dalszej części poniższej pracy.

TERAPIA BIOLOGICZNA W POCHP

Zastosowanie terapii biologicznych, w tym przeciwciał monoklonalnych, zrewolucjonizowało leczenie wielu chorób, w tym też w medycynie układu oddechowego, co pozwoliło chociażby na zmianę sposobu terapii astmy ciężkiej. Szczęśliwie takie możliwości pojawiają się także dla pacjentów z POChP [31].

Przeciwciała anty- IL- 4 i anty- IL- 13

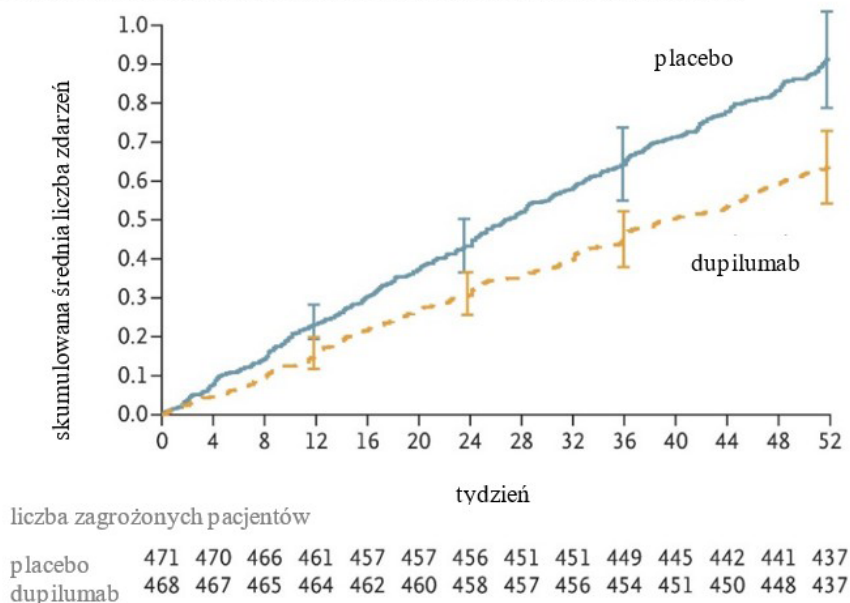
Zapalenie typu 2 występuje u 20 do 40% pacjentów z POChP i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zaostrzeń. Jak już wspomniano, w takim przypadku najczęściej obserwuje się zwiększoną liczbę limfocytów Th2 i komórek ILC2 oraz podwyższenie poziomu IL- 5, IL- 4 i IL- 13, co może powodować podwyższoną liczbę eozynofiliów w płwocinie, tkance oskrzelowej i krwi lub też zwiększoną frakcję tlenku azotu w wydychanym powietrzu (*ang. fraction of exhaled nitric oxide* Fe_{NO}). Szlak IL- 5 w szczególności wpływa na dojrzewanie i przeżycie eozynofiliów. Szlaki IL- 4 i IL- 13 podnoszą z kolei poziom Fe_{NO} i, szerzej, promują nacieki eozynofiliów i komórek zapalnych typu 2 w płucach. Uważa się, że nacieki te są zaangażowane w procesy patologiczne w POChP, w tym nadreaktywność dróg oddechowych, upośledzenie funkcji bariery nabłonkowej, zwłóknienie i przebudowę dróg oddechowych, a także przerost komórek kubkowych, dysfunkcję śluzowo-rzęskową i nadmierne wydzielanie śluzu, a ostatecznie pogorszenie funkcji płuc [32]. Potwierdza to zasadność stosowania przeciwciał molekularnych ukierunkowanych właśnie na ten szlak zapalny.

Dupilumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne, które blokuje wspólny składnik receptora dla IL- 4 i IL- 13, kluczowych czynników stanu zapalnego typu 2 [32]. Jest on stosowany do leczenia pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, astmą, przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa, eozynofilowym zapaleniem przełyku i świerbiącą guzkową. We wrześniu 2024 roku został on natomiast zatwierdzony przez FDA jako lek biologiczny dla pacjentów z niekontrolowaną POChP i zapaleniem eozynofilowym. Również Europejska Agencja Leków przyjęła dupilumab do leczenia uzupełniającego w tej grupie chorych [33]. Skuteczność tego przeciwciała monoklonalnego została potwierdzona przede wszystkim w badaniach 3 fazy BOREAS (NCT03930732) i NOTUS (NCT04456673) [33, 34].

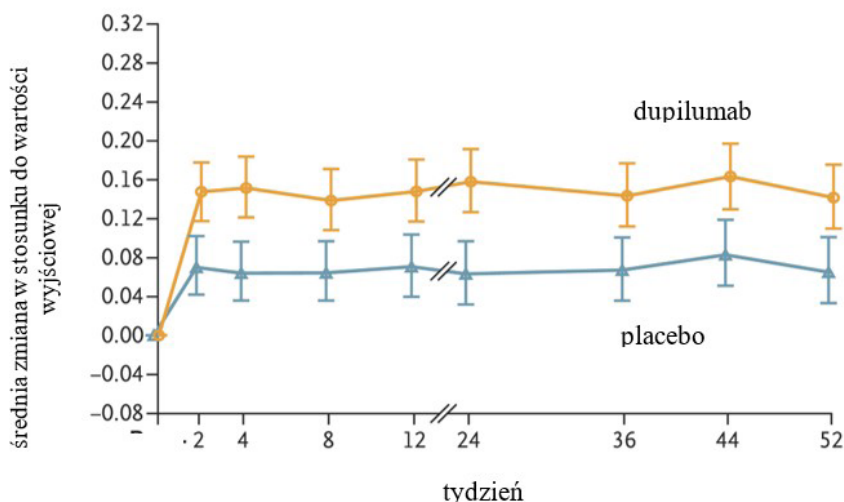
Badanie BOREAS to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, trwające 52 tygodnie, które miało na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji dupilumabu u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej POChP z zapaleniem typu 2 [34]. Obejmowało ono 939 dorosłych, spośród których wszyscy byli obecnymi lub byłymi palaczami [33]. Biorąc pod uwagę pierwszorzędowy punkt końcowy, roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wynosiła 0,78 w przypadku dupilumabu i 1,10 przypadku placebo (redukcja o 30%) (Rycina 2.). Wartość natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (*ang. forced expiratory volume in one second* FEV_1) przed podaniem

leku rozszerzającego oskrzela wzrosła od wartości początkowej do 12. tygodnia o 160 ml (w porównaniu z 77 ml w przypadku placebo) (Rycina 3.). Stan takie utrzymywał się do 52 tyg. badania. Zobserwowano również poprawę wyników w kwestionariusz oddechowym St. George's (*ang. St. George's Respiratory Questionnaire* SGRQ) (narzędzie przeznaczone do pomiaru wpływu choroby na ogólny stan zdrowia, codzienne życie i dobre samopoczucie u pacjentów z obturacyjną chorobą dróg oddechowych) [32, 35] oraz w Dzienniku oceny objawów oddechowych™ w POChP (*ang. Evaluating Respiratory Symptoms™ in COPD* E-RS:COPD) [32, 36]. Liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi, które doprowadziły do przerwania stosowania dupilumabu lub placebo, poważnymi zdarzeniami niepożądanymi i zdarzeniami niepożądanymi, które doprowadziły do zgonu, była zrównoważona w obu grupach. Najczęstszymi skutkami ubocznymi były zapalenie nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i ból głowy. Wśród pacjentów z POChP, u których występował stan zapalny typu 2, na co wskazuje podwyższona liczba eozynofiliów we krwi, osoby otrzymujące dupilumab miały mniej zaostrzeń, lepszą funkcję płuc i jakość życia oraz mniej poważne objawy ze strony układu oddechowego niż osoby otrzymujące placebo [32].

Skumulowana średnia liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP



Rycina 2. Skumulowana średnia liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w 52-tygodniowym okresie badania w każdej grupie [32], [opracowanie własne]

Zmiana wartości FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela

liczba pacjentów

placebo	471	455	459	439	439	435	415	404	420
dupilumab	467	457	454	446	449	443	415	410	426

Rycina 3. Zmiana wartości FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 52-tygodniowym okresie badania w każdej grupie [32], [opracowanie własne]

Następnie w badaniu NOTUS, będącym powtórzeniem badania BOREAS, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu u 935 pacjentów w wieku od 40 do 85 lat z niekontrolowaną POChP i stanem zapalnym typu 2, przyjmujących maksymalną dawkę standardowej terapii wziewnej (terapia potrójna). Podobnie jak w badaniu BOREAS, pacjenci ci byli obecnymi lub byłymi palaczami tytoniu [33]. Roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wyniosła 0,86 w przypadku dupilumabu i 1,30 w przypadku placebo. Wartość FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wzrosła od wartości początkowej do 12. tygodnia w przypadku stosowania dupilumabu w porównaniu z placebo (139 ml a 57 ml), ze znaczącą różnicą w 12. tygodniu wynoszącą 82 ml i w 52. tygodniu wynoszącą 62 ml. Nie zaobserwowano znaczącej różnicy między grupami w zmianie wyników SGRQ od wartości początkowej do 52. tygodnia. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach i zgodna z ustalonym profilem dupilumabu [32].

Poprawa kliniczna związana z dupilumabem zaobserwowana w badaniu BOREAS i NOTUS więc potwierdza rolę IL-4 i/lub IL-13 w patofizjologicznych

cechach tej subpopulacji chorych na POChP ze stanem zapalnym typu 2, odgrywając rolę w zmniejszaniu przerostu komórek kubkowych, nadmiernego wydzielania śluzu i przebudowy dróg oddechowych. To z kolei może skutkować mniejszą niedrożnością dróg oddechowych, a tym samym poprawą FEV_1 . Ponadto dupilumab może zmniejszać stężenie tlenu azotu, różnicowanie limfocytów Th2 i rekrutację komórek efektorowych związanych z zapaleniem typu 2, takich jak eozynofile, komórki tuczne i bazoofile. Te mechanizmy działania mogą przyczyniać się do obserwowanej poprawy w zakresie zaostrzeń i czynności płuc [32], będąc szansą dla pacjentów z POChP na poprawę skuteczności leczenia i podniesienie jakości ich życia.

Przeciwciała anti- IL- 5

Jak wspomniano wyżej, ważną rolę w patogenezie POChP z istniejącym zapaleniem typu Th2 odgrywa IL- 5. Dojrzewanie eozynofiliów w dużym stopniu zależy od IL- 5, IL- 3 i czynników stymulujących kolonie granulocytów i makrofagów, spośród których IL- 5 wydaje się odgrywać w tym procesie rolę najważniejszą. Istnieje również wrodzona odpowiedź immunologiczna na czynniki zewnętrzne wyzwalana przez stymulację ILC2 do produkcji IL- 5 i IL- 13, co prowadzi do eozynofilowego zapalenia dróg oddechowych. Ta koncepcja zarówno nabytej, jak i wrodzonej odpowiedzi immunologicznej może wyjaśniać występowanie wspomnianego zjawiska w POChP. Dostępnych jest wiele opracowań wykazujących obecność wyższego odsetka IL- 5 i IL- 5R w płwocinie chorych i uzasadniających je jako potencjalny cel w leczeniu z wykorzystaniem leków biologicznych [37]. W badaniach oceniano skuteczność benralizumabu i mepolizumabu.

Benralizumab to przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi IL- 5 α [38]. W badaniu fazy 2a (NCT01227278) oceniono wpływ wielokrotnych podskórnych dawek benralizumabu na częstość występowania umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń u dorosłych pacjentów z POChP z eozynofilią [34]. Pierwotny punkt końcowy w tym badaniu nie został osiągnięty, ponieważ benralizumab nie zmniejszył częstości ostrych zaostrzeń POChP ani nie przyczynił się do złagodzenia objawów choroby czy poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem. Lek zapewnił jednak klinicznie istotną (≥ 100 ml) poprawę czynności płuc, określoną na podstawie FEV_1 przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, przy czym poprawa utrzymywała się do 80. tygodnia, 32 tygodnie po podaniu ostatniej dawki. Liczbowa, choć nieistotna statystycznie, poprawa ostrych zaostrzeń

POChP, FEV₁ oraz wyników SGRQ specyficznego dla POChP (*ang. COPD-specific Saint George's Respiratory Questionnaire* SGRQ-C) i kwestionariusza oddechowego przewlekłych schorzeń oddechowych w formacie standaryzowanym do samodzielnego wypełniania (*ang. chronic respiratory questionnaire self-administered standardised format* CRQ-SAS) była większa u pacjentów leczonych benralizumabem z wyjściowymi stężeniami eozynofilów we krwi wynoszącymi ≥ 200 komórek/ μ l lub ≥ 300 /komórek/ μ l [38]. Niezdolność benralizumabu do obniżenia rocznej częstości zaostrzeń u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej POChP została również ujawniona w dwóch ostatnich badaniach RCT fazy 3 (GALATHEA i TERRANOVA). Trwają natomiast dalsze prace na różnych etapach, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo benralizumabu w odniesieniu do rocznego wskaźnika zaostrzeń POChP i poprawy odpowiedzi klinicznej (NCT04053634, NCT04098718) [34, 37].

W dwóch randomizowanych, kontrolowanych badaniach placebo fazy 3 oceniono skuteczność mepolizumabu [100 mg w METREX (NCT02105948), 100 lub 300 mg w METREO (NCT02105961)] podawanego w postaci wstrzyknięcia podskórnego co 4 tygodnie przez 52 tygodnie u pacjentów z POChP, u których w wywiadzie występowały umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia podczas przyjmowania wziewnej potrójnej terapii podtrzymującej opartej na GKS. Pierwszorzędnym punktem końcowym była roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń [34, 39]. W badaniu METREX średni roczny wskaźnik umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w zmodyfikowanej populacji pacjentów z zapaleniem eozynofilowym (462 pacjentów) wynosił 1,40 na rok w grupie mepolizumabu w porównaniu do 1,71 na rok w grupie placebo. W badaniu METREO średni roczny wskaźnik umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wynosił 1,19 na rok w grupie 100 mg mepolizumabu, 1,27 na rok w grupie 300 mg mepolizumabu i 1,49 na rok w grupie placebo. Większy wpływ mepolizumabu na roczny wskaźnik umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń stwierdzono u pacjentów z wyższą liczbą eozynofilów we krwi podczas badania przesiewowego. Profil bezpieczeństwa leku był podobny do profilu bezpieczeństwa placebo [39]. Preparat w dawce 100 mg wiązał się z niższym rocznym wskaźnikiem umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń niż placebo u pacjentów z POChP i zapaleniem eozynofilowym [39], co sugeruje na potencjalną możliwość wykorzystania tego leku biologicznego w tej grupie pacjentów. W związku z tym kontynuowane były dalsze prace nad zastosowaniem mepolizumabu w tej jednostce chorobowej. MATINEE (NCT04133909) to randomizowane badanie fazy 3, które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo mepolizumabu w dawce 100 mg jako terapii

wspomagającej, podawanego podskórnie co 4 tygodnie przez okres 52- 104 tygodni w porównaniu z placebo, w skojarzeniu z potrójną terapią wziewną (podwójne długo działające leki rozszerzające oskrzela plus wziewny kortykosteroid) u 804 pacjentów z POChP, zaostrzeniami w wywiadzie i dowodami stanu zapalnego typu 2 charakteryzującego się podwyższoną liczbą eozynofiliów we krwi. Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnięto po dodaniu leku Nucala do wziewnej terapii podtrzymującej, co wykazało statystycznie istotną i klinicznie znaczącą redukcję rocznej częstości występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w porównaniu z placebo u pacjentów leczonych przez okres 52- 104 tygodni [40]. Na tej podstawie w grudniu 2024 roku FDA zaakceptowała wniosek dotyczący potencjalnego zastosowania leku Nucala (mepolizumab) jako dodatkowego leczenia podtrzymującego u pacjentów z POChP z zapaleniem eozynofilowym [41]. Podobny postulat POChP w lutym 2025 roku przyjęła Chińska Narodowa Agencja Produktów Medycznych [40].

Przeciwciała anti- IL- 17

Jak wspomniano wyżej, IL- 17A odgrywa istotną rolę zarówno w początkowej odpowiedzi zapalnej na narażenie na dym papierosowy, jak i w uszkodzeniu komórek nabłonka pęcherzyków płucnych, które są procesami patologicznymi związanymi z rozwojem i postępem POChP. Istnieją dowody na to, że stężenie IL- 17 w surowicy jest podwyższone u pacjentów ze stabilną POChP, co koreluje bezpośrednio ze stopniem zaawansowania choroby i odwrotnie proporcjonalnie z przewidywaną wartością FEV_1 [37]. Jednakże wstępne badania nad secukinumabem- ludzkim, rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z ludzką IL- 17A i neutralizującym jej bioaktywność, nie dostarczyły zadowalających wniosków dotyczących możliwości zastosowania tego preparatu wśród tych chorych [42].

Skuteczność i bezpieczeństwo innego przeciwciała monoklonalnego anti- IL- 17A- CNTO 6785 u pacjentów z objawową umiarkowaną do ciężkiej POChP, oceniono po raz pierwszy w randomizowanym badaniu fazy 2 (NCT01966549). Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności była w nim zmiana w stosunku do wartości początkowej FEV_1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w tygodniu 16. Średnia różnica w pierwotnym punkcie końcowym skuteczności między CNTO 6785 a placebo nie była statystycznie istotna. Podobnie żadne inne punkty końcowe skuteczności nie wykazały klinicznie lub statystycznie istotnych różnic między CNTO 6785 a placebo. Wyniki te sugerują, że na

obecny moment mało prawdopodobne jest, aby IL- 17A była realnym celem terapeutycznym w tej chorobie [34, 43]. Próby opracowania innych przeciwciał anty- IL- 17A i anty-IL- 17RA, których celem jest zahamowanie rekrutacji komórek zapalnych, zwłaszcza neutrofilów, a tym samym zmniejszenie stanu zapalnego, nie zostały jednak zakończone [37]. Innymi potencjalnymi kandydatami ukierunkowanymi na IL- 17A są ABT- 122 (bispecyficzna immunoglobulina o podwójnej domenie zmiennej IL- 17A i TNF- α), COVA322 (bispecyficzny inhibitor IL- 17A/TNF- α), ALX- 0761 (bispecyficzne nanocząsteczki anty-IL- 17A/F), bimekizumab (bispecyficzne przeciwciało monoklonalne anty- IL- 17A/F), NI- 1401 (bispecyficzne przeciwciało monoklonalne anty-IL- 17A/F) i SCH 900,117, ale do tej pory nie ma doniesień o skuteczności któregośkolwiek z tych leków u pacjentów z POChP [30]. Również wspomniane inhibitory TNF- α wykazały niewielką skuteczność kliniczną w leczeniu POChP. Ograniczeniem jest fakt, że większość prowadzonych z tego zakresu badań jest poświęcona astmie, a nie POChP. Dodatkowo biorąc pod uwagę, że IL- 17 jest kluczowa dla procesu obrony gospodarza, neutralizacja aktywności tej cytokiny może prowadzić do poważnych powikłań wynikających z immunosupresji, mogąc zwiększać podatność chorych na infekcje płuc i ryzyko wystąpienia zaostrzeń [37].

Przeciwciała antyalarminowe

Potencjał do leczenia POChP mogą wykazywać przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko alarminom, zwłaszcza przeciwko TSLP i IL- 33.

Tezepelumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne będące inhibitorem TSLP, której zwiększoną ekspresję wykazano u pacjentów z POChP w porównaniu ze zdrowymi osobami. Niedawno zakończono randomizowane, kontrolowane badanie placebo fazy 2a (NCT04039113, COURSE), w którym celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tezepelumabu u pacjentów z umiarkowaną do bardzo ciężkiej POChP otrzymujących podtrzymującą potrójną terapię wziewną i mających 2 lub więcej udokumentowanych zaostrzeń POChP w ciągu 12 miesięcy poprzedzających wizytę [34, 44]. Objęło ono 333 pacjentów, pogrupowanych według początkowej liczby eozynofiliów we krwi. Roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu 52 tygodni wyniosła 1,75 w przypadku tezepelumabu w porównaniu z 2,11 w przypadku placebo, w badaniu nie osiągnięto zatem głównego punktu końcowego. Natomiast w analizach wstępnie określonych podgrup roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu 52 tygodni wynosiła 2,04 w grupie tezepelumabu

w porównaniu z 1,71 w grupie pacjentów z wyjściową liczbą eozynofilów wynoszącą <150 komórek/ μ l, 1,64 w porównaniu z 2,47 u pacjentów z wyjściową liczbą eozynofilów 150- 300 komórek/ μ l oraz 1,20 w porównaniu z 2,24 u pacjentów wyjściową liczbą eozynofilów ≥ 300 komórek/ μ l. Tezepelumab był dobrze tolerowany, nie zidentyfikowano żadnych problemów dotyczących bezpieczeństwa. Badanie trwało 52 tygodnie i objęło również 12- tygodniowy okres obserwacji po leczeniu. Podsumowując wyniki, nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia rocznej częstości umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w przypadku stosowania tezepelumabu. Konieczne są więc dalsze badania w celu oceny skuteczności tego leku wśród omawianej grupy chorych, szczególnie tych z wyjściową liczbą eozynofilów ≥ 150 komórek/ μ l [44].

Podobnie jak w przypadku TSLP, również poziomy IL- 33 są podwyższone w próbkach surowicy, płwociny i biopsji oskrzeli u pacjentów z POChP. Stwierdzono również, że większe stężenie IL- 33 w surowicy wiąże się z wcześniejszymi zaostrzeniami choroby. W badaniu fazy 2 (NCT03546907) u 653 przebadanych pacjentów itepekimab- przeciwciało monoklonalne anty- IL- 33, liczbowo zmniejszył roczną częstość ostrych zaostrzeń POChP (redukcja o 19%), a także poprawił FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (poprawa o 0,06l), chociaż wynik ten nie osiągnął istotności statystycznej. Jak zaobserwowano we wstępnie określonej analizie podgrup byłych i obecnych palaczy, wszystkie potencjalne korzyści w zakresie ostrych zaostrzeń POChP i poprawy FEV₁ były bardziej wyraźne w podgrupie byłych palaczy (z 42% redukcją częstości ostrych zaostrzeń i poprawą o 0,09l FEV₁), co stanowi około 55% populacji pacjentów. Natomiast pozostałe 45%, którzy byli obecnymi palaczami, nie odniosło żadnych korzyści pod względem częstości ostrych zaostrzeń ani FEV₁ [45]. Trwają dalsze badania w różnych fazach mające na celu ocenę skuteczności itepekimabu w odniesieniu do rocznej częstości występowania zaostrzeń POChP (NCT04701983- AERIFY-1 i NCT04751487- AERIFY-2) (przeprowadzane wśród byłych palaczy) [37].

IL- 33 należy do rodziny cytokin IL- 1 i działa za pośrednictwem receptora, którym jest błonowa forma/ligand białka tłumienia rakotwórczości 2 (*ang. supression of tumorigenicity 2* ST2). Podobnie jak w przypadku IL- 33, poziom rozpuszczalnej formy tego receptora (*ang. soluble suppression of tumorigenicity 2* sST2) również może być wyższy u pacjentów z POChP, stąd podjęto próbę ukierunkowania leczenia na oś IL- 33- ST2 [47, 48]. Astegolimab to monoklonalne przeciwciało anty- ST2, które mogłoby ograniczyć liczbę zaostrzeń choroby, co poddano obserwacji w randomizowanym badaniu placebo fazy 2a (COPD-ST2OP, NCT03615040). Wykazano jednak, że u pacjentów

z umiarkowaną do bardzo ciężkiej POChP i historią częstych zaostrzeń leczenie tym preparatem nie zmniejszyło znacząco częstości zaostrzeń w ciągu 48 tygodni w porównaniu z placebo. Analiza podgrup oparta na wyjściowej liczbie eozynofiliów we krwi, liczbie eozynofiliów w płwocinie, sST2 w surowicy i odpowiedzi farmakogenomicznej, sugerowała potencjalnie istotny, ale nieistotny statystycznie, wpływ omawianego preparatu na zaostrzenia u pacjentów z niższą liczbą eozynofiliów we krwi lub płwocinie, wyższym stężeniem sST2 w surowicy i haplotypem genetycznym związanym ze zwiększoną sygnalizacją IL- 33. W wynikach drugorzędnych, poprawa jakości życia oceniana za pomocą SGRQ-C była obserwowana w grupie astegolimabu w porównaniu z grupą placebo, z niewielką nieistotną statystycznie poprawą czynności płuc [47]. MEDI 3506 to kolejne przeciwciało monoklonalne anti-IL-33, którego skuteczność i bezpieczeństwo u dorosłych uczestników z POChP i przewlekłym zapaleniem oskrzeli o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego sprawdzono w niedawno zakończonym randomizowanym kontrolowanym badaniu placebo fazy 2 (NCT04631016, FRONTIER- 4) [34]. Mimo że wyniki przytoczonych badań są niejednoznaczne, oś IL33/ST2 wydaje się ważna w patofizjologii POChP, co potwierdza potrzebę nowych, odpowiednio zaprojektowanych prac w celu dokładnego zbadania skuteczności leków anti- IL- 33 i anti- ST2 w leczeniu tej jednostki chorobowej [47]. Choć omawiana cytokina należy do rodziny IL- 1, mimo wspomnianych doniesień o skuteczności IL- 33 badania wykazują, że ukierunkowanie leczenia na samą IL- 1 (np. leki MEDI8968, kanakinumab) nie wiąże się ze skuteczną terapią POChP [37].

Przeciwciała anti- IL- 8 i leki anti- CXCR

IL-8, czyli CXCL8 to kluczowa cytokina mediatorowa dla chemotaksji neutrofilów i monocytów, ich degranulacji i aktywacji zachodzącej za pośrednictwem receptorów CXCR1 i CXCR2 podczas reakcji zapalnej [37]. U pacjentów z POChP występuje wysoki poziom CXCL8 i jej receptora w płwocinie i popłuczykach pęcherzykowo- oskrzelikowych (*ang. bronchoalveolar lavage* BAL), co potwierdza ich kluczową rolę w patogenezie choroby i czyni je potencjalnym celem w leczeniu [37, 48]. Liczba dostępnych z tego zakresu jest jednak ograniczona. Wyniki badania pilotażowego 2 fazy u pacjentów z POChP wykazały, że lek ABX-IL- 8- w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne, przyczynił się do zmniejszenia odczuwanej przez nich duszności, ale nie spowodował poprawy czynności płuc ani ogólnego stanu zdrowia. Sugeruje się, że niepowodzenie kliniczne tego

preparatu jest prawdopodobnie spowodowane wiązaniem się aktywnej formy CXCL8 z proteoglikanami na powierzchni śródbłónka [48]. Blokowanie interakcji ligand- receptor za pomocą leków biologicznych lub małych inhibitorów molekularnych mających na celu zapobieganiu rekrutacji i aktywacji leukocytów indukowanej przez chemokiny ma potencjał przezwyciężenia tego problemu [30]. Nie podjęto jednak prób dalszego rozwoju leków ukierunkowanych na IL- 8 i brak nowych danych na ten temat.

Innym celem terapeutycznym w leczeniu POChP mógłby natomiast być receptor neutrofilowy CXCR2. Kilka antagonistów CXCR2, takich jak SCH5 27123, SB- 656933, QBM076, AZD5069 i navarixin, zostało zbadanych jako potencjalne leczenie POChP, ale badania fazy 2, mimo obiecujących wyników, musiały zostać przerwane z powodu odnotowanych działań niepożądanych [30]. Kolejny lek- daniryksyna, w pierwszym klinicznym badaniu (NCT02130193) przyczynił się do poprawy objawów oddechowych i stanu zdrowia u przyjmujących go pacjentów w porównaniu z placebo. Nie zaobserwowano natomiast różnicy w liczbie zaostżeń między obiema grupami, chociaż wskazuje się na możliwość skrócenia czasu ich trwania [49]. Jednak w kolejnym badaniu fazy 2b nie wykazano żadnych klinicznie istotnych korzyści w zakresie objawów POChP (mierzone za pomocą Evaluating Respiratory Symptoms™:COPD) [35, 50] ani poprawy jakości życia (oceniane za pomocą SGRQ). Eksploracja wielu podgrup nie zidentyfikowała populacji, która mogłaby skorzystać z leczenia daniryksyną, w przeciwieństwie do wcześniejszego badania, które sugerowało, że taką grupą chorych mogliby być aktualnie palacze. Dodatkowo zastosowana terapia wiązała się z większą liczbą zaostżeń i wyższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zapaleniem płuc, co sugeruje niekorzystny profil korzyści i ryzyka takiej terapii u pacjentów z POChP [50]. Kolejne badania nad tym lekiem (NCT03170232, NCT03250689) zostały zatem przerwane. Droga do opracowania skutecznego, ale i bezpiecznego leku z tej grupy związków, pozostaje zatem otwarta.

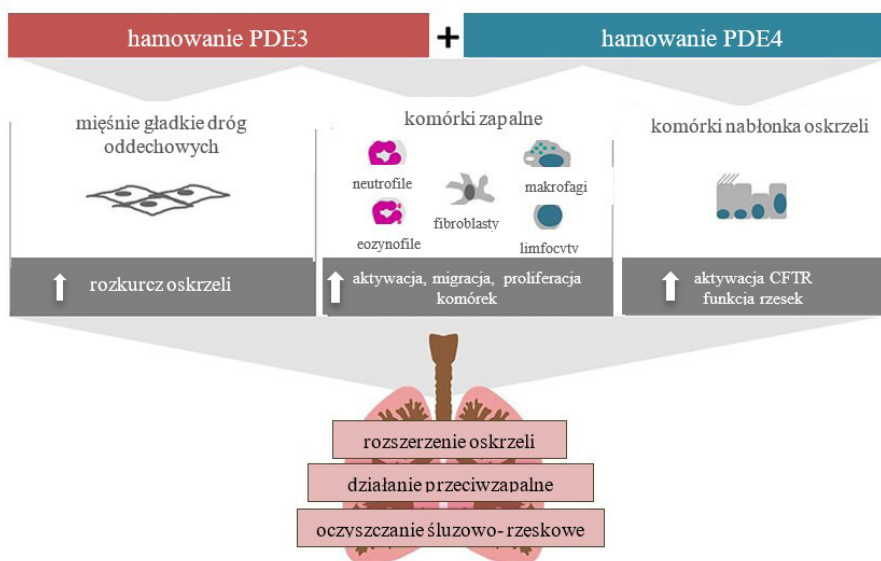
Przeciwciała anti- IL- 6

IL- 6 to kolejna prozapalna cytokina powiązana z patofizjologią POChP, która wpływa na aktywację, wzrost, różnicowanie i przeżycie komórek T, a także syntezę przeciwciał z komórek B. Ponadto w kilku badaniach wykazano, że jej stężenie w BALF, płwocinie indukowanej, wydychanym powietrzu i osoczu jest podwyższone u pacjentów z POChP, zwłaszcza w okresie zaostżenia choroby.

Dowody te czynią IL- 6 potencjalnym celem w leczeniu POChP. Jednak pomimo opracowania kilku takich przeciwciał monoklonalnych (tocilizumab, sirukumab, siltuximab, olokizumab i klazakizumab), żadnego z nich nie przetestowano jeszcze u pacjentów z tą jednostką chorobową [37].

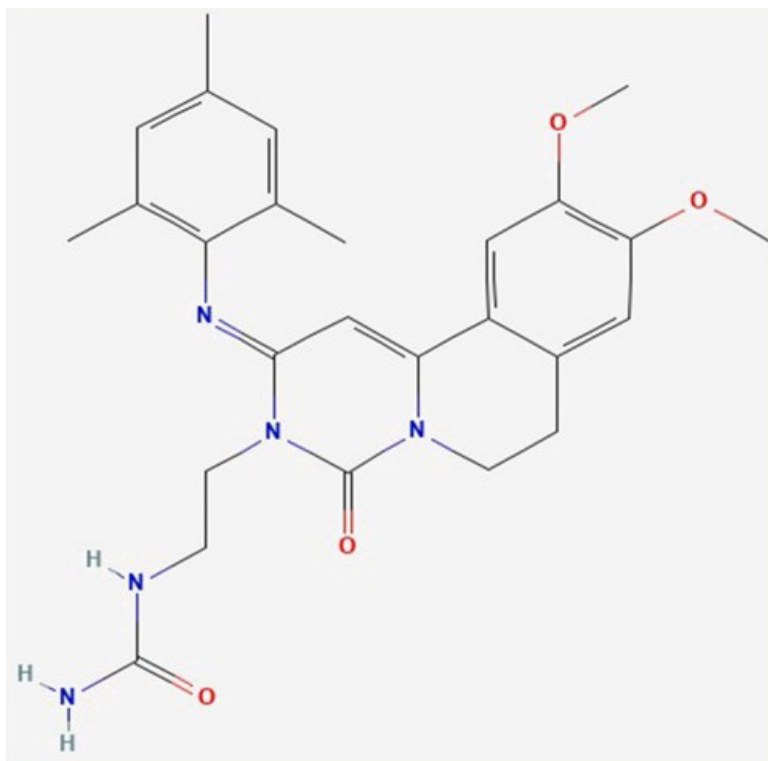
Inhibitory fosfodiesterazy- enzyfentryna, tanimilast

Inhibitory fosfodiesterazy (*ang. phosphodiesterase* PDE) 3 i 4 oddziałują na szereg funkcji oddechowych. PDE3 reguluje stężenie cAMP i cGMP w mięśniach gładkich dróg oddechowych, co wpływa na światło oskrzeli, PDE4 natomiast oddziałując na poziom cAMP bierze udział w aktywacji i migracji komórek zapalnych oraz w stymulacji błonowego regulatora przewodnictwa związanego z mukowiscydozą (*ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* CFTR). Podwójne hamowanie PDE3 i PDE4 wykazało zwiększone lub synergistyczne efekty w porównaniu z hamowaniem PDE3 lub PDE4 osobno w zakresie skurczu mięśni gładkich dróg oddechowych i tłumienia odpowiedzi zapalnej, co czyni ten podwójny mechanizm działania (schematycznie przedstawiony na rycinie poniżej) obiecującą strategią w leczeniu obturacyjnych i zapalnych chorób dróg oddechowych, takich jak POChP, mukowiscydoza i astma [51].



Rycina 4. Mechanizm działania enzyfentryny [52], [opracowanie własne]

Enzyfentryna to nowy, selektywny, podwójny inhibitor PDE3 i PDE4 o jednoczesnym działaniu rozszerzającym oskrzela i przeciwwzapalnym [51], co odróżnia omawianą cząsteczkę od innych stosowanych w tym wskazaniu leków, które zazwyczaj ukierunkowane są tylko na jeden z tych parametrów [53]. Struktura chemiczna enzyfentryny, o wzorze sumarycznym $C_{26}H_{31}N_5O_4$, została przedstawiona na rycinie poniżej (Rycina 5.).

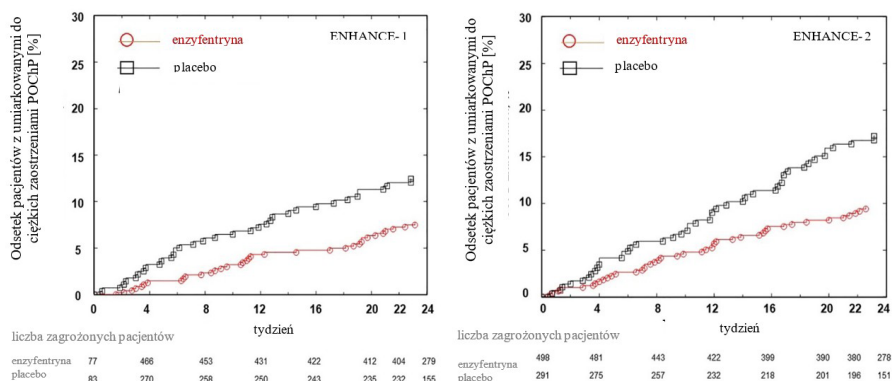


Rycina 5. Struktura chemiczna enzyfentryny [53]

W 2024 roku lek ten, podawany bezpośrednio do dróg oddechowych za pomocą standardowego nebulizatora strumieniowego (PARI), został zatwierdzony przez FDA do leczenia podtrzymującego POChP u pacjentów dorosłych [54]. Ważnych dowodów na skuteczność enzyfentryny (wcześniej lek RPL554) dostarczyły już randomizowane badania fazy 2 [53]. W pierwszym z nich (NCT04027439) oceniono skuteczność tego farmaceutyku podawanego za pomocą inhalatora proszkowego (*ang. dry powder inhaler* DPI) u pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Wykazano,

że enzyfentryna podawana 2 razy dziennie przez 7 dni z użyciem DPI zapewniła klinicznie znaczące, statystycznie istotne i zależne od dawki rozszerzenie oskrzeli. Zarówno pierwszorzędowe (szczytowe FEV_1), jak i drugorzędowe punkty końcowe funkcji płuc zostały osiągnięte. Lek był dobrze tolerowany i wykazywał profil bezpieczeństwa porównywalny do obserwowanego we wcześniejszych badaniach z enzyfentryną do nebulizacji [34, 55]. Również w kolejnym badaniu (NCT04091360), gdzie preparat podawany był za pomocą ręcznego inhalatora (*ang. pressurized metered dose inhaler* pMDI), zaobserwowano podobną klinicznie i statystycznie istotną poprawę w zakresie kontroli objawów i funkcji płuc w POChP [34, 56]. Decydujące znaczenie miały natomiast wyniki badań fazy 3 ENHANCE (NCT04535986), które obejmowały 2 powtórzone, randomizowane, wieloośrodkowe badania (ENHANCE-1 [NCT04542057] i ENHANCE-2 [NCT04778397]). Analizowano w nich skuteczność enzyfentryny podawanej poprzez za pośrednictwem PARI przez 24 tygodnie [34, 54]. Kwalifikujący się pacjenci mieli od 40 do 80 lat, (760 i 789 odpowiednio w ENHANCE I i ENHANCE II) i zdiagnozowaną POChP, FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela 30-70% wartości przewidywanej, wskaźnik Tiffeneau, tj. stosunku natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do nasilonej pojemności życiowej (*ang. forced expiratory volume in one second % of forced vital capacity* $FEV_1\%/FVC$) $<0,7$, wynik w zmodyfikowanej skali duszności Medical Research Council ≥ 2 i historię palenia tytoniu ≥ 10 paczkolet. Nie otrzymywali oni długo działającego leczenia podtrzymującego lub otrzymywali LABA/LAMA z ICS lub bez niego. Rozpoczęcie lub przerwanie leczenia podtrzymującego POChP nie było dozwolone, chyba że było to konieczne ze względów medycznych. Leczenie enzyfentryną spowodowało istotną poprawę FEV_1 mierzonej jako pole pod krzywą (*ang. area under the curve* AUC_{0-12h}) w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (ENHANCE-1- 87 ml; ENHANCE-2- 94 ml) (pierwszorzędowy punkt końcowy). Jeśli chodzi o drugorzędowe punkty końcowe, wykazano istotną poprawę szczytowej wartości FEV_1 w 12. tygodniu od wartości początkowej w porównaniu z placebo (ENHANCE-1, 147 ml ; ENHANCE-2, 146 ml). Wzrost szczytowej wartości FEV_1 był stałej wielkości i statystycznie istotny w 1. dniu oraz w 6., 12. i 24. tygodniu, co dowodzi trwałości uzyskanego efektu [51]. Dane dotyczące zgłaszanych przez pacjentów objawów i jakości życia były jednak zróżnicowane. Uczestnicy, którzy otrzymywali enzyfentrynę, zgłosili znaczące zmniejszenie duszności zgodnie ze wskaźnikiem duszności przejściowej (*ang. transition dyspnea index* TDI) w porównaniu z placebo w obu badaniach w 24. tygodniu (osiągając minimalną klinicznie istotną różnicę) [57]. Natomiast

jeśli chodzi o średnie wyniki całkowite E-RS i SGRQ, w badaniu ENHANCE-1 uległy one istotnej poprawie w porównaniu z placebo, z kolei w badaniu ENHANCE-2 w 24. tygodniu zaobserwowano poprawę liczbową, która jednak nie była istotna statystycznie [51, 57]. W 24. tygodniu średnie dzienne zużycie leków ratunkowych zmniejszyło się w porównaniu z placebo w badaniu ENHANCE-1 (-0,45 wdechów/dobę), a w badaniu ENHANCE-2 odnotowano niewielki spadek liczbowy w porównaniu z placebo (-0,14 wdechów/dobę). W 6., 12. i 24. tygodniu w obu badaniach w grupie otrzymującej enzyfentrynę obserwowano mniejsze zużycie leków ratunkowych. W obu badaniach zaobserwowano podobną wielkość zmniejszenia częstości występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń oraz opóźnienia w czasie do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia w ciągu 24 i 48 tygodni leczenia. W badaniu ENHANCE-1 enzyfentryna zmniejszyła roczną częstość występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w ciągu 24 tygodni o 36% i w ciągu 48 tygodni o 44%. Wykazano także dłuższy czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia w porównaniu z placebo. W przypadku ENHANCE-2 roczna częstość występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP zmniejszyła się u pacjentów przyjmujących enzyfentrynę o 43% oraz również wydłużył się czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia w porównaniu z placebo [51]. Dane te zostały przedstawione na wykresach poniżej (Rycina 6.).



Rycina 6. Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP w ciągu 24 tygodni w badaniu ENHANCE-1 oraz ENHANCE-2 [51, opracowanie własne]

Lek był dobrze tolerowany w obu badaniach, przy czym porównywalny odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia obserwowano zarówno w grupach enzyfentryny, jak i placebo. Częstość

przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie terapii była podobna w obu grupach. Chociaż problemy żołądkowo-jelitowe są powszechne w przypadku doustnej terapii PDE4, były rzadkie w przypadku omawianego preparatu. Nie zaobserwowano także wzrostu częstości występowania zapalenia płuc, które było związane z terapiami zawierającymi ICS [57]. Program ENHANCE dostarczył więc dowodów potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo enzyfentryny u pacjentów objawowych z umiarkowaną do ciężkiej POChP, zgodnie z grupą GOLD B, w tym po dodaniu do obecnej terapii standardowej: LAMA, LABA i LABA/ICS. Wykazano znaczącą poprawę rozszerzenia oskrzeli, zmniejszenie nasilenia objawów choroby i polepszenie jakości życia pacjentów. Wyniki te wskazują, że enzyfentryna, z nowym mechanizmem hamowania PDE3 i PDE4, ma szansę stać się cennym i uzupełniającym dodatkiem do ograniczonych metod leczenia chorych z POChP [51].

Kolejnym potencjalnym lekiem z grupy inhibitorów PDE może okazać się tanimilast. Tanimilast (CHF6001) to wdychany PDE4, niesteroidowy lek przeciwzapalny, który obecnie przechodzi przez fazę 3 badań klinicznych [NCT04636801 (PILASTER), NCT04636814 (PILLAR)]. Ten nowy związek ma potencjalnie zmniejszać ryzyko zaostrzeń u pacjentów z POChP i przewlekłym zapaleniem oskrzeli jako dodatek do potrójnej terapii podtrzymującej. Oprócz tego w badaniu fazy 2 jest obecnie oceniany jego potencjał w leczeniu astmy [NCT06029595 (TANGO)]. Wyniki wczesnych badań nad rozwojem tanimilastu wykazały obiecujące wyniki pod względem farmakodynamiki i skuteczności, w połączeniu z korzystnym profilem bezpieczeństwa [34, 58].

Potencjalnym celem terapeutycznym w leczeniu POChP mógłby okazać się wspomniany wyżej błonowego regulatora przewodnictwa związanego z mukowiscydozą (*ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* CFTR). Modulatory CFTR pracowane przede wszystkim w celu leczenia mukowiscydozy mogą być przydatne w POChP, ponieważ dysfunkcja CFTR wywołana stresem oksydacyjnym związanym z paleniem wiąże się z osłabieniem funkcji płuc, a co za tym idzie nasileniem objawów choroby. Dwa potencjalne leki, ivacaftor (VX-770) i icenticaftor (QBW251), zostały ocenione u pacjentów z POChP. W pilotażowym badaniu RCT fazy 1 ivacaftor nie doprowadził do zwiększenia FEV₁ w porównaniu z placebo, ale przyczynił się do zmniejszenia nasilenia dolegliwości odczuwanych przez pacjentów objawy oraz poziom chlorków w pocie, a także do poprawy aktywności CFTR o około 20%, wykazując przy tym korzystny profil bezpieczeństwa [30]. W zakończonym niedawno badaniu fazy 2 (NCT03085485) sprawdzono bezpieczeństwo i skuteczność iwakaftoru

pacjentów z POChP, przewlekłym zapaleniem oskrzeli i nabytą dysfunkcją CFTR wykrytą za pomocą analizy chlorków w pocie. Pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę bezpieczeństwa leku i jego farmakokinetykę, natomiast drugorzędowe- pomiary aktywności CFTR i wyniki kliniczne. Iwakaftor był bezpieczny i tolerowany, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. Leczenie nie poprawiło jednak stężeń chlorków w pocie, całkowitego klirensu śluzowo-rzęskowego płuc, czynności płuc ani objawów ze strony układu oddechowego. Ponieważ uzyskane stężenia w surowicy były niższe niż obserwowane w mukowiscydozie przy tej samej dawce leku, konieczne są dalsze prace dotyczące określenia dawki optymalnej, tak aby lepiej zrozumieć potencjalną efektywność leczenia modulatorami CFTR w POChP [34, 59]. Skuteczność i bezpieczeństwo różnych dawek leku QBW251 (icentictaftor) zostały ocenione w badaniu klinicznym (NCT04072887) u pacjentów z POChP, przewlekłym zapaleniem oskrzeli i historią zaostżeń, po dodaniu go do potrójnej terapii wziewnej obejmującej LABA, LAMA i ICS. Chociaż główny punkt końcowy - poprawa FEV_1 po 12 tyg. nie został osiągnięty, jego wyniki sugerują korzyści w licznych drugorzędowych punktach końcowych, w tym w zakresie czynności płuc, nasilenia objawów i jakości życia oraz stężeń fibrynogeny. Lek był dobrze tolerowany. Ponadto spójność wyników sugeruje potencjalną dawkę icentictaftoru (300 mg dwa razy dziennie), która mogłaby przynieść korzyści terapeutyczne wśród omawianej grupy pacjentów. Lek był dobrze tolerowany. Potwierdza to, że CFTR jest potencjalnym celem w leczeniu objawów i zaostżeń u chorych z POChP [34, 60]. W innym badaniu (NCT04268823) podjęto próbę określenia czy regulacja CFTR za pomocą QBW251u osób z POChP będzie skuteczna w zmniejszaniu stanu zapalnego płuc i ogólnoustrojowego stanu zapalnego oraz kolonizacji bakteryjnej jako potencjalnych czynników powodujących niedrożność dróg oddechowych, ich zniszczenie, przebudowę i zaostżenia. Ponadto praca ta dostarczyła danych pomocniczych umożliwiających zbadanie związku fenotypu POChP z reakcją w zakresie struktury małych dróg oddechowych, ich funkcji, obciążenia śluzem i wskaźników spirometrycznych, a także poprawy ogólnych objawów choroby i jakości życia [34]. Mimo niejednoznacznych wyników badań, opisana droga terapeutyczna wydaje się mieć dalsze uzasadnienie. Po pierwsze, mutacje CFTR są stosunkowo powszechne, co sugeruje, że wielu pacjentów z POChP będzie heterozygotycznych pod względem nieprawidłowego genu. Ponadto stan zapalny lub inne stresory oksydacyjne mogą prowadzić do nabytych defektów CFTR. Wreszcie, ponieważ aktywność

CFTR może być w różny sposób modulowana, nawet przy prawidłowej funkcji CFTR omawiane leki mogą przynieść korzyści u pacjentów z POChP [61].

INNE POTENCJALNE LEKI

Inhibitory metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej i elastazy neutrofilowej

Wspomniane wcześniej MMP, zwłaszcza MMP- 9 i MMP- 12 oraz NE, wytwarzane przez neutrofile i makrofagi, są silnie zaangażowane w szlak zapalny charakteryzujący POChP, wywierając wpływ nie tylko na proteolizę, ale także na podtrzymywanie i regulację stanu zapalnego. Są więc uważane za obiecujące cele terapeutyczne w tej jednostce chorobowej [30]. Obecnie istnieje niewiele badań dotyczących stosowania inhibitorów MMP u pacjentów z POChP. Podczas gdy V85546- selektywny inhibitor MMP-12, ukończył fazę 1 badań klinicznych, AZD1236- podwójny inhibitor MMP-9/12, okazał się nieskuteczny u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią POChP. Zakończyła się również faza 1 badań klinicznych (NCT02077465) nad andecaliximabem (GS- 5745)- rekombinowanym chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym i jest ono obecnie badane u pacjentów z POChP. FP- 025- inhibitor MMP- 12, był testowany pod kątem skuteczności u pacjentów z astmą (NCT03858686), ale do tej pory nie opisano żadnych badań u pacjentów z POChP [34, 62]. U osób chorych na POChP, u których występuje nadmierna ekspresja NE, zablokowanie tego enzymu i przywrócenie równowagi między nim a endogennymi antyproteazami może być opcją leczenia [62]. Obecnie na rynku japońskim i koreańskim dostępny jest jedynie sivelestat (ONO- 5046) stosowany w leczeniu ostrego uszkodzenia płuc i zespołu ostrej niewydolności oddechowej u pacjentów z ogólnoustrojową reakcją zapalną. Istnieje również szereg innych inhibitorów NE, które mogłyby przynieść korzyści w leczeniu POChP, takie jak BAY 85- 8501, CHF6333 i londestat, które obecnie znajdują się na różnych etapach rozwoju klinicznego, ale nie są one ukierunkowane konkretnie na tę jednostkę chorobową [30, 62]. Alvelestat był poddawany badaniom klinicznym mającym na celu zmniejszenie uszkodzenia płuc i spowolnienie postępu choroby płuc u pacjentów z α_1 - ATD (NCT03636347 ASTRAEUS). Jednakże lek ten nie wykazał korzyści klinicznych ani wpływu na biomarkery stanu zapalnego, gdy był dodawany do tiotropium u pacjentów z POChP. Ponadto nie miał wpływu na czynność płuc, objawy ze strony układu oddechowego ani wynik SGRQ- C po włączeniu do terapii

podtrzymującej budesonidem/formoterolem [30, 34]. Preparat BAY 85- 8501 wykazywał korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji po podaniu przez 28 dni pacjentom z rozstrzeniami oskrzeli niezwiązanym z mukowiscydozą [63]. Wpływ innego, wziewnego inhibitora NE- CHF6333 na aktywność tego enzymu w wydzielinach dróg oddechowych badano u chorych z mukowiscydozą i rozstrzeniem oskrzeli bez mukowiscydozy [64]. Kolejny związek z tej grupy to POL6014, będący w fazie rozwoju w leczeniu mukowiscydozy [65].

Tak więc mimo że większość dostępnych prac dotyczących inhibitorów NE nie dotyczy bezpośrednio POChP, istnieje pewien potencjał do wykorzystania ich również w tej jednostce chorobowej, po przeprowadzeniu dalszych, szerzej zakrojonych badań. Bowiem skupienie się wyłącznie na aktywności anti- NE nie wydaje się wystarczające, aby zmienić trwający stan zapalny w drogach oddechowych w sposób, który mógłby wpłynąć na przebieg wyników klinicznych. Zaproponowano więc, że stosowanie terapii skojarzonej i/lub leków wielofunkcyjnych o właściwościach przeciwproteazowych i przeciwzapalnych lub alternatywnie opracowanie systemu dostarczania tych środków leczniczych drogą oddechową (umożliwiającego działanie nie tylko na wolną NE, ale także na formę związaną z pęcherzykami zewnątrzkomórkowymi znajdującymi się w BALF), być skuteczną strategią [62].

Innym interesującym podejściem rozważanym w celu regulacji poziomu aktywności proteazy i przywrócenia równowagi proteazy- antyproteazy jest pośrednie modulowanie funkcji NE poprzez hamowanie tych peptydaz, które aktywują ten enzym podczas rozwoju w szpiku kostnym. Na przykład peptydaza dipeptydylowa 1 (*ang. dipeptidyl- peptidase 1* DPP1), inaczej katepsyna C, jest lizosomalną proteazą cysteinową, która odgrywa kluczową rolę w aktywacji prozapalnych proteaz serynowych neutrofilów, w tym NE, PR3 i katepsyny G (*ang. cathepsin G* CG) poprzez rozszczepianie N- końcowego dipeptydu podczas dojrzewania neutrofilów. Zahamowanie DPP1 może generować granulocyty obojętnochłonne pozbawione tych aktywnych proteaz, zmniejszając w ten sposób ich lokalne uwalnianie i późniejsze uszkodzenia. Badania w tej dziedzinie są dość aktywne, a szereg inhibitorów NE znajduje się obecnie na różnych etapach rozwoju klinicznego [66].

Granzym B jest wielofunkcyjną proteazą serynową, która po uwolnieniu z cytoplazmatycznych ziarnistości limfocytów T CD8+ może rozpocząć kaskadę zaburzeń DNA, które powodują apoptotyczną śmierć komórek docelowych, takich jak komórki nabłonka oskrzeli, co dalej może prowadzić do uszkodzenia i przebudowy tkanek. Ponadto nasila ona stan zapalny poprzez zwiększenie

aktywności cytokin lub uwalnianie sekwestrowanego czynnika wzrostu. Zatem stosowanie ukierunkowanych inhibitorów granzymu B w leczeniu POChP wydaje się prawdopodobne [62].

Terapia zastępcza α_1 - antytrypsyną

Pacjenci z niedoborem α_1 - AT (*ang.* α_1 - antitrypsin deficiency α_1 - ATD) są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju POChP i rozedmy płuc, co sprawia, że mogliby oni odnieść korzyści z leczenia preparatami α_1 - AT. Wziewna droga podawania α_1 - AT wydaje się atrakcyjna, ponieważ daje możliwość jej dostarczenia bezpośrednio do miejsca choroby w płucach. Dane pokazują, że znacznie wyższe lokalne poziomy α_1 - AT w płynie wyściełającym nabłonek dróg oddechowych uzyskano właśnie w przypadku wyboru tej drogi podania w porównaniu z podawaniem niekiedy stosowaną drogą dożylną [67]. Przeprowadzono randomizowane badanie fazy 2/3 (NCT01217671) oceniające bezpieczeństwo i skuteczność wdychanej ludzkiej α_1 - AT u pacjentów α_1 - ATD i rozedmą płuc, w tym u pacjentów z ciężką POChP z dominującym fenotypem rozedmy płuc, u których występuje szczególnie ryzyko zaostrzeń i których epizodów nie można odpowiednio kontrolować innymi lekami wziewnymi. Taka terapia prowadzona przez 50 tygodni okazała się nie mieć wpływu na czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia, mogła natomiast zmienić charakter epizodów- wykazano bowiem zmniejszenie nasilenia objawów, z tendencją do poprawy wartości FEV₁. To sugeruje, że α_1 - AT może mieć wpływ przede wszystkim na częstość występowania lub nasilenie duszności, która jest głównym objawem zaostrzenia w tej kohorcie pacjentów [34, 62, 68]. Obecnie trwa badanie fazy 3 (NCT04204252, InnovAAATe) oceniające ten sam wdychany preparat u pacjentów z α_1 - ATD i umiarkowanym lub ciężkim ograniczeniem przepływu powietrza, ale ograniczoną liczbą zaostrzeń w ciągu ostatniego roku. Ma ono na celu sprawdzenie czy omawiany lek może spowolnić lub zapobiec postępowi choroby, tym pogorszeniu funkcji płuc u osób, u których jest ona spowodowana genetycznym niedoborem omawianej glikoproteiny [34, 62]. Opracowanie terapii genowej w celu zwiększenia ekspresji α_1 - AT przy użyciu różnych systemów wektorowych lub podawanie α_1 - AT drogą przezskórną to intrygujące alternatywne podejścia, które są obecnie badane [62]. W jednej z prac ocenia się aktualnie bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę α_1 - AT podawanego podskórnym u uczestników α_1 - ATD (NCT04722887) [34, 62].

Najbardziej rozpowszechnioną mutacją związaną z chorobą jest forma Z- mutacja Z genu AAT (ZAAT), prowadząca do nieprawidłowego fałdowania

i akumulacji α_1 -AT w hepatocytach, gdzie fizjologicznie powstaje większość tego białka. Tymczasem uwięzienie α_1 -AT w wątrobie prowadzi do niskiego jej poziomu we krwi, a to z kolei może powodować niekontrolowany rozwój stanu zapalnego i uszkodzenie płuc [69]. W związku z tym podjęto próbę stworzenia metody leczenia ukierunkowanej na leżący u podłoża choroby defekt fałdowania białka. Zakończono badanie fazy 2 (NCT04474197) oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę leku VX-864- korektorze fałdowania, u pacjentów z genotypem ZZ inhibitora proteazy (*ang. protease inhibitor ZZ genotype* PiZZ). Zaobserwowano w nim statystycznie istotny wzrost funkcjonalnego stężenia α_1 -AT w osoczu w porównaniu z placebo, a leczenie było ogólnie dobrze tolerowane. Wyniki potwierdziły więc skuteczność opracowanej koncepcji, chociaż nie jest pewne czy skala efektu leczenia przełoży się na istotne korzyści kliniczne. Wnioski z tego badania mogą jednak pomóc w opracowaniu kolejnych strategiach leczenia skupiających się na zaburzeniach konformacyjnych związanych z α_1 -ATD, w tym innych „małych korektorów cząsteczkowych”, by w pełni wykorzystać potencjał, jaki niesie ze sobą ta klasa cząsteczek [34, 70]. Niedawno zakończono inne badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa VX-864 u uczestników z genotypem PiZZ, tym razem w okresie 48 tygodni (NCT05643495) [34].

Terapia antyoksydacyjna

Ponieważ stres oksydacyjny jest ważnym mechanizmem w patofizjologii POChP, terapie antyoksydacyjne powinny przynosić duże korzyści terapeutyczne. Jednakże antyoksydanty nie są rutynowo stosowane w obecnym leczeniu POChP, co wskazuje, że obecnie dostępne środki z tej grupy nie są wystarczająco skuteczne. Opracowano kilka klas takich leków, a kilka nowych preparatów znajduje się w fazie przedklinicznej i klinicznej rozwoju. Różne podejścia do redukcji stresu oksydacyjnego w POChP zostały zbadane na modelach zwierzęcych i komórkach POChP *in vitro* [takich jak mimetyki antyoksydacyjne- mimetyki dysmutazy ponadtlenkowej (*ang. superoxide dismutase* SOD)- AEOL-10150, mimetyki peroksydazy glutatnionowej (*ang. glutathione peroxidase* GPx)- ebselen, inhibitory mieloperoksydazy- AZD 5904, inhibitory indukowanej syntazy tlenku azotu (iNOS)- N(6)-(1-iminoetylo)-L-lizyna (L-NIL), aminoguanidyna- testowana również u ludzi], jednak brak jest wystarczających danych z badań klinicznych [21].

Antyoksydanty na bazie tiolu, takie jak N- acetylocysteina, karbocysteina lub erdosteina, mają jedynie umiarkowany wpływ na zmniejszenie zaostrzeń i nie mają wpływu na czynność płuc ani jakość życia. Głównym problemem przeciwutleniaczy opartych na tiolach jest ich szybka inaktywacja przez wysoki poziom stresu oksydacyjnego w płucach z POChP, co skłania do poszukiwania bardziej stabilnych przeciwutleniaczy [21].

Nowe przeciwutleniacze w fazie rozwoju obejmują m.in. inhibitory oksydazy fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADPH) (*ang. NADPH oxidases* NOX) [21]. NOX to związany z błoną kompleks molekularny, który- w związku z generowaniem anionów ponadtlenkowych- prawdopodobnie jest głównym źródłem reaktywnych form tlenu (*ang. reactive oxygen species* ROS) w POChP. Występuje w kilku izoformach. Zidentyfikowano kilka inhibitorów NOX, natomiast trudnością okazało się odkrycie wśród nich takich, które działałyby w sposób selektywny [21]. Apocynina, odwracalny nieselektywny inhibitor NOX, w niektórych badaniach zmniejszyła niektóre stężenia ROS w kondensacie wydychanego powietrza u astmatyków, pacjentów z POChP i zdrowych osób. Zbadano również wpływ apocyniny na ekspresję IL- 6, IL- 8 i TNF- α in vitro, wykazując wzrost ekspresji każdej z tych cytokin w inkubowanych próbkach. Lek ten przyjmowany w nebulizacji zmniejszył stężenie nadtlenu wodoru w kondensacie wydychanego powietrza u pacjentów z POChP. Te odkrycia pokazują, apocynina może okazać się obiecującym środkiem łagodzącym miejscowe procesy zapalne i poprawiającym jakość życia pacjentów cierpiących na POChP, aczkolwiek obecnie brakuje dalszych badań z tego zakresu [71]. W niedawnym badaniu na myszach poddanych działaniu dymu papierosowego zbadano wpływ apocyniny na chorobę sercowo- naczyniową związaną z POChP. Osiem tygodni leczenia zmniejszyło naciek neutrofilów w drogach oddechowych (o 42%) oraz całkowicie zachowało funkcję śródbłonna i dostępność endotelialnej syntazy tlenku azotu (eNOS) w obliczu oksydacyjnych uszkodzeń spowodowanych narażeniem na dym papierosowy. Te efekty utrzymywały się do 24. tygodnia. Po upływie tego okresu leczenie apocyniną przyczyniło się do wyraźnego zmniejszenia stanu zapalnego dróg oddechowych (ograniczenie nacieku makrofagów, neutrofilów i limfocytów) oraz spadku funkcji płuc (hiperinflacja) oraz zapobiegło odkładaniu się kolagenu w drogach oddechowych wskutek narażenia na dym papierosowy. Ograniczenie aktywności NOX mogłoby zatem spowolnić postęp POChP i obniżyć ryzyko chorób sercowo- naczyniowych w tej grupie pacjentów [72]. Selekttywne inhibitory NOX zatwierdzone do użytku klinicznego (póki co nie w POChP) to setanaxib (GKT137831) i isuzinaxib. Inhibicja NOX

jako strategia terapeutyczna w omawianej jednostce chorobowej musi być zatem dokładniej zbadana i zweryfikowana [73].

Kolejną potencjalną grupą leków są przeciwutleniacze ukierunkowane na mitochondria (*ang. mitochondria-targeted antioxidant* MTA). Mitochondria, główni producenci ROS, wykazują upośledzoną strukturę i funkcję w POChP, co skutkuje zmniejszoną zdolnością oksydacyjną i nadmierną produkcją ROS. W ostatnich latach opracowano szereg MTA, które są zdolne do przekraczania podwójnej warstwy lipidowej mitochondriów, oferując bardziej ukierunkowane podejście do redukcji ROS u źródła. W szczególności wykazano, że wywierają one większe działanie ochronne w porównaniu z nieukierunkowanymi przeciwutleniaczami komórkowymi poprzez bardziej skuteczne hamowanie apoptozy i oferowanie większej ochrony przed uszkodzeniem mtDNA, co sugeruje, że są obiecującymi środkami terapeutycznymi w leczeniu POChP. Potencjalne leki mitoQ, mitoTEMPO i mitoTEMPOL, SkQ1 i SkQR1 (należą do grupy lipofilowych MTA związanych z kationami) są skuteczne *in vitro*, brak jednak badań klinicznych dotyczących POChP (te istniejące dotyczą odrębnych jednostek chorobowych). Inne teoretycznie obiecujące preparaty z tej grupy to MTA na bazie peptydów, MTA na bazie porfiryny Mn (III) czy MTA zamknięte w liposomach [74].

Czynnik jądrowy erytrocytów 2 związany z czynnikiem 2 (*ang. nuclear factor erythroid 2-related factor 2* Nrf2) stanowi kluczowy czynnik transkrypcyjny odpowiedzi antyoksydacyjnej, który chroni komórki przed uszkodzeniem spowodowanym stresem oksydacyjnym poprzez „regulację w górę” różnych enzymów antyoksydacyjnych i odpowiadających im mechanizmów obronnych. Aktywacja Nrf2 może zmniejszyć stres oksydacyjny, zahamować reakcje zapalne i zapobiec starzeniu się komórek, co sprawia, że aktywatory Nrf2 są szeroko badane jako potencjalne środki terapeutyczne w przypadku różnych chorób, w tym POChP. Istnieje jednak stosunkowo niewiele badań dotyczących ich specyficznych efektów na starzenie się komórek nabłonka oskrzeli oraz ich roli w hamowaniu postępu POChP za pomocą tych mechanizmów. Zrozumienie roli Nrf2 w regulacji starzenia się komórek i reakcji zapalnych ma więc istotne znaczenie w opracowywaniu nowych strategii leczenia POChP [75]. Na ten moment jednak potencjalne związki, takie jak sulforafan, bardoksolon metylowy czy dimetylofumaran (BG-12) wykazują ograniczoną skuteczność lub też brak jest badań klinicznych na ich temat. Nie są one bowiem specyficzne i mają kilka działań niepożądanych [21]. Białko Bach 1 to czynnik transkrypcyjny, który antagonizuje działanie Nrf2. Tak więc zmniejszenie ekspresji genu Bach1 (lub wyciszenie genu Bach1) może

być potencjalną strategią terapeutyczną zwiększającą ekspresję genów antyoksydacyjnych regulowanych przez Nrf2 i chroniącą zarówno przed pośrednim fenotypem zapalnym, jak i stresem oksydacyjnym w różnych chorobach przewlekłych, w tym potencjalnie POChP [21, 76]. Opracowanie skuteczniejszych strategii redukcji stresu oksydacyjnego u pacjentów z POChP jest więc ważnym priorytetem na przyszłość [21].

Inhibitory kinaz białkowych i antagoniści selektywni

Innym podejściem terapeutycznym, słabiej udokumentowanym niż przeciwciała monoklonalne przeciwko określonym cytokinom, jest skupienie się na zahamowaniu aktywności kinaz białkowych zaangażowanych w patofizjologię POChP. Poza tym pewną rolę przypisuje się także antagonistom selektywnym.

Pierwszą potencjalną grupą leków są inhibitory kinazy białkowej aktywowanej mitogenem p38 (*ang. mitogen-activated protein kinase* MAPK). MAPK znacząco wpływają na przewlekły stan zapalny. Podgrupa p38 MAPK składa się z czterech izoform (α , β , γ , δ), przy czym sugeruje się, że p38 α MAPK ma istotny wpływ na POChP. Jej stężenie wzrasta w komórkach nabłonka oskrzeli, makrofagach oraz limfocytach CD20+ i CD8+ w płucach chorych na POChP. Kilka czynników zewnątrzkomórkowych powoduje aktywację szlaku p38 MAPK, co prowadzi do transkrypcji genu zapalnego ze zwiększoną produkcją cytokin i chemokin, w szczególności IL-1 β , CXCL8 (IL-8) i TNF- α . Dlatego hamowanie p38 MAPK może być skutecznym leczeniem u pacjentów z POChP [62]. Na przestrzeni lat zbadano wiele inhibitorów z tej grupy, takich jak losapimod, AZD7624, RV568, acumapimod, CHF629SB681323 czy PH797804. Choć część z nich wykazała poprawę określonych parametrów, jak np. redukcję liczby zaostrzeń, mniej lub bardziej znaczące obniżenie FEV₁ czy zmniejszenie ekspresji niektórych cytokin, co mogłoby wskazywać na potencjalną skuteczność, ich zastosowanie w praktyce klinicznej wymagałoby potwierdzenia takiej możliwości poprzez rzetelne dowody uzyskane z dalszych prac [62, 77]. Niedawno zakończono badania fazy 1b nad lekiem PUR1800. Jest to nowa wdychana formuła suchego proszku iSPERSE[®] RV1162, inhibitora kinazy o wąskim spektrum działania, ukierunkowanego na kinazy p38 MAPK, Src i Syk, będącego w trakcie opracowywania w leczeniu zaostrzeń POChP. Oceniono w nim bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę wdychanych dawek PUR1800 przez 14 dni u pacjentów ze stabilną i trwającą ponad rok POChP stopnia 2/3 (NCT04759807). Wdychany PUR1800 okazał się bezpieczny i dobrze tolerowany u stabilnych

pacjentów z POChP. Potrzebne są więc dalsze badania wśród pacjentów z za-
ostrzeniami choroby, potwierdzające słuszność opracowanej koncepcji [78].

Bierze się również pod uwagę potencjał terapeutyczny inhibitorów kinazy fosfoinozytydu 3 (*ang. phosphoinositide 3-kinase* PI3K). PI3K katalizuje produkcję fosfatydyloinozytolu- 3,4,5- trifosforanu (*ang. phosphatidylinositol- 3,4,5- trisphosphate* PIP3) i odgrywa ważną rolę w aktywacji makrofagów i neutrofilów. Ponieważ funkcja PI3K może być zmieniona w POChP, hamowanie jej izoformy δ , która odgrywa uznaną rolę w regulacji transportu neutrofilów i ich kierunkowego przemieszczania się, a także powoduje hiperfosforylację i ubikwitynację deacetylazy histonowej 2, co powoduje zmniejszenie jej aktywności, a w konsekwencji wrażliwości na glikokortykoidy, została zaproponowana jako możliwa strategia terapeutyczna tej choroby [30]. Potencjalne, poddane wstępnym badaniom leki hamujące PI3K w POChP to m.in. CHF6523, AZD8154, RV1729, GSK045 czy ZSTK474 [62]. Nemiralisib jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem PI3K δ , natomiast wyniki dotyczące jego skuteczności są sprzeczne. Badania wykazały, że z jednej strony lek ten mógłby zmniejszać stosowanie dostępnych glikokortykosteroidów (*ang. oral corticosteroids* OCS) u pacjentów z za-
ostrzeniem POChP (choć brak jasnych kryteriów zaprzestania stosowania OCS mógł podważać ważność oceny), z drugiej jednak ocena wpływu preparatu na częstość zaostrzeń i czynność płuc oceniane za pomocą spirometrii i obrazowania czynnościowego układu oddechowego przyniosła niejednoznaczne rezultaty. Uzasadnione są więc dalsze badania w celu potwierdzenia wpływu nemiralisibu na proces terapeutyczny u pacjentów doświadczających zaostrzeń POChP [79].

Selektyny stanowią rodzinę trzech cząsteczek adhezji komórkowej: E-, P- i L-selektyny. Biorą one udział w początkowej aktywacji i adhezji leukocytów na śródbłónku naczyniowym, tak aby umożliwić migrację z krążenia naczyniowego do otaczających tkanek. Selektyny mogą również odgrywać rolę w stanie zapalnym leżącym u podstaw POChP. Ich ekspresja jest zwiększona w tkance płucnej pacjentów z tym schorzeniem, podobnie jak ekspresja ligandu 1 selektyny P na leukocytach. Ponadto poziomy rozpuszczalnej E- i P- selektyny we krwi, które uważa się za odzwierciedlające stan zapalny śródbłónka, korelują z funkcją płuc. Bimosiamose to syntetyczny antagonist pan- selektyny, który działa antagoni-
stycznie na wszystkie trzy składowe rodziny selektyny. Wykazał on obiecujące wyniki w badaniu fazy 2a u pacjentów z POChP. Po podaniu przez 4 tygodnie w połączeniu ze standardową terapią rozszerzającą oskrzela, spowodował osłabienie stanu zapalnego dróg oddechowych i niewielką poprawę funkcji płuc. Brak jest jednak aktualnych badań nad tym preparatem [30, 80]. Ponadto, uproleselan,

specyficzny inhibitor E- selektyny i rivipansel (GMI- 1070), antagonistą pan-selektyny, zostały przetestowane na ludziach, ale jeszcze nie u pacjentów z POChP [30, 62]. Opracowanie inhibitorów interakcji selektyna-ligand in vivo jest jednak trudne, ponieważ związki o wyjątkowo dużej sile działania mogą mieć niepożądany wpływ na procesy gojenia, a te o słabszej aktywności prawdopodobnie nie będą wpływać wystarczająco na patologiczne procesy chorób zapalnych. Sugeruje się, że klinicznie skuteczny inhibitor powinien hamować co najmniej dwie selektyny [62].

NOWE KLASY AKTUALNIE STOSOWANYCH LEKÓW

Leki rozszerzające oskrzela stanowią podstawę leczenia objawowego POChP, nawet jeśli istnieje ograniczona możliwość odwracalności obturacji dróg oddechowych. Na przestrzeni lat nastąpiła poprawa skuteczności istniejących klas leków rozszerzających oskrzela pod względem siły działania, czasu trwania działania i ulepszonych urządzeń do podawania. Ponadto nastąpił znaczny postęp w rozwoju inhalatorów zawierających stałą dawkę zarówno LABA, jak i LAMA czy kombinacji leku rozszerzającego oskrzela z ICS [30].

Niedawno opracowano tzw. „potrójne inhalatory” zawierające kombinacje stałych dawek obu klas leków rozszerzających oskrzela i ICS w tym samym inhalatorze [30, 81]. Takie potrójne terapie potwierdziły swoją skuteczność w łagodzeniu objawów i zapobieganiu poważnym skutkom choroby, takim jak zaostrzenia i śmiertelność u pacjentów z POChP, w licznych badaniach klinicznych (ETHOS, IMPACT, KRONOS, TRILOGY i TRIBUTE). Niektóre z tych badań były w stanie wykazać również zwiększoną redukcję częstości zaostrzeń w porównaniu z terapiami podwójnymi (LAMA/LABA lub ICS/LABA). Dodanie ICS okazało się szczególnie korzystne dla pacjentów z POChP, z jednym lub większą liczbą zaostrzeń rocznie (częste zaostrzenia) i jest obecnie głównym wskazaniem do potrójnej terapii dla tej populacji pacjentów. Ponadto możliwość podawania trzech różnych leków za pomocą jednego urządzenia okazała się zwiększać zgodność pacjentów i wzmacniać ich przestrzeganie terapii, co jest kolejną zaletą takiego postępu technologicznego. Niemniej jednak łączenie większej liczby leków w jednym urządzeniu jest wymagającym zadaniem obejmującym wiele potencjalnych problemów ze względu na zróżnicowane właściwości i profile trzech tworzących go aktywnych cząsteczek. W związku z potrzebą zmniejszenia wewnętrznej złożoności technologicznej potrójnej i podwójnej terapii naukowcy opracowali koncepcję pojedynczego heterobifunkcyjnego związku

o dwóch różnych farmakokinetykach wbudowanych w jego strukturę. Stąd próba stworzenia MABA, podwójnego antagonisty receptora muskarynowego/agonisty receptora β 2-adrenergicznego, w którym dwa farmakofory LABA i LAMA są połączone poprzez wiązania kowalencyjne. Trzy takie związki będące pojedynczą cząsteczką o podwójnej farmakologii, należące do klasy MABA, osiągnęły fazę 2 badań klinicznych: batefenterol (GSK961081), nawafenterol (AZD8871) i CHF-6366 [82]. Stanowią one ważny postęp z zakresu leków rozszerzających oskrzela. Biorąc pod uwagę ich centralną rolę w leczeniu POChP, nadal istnieje zainteresowanie identyfikacją nowych celów dla preparatów, które mogłyby wywołać rozszerzenie oskrzeli o działaniu wykraczającym poza efekty wywoływane przez obecnie stosowane klasy leków [30].

Technologie „omiczne” w badaniach nad POChP

Tradycyjny pogląd na POChP jako chorobę spowodowaną paleniem tytoniu u osób genetycznie podatnych, został zakwestionowany przez ostatnie wyniki badań. POChP można zamiast tego rozumieć jako potencjalny wynik końcowy akumulacji interakcji gen-środowisko napotykanych przez jednostkę w ciągu całego życia. Odpowiedzi biologiczne i kliniczne konsekwencje różnych ekspozycji mogą się różnić w zależności od wieku jednostki, w którym występuje dana interakcja gen- środowisko oraz skumulowanej historii poprzednich interakcji gen- środowisko. Przyszłe badania powinny mieć na celu zrozumienie skutków dynamicznych interakcji między genami a środowiskiem poprzez integrację informacji z „omik” podstawowych (np. genomiki, epigenomiki, proteomiki) i klinicznych (np. fenomiki, fizjomiki, radiomiki) z ekspozycjami (ekspozom) w czasie, zgodnie z podejściem określanym jako GETomic. W związku z tym POChP powinno się postrzegać nie jako pojedynczą chorobę, ale jako zespół kliniczny charakteryzujący się rozpoznawalnym wzorcem przewlekłych objawów oraz upośledzeń strukturalnych i czynnościowych wynikających z interakcji gen- środowisko w ciągu całego życia, które wpływają na prawidłowy rozwój płuc, a następnie ich starzenie się [83].

Geneza technologii „omik” znacząco przekształciła obecne pojmowanie wieloaspektowych chorób, takich jak POChP, poprzez zapewnienie kompleksowego profilowania molekularnego układów biologicznych na różnych poziomach, od DNA, RNA i białek po metabolity. Nowe technologie „omiczne”, zwłaszcza genomika, transkryptomika i metabolomika, rozszerzają potencjalne możliwości odkrywania mechanizmów molekularnych leżących u podstaw patogenezy

i heterogeniczności POChP, które wpływają na odpowiedź na leczenie i postęp choroby. Integracja danych multiomicznych pomaga identyfikować nowe cele terapeutyczne i budować modele predykcyjne w celu indywidualizacji metod leczenia w oparciu o specyficzne dla pacjenta atrybuty i trajektorie choroby, pozwalając na kierowanie spersonalizowanymi interwencjami terapeutycznymi i podejściami medycyny precyzyjnej. Ponadto narzędzia biologii systemowej i bioinformatyki ułatwiają integrację i analizę zestawów danych „omicznych”, odkrywając złożone interakcje i sieci regulacyjne napędzające biologię POChP. Łącząc spostrzeżenia z zakresu genomiki, transkryptomiki, proteomiki i metabolomiki, naukowcy mogą odkryć nowe biomarkery, cele terapeutyczne i narzędzia diagnostyczne w celu poprawy zarządzania POChP i dalszego rozwoju spersonalizowanej medycyny [11].

PODSUMOWANIE

POChP to heterogenna choroba o złożonej patofizjologii, prowadząca do postępującego ograniczenia wydolności oddechowej i znacznego obniżenia jakości życia pacjentów. Obecnie stosowane środki, takie jak leki rozszerzające oskrzela i kortykosteroidy, oferują jedynie częściową ulgę w łagodzeniu objawów, ale nie są w stanie zatrzymać postępu choroby ani skutecznie zmniejszyć częstości zaostrzeń. Choroba ta stanowi wyzwanie także dla systemu opieki zdrowotnej. Osoby cierpiące na POChP często doświadczają ograniczeń w codziennym funkcjonowaniu, utraty zdolności do pracy oraz potrzeby częstych wizyt lekarskich, hospitalizacji i leczenia w warunkach ambulatoryjnych, co generuje wzrost wydatków publicznych i duże obciążenie społeczno- ekonomiczne.

Największą wadą dzisiejszego schematu leczenia POChP jest interwencja farmakologiczna „uniwersalna”, oparta głównie na ciężkości choroby i objawach, a nie na patogenezie schorzenia u danej osoby. Aby powstrzymać niepokojący wzrost obciążenia POChP, leczenie tej jednostki chorobowej musi być zaawansowane, ze szczególnym uwzględnieniem spersonalizowanej terapii. Z tego względu nowe i dopiero rozwijające się leki, które częściowo zostały przytoczone w niniejszej pracy, są niezbędne do skutecznej walki z tą chorobą. Rozwój dużej części nowych środków był możliwy w dużej mierze dzięki badaniom molekularnym, które pozwoliły na lepsze zrozumienie patogenezy, progresji i heterogeniczności POChP i rozwój koncepcji endotypów choroby [13]. Pewne kluczowe wnioski, takie jak identyfikacja szlaków zapalnych, zarysowanie mechanizmów stresu oksydacyjnego, podkreślenie nierównowagi proteaz i antyproteaz oraz rozróżnienie

predyspozycji genetycznych, nie tylko zwiększyły wiedzę na temat biologii POChP, ale także utorowały drogę przełomowemu rozwojowi ukierunkowanych terapii dostosowanych profesjonalnie do indywidualnych profili pacjentów. Medycyna precyzyjna działa na podstawie rozpoznawania odrębnych podtypów/endotypów POChP w oparciu o mechanizmy molekularne, fenotypy kliniczne i profile biomarkerów, co otwiera drogę do dostosowywania strategii leczenia dla poszczególnych pacjentów. Warto tutaj zwrócić uwagę na potencjalny dalszy rozwój biomarkerów wskazujących na ciężkość choroby, jej postęp i reakcję na leczenie, które znacząco ułatwiłyby odpowiednią stratyfikację chorych z uwzględnieniem tych, którzy najprawdopodobniej odniosą korzyści z konkretnych terapii, a co za tym idzie indywidualizację schematów leczenia i optymalizację wyników terapeutycznych [11]. Cele te w dużej mierze mogą zostać osiągnięte dzięki rozwijającym się technologiom „omicznym”, zwłaszcza genomice, transkryptomice i metabolomice. Analiza mechanizmów molekularnych kierujących POChP i wpływających na jej heterogeniczność pozwala bowiem na identyfikację nowych biomarkerów, wyodrębnianie dokładnych podtypów choroby, a także odkrywanie nowych celów terapeutycznych oraz przewidywanie przebiegu choroby, charakteru jej progresji i odpowiedzi na zastosowane leczenie, zgodnie z założeniami medycyny spersonalizowanej.

Pierwszą dużą i ważną grupą leków umożliwiających spersonalizowaną terapię są przeciwciała monoklonalne, celujące w określone elementy szlaku zapalnego w POChP. Dupilumab, który blokuje IL- 4 i IL- 13, wykazał dużą skuteczność w poprawie funkcji płuc i łagodzeniu objawów choroby oraz zapobieganiu jej zaostrzeniom, działając przede wszystkim na komórki związane z zapaleniem typu 2, co doprowadziło do zatwierdzenia tego leku w terapii wspomagającej u chorych z zapaleniem eozynofilowym. Podobnie korzyści z leczenia mepolizumabem i benralizumabem, działającymi na IL- 5 i jej receptor, są większe w tej podgrupie pacjentów. Rozwinięcie terapii biologicznej dla tych chorych staje się więc realną szansą na poprawę skuteczności leczenia i podniesienie jakości życia. Prace nad innymi terapiami, w tym przeciwciałami przeciwko alarminom, wciąż trwają i choć wyniki są obiecujące, wciąż potrzebne są dalsze analizy w celu oceny pełnej ich skuteczności. Niestety gorzej rokująca jest aktualnie droga do opracowania leków biologicznych działających na rekrutację i aktywację limfocytów Th1 i Th17 oraz uwalnianie przez nie cytokiny, w tym IL- 1, IL- 6, IL- 8 czy IL- 17. Byłoby to natomiast dobrą opcją leczenia dla dużej kohorty pacjentów, którzy ze względu na odmienny endotyp choroby nie odniosą korzyści z leczenia ukierunkowanego na zapalenie typu neutrofilowego. Wszystkie te badania stanowią

natomiast krok w stronę lepszego zrozumienia mechanizmów zapalnych w POChP i oferują nadzieję na skuteczniejsze leczenie. Kolejną propozycją dla chorych na POChP mogą być podwójne inhibitory PDE, w tym PDE3 i PDE4. Taki mechanizm działania łączy w sobie cechy klasycznych leków rozszerzających oskrzela, jak i preparatów przeciwzapalnych, wykazując przy tym dobry profil bezpieczeństwa i mniej poważnych działań niepożądanych. Enzyfentryna w przeprowadzonych badaniach wykazała znaczną poprawę funkcji płuc i zmniejszenie liczby zaostrzeń, co doprowadziło do zatwierdzenia tego preparatu w terapii wspomagającej u pacjentów z POChP. Kolejnym lekiem z takim potencjałem może okazać się tanimilast. Istotny okazuje się także rozwój już istniejących leków rozszerzających oskrzela i kortykosteroidów, takich jak „potrójne inhalatory” zawierające kombinacje LABA, LAMA i ICS czy związków heterobifunkcyjnych, łączących w sobie właściwości LABA i LAMA (MABA).

Poza tym istnieje szereg innych związków, które w przyszłości mogłyby okazać się skuteczne w leczeniu POChP. Badania wykazały, że modulatory CFTR, takie jak ivacaftor i icentacaftor mają potencjał w leczeniu POChP, chociaż wyniki nie zawsze są jednoznaczne. Ivacaftor poprawił aktywność CFTR, zmniejszył nasilenie objawów i poziom chlorków w pocie, ale nie wpłynął na funkcję płuc. Icentacaftor z kolei, mimo że nie poprawił głównych parametrów spirometrycznych, wykazał korzyści w poprawie jakości życia i zmniejszeniu nasilenia objawów. Również niektóre leki z grupy inhibitorów MMP i NE są badane pod kątem ich skuteczności w POChP. Jako że stres oksydacyjny odgrywa kluczową rolę w patofizjologii POChP, ważnym osiągnięciem byłoby także opracowanie skutecznych terapii antyoksydacyjnych. Z kolei u pacjentów z α_1 -ATD, szczególnie narażonych na rozwój POChP, korzyści w łagodzeniu objawów zaostrzeń i poprawie jakości życia mogłaby przynieść wdychana α_1 -AT. Dalszej analizy wymaga natomiast jej wpływ na postęp choroby. Biorąc pod uwagę dokładny przebieg procesów patofizjologicznych leżących u podłoża choroby, istnieją również teoretyczne przesłanki o możliwej skuteczności inhibitorów p38MAPK, inhibitorów PI3K czy antagonistów selektywnych w jej leczeniu.

Chociaż liczba dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z POChP na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat była ograniczona, dzięki postępowi rozmaitych badań tendencja ta zaczęła się zmieniać. Niewątpliwie ważną zmianą jest niedawne zatwierdzenie przez FDA do leczenia dwóch ważnych preparatów – dupilumabu i enzyfentryny. Również część badań nad innymi przeciwciałami monoklonalnymi, zwłaszcza mepolizumabem czy wdychanym inhibitorem PDE4 – tanimilastem, stwarza obiecującą perspektywę poszerzenia zakresu leków dla

chorych. Poza tym dynamicznie postępuje rozwój prac nad innymi lekami czy to biologicznymi czy celującymi w inne elementy patogenezы tego schorzenia. Choć wiele z tych podejść terapeutycznych wykazuje potencjał terapeutyczny, wciąż istnieje potrzeba dalszych badań, aby w pełni określić możliwość ich zastosowania w leczeniu POChP w przyszłości. Niewątpliwie jednak, biorąc pod uwagę heterogenność choroby, a także możliwość stratyfikacji pacjentów na określone podgrupy według odrębnych endotypów POChP, otwiera się droga do opracowania skutecznych spersonalizowanych terapii, które pozwolą na lepszą kontrolę objawów, wpływ na progresję choroby i ostatecznie poprawę jakości życia chorych.

REFERENCJE

1. Changing how we see COPD. The Lancet Respiratory Medicine: Lancet Respir Med. 2023;11(12):1035. doi:10.1016/S2213-2600(23)00433-2
2. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)). Opublikowano: 06.11.2024. Dostęp: 01.04.2025.
3. Boers E, Barrett M, Su JG, et al. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. JAMA Network Open: JAMA Netw Open. 2023;6(12):e2346598. doi:10.1001/jama-networkopen.2023.46598
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2025 Report. <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>. Dostęp: 01.04.2025.
5. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. Respiriology: Respiriol. 2016;21(1):14-23. doi:10.1111/resp.12660
6. Miravittles M, Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD Respiratory Research: Respir Res. 2017;18(1):67. doi:10.1186/s12931-017-0548-3
7. Corlateanu A, Covantev S, Mathioudakis AG, Botnaru V, Siafakas N. Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respiratory Investigation: Respir. Investig. 2016;54(6):387-396. doi:org/10.1016/j.resinv.2016.07.001

8. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *British Medical Journal: BMJ*. 2022;378:e069679. doi:10.1136/bmj-2021-069679
9. Iheanacho I, Zhang S, King D, Rizzo M, Ismaila AS. Economic Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Literature Review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:439-460. doi:10.2147/COPD.S234942
10. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2022;399(10342):2227-2242. doi:10.1016/S0140-6736(22)00470-6
11. Li CL, Liu SF. Exploring Molecular Mechanisms and Biomarkers in COPD: An Overview of Current Advancements and Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences: Int J Mol Sci*. 2024;25(13):7347. doi:10.3390/ijms25137347
12. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2011;378(9795):1015-1026. doi:10.1016/S0140-6736(11)60988-4
13. Brandsma CA, Van den Berge M, Hackett TL, Brusselle G, Timens W. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine. *The Journal of Pathology: J Pathol*. 2020;250(5):624-635. doi:10.1002/path.5364
14. Gopallawa I, Dehinwal R, Bhatia V, Gujar V, Chirmule N. A four-part guide to lung immunology: Invasion, inflammation, immunity, and intervention. *Frontiers in Immunology: Front Immunol*. 2023;14:1119564. doi:10.3389/fimmu.2023.1119564
15. Shan M, Cheng HF, Song LZ, et al. Lung myeloid dendritic cells coordinately induce TH1 and TH17 responses in human emphysema. *Science Translational Medicine: Sci Transl Med*. 2009;1(4):4ra10. doi:10.1126/scitranslmed.3000154
16. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic*

- Advances in Chronic Disease: Ther Adv Chronic Dis. 2016;7(1):34-51. doi:10.1177/2040622315609251
17. 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
18. Salazar LM, Herrera AM. Fibrotic response of tissue remodeling in COPD. Lung. 2011;189(2):101-109. doi:10.1007/s00408-011-9279-2
19. Nurwidya F, Damayanti T, Yunus F. The Role of Innate and Adaptive Immune Cells in the Immunopathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Tuberculosis and Respiratory Diseases (Seoul): Tuberc Respir Dis (Seoul). 2016;79(1):5-13. doi:10.4046/trd.2016.79.1.5
20. Uemasu K, Tanabe N, Tanimura K, et al. Serine Protease Imbalance in the Small Airways and Development of Centrilobular Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology: Am J Respir Cell Mol Biol. 2020;63(1):67-78. doi:10.1165/rcmb.2019-0377OC
21. Barnes PJ. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Antioxidants (Basel). 2022;11(5):965. doi:10.3390/antiox11050965
22. Ortega VE, Li X, O'Neal WK, et al. The Effects of Rare SERPINA1 Variants on Lung Function and Emphysema in SPIROMICS. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(5):540-554. doi:10.1164/rccm.201904-0769OC
23. Zhang L, Valizadeh H, Alipourfard I, Bidares R, Aghebati-Maleki L, Ahmadi M. Epigenetic Modifications and Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): An Update Review. COPD. 2020;17(3):333-342. doi:10.1080/15412555.2020.1780576
24. Yadav AK, Gu W, Zhang T, Xu X, Yu L. Current Perspectives on Biological Therapy for COPD. COPD. 2023;20(1):197-209. doi:10.1080/15412555.2023.2187210
25. Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarkers and Their Interpretation. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(10):1195-1204. doi:10.1164/rccm.201810-1860SO

26. Paliogiannis P, Fois AG, Sotgia S, et al. Circulating malondialdehyde concentrations in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomarkers in Medicine: Biomark Med.* 2018;12(7):771-781. doi:10.2217/bmm-2017-0420
27. Yang L, Li N, Yi X, Wang Z. The translational potential of the lung microbiome as a biomarker and a therapeutic target for chronic obstructive pulmonary disease. *Interdiscip. Med: Interdisciplinary Medicine.* 2023;1(4): e20230023. doi:org/10.1002/INMD.20230023
28. Vasilescu DM, Martinez FJ, Marchetti N, et al. Noninvasive Imaging Biomarker Identifies Small Airway Damage in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(5):575-581. doi:10.1164/rccm.201811-2083OC
29. Cagle SD Jr, Landrum LS, Kennedy AM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnosis and Management. *American Family Physician: Am Fam Physician.* 2023;107(6):604-612.
30. Matera MG, Cazzola M, Page C. Prospects for COPD treatment. *Current Opinion in Pharmacology: Curr Opin Pharmacol.* 2021;56:74-84. doi:10.1016/j.coph.2020.11.003
31. Augusti A. Biologics for COPD — Finally Here. *New England Journal of Medicine. Editorials: NEJM.* 2023. doi: : 10.1056/NEJMe2305752
32. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *The New England Journal of Medicine: N Engl J Med.* 2023;389(3):205-214. doi:10.1056/NEJMoA2303951
33. American Journal of Managed Care (AJMC). FDA Approves Dupilumab as First Biologic Treatment for COPD. <https://www.ajmc.com/view/fda-approves-dupilumab-as-first-biologic-treatment-for-copd>. Opublikowano: 27.09.2024. Dostęp: 01.04.2025.
34. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov>. Dostęp: 01.04.2025.
35. American Thoracic Society. St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/sgrq.php>. Dostęp: 01.04.2025.

36. Leidy NK, Bushnell DM, Thach C, Hache C, Gutzwiller FS. Interpreting Evaluating Respiratory Symptoms™ in COPD diary scores in clinical trials: terminology, methods, and recommendations. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Chronic Obstr Pulm Dis.* 2022; 9(4): 576-590. doi:org/10.15326/jcopdf.2022.0307
37. Yadav AK, Gu W, Zhang T, Xu X, Yu L. Current Perspectives on Biological Therapy for COPD. *COPD.* 2023;20(1):197-209. doi:10.1080/15412555.2023.2187210
38. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA Jr, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respiratory Medicine: Lancet Respir Med.* 2014;2(11):891-901. doi:10.1016/S2213-2600(14)70187-0
39. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine: N Engl J Med.* 2017;377(17):1613-1629. doi:10.1056/NEJMoa1708208
40. GSK. Nucala (mepolizumab) application for COPD accepted for review in China. <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/nucala-application-for-copd-accepted-for-review-in-china/>. Opublikowano: 20.02.2025. Dostęp: 01.04.2025.
41. GSK. US FDA accepts GSK's submission for the use of Nucala (mepolizumab) in COPD. <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/us-fda-accepts-gsk-s-submission-for-the-use-of-nucala-mepolizumab-in-copd/>. Opublikowano: 09.12.2024. Dostęp: 01.04.2025.
42. Kirsten A, Watz H, Pedersen F, et al. The anti-IL-17A antibody secukinumab does not attenuate ozone-induced airway neutrophilia in healthy volunteers. *European Respiratory Journal: Eur Respir J.* 2013;41(1):239-241. doi:10.1183/09031936.00123612
43. Eich A, Urban V, Jutel M, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of CNTO 6785 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD.* 2017;14(5):476-483. doi:10.1080/15412555.2017.1335697
44. Singh D, Brightling CE, Rabe KF, et al. Efficacy and safety of tezepelumab versus placebo in adults with moderate to very severe chronic obstructive

- pulmonary disease (COURSE): a randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet Respiratory Medicine: Lancet Respir Med.* 2025;13(1):47-58. doi:10.1016/S2213-2600(24)00324-2
45. Rabe KF, Celli BR, Wechsler ME, et. al. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. *Lancet Respiratory Medicine: Lancet Respir Med.* 2021;9(11):1288-1298. doi:org/10.1016/S2213-2600(21)00167-3
46. Hu Q, Xue M, Qu H, et. al. Emerging Role of Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 as Biomarker for Acute Exacerbations in COPD Patients. *Reaserch Square: Res Sq.* 2024. doi:org/10.21203/rs.3.rs-4708882/v1
47. Yousuf AJ, Mohammed S, Carr L, et al. Astegolimab, an anti-ST2, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD-ST2OP): a phase 2a, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine: Lancet Respir Med.* 2022;10(5):469-477. doi:10.1016/S2213-2600(21)00556-7
48. Cazzola M, Ora J, Cavalli F, Rogliani P, Matera MG. An Overview of the Safety and Efficacy of Monoclonal Antibodies for the Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Biologics.* 2021;15:363-374. doi:10.2147/BTT.S295409
49. Lazaar AL, Miller BE, Tabberer M, et al. Effect of the CXCR2 antagonist danirixin on symptoms and health status in COPD. *European Respiratory Journal: Eur Respir J.* 2018;52(4):1801020. doi:10.1183/13993003.01020-2018
50. Lazaar AL, Miller BE, Donald AC, et al. CXCR2 antagonist for patients with chronic obstructive pulmonary disease with chronic mucus hypersecretion: a phase 2b trial. *Respiratory Research: Respir Res.* 2020;21(1):149. doi:10.1186/s12931-020-01401-4
51. Anzueto A, Barjaktarevic IZ, Siler TM, et al. Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Trials (the ENHANCE Trials). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(4):406-416. doi:10.1164/rccm.202306-0944OC

52. Donohue JF, Rheault T, MacDonald-Berko M, Bengtsson T, Rickard K. Ensifentrine as a Novel, Inhaled Treatment for Patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:1611-1622. doi:10.2147/COPD.S413436
53. Calzetta L, Cazzola M, Gholamalishahi S, Rogliani P. The novel inhaled dual PDE3 and PDE4 inhibitor ensifentrine for the treatment of COPD: A systematic review and meta-analysis protocol on trough FEV1 and exacerbation according to PRISMA statement. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery: Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2024;7:100195. doi:10.1016/j.crphar.2024.100195
54. <https://www.ajmc.com/view/fda-approves-ensifentrine-for-maintenance-treatment-of-adult-patients-with-copd>
55. Rheault T, Rickard K, Boscia JA , Bengtsson T. Ensifentrine, A Novel Dual Phosphodiesterase (PDE) 3 and 4 Inhibitor, Provides Effective Bronchodilation in COPD When Administered Twice Daily Over 7 Days Via a Dry Powder Inhaler. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:A4296. doi:org/10.1164/ajrccmconference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A4296
56. Rheault T, Singh D, Leaker B, Bengtsson T, Rickard K. Ensifentrine, a dual pde 3 and 4 inhibitor, provides effective bronchodilation in patients with copd when administered twice daily over 7 days via PMDI. *Chest Journal: Chest.* 2021;160(4)(supl): A1847-A1848. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.1656
57. Wright AC, Lin GA, Whittington MD, et al. The effectiveness and value of ensifentrine for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy: J Manag Care Spec Pharm.* 2024;30(11):1338-1342. doi:10.18553/jmcp.2024.30.11.1338
58. Bassi M, Puviani V, Santoro D, Biondaro S, Emirova A, Govoni M. Pharmacokinetics and absorption, distribution, metabolism and excretion profiling of tanimilast following an intravenous ¹⁴C-microtracer coadministered with an inhaled dose in healthy male individuals. *Drug Metabolism and Disposition: Drug Metab Dispos.* 2025;53(1):100009. doi:10.1124/dmd.124.001895

59. Vijaykumar K, Solomon GM, Guimbellot J, et al. Ivacaftor for Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Results from a Phase 2, Randomized Controlled Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Am J Respir Crit Care Med.* 2024. doi:10.1164/rccm.202407-1302OC
60. Martinez FJ, Criner GJ, Gessner C, et al. Icenticaftor, a CFTR Potentiator, in COPD: A Multicenter, Parallel-Group, Double-Blind Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(4):417-427. doi:10.1164/rccm.202303-0458OC
61. Rennard SI. Icenticaftor, Novel Therapy for COPD: This Glass Is Half Full. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(4):346-348. doi:10.1164/rccm.202307-1175ED
62. Cazzola M, Hanania NA, Page CP, Matera MG. Novel Anti-Inflammatory Approaches to COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:1333-1352. doi:10.2147/COPD.S419056
63. Watz H, Nagelschmitz J, Kirsten A, et al. Safety and efficacy of the human neutrophil elastase inhibitor BAY 85-8501 for the treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis: A randomized controlled trial. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics: Pulm Pharmacol Ther.* 2019;56:86-93. doi:10.1016/j.pupt.2019.03.009
64. McElvaney OJ2, Miglietta D, Calderazzo MA, Mariotti F, Reeves EP, McElvaney NG. Effect of the Novel Inhaled Neutrophil Elastase Inhibitor CHF6333 on Neutrophil Elastase Activity in Cystic Fibrosis and Non-CF Bronchiectasis Airway Secretions. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:A2839. https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A2839. Dostęp: 01.04.2025.
65. Barth P, Bruijnzeel P, Wach A, et al. Single dose escalation studies with inhaled POL6014, a potent novel selective reversible inhibitor of human neutrophil elastase, in healthy volunteers and subjects with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis: J Cyst Fibros.* 2020;19(2):299-304. doi:10.1016/j.jcf.2019.08.020

66. Crocetti L, Quinn MT, Schepetkin IA, Giovannoni MP. A patenting perspective on human neutrophil elastase (HNE) inhibitors (2014-2018) and their therapeutic applications. *Expert Opinion on Therapeutic Patents: Expert Opin Ther Pat.* 2019;29(7):555-578. doi:10.1080/13543776.2019.1630379
67. Usmani OS. Feasibility of aerosolized alpha-1 antitrypsin as a therapeutic option. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Chronic Obstr Pulm Dis.* 2020; 7(3): 272-279. doi:org/10.15326/jcopdf.7.3.2019.0179
68. Stolk J, Tov N, Chapman KR, et al. Efficacy and safety of inhaled α 1-antitrypsin in patients with severe α 1-antitrypsin deficiency and frequent exacerbations of COPD. *European Respiratory Journal: Eur Respir J.* 2019;54(5):1900673. doi:10.1183/13993003.00673-2019
69. Khodayari N, Oshins R, Alli AA, et al. Modulation of calreticulin expression reveals a novel exosome-mediated mechanism of Z variant α 1-antitrypsin disposal. *Journal of Biological Chemistry: J Biol Chem.* 2019;294(16):6240-6252. doi:10.1074/jbc.RA118.006142
70. News&Events. Vertex Announces Primary Endpoint Achieved in Phase 2 Study of VX-864 in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-announces-primary-endpoint-achieved-phase-2-study-vx-864>. Opublikowano: 10.06.2021. Dostęp: 31.03.2025.
71. Stefańska J, Sokołowska M, Pawliczak R. Apocynin augments IL-6, IL-8 and TNF expression in A549 cells. *European Respiratory Society: ERS.* 2011;38(supl 55): p3812. <https://publications.ersnet.org/content/erj/38/suppl55/p3812>. Dostęp: 31.03.2025.
72. Chan SMH, Brassington K, Almerdasi SA, et al. Inhibition of oxidative stress by apocynin attenuated chronic obstructive pulmonary disease progression and vascular injury by cigarette smoke exposure. *British Journal of Pharmacology: Br J Pharmacol.* 2023;180(15):2018-2034. doi:10.1111/bph.16068
73. Dustin ChM, Cifuentes-Pagano E, Pagano PJ. Isoform-Selective Nox Inhibitors: Advances and Future Perspectives. *Springer.* 2023;(21):343-377. doi:org/10.1007/978-3-031-23752-2_21

74. Fairley LH, Das S, Dharwal V, et al. Mitochondria-Targeted Antioxidants as a Therapeutic Strategy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(4):973. doi:10.3390/antiox12040973
75. Jin F, Lin H, Pan S. Novel therapeutic strategy: Nrf2 activation in targeting senescence-related changes in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Thoracic Disease: J Thorac Dis*. 2025;17(2):623-640. doi:10.21037/jtd-24-710
76. Mafra D, Alvarenga L, Cardozo LFMF, et al. Inhibiting BTB domain and CNC homolog 1 (Bach1) as an alternative to increase Nrf2 activation in chronic diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects: Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2022;1866(6):130129. doi:10.1016/j.bbagen.2022.130129
77. Wang C, Zhou J, Wang J, et al. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD. *Signal Transduction and Targeted Therapy: Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):248. doi:10.1038/s41392-020-00345-x
78. Wasilewski M, Clayton R, Singh D, Perry J, Curran A. Safety and tolerability of pur1800, an orally inhaled narrow spectrum kinase inhibitor, in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (copd). *Journal of Allergy and Clinical Immunology: J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(2)(supl):AB19. doi:org/10.1016/j.jaci.2022.12.062
79. Yang H, He S, Liang L, Pan J. Efficacy of Nemiralisib in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Clinical Therapeutics: Clin Ther*. 2024;46(4):360-367. doi:10.1016/j.clinthera.2024.02.008
80. Watz H, Bock D, Meyer M, et al. Inhaled pan-selectin antagonist Bimosiamose attenuates airway inflammation in COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics: Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(2):265-270. doi:10.1016/j.pupt.2012.12.003
81. Matera MG, Page CP, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Pharmacology and Therapeutics of Bronchodilators Revisited. *Pharmacological Reviews: Pharmacol Rev*. 2020;72(1):218-252. doi:10.1124/pr.119.018150
82. Carzaniga L, Linney ID, Rizzi A, et al. Discovery, Multiparametric Optimization, and Solid-State Driven Identification of CHF-6550, a Novel Soft Dual Pharmacology Muscarinic Antagonist and β_2 Agonist

- (MABA) for the Inhaled Treatment of Respiratory Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry: J Med Chem.* 2024;67(12):9816-9841. doi:10.1021/acs.jmedchem.4c00298
83. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respiratory Medicine: Lancet Respir Med.* 2022;10(5):512-524. doi:10.1016/S2213-2600(21)00555-5

MIKRODAWKOWANIE PSYCHODELIKÓW – POTENCJALNA PRZYSZŁOŚĆ LECZENIA PSYCHIATRYCZNEGO

Maria Zimoń, Joanna Bogacz, Mateusz Gołębowski,
Nina Jankowska, Tymoteusz Borowski

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

Abstrakt: Mikrodawkowanie psychodelików polega na wielokrotnym stosowaniu małych dawek substancji takich jak: MDMA, dietyloamid kwasu lizergowego (LSD) lub psylocybina, zwykle przez okres kilku tygodni. Badania nad potencjałem terapeutycznym psychodelików mają obecnie głównie charakter obserwacyjny, jednak dostępne dowody sugerują, że substancje te mogą wywierać działanie terapeutyczne w określonych zaburzeniach psychicznych. Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie wyników uzyskanych podczas stosowania psychodelików w leczeniu m.in. depresji, lęku związanego z chorobą nowotworową, zaburzeń nastroju, przewlekłego bólu oraz choroby Alzheimera. Istnieje także wiele krytyki naukowej dotyczącej niskiej jakości badań klinicznych nad terapeutycznym zastosowaniem psychodelików oraz trudności w opracowaniu ujednolitego protokołu terapeutycznego, który zapewniałby najlepsze efekty i mógłby zostać wdrożony przez personel medyczny. W obszarze tym występują również wyzwania, takie jak krajowe ograniczenia posiadania i użytkowania danych substancji, obawy dotyczące bezpieczeństwa czy trudność w stworzeniu ślepej próby podczas badań. Kwestie te muszą zostać rozwiązane, jeśli substancje psychodeliczne mają zacząć na szeroką skalę funkcjonować jako leki.

Słowa kluczowe: mikrodawkowanie, psychiatria, psychodeliki

Abstract: Microdosing of psychedelics involves repeated use of small doses, of substances such as MDMA, lysergic acid diethylamide (LSD) or psilocybin, usually over a period of several weeks. Research on the therapeutic potential of psychedelics is currently mainly observational, but the available evidence suggests that these substances can exert therapeutic effects in specific psychiatric disorders. The purpose of this chapter is to present the results obtained from the use of psychedelics in the treatment of depression, cancer-related anxiety, mood disorders, chronic pain and Alzheimer's disease, among others. There is also a great deal of scientific criticism of the poor quality of clinical research on the therapeutic use of psychedelics and the difficulty in developing a standardized therapeutic protocol that would provide the best results and can be implemented by medical personnel. There are also challenges in the area, such as national restrictions on the possession and use of the substances in question, safety concerns, or the difficulty of creating a blank during trials. These issues must be resolved if psychedelic substances are to begin to function as drugs on a large scale.

Keywords: microdosing, psychiatry, psychedelics

WSTĘP

Przez ostatnie lata zwiększyła się liczba osób cierpiących na jednostki chorobowe o podłożu psychicznym. W 2019 roku jedna na osiem osób, czyli około 970 milionów ludzi na całym świecie, żyła z zaburzeniami psychicznymi, z których najczęściej występowały stany lękowe i zaburzenia depresyjne [1]. W 2020 roku liczba osób doświadczających tych problemów znacząco wzrosła w związku z pandemią COVID-19. Wstępne szacunki wskazują odpowiednio 26-procentowy wzrost w przypadku zaburzeń lękowych i 28-procentowy wzrost liczby osób zmagających się z poważnymi zaburzeniami depresyjnymi w ciągu zaledwie jednego roku [2].

Wzrost popularności mikrodawkowania (to dawkowanie, które nie powoduje zmiany percepcji ani zaburzeń funkcjonowania) w celach terapeutycznych w ostatnich latach otwiera nowe perspektywy w terapii [3-5]. Liczne nieformalne relacje wskazują na to, że mikrodawkowanie zyskuje na znaczeniu, zarówno jako forma interwencji terapeutycznej, jak i w celach rekreacyjnych [6-7]. Pomimo tysięcy lat anegdotycznych doniesień, psychodeliki zdobywają rosnącą popularność ze względu na ich intensywnie badany potencjał terapeutyczny w leczeniu zaburzeń psychicznych. Słowo „psychodelik” pochodzi z języka greckiego i oznacza „ujawniający umysł”. Substancje psychodeliczne, takie jak wspomniane wcześniej LSD, dimetylotryptamina (DMT) i psylocybina, od tysiącleci odgrywały istotną rolę społeczno-kulturową oraz były używane w celach duchowych, religijnych i szamańskich w Ameryce Środkowej i Południowej. W latach 60. globalizacja tych substancji i ich późniejsze rozprzestrzenianie się poza rodzime kultury doprowadziły do wdrożenia surowych przepisów dotyczących kontroli narkotyków w wielu krajach zachodnich, stygmatyzacji oraz kryminalizacji psychodelików. Ta kontrowersja wciąż trwa i nadal ogranicza badania naukowe i pełną akceptację medyczną [8].

Dokładna ilość, która stanowi mikrodawkę jest trudna do zdefiniowania i do tej pory nie ustalono jednolitych kryteriów [9]. Literatura naukowa nadal zawiera stosunkowo niewiele badań na temat tej praktyki. Jest to spowodowane m.in. tym, że użycie LSD i psylocybiny w celach naukowych i medycznych dozwolone jest tylko za specjalnym zezwoleniem wydanym przez Władze państwowe [10]. Jednakże wszystko wskazuje na to, że eksperymentalne badania mikrodawkowania będą zintensyfikowane w najbliższych latach. Substancje psychodeliczne mogą także oferować pewne zalety w porównaniu z konwencjonalnymi metodami leczenia takie jak niższe ryzyko uzależnienia, mniej skutków ubocznych,

długotrwałe pozytywne efekty [8].

Mikrodawkowanie może odnosić się do przyjmowania szerokiej gamy substancji psychodelicznych w bardzo niskich dawkach. Najczęściej mikrodawki dotyczą LSD i psylocybiny, choć zgłaszane jest także mikrodawkowanie meskaliny, DMT, amfetaminy i innych substancji [11]. Medyczne mikrodawkowanie różni się od innych form stosowania psychodelików tym, że substancje te przyjmowane są zwykle regularnie przez dłuższy czas [12].

WPLYW PSYCHODELIKÓW NA POSZCZEGÓLNE ZABURZENIA I CHOROBY

Depresja

Badacze podejmują się oceny, czy istnieją podstawy naukowe, aby uznać mikrodawkowanie za praktykę pomocną w leczeniu zaburzeń afektywnych i bezpieczną do wielokrotnego stosowania. Wśród 14 kontrolowanych badań eksperymentalnych z niskimi dawkami LSD i/lub psylocybiny, prowadzonych na zdrowych ochotnikach i osobach chorych zarówno LSD (10-20 µg), jak i psylocybina (<1-3 mg) wykazują subtelny pozytywny wpływ na procesy poznawcze (percepcja czasu, myślenie konwergencyjne i rozbieżne) oraz na obszary mózgu związane z nastrojem. Oprócz pozytywnych odczuć obserwowano również nasilenie objawów lękowych i wahania nastroju (od depresyjnego do euforycznego). Niskie dawki były dobrze tolerowane przez zdrowych ochotników i wywierały minimalny wpływ na parametry fizjologiczne. Pomimo braku jednoznacznych dowodów na terapeutyczne działanie mikrodawkowania w leczeniu depresji, jego wpływ na procesy poznawcze sugeruje, że niskie dawki psychodelików mogą odgrywać rolę w terapii poprzez zwiększenie elastyczności poznawczej, co może prowadzić do redukcji ruminacji. Dotychczasowe badania były prowadzone głównie na małych próbach zdrowych osób. Konieczne są dalsze badania kliniczne z grupą kontrolną placebo u pacjentów z depresją, aby zrozumieć terapeutyczną wartość mikrodawkowania w porównaniu z terapią pełnymi dawkami psychodelików oraz różnice w działaniu poszczególnych substancji [13].

Ketamina i esketamina są przykładami bezpiecznych i dobrze tolerowanych leków o szybkim działaniu, stosowanych w leczeniu depresji lekoopornej u dorosłych. Wykazują również działanie zmniejszające myśli samobójcze. Mimo to istniejące leki przeciwdepresyjne działające na układ monoaminergiczny często okazują się nieskuteczne. Dlatego konieczne jest opracowanie terapii o szybkim

i skutecznym działaniu. Psylocybina, będąca naturalnym psychoaktywnym alkaloidem, wykazuje potencjał jako skuteczny środek przeciwdepresyjny. Alkaloid ten oddziałuje na wiele receptorów serotoninowych, szczególnie na 5-HT_{2A}. Wstępne badania sugerują jej skuteczność w leczeniu różnych rodzajów depresji. Dokładny mechanizm działania nie jest w pełni poznany, jednak prawdopodobnie obejmuje wpływ na układ serotonergiczny poprzez aktywację receptorów 5-HT_{2A} oraz zmiany w ekspresji genów. Psylocybina może również oddziaływać na układy dopaminergiczny i glutaminergiczny oraz inne receptory, choć w mniejszym stopniu. Oprócz działania na poziomie neuroprzekazników, psylocybina oddziałuje na obwody neuronalne i kluczowe obszary mózgu związane z depresją, takie jak sieć domyślna mózgu oraz ciało migdałowate [14]. Psylocybina może działać równie dobrze lub nawet lepiej niż escitalopram, lek z grupy SSRI (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*). W przypadku psylocybiny efekt przeciwdepresyjny występuje już dzień po podaniu i utrzymuje się przez okres od 6 do 8 miesięcy [15].

Przy analizie podwójnie ślepego, randomizowanego badania klinicznego fazy 2, przeprowadzonego na grupie 233 uczestników z depresją lekooporną, obserwuje się potwierdzenie obiecujących efektów terapeutycznych psylocybiny w leczeniu pacjentów z depresją lekooporną. Grupa ta otrzymała jednorazową dawkę psylocybiny (25 mg, 10 mg lub 1 mg - dawka dla grupy kontrolnej) w połączeniu z terapią psychologiczną. Trzy tygodnie po podaniu, dawka 25 mg psylocybiny, a w mniejszym stopniu 10 mg, przyczyniła się do poprawy wskaźników depresji, lęku, nastroju i funkcjonowania zgłaszanych przez pacjentów [16]. Analiza rzetelnych badań sugeruje, że psylocybina i DMT mogą być pomocne w leczeniu depresji, jednak potrzebne są dalsze obserwacje [17].

Optymalna dawka wciąż pozostaje przedmiotem dyskusji. Przeprowadzono przegląd systematyczny oraz metaanalizę zależności dawka-efekt mające na celu ustalenie optymalnej dawki psylocybiny w leczeniu tej jednostki chorobowej, z uwzględnieniem danych z siedmiu badań obejmujących łącznie 489 uczestników. Analiza potwierdziła istnienie zależności dawka-efekt, wykazując, że zwiększenie dawki psylocybiny prowadzi do nasilenia działań niepożądanych, takich jak dyskomfort fizyczny, podwyższone ciśnienie krwi, nudności i wymioty, bóle głowy, w tym migrenowe, a także zwiększone ryzyko wystąpienia przedłużonej psychozy. Wnioski z analizy wskazują, że u 95% badanej populacji nastąpiło znaczące zmniejszenie nasilenia objawów depresji przy następujących dawkach: 8,92 mg/70 kg w przypadku depresji wtórnej, 24,68 mg/70 kg w przypadku depresji pierwotnej, 36,08 mg/70 kg dla obu grup łącznie. Stwierdzono również

zależność, zgodnie z którą wyższa dawka psylocybiny była związana z większym zmniejszeniem nasilenia objawów depresji. Zależność ta była istotna statystycznie (co wyklucza przypadkowość wyników) dla wszystkich krzywych, z wyjątkiem depresji wtórnej, gdzie zaobserwowano kształt dzwonowaty (maksymalna skuteczność przy dawkach średnich) [18].

Na podstawie przedstawionych informacji wyłania się obraz psylocybiny jako obiecującego środka terapeutycznego, wyróżniającego się unikalnym mechanizmem działania. Niezbędne są jednak dalsze badania w celu dokładniejszego zrozumienia jej właściwości farmakologicznych i wpływu na aktywność neuronalną oraz precyzyjnego określenia optymalnych dawek dla różnych grup pacjentów, co pozwoli maksymalizować skuteczność leczenia i minimalizować działania niepożądane [14, 18].

Zaburzenia nastroju i lęk

Leki psychodeliczne, takie jak *ayahuasca*, DMT, LSD, MDMA (3,4-metylenodioksymetamfetamina) i psylocybina, wykazują znaczący potencjał terapeutyczny w leczeniu zaburzeń nastroju i lęku (jak również zaburzeń neurodegeneracyjnych, zaburzeń związanych z używaniem alkoholu i innych substancji) szczególnie u pacjentów opornych na standardowe terapie lub cierpiących na choroby terminalne [8]. Badania wskazują, że psylocybina i LSD mogą łagodzić lęk i depresję u pacjentów onkologicznych, a także redukować objawy uzależnienia od alkoholu i tytoniu. Natomiast *ayahuasca* wykazuje potencjał w poprawie stanu pacjentów z depresją lekooporną [19].

Wyniki badań pilotażowych, opublikowane w 2014 roku, sugerują, że LSD podawane w ściśle kontrolowanych warunkach przez personel medyczny w połączeniu z psychoterapią może być skuteczne w leczeniu lęku. Uzasadniają one konieczność przeprowadzenia dalszych, większych badań kontrolowanych. W tym eksperymencie oceniano bezpieczeństwo i skuteczność psychoterapii wspomaganej LSD u 12 pacjentów z lękiem związanym z chorobami zagrażającymi życiu. Ośmiu uczestników otrzymało dawkę 200 mikrogramów (μg) LSD dwukrotnie, w odstępach czasowych wynoszących 2-3 tygodnie. Pozostali uczestnicy ($n = 4$) otrzymali najpierw dawkę 20 μg LSD, a następnie, po ujawnieniu im rodzaju leku, przeszli na dawkę 200 μg LSD. Po upływie 2 miesięcy od podania LSD zaobserwowano istotne statystycznie tendencje w zakresie zmniejszenia lęku, mierzonego za pomocą kwestionariusza STAI (State-Trait Anxiety Inventory). Stany lękowe również uległy znacznemu zmniejszeniu przy sile efektu wynoszącej 1,2.

Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych. Zmniejszenie lęku utrzymywało się przez okres 12 miesięcy [20].

Dodatkowo efekty terapeutyczne wydają się pojawiać w krótkim czasie, w porównaniu z działaniem tradycyjnych leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych, które zwykle wymagają tygodni stosowania, zanim ich skuteczność staje się zauważalna. Metaanaliza z 2021 roku wykazała, że poprawa zarówno depresji, jak i lęku u pacjentów, którym podano psychodeliki, następuje już w ciągu 24 godzin. Obecnie jedynym innym lekiem o równie szybkim działaniu przeciwdepresyjnym jest ketamina [21, 22]. Jednak w przeciwieństwie do ketaminy, której działanie zwykle utrzymuje się od 3 do 14 dni, efekty przeciwdepresyjne i przeciwłękowe psychodelików wydają się trwalsze [22-24].

Analizy podgrup badanych sugerują także, że lepsze efekty terapeutyczne mogą być uzyskiwane przy schematach leczenia z dwiema dawkami substancji psychodelicznych w porównaniu do schematów z jedną dawką. Jednak zrozumiałe jest, że wyższe dawki środków psychodelicznych wiązały się ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych. Ponieważ działania niepożądane związane z psychodelikami są zazwyczaj krótkotrwałe, podawanie większej dawki leku podzielonej na kilka sesji może stanowić bezpieczniejszy i bardziej skuteczny schemat dawkowania w przyszłych badaniach [23].

Chociaż wyniki te są obiecujące, należy je interpretować z ostrożnością. Większość z tych badań miała charakter otwarty, a jedynie część stanowiły randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. Ponadto wiele z tych badań obejmowało niewielką liczbę uczestników i charakteryzowało się krótkim czasem trwania. Chociaż pojedyncze lub kilkukrotne dawki tych substancji są na ogół dobrze tolerowane przez pacjentów, brakuje długoterminowych badań dotyczących ich bezpieczeństwa i skuteczności [19].

Odczuwanie przewlekłego bólu

Przewlekły ból jest często główną przyczyną niepełnosprawności, zmniejszonej produktywności, konieczności korzystania z opieki zdrowotnej i przedawkowania opioidów w Stanach Zjednoczonych. W wielu przypadkach ból można skutecznie złagodzić za pomocą dostępnych leków i kompleksowych terapii psychologicznych. Jednak w niektórych przypadkach dostępne metody leczenia okazują się nieskuteczne lub nieakceptowalne ze względu na skutki uboczne i potencjalne ryzyko. Wstępne dowody sugerują, że psychodeliki mogą być skuteczne w łagodzeniu bólu i poprawie jakości życia u osób, u których ból prawdopodobnie

nigdy nie zostanie całkowicie wyeliminowany [25]. Przez wiele dekad pojawiały się niepotwierdzone naukowo doniesienia i wczesne badania sugerujące, że substancje psychodeliczne mogą być pomocne w leczeniu migren i chronicznego bólu. Na podstawie tych doniesień rozpoczęto pierwsze kontrolowane badania nad zastosowaniem psylocybiny i LSD w leczeniu tych schorzeń [26].

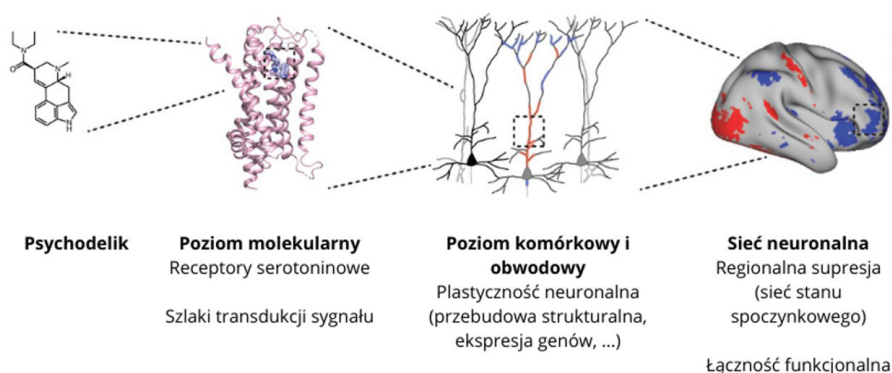
Istnieją silne przesłanki sugerujące, że substancje psychodeliczne, działające poprzez aktywację receptorów serotoninowych w mózgu, mogą przynosić trwałe korzyści w leczeniu depresji lekoopornej, lęku związanego z końcem życia oraz uzależnień, gdy są podawane w dawkach halucynogennych w połączeniu z psychoterapią. Sugerowano, że podobne protokoły z zastosowaniem dużych dawek mogą być skuteczne w leczeniu przewlekłych stanów bólowych. Jednak do tej pory opublikowano stosunkowo niewiele badań klinicznych z użyciem dużych dawek psychodelików w kontekście leczenia bólu. Mikrodawkowanie tych środków w przewlekłym leczeniu bólu zyskało jeszcze mniej uwagi [27].

Pacjenci cierpiący na silne bóle głowy, takie jak migrena i klastrowy ból głowy (jednostronny, bardzo silny ból w okolicy oczodołu), którzy samodzielnie stosowali psychodeliki, zgłaszają zarówno szybką ulgę, jak i działanie profilaktyczne LSD oraz psylocybiny [28]. Wstępne dane wskazują również, że w łagodzeniu niektórych rodzajów bólu (zwłaszcza w przypadku bólów głowy) nie są konieczne silne psychodeliczne przeżycia, halucynacje czy drastyczne zmiany percepcji. Leczenie mniejszymi dawkami psychodelików, które wywołują łagodniejsze efekty psychodeliczne, może być w tych przypadkach bardziej skuteczne [29].

Pomimo ograniczonej liczby dostępnych danych, istnieją opisy przypadków, w których ta metoda leczenia wykazała pozytywne efekty. Jednym z argumentów przemawiających za koniecznością dalszych badań są obserwacje dotyczące trzech pacjentów cierpiących na przewlekły ból neuropatyczny o zróżnicowanej etiologii i charakterze, którzy zgłaszali nieskuteczność dotychczas stosowanych leków oraz obniżoną jakość życia. Samodzielne przyjmowanie psylocybiny przez tych pacjentów doprowadziło do istotnego zmniejszenia dolegliwości bólowych oraz redukcji zależności od tradycyjnych leków przeciwbólowych. Pomimo zróżnicowania preparatów oraz niepewności co do siły oddziaływania zażytych substancji, działanie przeciwbólowe u wszystkich trzech pacjentów występowało przy dawkach niewywołujących doświadczeń psychodelicznych i przy minimalnych skutkach ubocznych o charakterze poznawczym lub somatycznym. W niektórych przypadkach skuteczność łagodzenia bólu i czas trwania efektu został zwiększony dzięki połączeniu z ćwiczeniami funkcjonalnymi. Ponadto w jednym przypadku powtarzane dawkowanie wydawało się przynosić większą ulgę, co sugeruje

możliwy długoterminowy efekt za pośrednictwem plastyczności organizmu [27]. Dodatkowo substancje psychodeliczne cechują się korzystnym profilem bezpieczeństwa, szczególnie w porównaniu z innymi środkami przeciwbólowymi, takimi jak opioidy. Nie wykazują one również potencjału uzależniającego, w przeciwieństwie do opioidów [28].

Działanie psychodelików w tym kontekście polega na aktywacji receptorów serotoninowych 5-HT_{2A}, co prowadzi do przerywania nieprawidłowych połączeń w obszarach mózgu odpowiedzialnych za przetwarzanie bólu. Dzięki efektom neuroplastyczności powstają nowe, zdrowe połączenia nerwowe, co może skutkować długotrwałym złagodzeniem bólu. Proces ten nie jest jednak jeszcze w pełni poznany, a dostępne dowody na skuteczność psychodelików są ograniczone i niskiej jakości [28]. Przykładowo, LSD (rycina 1.) przenika do mózgu i wiąże się z receptorami, takimi jak podtyp 5-HT_{2A}, aktywując ścieżki transdukcji sygnału w neuronach. Prowadzi to do zmian w ekspresji genów oraz plastyczności neuronalnej, w tym do przebudowy synaps i dendrytów [30].



Rycina 1. Psychodeliki oddziałują na mózg na wielu poziomach [30]

Z uwagi na obecną epidemię nadużywania opioidów oraz pilną potrzebę alternatywnego leczenia, ważne jest przeprowadzanie dalszych badań nad skutecznością psychodelików w leczeniu przewlekłego bólu [28]. Opracowując protokoły leczenia, należy uwzględnić praktyczne aspekty stosowania tych środków w codziennej praktyce medycznej [29]. Konieczne jest również ustalenie, czy działanie psychodelików wynika głównie z bezpośrednich mechanizmów antynocyceptywnych lub przeciwzapalnych, czy też ze zwiększonej tolerancji, akceptacji oraz poczucia duchowości, które wydają się przynajmniej częściowo pośredniczyć

w efektach terapeutycznych psychodelików obserwowanych w zaburzeniach psychicznych, takich jak duża depresja [25].

Choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera jest najczęstszą postacią demencji starczej. W związku ze starzeniem się populacji, choroba ta stanie się jeszcze większym obciążeniem dla systemów opieki zdrowotnej oraz społeczeństwa [31]. Szacuje się, że na całym świecie około 50 milionów osób cierpi na demencję, a częstość jej występowania w populacji wciąż rośnie [32]. Choroba Alzheimera stanowi około 50–70% przypadków [33]. Hipokamp, kluczowa struktura odpowiedzialna za zdolność uczenia się i przechowywania informacji oraz miejsce neurogenezy, jest jedną z części mózgu, która w przypadku tej choroby najwcześniej ulega zniszczeniu i jest na nie szczególnie podatna [5]. Dane przedkliniczne wskazują, że leczenie psychodelikami może spowolnić lub odwrócić atrofię mózgu, zahamować postęp choroby oraz poprawić funkcje poznawcze [34]. Elementem potencjału terapeutycznego substancji psychodelicznych jest także ich zdolność do odwrócenia zaniku kory mózgowej, często występującego w wielu chorobach neuropsychiatrycznych i neurodegeneracyjnych. Działają one poprzez wpływ na ekspresję genów odpowiedzialnych za czynniki neurotroficzne, aktywację mechanizmów wzrostu i przeżycia neuronów oraz modulację układu odpornościowego [35].

Istnieje pilna potrzeba opracowania nowych terapii choroby Alzheimera, a substancje psychodeliczne mają potencjał do wpływania na funkcjonalne połączenia neuronalne, stymulowania neurogenezy, przywracania plastyczności mózgu oraz zmniejszania stanu zapalnego [5]. Ponadto ich neurogenne działanie w badaniach *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach sugeruje silny, korzystny wpływ na zachowanie, funkcje poznawcze, uczenie się i pamięć [36]. Są to przekonujące argumenty za dalszymi badaniami nad ich potencjałem jako leków modyfikujących przebieg choroby [5]. Substancje psychodeliczne mogą łagodzić również objawy związane z chorobą Alzheimera, takie jak depresja [31].

Rozwijanie badań klinicznych nad substancjami psychodelicznymi oraz terapiami wspomaganimi psychodelikami w opiece paliatywnej dla chorych na Alzheimera może przynieść znaczące korzyści tej części pacjentów [37]. Niektóre objawy neurobehawioralne tej choroby (np. zaburzenia nastroju) w dużym stopniu mogą zostać złagodzone leczeniem opartym na psychodelikach, podczas gdy w przypadku innych (np. objawów psychotycznych i pobudzenia) nie jest

jeszcze jasne, czy takie leczenie będzie odpowiednie, co wymaga dalszych badań klinicznych.

Objawy poznawcze mogą utrudniać pacjentom komunikację oraz interakcje społeczne [38], co prowadzi do wycofania się i izolacji. Zmniejszone zaangażowanie społeczne może również zwiększać rozwój choroby Alzheimera, gdyż u osób z ograniczonymi lub brakiem więzi społecznych obserwuje się wyższe ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych [39]. Poczucie więzi społecznych znacząco wpływa na jakość życia, a substancje psychodeliczne wzmacniają poczucie własnej tożsamości, empatię, relacje z innymi, kreatywność i poczucie sensu życia – co może przynieść korzyści zarówno pacjentom, jak i opiekunom [37]. Dodatkowo psychodeliki stosowane w połączeniu z muzyką, mogą prowadzić do skojarzenia utworu z osobistymi wspomnieniami [40]. Jeżeli podobne efekty wystąpią u osób z chorobą Alzheimera (u których poczucie tożsamości zanika wraz z pamięcią autobiograficzną), to zwiększona zdolność do przeżywania scen z przeszłości podczas słuchania muzyki może stanowić nową metodę odzyskania i odtworzenia własnej tożsamości społecznej [41].

Długoterminowe leczenie psychodelikami w przypadku demencji prawdopodobnie obejmuje trzy różne mechanizmy działania: modulację specyficznych serotonergicznych lub psychodelicznych zmian w globalnym transkryptomie (transkryptom komórki lub tkanki to zbiór wszystkich transkryptów RNA), modulację epigenetycznego krajobrazu mózgu (epigenetyka bada dziedziczne zmiany funkcji genomu, które nie są związane ze zmianami sekwencji DNA) oraz modulację neuroinflamacji (stanu zapalnego w mózgu) [36].

Psychodeliki działają jako silni agoniści receptora 5-hydroksytryptaminy (serotoniny). Receptor 5-HT_{2A}-R występuje w wysokich stężeniach w obszarach mózgu podatnych na demencję, takich jak kora przedczołowa oraz wspomniany wcześniej hipokamp. Badania na zwierzętach sprawdzające neurobiologiczne efekty substancji psychodelicznych wykazały neurogenezę hipokampa przy niższych dawkach i jej tłumienie przy wyższych dawkach, a także silne właściwości neuroprotektcyjne. Badania przeprowadzone na osobach z depresją i zaburzeniami lękowymi wykazały, że już po podaniu jednej lub dwóch wysokich dawek psychodelików dochodzi do trwałych zmian neuroplastycznych. Substancje te indukują plastyczność neuronalną oraz modyfikują łączność między różnymi obszarami mózgu [5, 42].

Sugeruje to, że zarówno mikrodawki, jak i pełne dawki psychodeliczne mogą pełnić potencjalną rolę w strategiach neuroprotektyjnych oraz w poprawie funkcji poznawczych u osób we wczesnym stadium choroby Alzheimera, czyli

w fazie objawów prodromalnych, przed wystąpieniem pełnoobjawowej demencji. Optymalna dawka i częstotliwość podania dla poprawy funkcji poznawczych nie zostały jeszcze ustalone. Jednak szybka desensytyzacja receptorów 5-HT_{2A} (utrata wrażliwości receptorów na kolejne pobudzenia), wywoływana zarówno przez psylocybinę, jak i LSD, sugeruje, że codzienne dawkowanie tych substancji prawdopodobnie nie jest optymalną strategią terapeutyczną. [5].

Substancje psychodeliczne regulują także brak równowagi neuroprzekaźników oraz działają na poziomie molekularnym, modulując szlaki sygnalizacyjne w przebiegu choroby Alzheimera. Dotyczy to m.in. pobudzania szlaku mTOR w obszarach mózgu, szczególnie narażonych na zanik w chorobie Alzheimera [42].

Ryzyko związane ze stosowaniem substancji psychodelicznych u pacjentów obejmuje potencjalne pogorszenie efektów terapii wspomaganej psychodelikami w miarę postępującego upośledzenia funkcji poznawczych oraz anosognozji (braku świadomości choroby) w późniejszych stadiach choroby. Chociaż choroba Alzheimera nie jest uważana za chorobę bezpośrednio zagrażającą życiu, jej przebieg jest postępujący i terminalny. Dlatego należy rozważyć zastosowanie substancji psychodelicznych w opiece paliatywnej nad chorymi na Alzheimera, szczególnie na wczesnym etapie choroby [37].

Pomyślne zastosowanie tych związków w leczeniu lęku, wspomaganiu pamięci oraz redukcji cierpienia egzystencjalnego u innych pacjentów daje nadzieję na ich skuteczność również w przypadku demencji [37]. Pomimo doniesień o powszechnym rekreacyjnym stosowaniu mikrodawek psychodelików w celu poprawy funkcji poznawczych, istnieje pilna potrzeba przeprowadzenia długoterminowych badań dotyczących zarówno mikrodawek, jak i pełnych dawek psychodelików u osób z zaburzeniami funkcji poznawczych [5].

KONIECZNOŚĆ DALSZYCH BADAŃ, PRZECIWWSKAZANIA, POTENCJALNE NEGATYWNE SKUTKI UBOCZNE

Mimo znaczącego potencjału terapeutycznego substancji psychodelicznych istnieje szereg wyzwań związanych z ich stosowaniem w terapii psychodelicznej [43]. Do najważniejszych trudności należą: możliwe skutki uboczne, niewystarczająca jakość praktyki klinicznej (m.in. prowadzenie badań w sposób nierzetelny), brak odpowiedniej liczby ośrodków badawczych, niedobór wykwalifikowanego personelu (terapię powinny być prowadzone wyłącznie przez doświadczonych i odpowiednio przeszkolonych terapeutów), ograniczone zasoby finansowe na prowadzenie badań, społeczne postrzeganie substancji psychodelicznych jako

niebezpiecznych oraz brak współpracy pomiędzy instytucjami badawczymi, co może hamować postęp w tej dziedzinie [44].

Po dwóch dekadach odradzających się badań psychodelicznych i w dużej mierze pozytywnych relacji medialnych wiele osób może oczekiwać, że substancje te oferują jedynie korzyści, takie jak zwiększone poczucie więzi społecznych, redukcja objawów lęku i depresji, wzmocnienie poczucia sensu życia oraz pogłębienie połączenia z transcendencją lub wszechświatem. Jednak doniesienia wskazują na to, iż efekty mogą być dla niektórych mieczem obosiecznym. Substancje te mogą złagodzić niepokój lub go zaostriżyć. Mogą leczyć objawy zespołu stresu pourazowego (ang. *post traumatic stress disorder* PTSD) lub go wywoływać. Co ważne, efekty te nie zawsze są przemijające. Mogą utrzymywać się przez tygodnie, miesiące, a nawet lata, i pozostają stosunkowo niezbadane w kontekście badań nad substancjami psychodelicznymi [45].

W badaniu dotyczącym długotrwałych działań niepożądanych po zażyciu psychodelików, obejmującym 608 uczestników, najczęściej zgłaszane formy przedłużających się trudności obejmowały uczucie niepokoju i strachu, zmagania egzystencjalne, rozłączenie społeczne, depersonalizację oraz derealizację. Około jedna trzecia uczestników doświadczyła tych problemów przez okres przekraczający rok, a co szósty uczestnik zgłaszał ich utrzymywanie się przez ponad trzy lata. Krótszy czas trwania trudności był skorelowany z posiadaniem przez użytkownika wiedzy na temat przyjmowanej dawki, rodzaju substancji oraz niższym poziomem trudności zgłaszanych podczas doświadczenia psychodelicznego. Węższy zakres trudności przewidywano, gdy substancja była zażywana w obecności przewodnika psychodelicznego, którym w badaniu określano lekarza specjalistę [45].

Rzetelne udowodnienie i ocenienie pozytywnego wpływu tych substancji na pacjentów jest trudne. Dotychczasowe badania nad psychodelikami prawdopodobnie nie były wystarczająco dobrze zaślepione (uczestnicy lub badacze mogli się domyślać, kto otrzymał psychodelik, a kto placebo), co osłabia wiarygodność wyników. Podobnie jak w badaniach nad lekami z grupy SSRI, uczestnicy badań nad psychodelikami często mogli się zorientować, czy otrzymali substancję czynną, czy placebo [46]. Jednak efekty terapeutyczne obserwowane w przypadku psychodelików są znacznie większe niż w przypadku SSRI, gdzie efekt placebo odgrywa znaczną rolę [23]. Co więcej, wraz ze wzrostem dawek tych głęboko psychoaktywnych substancji rośnie również trudność w ukryciu stanu leczenia w klasycznym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu [47]. W przyszłych badaniach konieczne jest opracowanie lepszych metod kontroli placebo, np. wykorzystanie pozbawionych właściwości przeciwdepresyjnych

substancji psychoaktywnych (np. midazolamu). Pozwoli to lepiej oddzielić efekt samej substancji psychodelicznej od wpływu efektu placebo [23].

Część badań stosowała niepsychoaktywne dawki środków psychodelicznych jako grupę kontrolną. Niektórzy badacze uważają, że wywołane przez psychodeliki zmiany subiektywne (np. doświadczenia mistyczne) są niezbędne do uzyskania pozytywnych efektów terapeutycznych, podczas gdy inni kwestionują tę zależność. Problem polega na tym, że psychodeliki, nawet podawane w znikomej ilości, mogą wywoływać pewne efekty. Skutki te, choć mniejsze niż po pełnej dawce, mogą zniekształcać wyniki i w konsekwencji możliwe jest, że efekty terapeutyczne są większe, niż się wydaje. W idealnej sytuacji grupa kontrolna powinna otrzymywać substancję wyglądającą i działającą identycznie jak badany lek, lecz pozbawioną jego właściwości leczniczych [23].

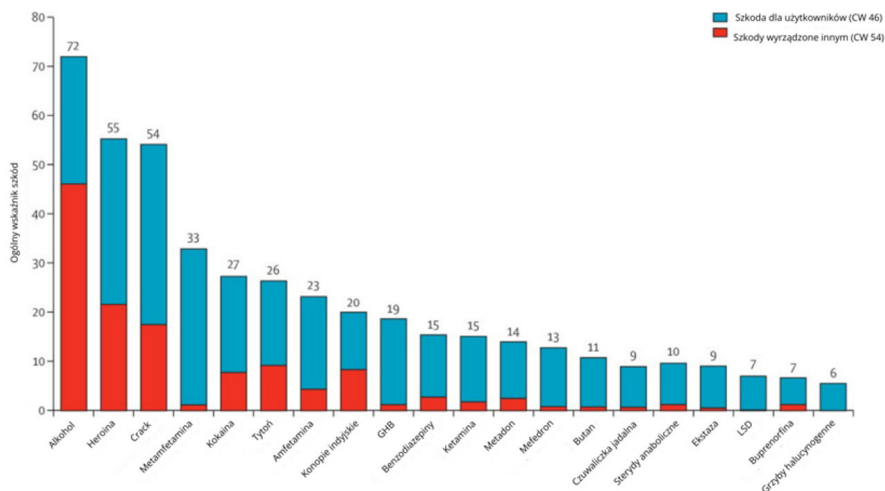
W badaniach istnieje również względna nadreprezentacja uczestników, którzy wcześniej zażywali psychodeliki [48]. Trudności z tym związane zostały wskazane na przykład w metaanalizie pięciu badań, z 2023 roku. Wysoki odsetek analizowanych w niej pacjentów chorych na raka stosował psychodeliki w przeszłości. Z tego powodu istnieją pewne obawy dotyczące ryzyka stronniczości. Badania te wykazały obiecujące wyniki dla psychodelików w porównaniu z placebo w kilku skalach lęku i depresji, jednak odnotowano również wzrost ciśnienia krwi i częstości akcji serca. We wszystkich analizach występowała także wysoka heterogeniczność, której badacze nie byli w stanie wyjaśnić [49]. Ze wzrostem publicznego entuzjazmu wobec terapii psychodelicznych, pojawiają się również pytania dotyczące potencjalnej tendencyjności wyników badań, wynikającej z optymistycznych oczekiwań badanych [47]. Ponadto istnieje obawa, że osobiste używanie psychodelików przez badaczy może zagrozić obiektywności oraz etycznemu prowadzeniu badań, a także promować stronnicze raportowanie wyników. [48].

Baza danych dotycząca psychodelików jest wciąż niewielka, jednak dalsze badania nad ich skutecznością w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych są uzasadnione [50, 51]. Ze względu na rosnącą liczbę osób poszukujących psychodelików w kontekście terapeutycznym i osobistego rozwoju, istotne staje się zagwarantowanie adekwatnego wsparcia dla jednostek, które napotykają trudności w trakcie tego procesu. Niedostateczna świadomość pacjentów dotycząca zmian, które mogą zachodzić podczas stosowania psychodelików, prowadzi do wzrostu poziomu niepokoju, poczucia wyobcowania oraz pogłębienia egzystencjalnej dezorientacji. W związku z tym, badania nad negatywnymi doświadczeniami związanymi z użyciem substancji psychodelicznych, jak również nad skutecznymi strategiami radzenia sobie z tymi stanami, są niezbędne. [45].

ETYCZNE KWESTIE ZWIĄZANE Z ZASTOSOWANIEM PSYCHODELIKÓW W TERAPII, STOSUNEK SPOŁECZEŃSTWA

Pomimo znacznego wzrostu liczby badań naukowych potwierdzających skuteczność psychodelików w leczeniu różnorodnych schorzeń, substancje te nadal budzą kontrowersje zarówno wśród opinii publicznej, jak i polityków. Wynika to w dużej mierze z historycznej stygmatyzacji. Obawy dotyczą głównie ryzyka nadużywania tych substancji, ich potencjału uzależniającego, a także ewentualnych przypadków zatrucia i przedawkowań. Aktualne wyniki wskazują, że ryzyko zatrucia czy przedawkowania jest minimalne. Również wiele obaw dotyczących możliwości uzależnienia i problemów psychicznych nie znajduje potwierdzenia w badaniach naukowych. Większość zgłaszanych problemów pojawia się w sytuacjach, gdy psychodeliki są zażywane poza kontrolowanymi warunkami eksperymentalnymi lub klinicznymi [52]. W badaniu przeprowadzonym przez *Independent Scientific Committee on Drugs* wykazano, że alkohol jest najbardziej szkodliwą substancją, uzyskując wynik 72 w skali oceniającej szkody związane z używaniem substancji. Natomiast grzyby halucynogenne zawierające psylocybinę zostały ocenione jako najmniej szkodliwe, z wynikiem 5. Oznacza to, że alkohol jest około 14 razy bardziej szkodliwy w porównaniu do grzybów psylocybinowych, co zostało przedstawione na wykresie 1. [53]. Owe gatunki grzybów to główne źródło naturalnie występujących substancji psychodelicznych [54]. Z tego względu istotne jest, aby media nie demonizowały tematu, by nie utrudniać dalszych badań nad tymi obiecującymi substancjami. Zatem należy wyjaśniać, które z tych uprzedzeń oparte są na anegdotach, a które znajdują potwierdzenie w aktualnych badaniach naukowych [52].

Konsekwencją powyższych przekonań jest fakt, że substancje te pozostają nielegalne w wielu krajach, co znacząco utrudnia rozwój badań w tej dziedzinie. Nie można jednak przypisać tej sytuacji wyłącznie działaniom związanym z „Wojną z Narkotykami”. Istotnym czynnikiem był również przypadek talidomidu, leku, który okazał się znacznie bardziej niebezpieczny, niż pierwotnie zakładano. W następstwie tego zdarzenia zaostrzono przepisy dotyczące badań farmaceutycznych. Wyniki badań klinicznych z lat 70. XX wieku nie były tak obiecujące, jak oczekiwali zwolennicy, a producenci leków stracili zainteresowanie finansowaniem badań nad substancjami psychodelicznymi, po wprowadzeniu zakazu ich stosowania poza medycyną. Zwolennicy terapii psychodelicznej twierdzą, że badania w tej dziedzinie zostały niesłusznie przerwane w latach 60. XX wieku [55].



Rycina 2. Wykres 1. Przedstawia uporządkowane substancje psychoaktywne według ich całkowitych wskaźników szkodliwości. Dodatkowo wizualizuje on, jaka część ogólnej szkodliwości danej substancji stanowi zagrożenie dla użytkownika, a jaka dla otoczenia [53]

Wagi po normalizacji (0-100) są pokazane w kluczu (skumulowane w sensie sumy wszystkich znormalizowanych wag dla wszystkich kryteriów dla użytkowników, 46; i dla wszystkich kryteriów dla innych, 54). CW=waga skumulowana. GHB=kwas hydroksymasłowy. LSD=dietyloamid kwasu lizergowego [53]

Psylocybina od lat była stosowana w ceremoniach religijnych i leczeniu zaburzeń psychicznych. Jednak powiązanie jej z ruchem kontrkulturowym lat 60. doprowadziło do tego, że w 1970 roku rząd Stanów Zjednoczonych zaklasyfikował ją jako substancję niebezpieczną. Dopiero w 2004 roku wznowiono badania nad psylocybina, które wykazały jej obiecujące rezultaty w leczeniu nowotworów [54]. Podobnie w połowie XX wieku badania naukowe wyraźnie łączyły doświadczenia psychodeliczne z występowaniem psychozy. Fala moralnej paniki w latach 60. XX wieku doprowadziła do wstrzymania tych badań, a oba zjawiska zostały oddzielone. W kolejnych dekadach psychiatria zyskała nowy, bardziej naukowy charakter [56]. Łączenie mistycyzmu z nauką w badaniach nad psychodelikami może podważyć wiarygodność i ograniczyć potencjał tej dziedziny. Badania powinny opierać się wyłącznie na dowodach empirycznych, a nie na subiektywnych przekonaniach. [57].

Z drugiej strony pacjenci często spotykają się w mediach z wyłącznie pozytywnymi doniesieniami na temat terapii psychodelicznej, co prowadzi do nie realistycznych oczekiwań i nadziei na spektakularne efekty terapeutyczne [43].

Co więcej, wiadomo, że psychodeliki, podobnie jak inne leki, wywierają wpływ nie tylko poprzez działanie chemiczne, lecz także przez czynniki takie jak otoczenie oraz oczekiwania związane z terapią [58]. Dodatkowo hipoteza REBUS (ang. *Relaxed Beliefs Under Psychedelics* - przekonania rozluźnione pod wpływem psychodelików) zakłada, że psychodeliki ułatwiają modyfikację utrwalonych przekonań poprzez zwiększenie wpływu bodźców sensorycznych na procesy poznawcze. Innymi słowy, podczas sesji pacjenci stają się bardziej podatni na sugestie oraz wrażliwi na otoczenie, co intensyfikuje efekty terapeutyczne. W takich momentach pacjenci są bardziej podatni na manipulację w porównaniu z innymi formami interwencji terapeutycznych. Zwiększona podatność pacjentów ma istotne znaczenie etyczne i była już w przeszłości wykorzystywana przez niektórych terapeutów [59]. Psychodeliki mogą oddziaływać na osobowość i przekonania, co wykracza poza standardową terapię psychiatryczną. Dlatego kluczowe jest, aby cele terapii były zgodne z oczekiwaniami pacjenta [60]. Lekarze mają obowiązek działać w sposób bezpieczny i etyczny. [52].

Pogląd, że substancje te po prostu „otwierają umysł”, jest kwestionowany przez część badaczy. Uważa się, że doświadczenia psychodeliczne są interpretowane przez pacjenta w kontekście jego kultury oraz przekonań, co może prowadzić zarówno do pozytywnych, jak i negatywnych skutków. W tym kontekście należy ponownie podkreślić ogromną odpowiedzialność spoczywającą na terapeutach [58]. Biorąc to pod uwagę, we Francji niedawny zakaz stosowania *ayahuasca* był motywowany obawami rządowymi dotyczącymi potencjalnego użycia tego psychodelicznego naparu przez tzw. grupy „kultowe” do manipulacji psychologicznych i „prania mózgu” [61]. Chociaż zasadność tych obaw jest dyskusyjna, domniemana zdolność psychodelików do zwiększania akceptacji wątpliwych twierdzeń o prawdzie oraz wpływ charyzmatycznych przywódców ma istotne implikacje etyczne, które wymagają szczegółowej analizy [58].

Zwiększona podatność ludzi na sugestie pod wpływem psylocybiny sprawia, że terapeuta musi być niezwykle ostrożny [43]. W stanie Oregon psylocybina została dopuszczona do użytku. Mimo iż celem legalizacji była pomoc osobom zmagającym się z chorobami psychicznymi i uzależnieniami, przepisy prawne pozwalają niemal każdemu na samodzielne korzystanie z niej pod nadzorem osób bez wykształcenia medycznego lub psychologicznego. Takie podejście budzi wątpliwości natury etycznej i naraża na ryzyko osoby szczególnie wrażliwe. Należy unikać nadmiernego entuzjazmu wobec psychodelików, gdyż konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności. Lekceważenie kwestii etycznych oraz brak

badan klinicznych fazy 3 mogą skutkować podejmowaniem ryzykownych decyzji politycznych, które mogą zaszkodzić pacjentom [60].

W kontekście stosowania psychodelików należy rozważyć szereg kwestii etycznych, w tym: uzyskanie świadomej zgody pacjentów, zapewnienie ochrony osobom, które mogą doświadczyć intensywnych reakcji emocjonalnych, zagwarantowanie równego dostępu do terapii, różnicowanie pomiędzy zastosowaniem klinicznym a nieklinicznym tych substancji oraz możliwość wykorzystania psychodelików w celach samodoskonalenia i poprawy zdolności indywidualnych [62]. Szczególnie istotna jest kwestia świadomej zgody. Ze względu na silne działanie psychodelików, konieczne jest dokładne poinformowanie pacjentów o potencjalnym ryzyku oraz skutkach leczenia. Pacjenci powinni być świadomi możliwości wystąpienia zarówno ostrych, jak i długoterminowych zmian emocjonalnych, poznawczych i percepcyjnych. Chociaż doświadczenia psychodeliczne często prowadzą do pozytywnych rezultatów i korzystnych zmian u wielu osób, nie można wykluczyć możliwości wystąpienia również negatywnych doświadczeń [60]. W związku z tym pacjenci biorący udział w aktualnych badaniach, jak również ci, którzy w przyszłości zostaną objęci opieką medyczną, muszą być odpowiednio poinformowani o mechanizmach działania psychodelików oraz ich wpływie na proces leczenia, aby mogli świadomie wyrazić zgodę na udział w terapii. Konieczne jest również wdrożenie dodatkowych środków bezpieczeństwa mających na celu ochronę pacjentów przed potencjalnym ryzykiem związanym ze stosowaniem substancji psychodelicznych w terapii [59].

PODSUMOWANIE

Mikrodawkowanie psychodelików, czyli przyjmowanie bardzo małych dawek substancji takich jak LSD, psylocybina czy DMT, zyskuje coraz większe zainteresowanie jako potencjalna metoda leczenia szeregu schorzeń. Główne wnioski z dotychczasowych badań nad mikrodawkowaniem substancji psychodelicznych wskazują, że jest to obiecująca, ale wciąż eksperymentalna metoda leczenia, która wymaga dalszej ewaluacji i obserwacji. Możliwe korzyści płynące z mikrodawkowania obejmują m.in. łagodzenie objawów depresji i lęku, poprawę nastroju, zwiększenie poczucia dobrostanu, redukcję bólu, spowolnienie postępu choroby Alzheimera i poprawę funkcji poznawczych.

Niezbędne są jednak rygorystyczne badania z udziałem większej liczby uczestników i dłuższym okresem obserwacji, aby w pełni zrozumieć potencjalne

korzyści i ryzyko mikrodawkowania. Istotne jest też opracowanie spójnych protokołów dawkowania i monitorowanie skutków tej praktyki.

Mikrodawkowanie wiąże się również z pewnymi wyzwaniami. Istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak nudności, lęk i bezsenność. W niektórych przypadkach mogą również wystąpić długotrwałe problemy psychologiczne. Kluczowe jest, aby terapia odbywała się jedynie pod okiem wykwalifikowanego personelu po wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Kwestie etyczne, takie jak uzyskanie świadomej zgody, ochrona pacjentów przed potencjalnymi szkodami oraz zagwarantowanie równego dostępu do leczenia, muszą być starannie rozważone, aby zapewnić bezpieczne i odpowiedzialne prowadzenie terapii.

Wciąż nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy mikrodawkowanie psychodelików rzeczywiście stanie się częścią rutynowej praktyki psychiatrycznej. Chociaż dostępne wyniki badań wskazują na pewne obiecujące efekty, trudno je uznać za wystarczające bez dalszych, dobrze zaprojektowanych badań klinicznych na większych grupach pacjentów. Równie istotne są zagadnienia natury prawnej i etycznej, które mogą wpływać na tempo wdrażania tego typu terapii. Przyszłość mikrodawkowania zależy więc nie tylko od wyników badań, ale również od stopnia akceptacji społecznej i regulacyjnej.

REFERENCJE

1. GBD Results. Institute for Health Metrics and Evaluation. Accessed May 28, 2024. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>
2. Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact: Scientific brief, 2 March 2022. Accessed May 28, 2024. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1
3. Anderson T, Petranker R, Christopher A, et al. 3. Psychedelic microdosing benefits and challenges: an empirical codebook. *Harm Reduction Journal*. 2019;16(1):43. doi:10.1186/s12954-019-0308-4
4. Li H, Zhong Y, Yang S, et al. 4. The potential role of lysergic acid diethylamide for psychological assisted therapy: A meta-analysis of randomised controlled trials in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2022;37(3):e2825. doi:10.1002/hup.2825
5. Vann Jones SA, O'Kelly A. 5. Psychedelics as a Treatment for Alzheimer's Disease Dementia. *Front Synaptic Neurosci*. 2020;12:34. doi:10.3389/fnsyn.2020.00034
6. Macro dosing to micro dosing with psychedelics: Clinical, social, and cultural perspectives - Ayse Ceren Kaypak, Amir Raz, 2022. Accessed May 28, 2024. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/13634615221119386>

7. Kaypak AC, Raz A. 7. Macrodosing to microdosing with psychedelics: Clinical, social, and cultural perspectives. *Transcult Psychiatry*. 2022;59(5):665-674. doi:10.1177/13634615221119386
8. Lowe H, Toyang N, Steele B, et al. 8. Psychedelics: Alternative and Potential Therapeutic Options for Treating Mood and Anxiety Disorders. *Molecules*. 2022;27(8):2520. doi:10.3390/molecules27082520
9. Polito V, Liknaitzky P. 9. The emerging science of microdosing: A systematic review of research on low dose psychedelics (1955-2021) and recommendations for the field. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;139:104706. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104706
10. The_International_Drug_Control_Conventions_E.pdf. Accessed May 28, 2024. https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int_Drug_Control_Conventions/Ebook/The_International_Drug_Control_Conventions_E.pdf
11. Polito V, Stevenson RJ. 11. A systematic study of microdosing psychedelics. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211023. doi:10.1371/journal.pone.0211023
12. Rosenbaum D, Weissman C, Anderson T, et al. 12. Microdosing psychedelics: Demographics, practices, and psychiatric comorbidities. *J Psychopharmacol*. 2020;34(6):612-622. doi:10.1177/0269881120908004
13. Kuypers KPC. 13. The therapeutic potential of microdosing psychedelics in depression. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020;10:2045125320950567. doi:10.1177/2045125320950567
14. Ling S, Ceban F, Lui LMW, et al. 14. Molecular Mechanisms of Psilocybin and Implications for the Treatment of Depression. *CNS Drugs*. 2022;36(1):17-30. doi:10.1007/s40263-021-00877-y
15. Psiuk D, Nowak EM, Dycha N, Łopuszańska U, Kurzepa J, Samardakiewicz M. 15. Esketamine and Psilocybin-The Comparison of Two Mind-Altering Agents in Depression Treatment: Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11450. doi:10.3390/ijms231911450
16. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, et al. 16. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life. *J Affect Disord*. 2023;327:120-127. doi:10.1016/j.jad.2023.01.108
17. Więckiewicz G, Stokłosa I, Piegza M, Gorczyca P, Pudło R. 17. Lysergic Acid Diethylamide, Psilocybin and Dimethyltryptamine in Depression Treatment: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(8):793. doi:10.3390/ph14080793
18. Perez N, Langlet F, Mallet L, et al. 18. Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and dose-response meta-analysis of human studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023;76:61-76. doi:10.1016/j.euroneuro.2023.07.011

19. Dos Santos RG, Bouso JC, Alcázar-Córcoles MÁ, Hallak JEC. 19. Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(9):889-902. doi:10.1080/17512433.2018.1511424
20. Gasser P, Holstein D, Michel Y, et al. 20. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis*. 2014;202(7):513-520. doi:10.1097/NMD.0000000000000113
21. Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. 21. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):351-354. doi:10.1016/s0006-3223(99)00230-9
22. Feifel D, Shilling PD, MacDonald K. 22. A Review of Oxytocin's Effects on the Positive, Negative, and Cognitive Domains of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2016;79(3):222-233. doi:10.1016/j.biopsych.2015.07.025
23. Leger RF, Unterwald EM. 23. Assessing the effects of methodological differences on outcomes in the use of psychedelics in the treatment of anxiety and depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2022;36(1):20-30. doi:10.1177/02698811211044688
24. Romeo B, Karila L, Martelli C, Benyamina A. 24. Efficacy of psychedelic treatments on depressive symptoms: A meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2020;34(10):1079-1085. doi:10.1177/0269881120919957
25. Zia FZ, Baumann MH, Belouin SJ, et al. 25. Are psychedelic medicines the reset for chronic pain? Preliminary findings and research needs. *Neuropharmacology*. 2023;233:109528. doi:10.1016/j.neuropharm.2023.109528
26. Schindler EAD. 26. Psychedelics in the Treatment of Headache and Chronic Pain Disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2022;56:261-285. doi:10.1007/7854_2022_365
27. Microdosing psilocybin for chronic pain: a case series - PubMed. Accessed May 29, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36066961/>
28. Kooijman NI, Willegers T, Reuser A, et al. 28. Are psychedelics the answer to chronic pain: A review of current literature. *Pain Pract*. 2023;23(4):447-458. doi:10.1111/papr.13203
29. Schindler EAD, Hendricks PS. 29. Adapting psychedelic medicine for headache and chronic pain disorders. *Expert Rev Neurother*. 2023;23(10):867-882. doi:10.1080/14737175.2023.2246655
30. Kelmendi B, Kaye AP, Pittenger C, Kwan AC. 30. Psychedelics. *Curr Biol*. 2022;32(2):R63-R67. doi:10.1016/j.cub.2021.12.009
31. Pilozzi A, Foster S, Mischoulon D, Fava M, Huang X. 31. A Brief Review on the Potential of Psychedelics for Treating Alzheimer's Disease and Related

- Depression. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12513. doi:10.3390/ijms241512513
32. How many people have dementia in the UK? | Alzheimer's Society. Accessed May 29, 2024. <https://www.alzheimers.org.uk/blog/how-many-people-have-dementia-uk>
33. Draper: Understanding Alzheimer's disease and other... - Google Scholar. Accessed May 29, 2024. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Understanding+Alzheimer%27s+Disease+and+Other+Dementias&author=Draper+B.&publication_year=2013
34. Garcia-Romeu A, Darcy S, Jackson H, White T, Rosenberg P. 34. Psychedelics as Novel Therapeutics in Alzheimer's Disease: Rationale and Potential Mechanisms. *Curr Top Behav Neurosci.* 2022;56:287-317. doi:10.1007/7854_2021_267
35. Saeger HN, Olson DE. 35. Psychedelic-inspired approaches for treating neurodegenerative disorders. *J Neurochem.* 2022;162(1):109-127. doi:10.1111/jnc.15544
36. Winkelman MJ, Szabo A, Frecska E. 36. The potential of psychedelics for the treatment of Alzheimer's disease and related dementias. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2023;76:3-16. doi:10.1016/j.euroneuro.2023.07.003
37. McManus KR, Patrick R, Striepe MI, et al. 37. Psychedelics for Alzheimer's Disease Palliative Care. *Adv Psychiatry Behav Health.* 2022;2(1):37-46. doi:10.1016/j.ypsc.2022.06.001
38. Haj ME, Jardri R, Larøi F, Antoine P. 38. Hallucinations, loneliness, and social isolation in Alzheimer's disease. *Cognitive Neuropsychiatry.* Published online January 2, 2016. Accessed May 29, 2024. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13546805.2015.1121139>
39. Social Disengagement and Incident Cognitive Decline in Community-Dwelling Elderly Persons | *Annals of Internal Medicine.* Accessed May 29, 2024. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-131-3-199908030-00002>
40. Full article: Psychedelics and music: neuroscience and therapeutic implications. Accessed May 29, 2024. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09540261.2018.1484342>
41. Jetten J, Haslam C, Pugliese C, Tonks J, Haslam SA. 41. Declining autobiographical memory and the loss of identity: Effects on well-being. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.* 2010;32(4):408-416. doi:10.1080/13803390903140603
42. Sinha JK, Trisal A, Ghosh S, et al. 42. Psychedelics for alzheimer's disease-related dementia: Unveiling therapeutic possibilities and pathways. *Ageing Res Rev.* 2024;96:102211. doi:10.1016/j.arr.2024.102211
43. Hayes C, Wahba M, Watson S. 43. Will psilocybin lose its magic in the clinical setting? *Ther Adv Psychopharmacol.* 2022;12:20451253221090822. doi:10.1177/20451253221090822

44. Williams ML, Korevaar D, Harvey R, et al. 44. Translating Psychedelic Therapies From Clinical Trials to Community Clinics: Building Bridges and Addressing Potential Challenges Ahead. *Front Psychiatry*. 2021;12:737738. doi:10.3389/fpsyt.2021.737738
45. Evans J, Robinson OC, Argyri EK, et al. 45. Extended difficulties following the use of psychedelic drugs: A mixed methods study. *PLoS One*. 2023;18(10):e0293349. doi:10.1371/journal.pone.0293349
46. Kirsch I. 46. Placebo Effect in the Treatment of Depression and Anxiety. *Front Psychiatry*. 2019;10:407. doi:10.3389/fpsyt.2019.00407
47. Szigeti B, Heifets BD. 47. Expectancy Effects in Psychedelic Trials. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2024;9(5):512-521. doi:10.1016/j.bpsc.2024.02.004
48. Kious B, Schwartz Z, Lewis B. 48. Should we be leery of being Leary? Concerns about psychedelic use by psychedelic researchers. *J Psychopharmacol*. 2023;37(1):45-48. doi:10.1177/02698811221133461
49. Sicignano D, Snow-Caroti K, Hernandez AV, White CM. 49. The Impact of Psychedelic Drugs on Anxiety and Depression in Advanced Cancer or other Life-threatening Disease: A Systematic Review With Meta-analysis. *Am J Clin Oncol*. 2023;46(6):236-245. doi:10.1097/COC.0000000000000998
50. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, et al. 50. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *Am J Psychiatry*. 2020;177(5):391-410. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19010035
51. Majić T, Jungaberle H, Schmidt TT, Zeuch A, Hermle L, Gallinat J. 51. [Psychotherapy with Adjuvant use of Serotonergic Psychoactive Substances: Possibilities and Challenges]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2017;85(7):383-392. doi:10.1055/s-0043-103085
52. Schlag AK, Aday J, Salam I, Neill JC, Nutt DJ. 52. Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science. *J Psychopharmacol*. 2022;36(3):258-272. doi:10.1177/02698811211069100
53. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. 53. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet*. 2010;376(9752):1558-1565. doi:10.1016/S0140-6736(10)61462-6
54. Lowe H, Toyang N, Steele B, et al. 54. The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules*. 2021;26(10):2948. doi:10.3390/molecules26102948
55. Hall W. 55. Why was early therapeutic research on psychedelic drugs abandoned? *Psychol Med*. 2022;52(1):26-31. doi:10.1017/S0033291721004207
56. Friesen P. 56. Psychosis and psychedelics: Historical entanglements and contemporary contrasts. *Transcult Psychiatry*. 2022;59(5):592-609. doi:10.1177/13634615221129116

57. Sanders JW, Zijlmans J. 57. Moving Past Mysticism in Psychedelic Science. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2021;4(3):1253-1255. doi:10.1021/acspsci.1c00097
58. Dupuis D, Veissière S. 58. Culture, context, and ethics in the therapeutic use of hallucinogens: Psychedelics as active super-placebos? *Transcult Psychiatry.* 2022;59(5):571-578. doi:10.1177/13634615221131465
59. Villiger D, Trachsel M. 59. With great power comes great vulnerability: an ethical analysis of psychedelics' therapeutic mechanisms proposed by the REBUS hypothesis. *J Med Ethics.* 2023;49(12):826-832. doi:10.1136/jme-2022-108816
60. Holoyda B, Kiani C. 60. Establishing an Ethics for Psychedelic Psychiatry. *Psychiatr Serv.* 2023;74(8):789. doi:10.1176/appi.ps.23074013
61. Frontiers | Psychedelics as Tools for Belief Transmission. Set, Setting, Suggestibility, and Persuasion in the Ritual Use of Hallucinogens. Accessed May 29, 2024. <https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2021.730031/full>
62. Barber GS, Dike CC. 62. Ethical and Practical Considerations for the Use of Psychedelics in Psychiatry. *Psychiatr Serv.* 2023;74(8):838-846. doi:10.1176/appi.ps.20220525

ZASTOSOWANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI EMOCJONALNEJ (EAI) W TERAPII ZABURZEŃ ODŻYWIANIA: INNOWACYJNE PODEJŚCIE DO LECZENIA BULIMII I ANOREKSJI

Martyna Szymańska, Kaja Hanys, Kacper Jaros, Kamila Wawrzyniak

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

Abstrakt: Zaburzenia odżywiania są jednymi z najbardziej złożonych zaburzeń psychicznych. Stanowią poważny problem zdrowia publicznego, charakteryzujący się wysokim ryzykiem powikłań zdrowotnych i śmiertelności. Tradycyjne metody terapii, w tym psychoterapia poznawczo-behawioralna lub farmakoterapia, mogą być niewystarczające lub niedostępne dla wielu pacjentów. Rozwój sztucznej inteligencji emocjonalnej (EAI) otwiera nowe możliwości w diagnostyce i leczeniu zaburzeń odżywiania, oferując bardziej spersonalizowane i innowacyjne podejścia terapeutyczne. Celem pracy jest opisanie potencjału zastosowania sztucznej inteligencji emocjonalnej (EAI) w terapii anoreksji i bulimii. Wykonano przegląd piśmiennictwa. Wykorzystano dwie bazy naukowe: Google Scholar i PubMed. Wykorzystano następujące słowa kluczowe: anoreksja nervosa, bulimia nervosa, AI, EAI, artificial intelligence. Podczas wyszukiwania artykułów znaleziono 100 artykułów za pomocą Google Scholar i 24 za pomocą PubMed. Wyszukiwano artykuły z lat 2014-2024. W trakcie wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń językowych. Selekcja badań została przeprowadzona samodzielnie na podstawie subiektywnej zgodności z tematem badania Sztuczna inteligencja emocjonalna może zostać ważnym narzędziem diagnostycznym i terapeutycznym dla zaburzeń odżywiania. Wyróżnia się zdolnością do rozpoznawania, interpretowania i reagowania na emocje użytkowników. Kluczowe zalety sztucznej inteligencji emocjonalnej to dostępność, możliwość dostosowania interwencji w czasie rzeczywistym oraz redukcja stygmatyzacji związanej z tradycyjnymi formami terapii. Algorytmy uczenia maszynowego znajdują również zastosowanie w czatbotach oferujących psychoedukację oraz mogą zostać wykorzystane do wczesnego wykrywania rozwoju lub nawrotu zaburzeń odżywiania dzięki modelom predykcyjnym. Wykorzystanie EAI w terapii zaburzeń odżywiania ma potencjał znacząco zwiększyć skuteczność i dostępność leczenia. Połączenie innowacyjnych technologii z holistycznym podejściem może stanowić przyszłość terapii, wymagając jednocześnie dalszych badań w celu potwierdzenia bezpieczeństwa i efektywności tych narzędzi.

Słowa kluczowe: Sztuczna inteligencja, Choroby Metaboliczne i Zaburzenia Odżywiania, Leczenie

Abstract: Eating disorders are among the most complex mental disorders. They represent a serious public health issue, characterized by a high risk of health complications and mortality. Traditional treatment methods, including cognitive-behavioral therapy or pharmacotherapy, may be insufficient or inaccessible for many patients. The development of emotional artificial intelligence (EAI) opens up new possibilities in the diagnosis and treatment of eating disorders, offering more personalized and innovative therapeutic approaches. The aim of this study is to describe the potential application of emotional artificial intelligence (EAI) in the therapy of anorexia and bulimia. literature review was conducted using two scientific databases: Google Scholar and PubMed. The following keywords were used: anorexia nervosa, bulimia nervosa, AI, EAI, artificial intelligence. The search yielded 100 articles from Google Scholar and 24 from PubMed. Articles published between 2014 and 2024 were considered. No language restrictions were applied during the search. The selection of studies was conducted independently based on subjective relevance to the research topic. Emotional artificial intelligence (EAI) can become a crucial diagnostic and therapeutic tool for eating disorders. It stands out for its ability to recognize, interpret, and respond to users' emotions. Key advantages of EAI include accessibility, real-time intervention adjustments, and the reduction of stigma associated with traditional forms of therapy. Machine learning algorithms are also used in chatbots providing psychoeducation and can aid in the early detection of the development or recurrence of eating disorders through predictive models. The use of EAI in eating disorder therapy has the potential to significantly enhance the effectiveness and accessibility of treatment. Combining innovative technologies with a holistic approach may represent the future of therapy, while also requiring further research to confirm the safety and efficacy of these tools.

Keywords: Artificial Intelligence, Nutritional and Metabolic Diseases, Therapeutics

WSTĘP

Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organisation, WHO), zdrowie psychiczne to stan samopoczucia psychicznego, który pozwala ludziom skutecznie funkcjonować w stresie, rozwijać umiejętności i uczyć się, pracować zawodowo oraz angażować się w życie społeczne i budowanie relacji międzyludzkich. Jest to kluczowy element dobrostanu jednostki, mający rzeczywisty wpływ na codzienne funkcjonowanie i jakość życia. Zdrowie psychiczne może być wzmacniane lub osłabiane przez szereg czynników, na przykład społecznych, biologicznych czy genetycznych. Szczególnie narażone na rozwinięcie problemów psychicznych są osoby znajdujące się w trudnej sytuacji życiowej, takie jak te doświadczające ubóstwa, przemocy czy niepełnosprawności. Czynniki te mogą przyczyniać się do powstawania zaburzeń psychicznych, obniżenia poczucia własnej wartości i pogorszenia zdolności radzenia sobie z wyzwaniami dnia codziennego. W 2019 roku na całym świecie 970 milionów ludzi zmagało się z zaburzeniami psychicznymi. Najczęściej diagnozowane były zaburzenia lękowe i depresja, które znacząco wpływają na zdolność do normalnego funkcjonowania i mogą prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych [1].

Zaburzenia odżywiania (ZO) definiuje się jako nieprawidłowe zachowania żywieniowe występujące z nadmiernym skupieniem na bieżącej masie ciała, które negatywnie wpływają na zdrowie fizyczne. ZO mogą przebiegać jako poważne choroby psychiczne, charakteryzujące się wysokim wskaźnikiem zachorowalności i śmiertelności [2]. Do zaburzeń odżywiania należy między innymi anoreksja psychiczna, bulimia psychiczna, zespół kompulsywnego objadania się czy zaburzenie unikania lub ograniczania przyjmowania pokarmów. ZO to grupa schorzeń prowadząca do poważnych powikłań zdrowotnych i zaburzeń funkcjonowania organizmu [3].

Anoreksja psychiczna (Anorexia Nervosa, AN) to zaburzenie odżywiania polegające na znacznym ograniczeniu ilości spożywanego pokarmu w odniesieniu do dobowego zapotrzebowania energetycznego, prowadzące do utraty masy ciała. Osoby z AN odczuwają lęk związany ze zwiększeniem masy ciała, często mają zniekształconą percepcję własnego ciała [4,5].

Anoreksja psychiczna występuje w dwóch typach [5]:

- typ restrykcyjny - kontrola masy ciała dokonywana jest poprzez znaczne ograniczenie ilości przyswajanych kalorii lub nadmierną aktywność fizyczną,
- typ przeczyszczający - polega na spożyciu większej, niż typowej dla osoby z AN, ilości pokarmu i następnym wykonaniu czynności przeczyszczających tj. prowokowanie wymiotów czy spożycie środków przeczyszczających lub moczopędnych.

Żarłoczność psychiczna (Bulimia Nervosa, BN) jest zaburzeniem odżywiania polegającym na występowaniu epizodów obżarstwa, po których osoba podejmuje się wybranych metod kompensacyjnych, aby zapobiec przyrostowi masy ciała [6]. Epizody olbrzymiego głodu typowe dla BN charakteryzują się spożywaniem porcji większych, niż te, które większość ludzi zjadłaby w podobnym czasie i okolicznościach oraz całkowitą utratą kontroli nad regulacją porcji. Osoby z BN zazwyczaj mają prawidłową wartość BMI (ang. Body Mass Index), niemniej jednak w przebiegu choroby również pojawia się lęk przed zwiększeniem masy ciała, co skutkuje podjęciem się metod kompensacyjnych mających na celu niwelowanie skutków obżarstwa [7]. Do metod kompensacyjnych stosowanych przez bulimików należy [7,8]:

- prowokowanie wymiotów,
- stosowanie środków przeczyszczających i/lub moczopędnych, środków farmaceutycznych mających wspierać proces odchudzania, leków dostępnych na receptę np. hormonów tarczycy lub insuliny,

- wykonywanie lewatyw oraz inne metody wymuszania defekacji,
- kompulsywna aktywność fizyczna mogąca skutkować urazami.

Anoreksja dotyczy około 1–4% kobiet w Europie, a bulimia blisko 1–2% kobiet. W przypadku mężczyzn ZO szacuje się zachorowalność na poziomie 0,3–0,7%. Warto dodać, że problem ZO jest niedoszacowany w przypadku płci męskiej [9].

ZO to grupa schorzeń której przebieg jest związany z poczuciem wstydu [10]. Z tego względu metody lecznicze, terapeutyczne oraz profilaktyczne z zakresu zdrowia publicznego z wykorzystaniem narzędzi sztucznej inteligencji, tj. Emotional Artificial Intelligence mogą przyczynić się do poprawy jakości życia osób mierzących się z tymi zaburzeniami [11].

Wykorzystanie sztucznej inteligencji w psychologii i psychoterapii

Objętość Sztuczna inteligencja (ang. Artificial Intelligence, AI) zrewolucjonizowała wiele sektorów gospodarki, w tym również ochronę zdrowia. Dzięki zaawansowanym algorytmom uczenia maszynowego (ang. Machine Learning, ML) AI jest w stanie realizować skomplikowane zadania, które dotychczas były zarezerwowane wyłącznie dla ludzi [12]. Współczesna medycyna coraz częściej wdraża rozwiązania oparte na AI, dostrzegając ich potencjał w diagnostyce, terapii oraz analizie danych medycznych. Jednakże specjaliści zajmujący się zdrowiem psychicznym wprowadzają technologie AI do swojej praktyki w znacznie wolniejszym tempie [13]. Specjaliści zdrowia psychicznego koncentrują się w swojej pracy zawodowej przede wszystkim na bezpośrednim kontakcie z pacjentem. Ich głównym celem jest zrozumienie potrzeb pacjenta, budowanie z nim relacji oraz uważna obserwacja jego emocji i zachowań. Dodatkowo, informacje gromadzone w trakcie pracy z pacjentem często przybierają postać notatek sporządzanych przez specjalistę, a także subiektywnych relacji pacjenta dotyczących jego doświadczeń i samopoczucia [14,15].

Opieka zdrowotna w obszarze zdrowia psychicznego może znacząco skorzystać na zastosowaniu AI, szczególnie w zakresie diagnozowania oraz głębszego zrozumienia mechanizmów leżących u podstaw chorób psychicznych. Wykorzystanie technik AI stwarza możliwość opracowania ulepszonych narzędzi do wstępnej diagnostyki, a także tworzenia zaawansowanych modeli ryzyka. Dzięki nim możliwe jest określenie predyspozycji pacjentów do wystąpienia określonych zaburzeń oraz oszacowanie prawdopodobieństwa ich rozwoju, co pozwala na wcześniejsze wdrożenie działań profilaktycznych [16].

Sztuczna inteligencja, wykorzystując algorytmy ML, może stanowić przełom w opiece psychologicznej. Algorytmy ML to technika bazująca na metodach statystycznych i probabilistycznych, do tworzenia systemów zdolnych do doskonalenia się na podstawie analizy danych. Dzięki temu możliwe jest skuteczniejsze przewidywanie, klasyfikowanie oraz interpretowanie informacji, co znajduje szczególne zastosowanie w badaniach nad zdrowiem psychicznym [17]. Dzięki swoim zaawansowanym możliwościom ML umożliwia analizowanie ogromnych zbiorów danych i wzorców zachowań. Co więcej, technologia ta pozwala na porównywanie setek, a nawet tysięcy zmiennych jednocześnie, co znacząco zwiększa precyzję wnioskowania i diagnozowania ze względu na fakt, że analiza manualna wykonywana przez człowieka, nie przyniosłaby porównywalnych rezultatów. Warto podkreślić, że mechanizmy ML znalazły już zastosowanie w medycynie do przewidywania optymalnych metod leczenia na podstawie indywidualnych cech pacjenta oraz kontekstu terapii. Ich rola w personalizacji opieki zdrowotnej nieustannie rośnie, otwierając nowe perspektywy także w dziedzinie zdrowia psychicznego [11].

W ostatnich latach nastąpił dynamiczny rozwój interwencji cyfrowych w obszarze e-zdrowia, co otworzyło nowe możliwości w diagnostyce, terapii oraz profilaktyce zaburzeń psychicznych. Rozwój tych technologii może przyczynić się do eliminowania barier w dostępie do opieki zdrowotnej, a także wspierać skuteczne leczenie i zapobieganie wielu schorzeniom z zakresu zdrowia psychicznego [18].

Narzędzia oparte na AI znajdują coraz szersze zastosowanie w psychologii, oferując m.in. wczesne wykrywanie chorób psychicznych, planowanie terapii, analizę emocjonalną oraz stałe monitorowanie stanu pacjentów korzystających z usług e-zdrowia. Dzięki temu AI może wspierać specjalistów w podejmowaniu trafnych decyzji klinicznych i optymalizować proces leczenia [19]. Monitorowanie stanu pacjentów w wykorzystaniu AI polega na zdolności wykorzystanych narzędzi do rejestrowania zmian emocjonalnych pacjentów w czasie. Istnieje możliwość otrzymania informacji zwrotnej od AI, wytworzonej na podstawie analizy wzorców językowych i zachowań. Dzięki temu możliwe jest wczesne wykrywanie niepokojących sygnałów oraz dostosowywanie strategii terapeutycznych w sposób bardziej dynamiczny i spersonalizowany [20].

Zapotrzebowanie na wczesne diagnozowanie i leczenie zaburzeń zdrowia psychicznego znacząco wzrosło podczas pandemii COVID-19. Zaobserwowano wtedy globalny znaczny wzrost stresu, lęku i objawów depresyjnych. Dodatkowo, wiele osób unika korzystania z pomocy psychologicznej lub psychoterapeutycznej, co prowadzi do braku odpowiedniego wsparcia. Dzięki rozwojowi AI oraz

wykorzystaniu algorytmów ML powstały różnorodne aplikacje wspierające zdrowie psychiczne, a także chatboty oferujące wsparcie emocjonalne i psychoedukację. Aplikacje dedykowane zdrowiu psychicznemu są cennym narzędziem, umożliwiającym użytkownikom dostęp do spersonalizowanych strategii interwencji psychologicznych. AI może zostać instruowane do symulowania roli psychologa lub psychoterapeuty, zapewniając użytkownikom porady wskazówki i rekomendacje mających na celu poprawę ich stanu psychicznego. Chatboty i aplikacje do poradnictwa psychologicznego wykorzystują techniki przetwarzania języka naturalnego oraz modelowania zachowań, co pozwala na generowanie spersonalizowanych interwencji terapeutycznych dostosowanych do indywidualnych potrzeb użytkowników [21].

Takie rozwiązanie może okazać się odpowiednie w przypadku wczesnych interwencji, skierowanych do osób, które z różnych powodów nie chcą lub nie mają możliwości odbycia tradycyjnej wizyty stacjonarnej u specjalisty. Interwencje oparte na AI mają potencjał, aby sprostać rosnącemu zapotrzebowaniu na usługi psychologiczne, oferując elastyczne i dostosowane do indywidualnych potrzeb rozwiązania dla różnych grup użytkowników [11, 22].

AI może również znaleźć zastosowanie w psychologii jako narzędzie do symulowania złożonych interakcji społecznych, co pozwala na dogłębne zrozumienie skomplikowanych zachowań ludzkich i relacji społecznych. W przeszłości badania tego typu były przeprowadzane manualnie, co wiązało się z ograniczeniami dotyczącymi wielkości próby oraz subiektywnością oceny badaczy. Dzięki AI możliwe staje się znaczne poszerzenie skali badań oraz zwiększenie obiektywności analiz [23]. Po udoskonaleniu systemów wzorców dialogowych, AI została nauczona rozpoznawania oraz generowania wzorców językowych związanych z określonymi stanami psychicznymi, takimi jak depresja, we współpracy ze specjalistami zdrowia psychicznego. Ocena skuteczności symulacji została przeprowadzona metodą walidacyjną, polegającą na porównaniu rozmów generowanych przez AI z rozmowami pacjentów. Wyniki wskazały na wyraźną pokrewność między wzorcami językowymi. Opracowane systemy dialogowe stanowią cenny zasób, który może wspierać proces diagnozowania w obszarze psychologii klinicznej [21].

Warto nadmienić, że AI oraz ML wiążą się z pewnymi ograniczeniami oraz kwestiami etycznymi. Choć zostały przyjęte z entuzjazmem, wciąż wymagają dalszego udoskonalania oraz poprawy jakości stosowanych rozwiązań. Narzędzie opracowane na ich podstawie powinny być stosowane jako uzupełnienie i wsparcie dla pracy wykwalifikowanych specjalistów, a nie ich substytut. Aby skutecznie

rozwijać technologie AI w dziedzinie zdrowia psychicznego i przezwyciężyć potencjalne ograniczenia, niezbędne jest dokładne zrozumienie ich zastosowań na każdym etapie ścieżki pacjenta [11,18].

Zastosowanie Emotional Artificial Intelligence w psychologii i psychoterapii

EAI (ang. Emotional Artificial Intelligence), znana również jako afektywne obliczenia (ang. Affective Computing) to interdyscyplinarna dziedzina sztucznej inteligencji, która zajmuje się mierzaniem, symulowaniem, klasyfikowaniem oraz reagowaniem na ludzkie emocje i stany afektywne. EAI jest narzędziem łączącym informatykę, inżynierię, psychologię, fizjologię i filozofię, umożliwiając ludzką interakcje pomiędzy człowiekiem a maszyną [24,25,26].

Inteligencja emocjonalna jest kluczowym elementem interakcji międzyludzkich i społecznych. Obejmuje ona zdolność rozpoznawania, rozumienia i adekwatnego reagowania na emocje własne, jak i innych osób. W związku z dynamicznym rozwojem sztucznej inteligencji, rozpoczęto proces integracji inteligencji emocjonalnej w systemach AI, co otwiera nowe możliwości w zakresie interakcji między człowiekiem a maszyną [27]. Rozpoznawanie emocji przez EAI polega na identyfikacji i interpretacji ludzkich uczuć na podstawie mimiki twarzy, mikroekspresji, wzorców mowy i sygnałów fizjologicznych. Do zaprogramowania systemów EAI zastosowano techniki ML, w tym metody głębokiego uczenia, w celu opracowania jak najbardziej zaawansowanych modeli rozpoznawania emocji [28]. Połączenie sztucznej inteligencji i psychologii pozwala na tworzenie zaawansowanych systemów interpretujących ludzkie emocje w różnych sytuacjach, miejscach i warunkach [29].

Systemy EAI znajdują szerokie zastosowanie w psychologii i psychoterapii, głównie ze względu na zdolność interpretacji i zrozumienia ludzkich emocji. Rozwój EAI jest tożsamy z rozwojem telemedycyny, który nastąpił w okresie pandemii COVID-19 w latach 2020-2021 [30].

Ponadto, systemy EAI mają zdolność przyswajania informacji kontekstowych dotyczących sytuacji problemowych użytkowników, takich jak wskazówki sytuacyjne. Zintegrowanie tych umiejętności czyni z EAI narzędzie, które w sposób realistyczny odwzorowuje emocjonalne reakcje człowieka, co ma kluczowe znaczenie dla efektywnych interakcji między człowiekiem a maszyną [31]. Dane wykorzystywane przez algorytmy EAI to wzorce mowy, twarze, mowa ciała, mikroekspresje twarzy (sugerujące np. radość czy niezadowolenie), gestykulacja,

informacja zamieszczane na mediach społecznościowych oraz parametry fizjologiczne tj. tętno, rytm oddychania, ruchy gałek ocznych, potliwość [32]. Mechanizmy EAI zostały zaprogramowane w taki sposób, aby reagować na użytkowników w sposób empatyczny, co jest szczególnie istotne w kontekście zaburzeń zdrowia psychicznego. Treści wyraźnie nacechowane emocjonalnie są tworzone z użyciem modeli generatywnych wykorzystujących wariacyjne autoenkodery czy generatywne sieci przeciwstawne [29]. EAI potrafi identyfikować i oceniać psychofizyczne aspekty danej osoby, jednak nie posiada subiektywnej świadomości emocji, które została nauczona rozpoznawać. Z tego względu, narzędzia takie jak aplikacje czy chatboty mające na celu poprawę zdrowia psychicznego operujące na EAI i ML powinny być stale monitorowane przez psychologów lub być stosowane jako uzupełnienie tradycyjnego poradnictwa terapeutycznego [11,18,33].

Warto zaznaczyć, że ze względu na potencjalne nieścisłości w danych analizowanych przez EAI może dochodzić do błędnej interpretacji emocji czy do nieodpowiedniego a nawet niesprawiedliwego traktowania użytkowników. W związku z tym, administratorzy oraz personel medyczny korzystający z EAI w poradnictwie psychologicznym powinni pracować na reprezentatywnych i zróżnicowanych zbiorach danych, nieustannie monitorować pacjentów korzystających ze wsparcia EAI oraz eliminować ewentualne nieścisłości w procesie analizy [29].

CEL PRACY

Celem pracy jest opisanie potencjału zastosowania sztucznej inteligencji emocjonalnej (EAI) w terapii zaburzeń odżywiania, takich jak bulimia i anoreksja.

METODOLOGIA

Przeprowadzono przegląd literatury. Uwzględniono prace naukowe poruszające tematykę wykorzystania sztucznej inteligencji oraz sztucznej inteligencji emocjonalnej w leczeniu anoreksji i bulimii. Wyszukiwanie przeprowadzono w dwóch bazach naukowych: Google Scholar i PubMed, w październiku 2024 roku. Wykorzystano następujące słowa kluczowe: anoreksja nervosa, bulimia nervosa, AI, EAI, artificial intelligence. Większość artykułów pochodzi z lat 2014–2024. Podczas wyszukiwania artykułów znaleziono 100 artykułów za pomocą Google Scholar i 24 za pomocą PubMed. Ostatecznie wybrano 31 artykułów naukowych. Pozostałe artykuły zostały wykorzystane do wprowadzenia do tematu badawczego i nie są poświęcone problemowi badawczemu. W trakcie

wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń językowych, jednak większość wybranych artykułów została napisana w języku angielskim lub polskim. Selekcja badań została przeprowadzona samodzielnie na podstawie subiektywnej zgodności z tematem badania. Na początek zapoznano się z abstraktami i słowami kluczowymi, a następnie przeprowadzono analizę treści artykułów, dokonując ostatecznego wyboru.

DYSKUSJA

Osoby z AN lub BN, niezależnie od tego czy zostały formalnie zdiagnozowane, mogą podejmować kroki zmierzające do poprawy swojego stanu zdrowotnego. Wynika to z poziomu samoświadomości, która jest integralną częścią tych zaburzeń, biorąc pod uwagę jej rolę w rozwoju i utrzymywaniu się choroby. Charakterystyczną cechą ZO jest ich egosyntoniczny charakter - pacjenci z AN lub BN mogą postrzegać te zaburzenia jako integralną część swojej osobowości. Dodatkowo, osoby z BN i AN często są świadome swojej chorob, co sprawia, że mogą napotykać trudności w uzyskaniu odpowiedniego leczenia [3,33,34].

Chatboty oraz aplikacje, które wykorzystują EAI oraz algorytmy ML mogą stanowić cenne narzędzia wspierające osoby z BN i AN. Algorytmy ML pozwalają na personalizację opcji terapeutycznych oferowanych przez te programy, podczas gdy aspekt EAI umożliwia symulację ludzkiej interakcji pomiędzy pacjentem a specjalistą zdrowia psychicznego [11]. Takie rozwiązanie może być szczególnie pomocne dla osób, które traktują swoją chorobę jako źródło wstydu i unikają bezpośredniego kontaktu z drugą osobą [35]. Znaczną zaletą aplikacji i chatbotów terapeutycznych jest możliwość zapewnienia emocjonalnego wsparcia w czasie rzeczywistym. Użytkownicy niektórych z tych narzędzi mogą otrzymać cenne informacje na temat odpowiednich działań w przypadku pogorszenia stanu zdrowia psychicznego. Na przykład, tworzone chatboty mają na celu oferowanie osobom z AN i BN, psychoedukacji oraz nauki umiejętności radzenia sobie z zaburzonym postrzeganiem własnego ciała i samej choroby [11].

Opieka cyfrowa w zakresie e-zdrowia stała się integralną częścią współczesnej medycyny, szczególnie od czasów pandemii COVID-19. Interwencje cyfrowe pozwalają na monitorowanie i umiejętne zarządzanie zdrowiem w wymiarze fizycznym i psychicznym, co jest kluczowym elementem leczenia AN i BN [36]. ZO to grupa chorób związana z barierami w dostępie do opieki zdrowotnej. Oprócz poczucia wstydu, do czynników utrudniających dostęp do leczenia należy także lęk przed stygmatyzacją i stereotypami, ograniczenia finansowe osób

chorych oraz niewystarczająca dostępność specjalistycznej opieki. Dostępne badania wskazują, że większość osób z ZO potrzebuje kilku lat, aby zaakceptować fakt choroby, a kolejne lata upływają, zanim podejmą decyzję o poszukiwaniu leczenia [37]. Opisane opóźnienia w podejmowaniu decyzji o leczeniu przez pacjentów negatywnie wpływają na przebieg kliniczny ZO. Dostępne badania sugerują, że krótszy czas trwania objawów ZO jest powiązany z bardziej efektywną terapią i większymi szansami na pełny powrót do zdrowia [38]. Z tego względu istnieje pilna potrzeba integracji metod leczenia na odległość, które są szerzej dostępne i łatwiejsze do wdrożenia. Zaoferowanie osobom z AN i BN terapii opartej na e-zdrowiu, w połączeniu z odpowiednio zaprogramowanymi systemami EAI i ML, może pomóc przełamać bariery w dostępie do zdrowia psychicznego i znacząco zwiększyć szanse na ich powrót do zdrowia [18,38].

Warto zaznaczyć, że badania porównujące skuteczność terapii stacjonarnych i zdalnych wykazały, iż obie formy terapii przynoszą porównywalną poprawę w zakresie objawów ZO. Oznacza to, że terapie wirtualne, wspierane metodami telekonferencji, stanowią realną opcję leczenia dla osób z AN i BN, które wymagają leczenia ambulatoryjnego [39,40,41].

EAI odnosi się do technologii służących do rozpoznawania, interpretowania i reagowania na ludzkie emocje z wykorzystaniem sztucznej inteligencji. Odpowiednio wdrożona, może znacząco wspomóc pracę psychologów i psychoterapeutów, będąc istotnym komponentem postępowania leczniczego [25]. Dzięki swoim możliwościom, EAI może stanowić wsparcie dla specjalistów zdrowia psychicznego umożliwiając monitorowanie stanu emocjonalnego pacjentów oraz wczesne wykrywanie niepokojących objawów [19].

Monitoring stanu pacjentów może odbywać się poprzez analizę wpisów czy wiadomości zamieszczanych przez pacjentów w różnych aplikacjach (np. mediach społecznościowych), a następnie informowanie odpowiedniego personelu o potencjalnych zagrożeniach dla zdrowia psychicznego. W przypadku ZO może to obejmować wykrycie zwiększonego ryzyka nawrotu choroby lub zaostrzenia objawów. [30].

Obecnie prowadzone są badania mające na celu ocenę możliwości opracowania długoterminowych modeli predykcyjnych dla zachowań związanych z AN i BN z wykorzystaniem EAI i ML. Do stworzenia tych modeli wykorzystywane są zbiory danych, które obejmują posty zamieszczane w różnych aplikacjach mobilnych, dane z neuroobrazowania oraz odpowiedzi udzielone w kwestionariuszach i ankietach. Wstępne wyniki sugerują, że możliwe jest stosowanie EAI i ML jako metodę badań przesiewowych ZO [11].

WNIOSKI

Zaburzenia odżywiania stanowią poważny problem zdrowia publicznego, a tradycyjne metody leczenia mogą nie być wystarczająco dostępne dla wielu pacjentów. Wykorzystanie sztucznej inteligencji emocjonalnej (EAI) w terapii tych zaburzeń ma potencjał, by znacząco zwiększyć skuteczność i dostępność leczenia. EAI, dzięki swojej zdolności do rozpoznawania i reagowania na emocje, może stanowić skuteczne narzędzie diagnostyczne i terapeutyczne, oferując spersonalizowane interwencje. Wśród zalet EAI wymienia się dostępność, możliwość dostosowania terapii w czasie rzeczywistym oraz zmniejszenie stygmatyzacji, która często towarzyszy tradycyjnym formom leczenia. Dodatkowo, zastosowanie algorytmów uczenia maszynowego umożliwia tworzenie chatbotów do psychoedukacji oraz identyfikację wczesnych sygnałów rozwoju lub nawrotów zaburzeń. Połączenie innowacyjnych technologii z holistycznym podejściem może stanowić przyszłość terapii, jednak wymaga to dalszych badań w celu potwierdzenia bezpieczeństwa i efektywności tych narzędzi.

REFERENCJE

1. World Health Organization. Mental Health. World Health Organization. Published 2024. https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab_1
2. Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of Eating Disorders: Incidence, Prevalence and Mortality Rates. *Current Psychiatry Reports*. 2012;14(4):406-414. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0282-y>
3. Balasundaram P, Santhanam P. Eating Disorders. National Library of Medicine. Published June 26, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567717/>
4. Burton A, Mitchison D, Hay P, et al. Beliefs about Binge Eating: Psychometric Properties of the Eating Beliefs Questionnaire (EBQ-18) in Eating Disorder, Obese, and Community Samples. *Nutrients*. 2018;10(9):1306. <https://doi.org/10.3390/nu10091306>
5. Moore CA, Bokor BR. Anorexia Nervosa. National Library of Medicine. Published August 28, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459148/>

6. Harrington BC, Jimerson M, Haxton C, Jimerson DC. Initial evaluation, diagnosis, and treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *American Family Physician*. 2015;91(1):46-52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25591200/>
7. Jain A, Yilanli M. Bulimia Nervosa. PubMed. Published 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562178/>
8. Szymanska, M., Barylska, K., Stefański, Łukasz and Grajek, M. 2023. Unconventional compensation methods used by patients with bulimia nervosa. *Applied Psychology Research*. 2023;2(1):550. <https://doi.org/10.59400/apr.v2i1.550>
9. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Current opinion in psychiatry*. 2016;29(6):340-345. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000278>
10. Nechita D, Bud S, David D. Shame and eating disorders symptoms: A meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders*. 2021;54(11):1899-1945. <https://doi.org/10.1002/eat.23583>
11. Gizem Yalcin Williams, Lim S. Psychology of AI: How AI impacts the way people feel, think, and behave. *Current Opinion in Psychology*. 2024;58:101835-101835. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2024.101835>
12. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, et al. Artificial Intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke and Vascular Neurology*. 2017;2(4):230-243. <https://doi.org/10.1136/svn-2017-000101>
13. Gabbard GO, Crisp-Han H. The Early Career Psychiatrist and the Psychotherapeutic Identity. *Academic Psychiatry*. 2016;41(1):30-34. <https://doi.org/10.1007/s40596-016-0627-7>
14. Graham S, Depp C, Lee EE, et al. Artificial Intelligence for Mental Health and Mental Illnesses: an Overview. *Current Psychiatry Reports*. 2019;21(11):116. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1094-0>
15. Shatte ABR, Hutchinson DM, Teague SJ. Machine learning in mental health: a scoping review of methods and applications. *Psychological Medicine*. 2019;49(09):1426-1448. <https://doi.org/10.1017/s0033291719000151>

16. Chung J, Teo J. Mental Health Prediction Using Machine Learning: Taxonomy, Applications, and Challenges. *Applied Computational Intelligence and Soft Computing*. 2022;2022:e9970363. <https://doi.org/10.1155/2022/9970363>
17. Fardouly J, Crosby RD, Sukunesan S. Potential benefits and limitations of machine learning in the field of eating disorders: current research and future directions. *Journal of Eating Disorders*. 2022;10(1). <https://doi.org/10.1186/s40337-022-00581-2>
18. Linardon J, Shatte A, Messer M, Firth J, Fuller-Tyszkiewicz M. E-mental health interventions for the treatment and prevention of eating disorders: An updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2020;88(11):994-1007. <https://doi.org/10.1037/ccp0000575>
19. Cruz-Gonzalez P, He AWJ, Lam EP, et al. Artificial intelligence in mental health care: a systematic review of diagnosis, monitoring, and intervention applications. *Psychological Medicine*. 2025;55. <https://doi.org/10.1017/s0033291724003295>
20. Tang Y, Chen L, Chen Z, et al. EmoEden: Applying Generative Artificial Intelligence to Emotional Learning for Children with High-Function Autism. Published online May 11, 2024. <https://doi.org/10.1145/3613904.3642899>
21. Chen D, Liu Y, Guo Y, Zhang Y. The revolution of generative artificial intelligence in psychology: The interweaving of behavior, consciousness, and ethics. *Acta Psychologica*. 2024;251:104593-104593. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2024.104593>
22. Moreno C, Wykes T, Galderisi S, et al. How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(9). [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30307-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30307-2)
23. Chatterjee S, Chaudhuri R, Vrontis D, Giovando G. Digital workplace and organization performance: Moderating role of digital leadership capability. *Journal of Innovation & Knowledge*. 2023;8(1):100334. <https://doi.org/10.1016/j.jik.2023.100334>
24. Somers M. Emotion AI, explained. MIT Sloan. Published March 8, 2019. <https://mitsloan.mit.edu/ideas-made-to-matter/emotion-ai-explained>

25. Emotion Detection and Recognition Market | Growth, Trends, and Forecasts (2020 - 2025). [www.mordorintelligence.com. https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/emotion-detection-and-recognition-edr-market](https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/emotion-detection-and-recognition-edr-market)
26. Ho MT, Mantello P, Ho MT. An analytical framework for studying attitude towards emotional AI: The three-pronged approach. *MethodsX*. 2023;10:102149. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2023.102149>
27. Emine Kambur. Emotional Intelligence or Artificial Intelligence?: Emotional Artificial Intelligence. *Florya Chronicles of Political Economy*. 2021;7(2):147-168.
28. Prentice C, Lopes SD, Wang X. Emotional intelligence or artificial intelligence– an employee perspective. *Journal of Hospitality Marketing & Management*. 2019;29(4):1-27. <https://doi.org/10.1080/19368623.2019.1647124>
29. Narimisaei JMS, Naeim M, Imannezhad S, et al. Exploring emotional intelligence in artificial intelligence systems: a comprehensive analysis of emotion recognition and response mechanisms. *Annals of Medicine & Surgery*. 2024;86(8):4657-4663. <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000002315>
30. Monteith S, Glenn T, Geddes J, Whybrow PC, Bauer M. Commercial Use of Emotion Artificial Intelligence (AI): Implications for Psychiatry. *Current Psychiatry Reports*. 2022;24(3):203-211. <https://doi.org/10.1007/s11920-022-01330-7>
31. Stark L, Hoey J. The Ethics of Emotion in Artificial Intelligence Systems. *Proceedings of the 2021 ACM Conference on Fairness, Accountability, and Transparency*. Published online March 2021:782-793. <https://doi.org/10.1145/3442188.3445939>
32. Dzedzickis A, Kaklauskas A, Bucinskas V. Human Emotion Recognition: Review of Sensors and Methods. *Sensors (Basel, Switzerland)*. 2020;20(3):592. <https://doi.org/10.3390/s20030592>
33. Coutinho B de MC, Pariz CG, Krahe TE, Mograbi DC. Are you how you eat? Aspects of self-awareness in eating disorders. *Personality Neuroscience*. 2024;7:e9. <https://doi.org/10.1017/pen.2024.2>

34. Hart LM, Granillo MT, Jorm AF, Paxton SJ. Unmet need for treatment in the eating disorders: A systematic review of eating disorder specific treatment seeking among community cases. *Clinical Psychology Review*. 2011;31(5):727-735. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.03.004>
35. Nechita D, Bud S, David D. Shame and eating disorders symptoms: A meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders*. 2021;54(11):1899-1945. <https://doi.org/10.1002/eat.23583>
36. Kim M, Choi HJ. Digital Therapeutics for Obesity and Eating-Related Problems. *Endocrinology and Metabolism*. 2021;36(2):220-228. <https://doi.org/10.3803/enm.2021.107>
37. Rie S, Noordenbos G, Donker M, van Furth E. Evaluating the treatment of eating disorders from the patient's perspective. *International Journal of Eating Disorders*. 2006;39(8):667-676. <https://doi.org/10.1002/eat.20317>
38. Aardoom JJ, Dingemans AE, Van Furth EF. E-Health Interventions for Eating Disorders: Emerging Findings, Issues, and Opportunities. *Current Psychiatry Reports*. 2016;18(4):42. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0673-6>
39. Steiger H, Booiij L, Crescenzi O, et al. In-person versus virtual therapy in outpatient eating-disorder treatment: A COVID-19 inspired study. *International Journal of Eating Disorders*. 2021;55(1):145-150. <https://doi.org/10.1002/eat.23655>
40. Raykos BC, Erceg-Hurn DM, Hill J, Campbell BNC, McEvoy PM. Positive outcomes from integrating telehealth into routine clinical practice for eating disorders during COVID-19. *International Journal of Eating Disorders*. 2021;54(9):1689-1695. <https://doi.org/10.1002/eat.23574>
41. Levinson CA, Spoor SP, Keshishian AC, Pruitt A. Pilot outcomes from a multidisciplinary telehealth versus in-person intensive outpatient program for eating disorders during versus before the Covid-19 pandemic. *International Journal of Eating Disorders*. 2021;54(9):1672-1679. <https://doi.org/10.1002/eat.23579>

INWAZYJNE METODY NEUROMODULUJĄCE W LECZENIU BÓLU PRZEWLEKŁEGO

Kinga Abrachamczyk, Kamil Janczyk, Piotr Wanat

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

Abstrakt: Ból przewlekły jest światowym problemem zdrowotnym, który dotyka aż 20% dorosłych. Znacząco obniża jakość życia pacjentów wpływając na dezorganizację na wielu płaszczyznach. Gdy leczenie zachowawcze bólu przewlekłego jest nieskuteczne, stosuje się inwazyjne metody neuromodulacyjne. Do najczęściej wykorzystywanych technik zalicza się stymulację nerwów obwodowych (PNS), stymulację rdzenia kręgowego (SCS) oraz stymulację mózgowia (DBS). Mechanizm ich działania polega na generowaniu lub przekazywaniu impulsów elektrycznych, które ograniczają przekaznictwo w aferentnych szlakach nocyceptywnych. Skuteczność tych metod wykazano w leczeniu bólu neuropatycznego, bólu nowotworowego czy zespołu bólu pooperacyjnego. Popularność inwazyjnej neuromodulacji rośnie, natomiast występują ograniczenia takie jak koszt, wymóg rygorystycznej selekcji pacjentów i ryzyko powikłań. Rozwój technologiczny umożliwia jednak coraz lepsze dostosowanie parametrów stymulacji do pacjenta, zwiększyć precyzję leczenia bólu oraz bezpieczeństwo. Dalsze badania mogą w przyszłości pozwolić leczyć większą grupę pacjentów z zespołami bólowymi, co czyni inwazyjne metody neurostymulacyjne kluczowym elementem medycyny bólu.

Słowa kluczowe: ból przewlekły, głęboka stymulacja mózgu, neuromodulacja, stymulacja nerwów obwodowych, stymulacja rdzenia kręgowego

Abstract: Chronic pain is a global health issue affecting up to 20% of adults. It considerably reduces patients' quality of life by causing disorganization across multiple aspects of daily functioning. When conservative treatments for chronic pain are ineffective, invasive neuromodulation techniques are employed. The most commonly used methods include peripheral nerve stimulation (PNS), spinal cord stimulation (SCS), and deep brain stimulation (DBS). Their mechanism of action involves generating or transmitting electrical impulses that reduce signal transmission in afferent nociceptive pathways. The efficacy of these methods has been demonstrated in the treatment of neuropathic pain, cancer-related pain, and post-operative pain syndromes. Although the popularity of invasive neuromodulation is increasing, limitations such as high costs, the need for rigorous patient selection, and the risk of complications remain. However, technological advancements are enabling better customization of stimulation parameters to individual patients, thereby enhancing the precision and safety of pain treatment. Future research may further expand the treatment options for a larger group of patients with pain syndromes, making invasive neurostimulation methods a crucial component of pain management.

Keywords: chronic pain, deep brain stimulation, neuromodulation, peripheral nerves stimulation, spinal cord stimulation

WSTĘP

Zgodnie z aktualną definicją Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (ang. *International Association for the Study of Pain, IASP*), ból to przykre doznanie czuciowe i emocjonalne, związane lub przypominające doznanie związane z aktualnie występującym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek. Ból przewlekły jest definiowany jako ból nawracający lub utrzymujący się co najmniej 3 miesiące [1]. Wysoka powszechność występowania bólu przewlekłego w populacji sprawia, że stanowi on istotny problem zdrowotny o skali globalnej. Szacuje się, że 20% dorosłych cierpi z powodu bólu przewlekłego oraz 10% jest diagnozowanych każdego roku [2, 3]. Geneza bólu jest złożona. Do najczęstszych przyczyn należą problemy z kręgosłupem, choroby reumatyczne i choroby nowotworowe [4]. Z powodu bólu przewlekłego, wiele osób cierpi na depresję, niezdolność do pracy, dezorganizację relacji interpersonalnych czy myśli samobójcze [2].

Leczenie bólu przewlekłego obejmuje wiele różnorodnych metod terapeutycznych. W pierwszej kolejności stosuje się metody zachowawcze, takie jak farmakoterapia, fizjoterapia czy psychoterapia. W przypadku nieskuteczności leczenia zachowawczego lub występowania działań niepożądanych, zastosowanie znajdują metody inwazyjne, takie jak blokady w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego i układu nerwowego, zabiegi neurodestrukcyjne (neuroлиза chemiczna, kriolezja, termolezja), dokanałowe podawanie leków, zabiegi operacyjne oraz techniki neuromodulacji inwazyjnej. Wśród tych ostatnich technik wyróżnia się stymulację nerwów obwodowych, stymulację rdzenia kręgowego oraz stymulację mózgowia [5, 6]. Procedury neuromodulacyjne polegają na implantacji elektrod, które generują i przekazują impulsy elektryczne o odpowiednich parametrach. Ich działanie modyfikuje sygnały nerwowe w strukturach układu nerwowego odpowiedzialnych za transmisję i odbiór bodźców bólowych. W efekcie prowadzą do zmniejszenia intensywności odczuwanego bólu oraz poprawy jakości życia pacjentów.

STYMULACJA NERWÓW OBWODOWYCH

Stymulacja nerwów obwodowych (ang. *Peripheral nerve stimulation, PNS*) to metoda polegająca na wszczepieniu, podskórnym, w pobliżu nerwu obwodowego lub bezpośrednio do nanerwia odpowiedniego nerwu, elektrody, która przekazuje impuls elektryczny odpowiedzialny za modulację aferentnych

szlaków nocyceptywnych [5]. PNS zostało po raz pierwszy opisane w 1967 roku w leczeniu neuropatii ogniskowej [7]. Elektrody były wówczas implantowane z zastosowaniem otwartej techniki chirurgicznej, polegającej na ich umieszczeniu w pobliżu lub przyległe do nerwu. Wiązało się to z licznymi powikłaniami, w tym m.in. jatrogennym uszkodzeniem nerwu [8]. W 1999 roku opracowano technikę przezskórną w leczeniu neuralgii potylicznej przy użyciu przewodów stymulatora rdzenia kręgowego (SCS), natomiast systemy SCS miały wysokie wskaźniki przemieszczania i pęknięć elektrod. W ostatnich latach technika PNS zyskała popularność, co jest związane z postępem technologicznym oraz rosnącą liczbą badań klinicznych potwierdzających jej skuteczność. Do zastosowania w praktyce klinicznej Food and Drug Administration (FDA) zatwierdziło systemy PNS obejmujące m.in. urządzenia StimRouter, StimQ PNS, NALU (ang. *Nalu Medical, Inc, Carlsbad, CA*) oraz SPRINT PNS (ang. *SPR Therapeutics, Inc; Cleveland, OH*) [7].

Jeden z mechanizmów działania PNS opisuje teoria bramki bólu (ang. *Gate Control Theory*), zaproponowana przez Melzacka i Walla w 1965 roku [9]. Mówi ona o tym, że aktywacja grubych włókien A-beta o niskim progu pobudliwości nienocyceptywnej, poprzez impuls elektryczny, prowadzi do pobudzenia hamujących interneuronów rogów tylnych, które osłabiają lub blokują przewodzenie bodźców bólowych we włóknach A- delta oraz typu C, hamując w ten sposób transmisję sygnału bólowego z rdzenia kręgowego do wyższych pięter ośrodkowego układu nerwowego [9, 10, 11].

Badania kliniczne wykazały, że przezskórna stymulacja nerwów obwodowych (PNS) jest skuteczna dla różnych zespołów bólowych, takich jak neuropatia obwodowa, ból poamputacyjny, ból kręgosłupa, ból miednicy i ból barku, a także w przypadku migreny. Randomizowane badania kontrolne, które obejmowały pacjentów z bólami neuropatycznymi o zróżnicowanej etiologii, wykazały znaczącą redukcję bólu po 3 miesiącach terapii PNS [7].

W badaniach nad stymulacją nerwów potylicznych (ang. *Occipital Nerve Stimulation, ONS*), w których elektrody implantowano obustronnie w okolice nerwów potylicznych większych unerwiających tył głowy, uczestniczyło ponad 60 pacjentów z bólami klasterowymi. Poprawę kliniczną zgłosiło ponad 50% badanych.

W przypadku stymulacji zwoju skrzydłowo-podniebiennego (ang. *Sphenopalatine Ganglion Stimulation, SPGS*) stymulator umieszcza się poniżej kości jarzmowej, natomiast koniec elektrody lokalizuje się w pobliżu zwoju skrzydłowo-podniebiennego. Badania nad tą techniką stymulacji wykazały skuteczność

wynosząc 80% w przerywaniu napadów bólów klastrowych głowy u 5 na 7 pacjentów oraz obniżenie dolegliwości bólowych u 5 na 10 pacjentów z przewlekłą migreną [12, 13].

STYMULACJA RDZENIA KRĘGOWEGO

Stymulacja rdzenia kręgowego (ang. *Spinal Cord Stimulation, SCS*) to najpowszechniejsza technika neurostymulacji [8]. Cechuje się ona większą inwazyjnością i mniejszą precyzją niż PNS, natomiast jest bardziej efektywna w leczeniu bólu o szerokim zakresie. Podobnie jak PNS, jej mechanizm opiera się częściowo na teorii bramkowania bólu [7].

Pierwsze odnotowanie klinicznego zastosowania SCS miało miejsce w 1967 roku i od tego momentu zauważalny jest stały rozwój tej dziedziny [14]. Badania wskazują, że choć początkowe koszty związane z implantacją stymulatora rdzenia kręgowego są wysokie, to terapia ta może być opłacalna w dłuższej perspektywie. Dlatego kluczowe znaczenie ma odpowiedni dobór pacjentów, ponieważ nie u wszystkich jest ona skuteczna [15]. Statystyki pokazują, że każdego roku wszczepia się średnio 50,000 neurostymulatorów rdzenia kręgowego [14].

Elektrodę wszczepia się w przestrzeń zewnątrzoponową, w której generowane jest pole elektryczne stymulujące rogi tylne rdzenia kręgowego. Powoduje to stymulację włókien A-beta, które ze względu na dużą średnicę mają niski próg pobudliwości, a przez to dochodzi do zahamowania przewodzenia bodźców bólowych przez włókna A-delta i C [14].

W badaniu PROCESS, które jest jednym z najważniejszych badań klinicznych, wykazano, że skuteczność SCS była znacznie wyższa niż w przypadku konserwatywnego leczenia medycznego (ang. *conservative medical management, CMM*). Wyniki zebrano po 6, 12 i 24 miesiącach. We wszystkich punktach czasowych SCS okazało się skuteczniejsze niż CMM względem neuropatycznego bólu kończyn dolnych oraz poprawy jakości życia.

Badania wykazały również, że terapia SCS jest najskuteczniejsza w pierwszych miesiącach, a w dłuższej perspektywie czasu obserwuje się potencjalną tendencję do zmniejszania efektywności działania przeciwbólowego. Wynikać to może ze wzrostu tolerancji na stymulację lub z progresji choroby [14, 16].

Neurostymulatory wszczepia się na różnych wysokościach kręgosłupa, w zależności od dolegliwości bólowych. Stymulacja w odcinku szyjnym stosowana jest w leczeniu bólu przewlekłego karku, kończyn górnych oraz zespołów bólowych twarzy. Charakteryzuje się wysoką skutecznością i poziomem bezpieczeństwa.

Podobne cechy posiada stymulacja w odcinku piersiowym na poziomie Th8-Th9, którą wykorzystuje się w leczeniu bólu krzyża, kończyn dolnych oraz bólach trzewnych, neuralgii popółpaścowej, neuralgii międzyżebrowej, dusznicy bolesnej i zapaleniu trzustki. Ryzyko przemieszczenia elektrody jest niewielkie, ze względu na małą ruchomość tego odcinka kręgosłupa. Stymulacja w odcinku lędźwiowym na poziomie L1 obejmuje stymulację stożka rdzeniowego i ogona końskiego w leczeniu bólu miednicy, krzyża, krocza oraz stóp [8].

Wraz z postępem technologicznym opracowano różne metody stymulacji rdzenia kręgowego. W konwencjonalnej SCS wykorzystuje się impulsy dwufazowe o zrównoważonym ładunku i niskiej częstotliwości od 30 do 100Hz. Taka stymulacja redukuje ból, zastępując go parestezją, czyli uczuciem mrowienia. Stymulacja o wysokiej częstotliwości (ang. *High-Frequency SCS*, *HF10*) wykorzystuje stymulację o częstotliwości 10kHz. Metoda ta nie wywołuje uczucia parestezji, natomiast wymaga zużycia dużej ilości energii [8, 17]. Randomizowane badanie kontrolowane (ang. *SENZA-RCT*) wykazało wyższą skuteczność terapii HF10 nad konwencjonalną stymulacją rdzenia kręgowego w leczeniu zarówno bólów kręgosłupa, jak i kończyn dolnych. Po 12 miesiącach u pacjentów, poddanych tej pierwszej terapii, zaszła wyraźna poprawa w zakresie niepełnosprawności. Opisywana powyżej terapia HF10 nie tylko wpłynęła na redukcję dolegliwości bólowych, ale również poprawiła jakość życia w wielu aspektach. Efekty zostały przedstawione w skalach i wskaźnikach oceny klinicznej, takich jak ODI (ang. *Oswestry Disability Index*), GAF (ang. *Global Assessment of Functioning*) oraz SF-MPQ-2 (ang. *Short-Form McGill Pain Questionnaire-2*) [18, 20]. Kolejną zaawansowaną metodą jest Stymulacja Wybuchowa (ang. *Burst Spinal Cord Stimulation*, *Burst SCS*), która polega na dostarczaniu impulsów elektrycznych w seriach, które naśladują fizjologiczną transmisję sygnałów w układzie nerwowym. Każda seria składa się z 5 impulsów o częstotliwości 500Hz, po których następuje przerwa. Działanie Burst SCS wpływa na modulację bodźców bólowych, a także przetwarzanie emocjonalne bólu. Podobnie jak w HF10, ból ulega redukcji bez wywoływania nieprzyjemnych parestezji, co zwiększa komfort pacjenta [19, 21].

Wszczepienie stymulatora ma stosunkowo niewielki charakter inwazyjny ze względu na odwracalność zabiegu. Kluczowym elementem przed implantacją elektrody jest szczegółowa diagnostyka obrazowa, obejmująca rezonans magnetyczny lub tomografię komputerową. Celem tych badań jest ocena warunków anatomicznych oraz identyfikacja ewentualnych nieprawidłowości. Do powikłań związanych z terapią SCS zalicza się możliwe przemieszczenia

lub uszkodzenia elektrod, których ryzyko jest zmniejszane wraz z powstawaniem nowych urządzeń [8].

STYMULACJA MÓZGOWIA

Głęboka stymulacja mózgu (ang. *Deep Brain Stimulation, DBS*) to rzadka metoda stymulacji, stosowana w przypadkach, gdy inne terapie medyczne i techniki neuromodulacji w leczeniu bólu przewlekłego nie są efektywne [5, 22]. Początkowo DBS wykorzystywano w leczeniu bólu somatogenne, a kierunek stymulacji obejmował głównie struktury ośrodkowego układu nerwowego, odgrywające istotną rolę w modulacji bólu, takie jak istota szara okołowodociągowa (ang. *Periaqueductal Gray, PAG*), istotę szarą okołokomorową (ang. *Periventricular Gray, PVG*) oraz wzgórze czuciowe (ang. *Sensory Thalamus, ST*). Stymulacja PAG i PVG była wykorzystywana w celu leczenia bólu nocyceptywnego, natomiast stymulacje ST była stosowana głównie w terapii bólu neuropatycznego. Postęp technologiczny obejmujący m.in. rozwój obrazowania, precyzyjne celowanie oraz poprawę bezpieczeństwa implantacji elektrod, umożliwił identyfikację większej liczby celów neurostymulacji, co znacznie zwiększyło możliwości leczenia bólu przewlekłego [22, 23].

Elektrody wszczepia się w docelowe struktury mózgowia, a następnie łączy z przedłużeniem zewnętrznym, które z kolei podłączane jest do przenośnego zewnętrznego stymulatora [22]. Do regionów stanowiących cel anatomiczny wszczepienia elektrod zaliczamy: jądro brzuszne tylnoboczne wzgórza (ang. *Ventral Posterolateral Nucleus, VPL*), jądro brzuszne tylnoprzysiodkowe wzgórza (ang. *Ventral Posteromedial Nucleus, VPM*), istota szara okołokomorowa (PVG), istota szara okołowodociągowa (PAG), tylna część podwzgórza, torebka wewnętrzna, jądro półleżące (ang. *Nucleus Accumbens, Nacc*) oraz przednia kora zakrętu obręczy (ang. *Anterior Cingulate Cortex, ACC*). Natomiast ostateczne miejsce umieszczenia elektrody wymaga mapowania neuronowego, którego celem jest minimalizacja ryzyka działań niepożądanych oraz maksymalizacja skuteczności leczenia.

Do najczęstszych metod, które stanowią element oceny skuteczności terapii zalicza się testową stymulację, podczas której pacjent powinien odczuwać zmniejszenie bólu. Stymulacja ta jest przeprowadzana przy użyciu tymczasowych elektrod, które lekarzowi oraz pacjentowi umożliwiają monitorowanie reakcji w realnym czasie. Drugą metodą jest rejestracja aktywności neuronalnej, która pozwala na analizę sygnałów elektrycznych generowanych przez neurony pod wpływem

bodźców stymulujących. Umożliwia ona monitorowanie reakcji w czasie rzeczywistym oraz jest wykorzystywana również do oceny lokalizacji stymulowanych struktur nerwowych [24, 25].

Powikłania chirurgiczne związane z głęboką stymulacją mózgu (DBS) są niewielkie. W 0.3% przypadkach obejmują krwotoki prowadzące do niepełnosprawności, a w 0.1% mogą prowadzić do zgonu. Dane te pokazują, że powikłania w tej terapii są bardzo rzadkie, natomiast nie można ich wykluczyć. Możliwe są również infekcje okołooperyacyjne w miejscu implantacji elektrody lub wprowadzenia stymulatora, co może doprowadzić do konieczności usunięcia urządzenia. Ponadto istnieje ryzyko erozji skóry w pobliżu implantu [24].

PODSUMOWANIE

Inwazyjne metody neuromodulujące stanowią istotną rolę w leczeniu pacjentów z przewlekłymi zespołami bólowymi, szczególnie w przypadkach, gdy metody zachowawcze, takie jak farmakoterapia, fizjoterapia czy psychoterapia okazują się nieskuteczne. Stymulacja elektryczna struktur ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego umożliwia skuteczne hamowanie oraz modulację transmisji nocycyptywnej, co znacząco zmniejsza dolegliwości bólowe oraz poprawia jakość życia pacjentów. Istotnym aspektem terapii neuromodulujących jest możliwa redukcja farmakoterapii, zwłaszcza leków opioidowych, których przyjmowanie wiąże się z wieloma działaniami niepożądanymi. Do najczęstszych metod zalicza się stymulację nerwów obwodowych, stymulację rdzenia kręgowego oraz stymulację mózgowia. Stosowane są w leczeniu bólu neuropatycznego, bólu nowotworowego czy zespołu bólu pooperacyjnego. Pomimo wysokiej skuteczności i znaczącemu rozwojowi w tej dziedzinie, ich wykorzystanie wiąże się z ograniczeniami, takimi jak wysoki koszt, powikłania pooperacyjne czy wcześniejsza selekcja pacjentów. Inwazyjna neuromodulacja pozostaje obiecującym elementem przyszłości medycyny bólu. Przyszłość tej dziedziny zależy od dalszych badań klinicznych i doskonaleniu technologii, po to by bezpieczniej i z większą precyzją pomagać pacjentom tym, u których metody zachowawcze zawiodły.

REFERENCJE

1. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-59. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001365

2. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011; 11:770. Published 2011 Oct 6. doi:10.1186/1471-2458-11-770
3. International Association for the Study of Pain. Unrelieved Pain is a Major Global Healthcare Problem. Accessed May 19, 2025. <http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Home&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=2908>
4. Domżał TM. Ból przewlekły - problemy kliniczne i terapeutyczne. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2023;4(1):1-8. Accessed April 5, 2025. https://journals.viamedica.pl/polski-przegląd_neurologiczny/article/view/20089
5. Przewodnik leczenia bólu: metody inwazyjne w leczeniu bólu przewlekłego. *Www.mp.pl*. Published 2025. Accessed April 5, 2025. <https://www.mp.pl/bol/wytyczne/205654>
6. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain*. 2013;154(11):2249-2261. doi: 10.1016/j.pain.2013.06.004
7. Erosa SC, Moheimani RS, Oswald JC, Castellanos JP, Abraham ME, Schuster NM. Peripheral Nerve Stimulation for Chronic Pain and Migraine: A Review. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2022;33(2):379-407. doi: 10.1016/j.pmr.2022.01.007
8. Libionka W, Skrobot W, Basiński K, Kloc W. Neurochirurgiczne leczenie bólu – część III. Neuromodulacja w bólu przewlekłym. *BÓL*. (2015);16(4):51-58. <https://doi.org/10.5604/1640324x.1193858>.
9. Lin T, Gargya A, Singh H, Sivanesan E, Gulati A. Mechanism of Peripheral Nerve Stimulation in Chronic Pain. *Pain Med*. 2020;21(Suppl 1): S6-S12. doi:10.1093/pm/pnaa164
10. Szkutnik-Fiedler D, Sierżant M, Katedra J, Farmacji Klinicznej I Biofarmacji Z, Medyczny U, Marcinkowskiego I. Mechanizmy powstawania bólu The mechanisms of pain. 2013; 6:1-3. Accessed April 5, 2025. https://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2016/05/201303_Farmacja_004.pdf
11. Chakravarthy K, Nava A, Christo PJ, Williams K. Review of Recent Advances in Peripheral Nerve Stimulation (PNS). *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(11):60. doi:10.1007/s11916-016-0590-8

12. Przeklasa-Muszyńska A, Skrzypiec K, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J. Neuromodulacja w bólach głowy - kliniczne zastosowanie neurostymulacji nerwów obwodowych u pacjentów z migrenowym bólem głowy. *BÓL*. (2014);15(2):28-35.
13. Schoenen J, Jensen RH, Lantéri-Minet M, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia*. 2013;33(10):816-830. doi:10.1177/0333102412473667
14. Sdrulla AD, Guan Y, Raja SN. Spinal Cord Stimulation: Clinical Efficacy and Potential Mechanisms. *Pain Pract*. 2018;18(8):1048-1067. doi:10.1111/papr.12692
15. Shanthanna H, Eldabe S, Provenzano DA, et al. Evidence-based consensus guidelines on patient selection and trial stimulation for spinal cord stimulation therapy for chronic non-cancer pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2023;48(6):273-287. doi:10.1136/rapm-2022-104097
16. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*. 2007;132(1-2):179-188. doi:10.1016/j.pain.2007.07.028
17. Deer TR, Mekhail N, Provenzano D, et al. The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation*. 2014;17(6):515-550. doi:10.1111/ner.12208
18. Amirdelfan K, Yu C, Doust MW, et al. Long-term quality of life improvement for chronic intractable back and leg pain patients using spinal cord stimulation: 12-month results from the SENZA-RCT. *Qual Life Res*. 2018;27(8):2035-2044. doi:10.1007/s11136-018-1890-8
19. Edinoff AN, Kaufman S, Alpaugh ES, et al. Burst Spinal Cord Stimulation in the Management of Chronic Pain: Current Perspectives. *Anesth Pain Med*. 2022;12(2): e126416. Published 2022 May 9. doi:10.5812/aapm-126416

20. Kapural L, Yu C, Doust MW, et al. Novel 10-kHz High-frequency Therapy (HF10 Therapy) Is Superior to Traditional Low-frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: The SENZA-RCT Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2015;123(4):851-860. doi:10.1097/ALN.0000000000000774
21. De Ridder D, Plazier M, Kamerling N, Menovsky T, Vanneste S. Burst spinal cord stimulation for limb and back pain. *World Neurosurg*. 2013;80(5):642-649.e1. doi: 10.1016/j.wneu.2013.01.040
22. Senatus P, Zurek S, Deogaonkar M. Deep Brain Stimulation and Motor Cortex Stimulation for Chronic Pain. *Neurol India*. 2020;68 (Supplement): S235-S240. doi:10.4103/0028-3886.302471
23. Keifer OP Jr, Riley JP, Boulis NM. Deep brain stimulation for chronic pain: intracranial targets, clinical outcomes, and trial design considerations. *Neurosurg Clin N Am*. 2014;25(4):671-692. doi: 10.1016/j.nec.2014.07.009
24. Alamri A, Pereira EAC. Deep Brain Stimulation for Chronic Pain. *Neurosurg Clin N Am*. 2022;33(3):311-321. doi: 10.1016/j.nec.2022.02.013
25. Luca Bettamin, Mathieu F, Marty FH, et al. Real-Time and High-Resolution Monitoring of Neuronal Electrical Activity and pH Variations Based on the Co-Integration of Nanoelectrodes and Chem-FinFETs. *Small*. 2024;20(27). doi:https://doi.org/10.1002/sml.202309055

OD ŚWIĄDU DO ULGI – NOWOCZESNE TERAPIE W LECZENIU ŚWIERZBIĄCZKI GUZKOWEJ

Daria Gliwa

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

Abstrakt: Świerzbiączka guzkowa (łac. *prurigo nodularis* - PN) to przewlekła, zapalna choroba dermatologiczna charakteryzująca się intensywnym świądem oraz obecnością twardych guzków na skórze. W ostatnich latach nastąpił postęp w zrozumieniu patogenezы PN, w tym roli kluczowych cytokin: IL-4, IL-13 i IL-31, co otworzyło nowe możliwości terapeutyczne. Przed wprowadzeniem leków biologicznych, leczenie PN opierało się głównie na stosowaniu emolientów, miejscowych glikokortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych czy fototerapii, które miały na celu złagodzenie świądu i zmniejszenie stanu zapalnego skóry. Celem niniejszej pracy jest analiza nowoczesnych metod leczenia PN, ze szczególnym uwzględnieniem dupilumabu i nemolizumabu, które wykazały obiecujące wyniki w badaniach klinicznych. Dupilumab, pierwszy zatwierdzony lek biologiczny do leczenia PN, jest inhibitorem receptorów IL-4 i IL-13, z kolei nemolizumab blokuje receptor IL-31. Oba leki znacząco redukują świąd i zmiany skórne w przebiegu PN, dzięki czemu stanowią bezpieczną alternatywę dla pacjentów, którzy nie reagują na leczenie tradycyjne. W pracy omówiono także serlopitant, aprepitant, nalbufinę i vixarelimab, które znajdują się w fazie badań klinicznych. Wnioski z analizы wskazują, że nowoczesne terapie, takie jak dupilumab i nemolizumab, mogą poprawić jakość życia pacjentów z PN, a ich dalszy rozwój i badania kliniczne są niezbędne do pełnego zrozumienia ich potencjału terapeutycznego.

Słowa kluczowe: świerzbiączka guzkowa, dupilumab, nemolizumab, innowacyjne leczenie

Abstract: *Prurigo nodularis* (PN) is a chronic inflammatory skin disease characterized by intense itching and hard nodules on the skin. In recent years, there has been progress in understanding the pathogenesis of PN, including the role of key cytokines: IL-4, IL-13, and IL-31, which has opened new therapeutic possibilities. Before the introduction of biologic agents, the treatment of PN primarily relied on emollients, topical glucocorticoids, antihistamines, and phototherapy, aimed at alleviating *pruritus* and reducing skin inflammation. This work aims to analyze modern treatment methods for PN, with particular emphasis on dupilumab and nemolizumab, which have shown promising results in clinical trials. Dupilumab, the first approved biological drug for treating PN, is an inhibitor of IL-4 and IL-13 receptors, whereas nemolizumab blocks the IL-31

receptor. Both drugs significantly reduce itching and skin lesions associated with PN, making them a safe alternative for patients who do not respond to traditional treatments. The work also discusses serlopitant, aprepitant, nalbuphine, and vixarelimab, which are currently in clinical trials. The conclusions from the analysis indicate that modern therapies, such as dupilumab and nemolizumab, can improve the quality of life for patients with PN. Their further development and clinical research are essential for fully understanding their therapeutic potential.

Keywords: *prurigo nodularis*, dupilumab, nemolizumab, innovative treatment

WPROWADZENIE

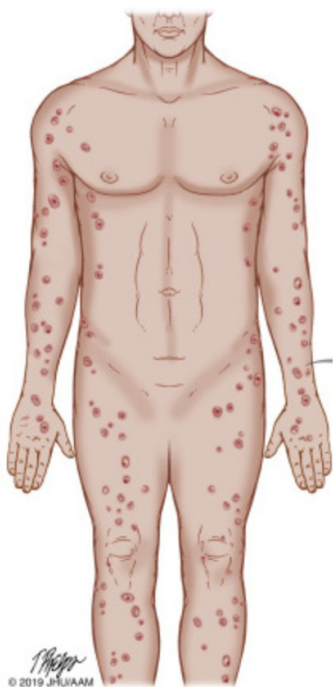
Świerzbiączka guzkowa (*prurigo nodularis*, PN) to przewlekła, zapalna dermatoza charakteryzująca się obecnością licznych, intensywnie swędzących, wyniosłych guzków skórnych. PN obniża jakość życia pacjentów, prowadząc do zaburzeń snu, depresji i stanów lękowych [1, 2]. PN jest zaliczana do chorób rzadkich, a jej rozpoznanie opiera się głównie na ocenie klinicznej oraz szczegółowym wywiadzie chorobowym, ale w niektórych przypadkach wykonuje się biopsję skóry w celu różnicowania z innymi dermatozami zapalnymi [3].

Dane epidemiologiczne wskazują na istotne różnice w częstości występowania PN w różnych populacjach. W Stanach Zjednoczonych szacuje się, że choroba dotyka od 18 do 72 osób na 100 000 mieszkańców rocznie [4]. W Europie zapadalność wynosi od 0,16 do 11,1 na 10 000 osób [3]. W Polsce obserwuje się tendencję wzrostową – w latach 2016-2018 liczba przypadków PN zwiększyła się z 5,82 do 6,52 przypadków na 100 000 mieszkańców. Ponadto badania przeprowadzone w Polsce wskazują na częste trudności diagnostyczne, co sugeruje, że rzeczywista liczba przypadków może być niedoszacowana [5]. Choroba częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn, a największą liczbę przypadków odnotowuje się w populacji osób w wieku średnim i starszym [6, 7].

Wśród czynników ryzyka PN wymienia się atopowe zapalenie skóry, przewlekły stres, infekcje wirusowe, cukrzycę typu 2, przewlekłą chorobę nerek oraz choroby sercowo-naczyniowe [3, 8].

Objawy kliniczne

Głównym objawem PN jest przewlekły, intensywny świąd, prowadzący do kompulsywnego drapania i powstawania charakterystycznych guzków skórnych. Zmiany skórne są najczęściej symetrycznie rozmieszczone na kończynach i tułowie, a ich liczba może wynosić od kilku do kilkuset (Rycina 1).



Rycina 1. Lokalizacja oraz charakterystyczny obraz zmian skórnych w przebiegu świerzbiączki guzkowej [9]

Oprócz świądu, grudek i guzków, pacjenci często zgłaszają dodatkowe objawy, takie jak:

- Zmiana zabarwienia skóry – przebarwienia lub odbarwienia, szczególnie u pacjentów o ciemniejszym fenotypie skóry
- Krwawienie i strupienie - wynik intensywnego drapania prowadzący do uszkodzeń skóry, wtórnego krwawienia oraz powstawania strupów
- Ból – spowodowany przewlekłym drażnieniem i uszkodzeniem skóry na skutek drapania
- Pieczenie i kłucie – objawy o charakterze neuropatycznym w obrębie zmian skórnych, często towarzyszące świądowi
- Suchość skóry – częsty objaw współistniejący, mogący nasilać świąd i predysponować do dalszego podrażnienia oraz uszkodzeń naskórka

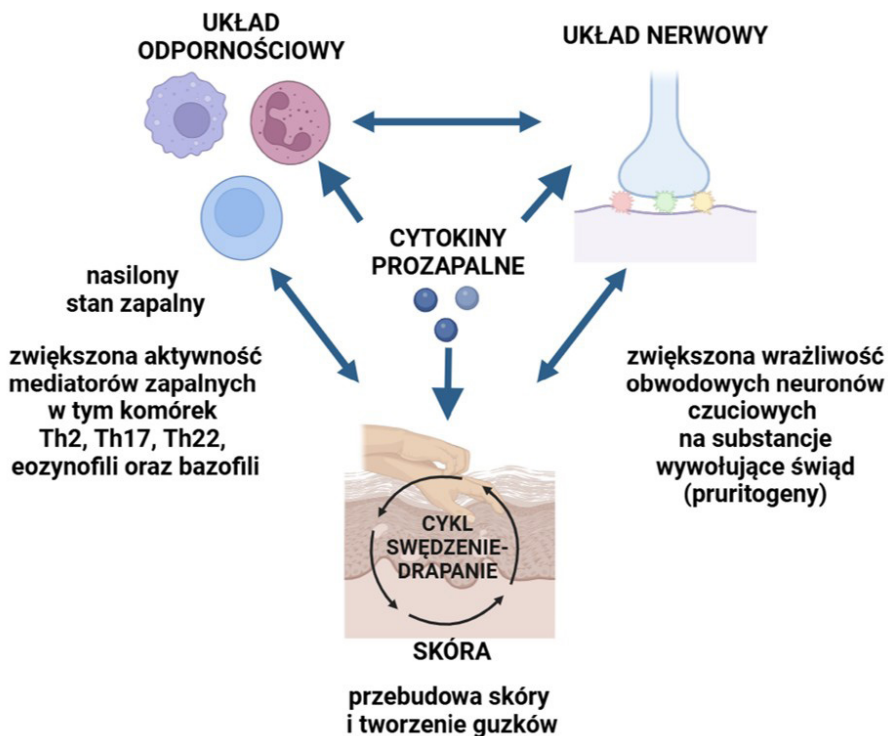
Przewlekły świąd i jego następstwa mają istotny wpływ na jakość życia pacjentów, przyczyniając się do zaburzeń snu, przewlekłego zmęczenia oraz trudności w funkcjonowaniu społecznym [2, 4, 7].

Znaczenie wczesnej diagnostyki

PN to złożone schorzenie dermatologiczne wymagające interdyscyplinarnego podejścia diagnostycznego i terapeutycznego. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie odpowiednich metod leczenia mogą znacząco poprawić jakość życia pacjentów. W ostatnich latach pojawiły się nowe opcje terapeutyczne, takie jak dupilumab i nemolizumab, które dają nadzieję na skuteczniejsze kontrolowanie objawów i świądu u pacjentów z PN.

PATOMECHANIZM ŚWIERZBIĄCZKI GUZKOWEJ

Patogeneza PN obejmuje złożone interakcje między układem odpornościowym, nerwowym i barierą skórną (Rycina 2).



Rycina 2. Patomechanizm świerzbii guzkowej – interakcje między układem odpornościowym, nerwowym oraz skórą [opracowanie własne w programie BioRender (Created in BioRender. Gliwa, D. (2025) <https://BioRender.com/siq74q7>) na podstawie [10]]

Kluczowym elementem choroby jest przewlekły stan zapalny o podłożu immunologicznym, który prowadzi do strukturalnych zmian w skórze, nadwrażliwości neuronów czuciowych oraz utrwalenia patologicznego cyklu świąd-drapanie [10, 11].

W PN dochodzi do nadmiernej aktywacji limfocytów T (głównie Th2, Th17 i Th22), co powoduje wzrost ekspresji cytokin prozapalnych, takich jak IL-4, IL-13 i IL-31. IL-4 i IL-13 nasilają reakcję zapalną, aktywując eozynofile i bazofile oraz prowadząc do remodelowania skóry, co sprzyja powstawaniu twardych guzków. Z kolei IL-31 pełni kluczową rolę w patogenezie świądu, oddziałując bezpośrednio na receptory neuronalne w skórze i prowadząc do nadmiernej aktywacji pruriceptorów, co zwiększa odczuwanie świądu [10, 11, 12].

Dodatkowo, w skórze pacjentów z PN obserwuje się wzrost gęstości włókien nerwowych oraz ich nadwrażliwość na *pruritogeny*, takie jak substancja P i peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP). W efekcie impulsy świądowe są intensyfikowane, a pacjenci doświadczają uporczywego, przewlekłego świądu, który skłania do kompulsywnego drapania. Drapanie pobudza komórki tuczne do uwalniania histaminy i prostaglandyn, co nasila stan zapalny i podtrzymuje cykl świąd-drapanie [8, 10, 13].

Następstwem przewlekłego drapania jest uszkodzenie skóry, co prowadzi do przerostu naskórka, nadmiernego rogowacenia oraz przebudowy skóry z włóknieniem, skutkując powstawaniem charakterystycznych, twardych guzków. Dodatkowo, zaburzenia bariery skórnej, w tym zmniejszona produkcja filagryny i lipidów naskórka, sprzyjają penetracji alergenów i patogenów, co jeszcze bardziej nasila odpowiedź immunologiczną [10, 14, 15].

Coraz więcej badań wskazuje, że dysbioza mikrobiomu skóry może również odgrywać istotną rolę w PN. Nieprawidłowa kompozycja bakterii oraz ich wpływ na układ odpornościowy mogą zaostrzać stan zapalny, co sugeruje potencjalne korzyści z probiotykoterapii i modulacji mikroflory skórnej. W szczególności, u pacjentów z PN obserwuje się zmniejszoną różnorodność mikrobiologiczną skóry oraz wzrost populacji bakterii prozapalnych, co może sprzyjać utrzymywaniu przewlekłego stanu zapalnego [10, 14, 15].

Ponadto, czynniki środowiskowe, takie jak przewlekłe podrażnienie mechaniczne skóry, ekspozycja na alergeny kontaktowe oraz infekcje, mogą dodatkowo zaostrzać stan zapalny i wzmacniać cykl świąd-drapanie [10, 14, 15].

Zrozumienie mechanizmów patogenezy PN jest kluczowe dla opracowania skutecznych terapii celowanych. W szczególności blokowanie szlaków IL-4, IL-13 i IL-31 stanowi obiecującą strategię terapeutyczną, prowadzącą do zmniejszenia

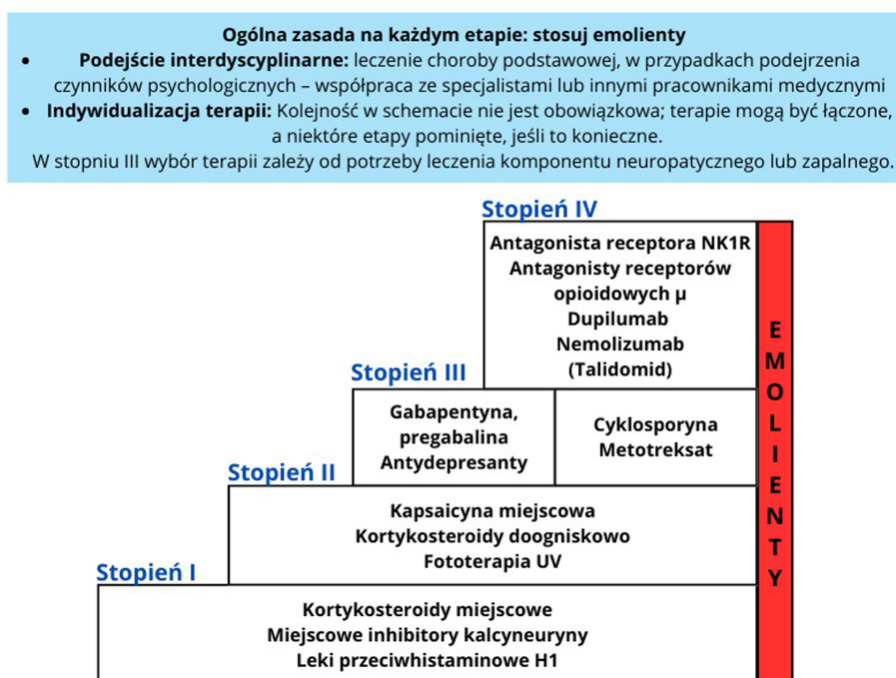
stanu zapalnego oraz redukcji świądu. Wyniki badań klinicznych nad lekami biologicznymi, takimi jak dupilumab i nemolizumab, wskazują na ich skuteczność w przerwaniu tego patologicznego cyklu i poprawie jakości życia pacjentów.

TRADYCYJNE METODY LECZENIA ŚWIERZBIĄCZKI GUZKOWEJ

Leczenie PN stanowi wyzwanie kliniczne, ponieważ nie istnieje jedno uniwersalne podejście terapeutyczne, a wybór strategii terapeutycznej powinien uwzględniać ciężkość objawów oraz indywidualną odpowiedź pacjenta na leczenie.

Dotychczas stosowane terapie koncentrują się na łagodzeniu świądu, hamowaniu stanu zapalnego i ograniczaniu kompulsywnego drapania, które prowadzi do utrwalenia zmian skórnych. Obecnie leczenie PN można podzielić na cztery stopnie, począwszy od terapii miejscowej, poprzez leczenie ogólnoustrojowe, aż po nowoczesne terapie biologiczne (Rycina 3) [15, 16, 17, 18].

Emolienty stanowią podstawowy element terapii na każdym etapie leczenia, pomagając odbudować barierę skórną i redukować suchość, co może przyczyniać się do zmniejszenia świądu i podrażnienia.



Rycina 3. Schemat leczenia świerzbiączki guzkowej według IFSI na rok 2020 (opracowanie własne w programie Canva na podstawie [15, 16])

Leczenie objawowe

Leczenie objawowe PN obejmuje terapie mające na celu redukcję świądu oraz zahamowanie progresji zmian skórnych.

Miejscowe kortykosteroidy są standardem terapii PN – redukują świąd i hamują stan zapalny. Ich długotrwałe stosowanie wiąże się jednak z ryzykiem działań niepożądanych, takich jak atrofia skóry, teleangiektazje oraz tachyfilaksja, co ogranicza możliwość długoterminowego stosowania [14, 18, 19].

Alternatywą dla kortykosteroidów są miejscowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, pimekrolimus), które wykazują działania przeciwzapalne i immunomodulujące, jednocześnie nie powodując atrofii skóry. Ich skuteczność w redukcji świądu jest niższa niż kortykosteroidów, co ogranicza ich zastosowanie jako monoterapii [14, 18, 19].

Leki przeciwhistaminowe H1 (np. hydroksyzyna, doksepina) są często stosowane w celu poprawy jakości snu u pacjentów cierpiących na nocny świąd, jednak ich wpływ na łagodzenie tego objawu w przebiegu PN jest ograniczony, ponieważ patomechanizm choroby nie jest bezpośrednio związany z histaminą [14, 18, 19].

U pacjentów opornych na leczenie miejscowe stosuje się kapsaicynę – substancję działającą poprzez desensytyzację receptorów bólowych (TRPV1), co zmniejsza odczuwanie świądu. Terapia ta wymaga regularnego stosowania i może powodować początkowe pieczenie skóry, co niekiedy ogranicza jej stosowanie przez pacjentów [14, 18, 19].

Fototerapia

Fototerapia, szczególnie UVB i PUVA, jest jedną z metod skutecznego leczenia PN, ponieważ zmniejsza aktywność limfocytów T, hamuje wydzielanie cytokin prozapalnych i wpływa na zakończenia nerwowe w skórze [18, 20].

Badania wykazały, że fototerapia skutecznie redukuje świąd i zmniejsza wielkość guzków skórnych, co może wynikać z jej wpływu na transmisję impulsów świądowych. Regularność sesji terapeutycznych jest jednak kluczowa, co może stanowić ograniczenie dla pacjentów [18, 20].

Długotrwałe stosowanie fototerapii wiąże się z potencjalnym ryzykiem efektów ubocznych, takich jak fotostarzenie, przebarwienia oraz zwiększone ryzyko nowotworów skóry, co wymaga indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka przed wdrożeniem tej metody [18, 20].

Leki immunosupresyjne

W przypadkach umiarkowanych do ciężkich, które nie reagują na leczenie miejscowe i fototerapię, stosuje się terapie systemowe, takie jak cyklosporyna i metotreksat [6].

Cyklosporyna, inhibitor kalcyneuryny, hamuje aktywność limfocytów T i zmniejsza wydzielanie cytokin prozapalnych, co prowadzi do redukcji świądu i stanu zapalnego. Jej stosowanie jest jednak ograniczone ze względu na nefrotoksyczność oraz ryzyko nadciśnienia tętniczego [6, 14, 20].

Metotreksat, antagonistę kwasu foliowego, działa immunosupresyjnie i przeciwzapalnie, hamując proliferację komórek zapalnych. Jednak jego stosowanie wiąże się z ryzykiem hepatotoksyczności i mielosupresji, co wymaga ścisłego monitorowania pacjentów [6, 14, 20].

Ograniczenia dotychczasowych metod

Braki w dostępnych terapiach PN sprawiają, że skuteczne i długotrwałe leczenie choroby wciąż stanowi wyzwanie. W konsekwencji coraz większe znaczenie zyskują metody celowane na mechanizmy patogenetyczne tej dermatozy. Ich zastosowanie umożliwia personalizację leczenia zgodnie z profilem immunologicznym pacjenta.

ZATWIERDZONE NOWOCZESNE TERAPIE BIOLOGICZNE W LECZENIU ŚWIERZBIĄCZKI GUZKOWEJ

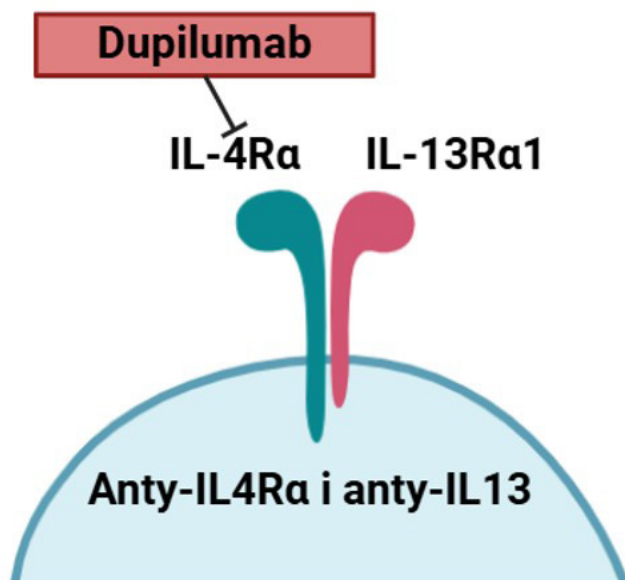
W kontekście badań klinicznych i oceny skuteczności terapii PN kluczowe znaczenie ma stosowanie obiektywnych narzędzi pomiaru nasilenia objawów oraz ich wpływu na jakość życia pacjentów. Najczęściej wykorzystywane skale oceny to VAS (*Visual Analog Scale*) – skala wizualno-analogowa, stosowana do oceny intensywności świądu lub bólu, gdzie pacjent zaznacza stopień nasilenia objawów na linii o długości 10 cm: 0 oznacza brak świądu, a 10 jego maksymalne natężenie, WI-NRS (*Worst Itch Numeric Rating Scale*) – skala numeryczna oceniająca nasilenie najsilniejszego świądu doświadczanego w ciągu ostatnich 24 godzin, działająca na podobnej zasadzie jak VAS oraz PN-IGA (*Prurigo Nodularis Investigator's Global Assessment*) – skala stosowana przez lekarzy do oceny stopnia nasilenia zmian skórnych oraz ich wpływu na jakość życia pacjentów [20, 21].

W ostatnich latach istotnym przełomem w terapii PN było zatwierdzenie

dupilumabu i nemolizumabu – nowoczesnych leków biologicznych celowanych w kluczowe szlaki zapalne zaangażowane w patogenezę choroby. Oba leki wykazały wysoką skuteczność w redukcji świądu i zmian skórnych oraz zwiększeniu komfortu życia pacjentów, co potwierdzają wyniki badań klinicznych. Ich wprowadzenie do praktyki klinicznej stanowi istotny postęp w leczeniu PN, zwłaszcza u pacjentów, u których standardowe metody terapeutyczne okazały się nieskuteczne.

Dupilumab – badania PRIME i PRIME 2

Dupilumab to monoklonalne przeciwciało blokujące receptor IL-4 (IL-4R α), co prowadzi do zahamowania szlaków sygnalizacyjnych IL-4 i IL-13 - kluczowych mediatorów odpowiedzi zapalnej typu 2, które odgrywają istotną rolę w patogenezie PN (Rycina 4) [4].



Rycina 4. Mechanizm działania dupilumabu [opracowanie własne w programie BioRender (Created in BioRender. Gliwa, D. (2025) <https://BioRender.com/7y59hjp>)]

W 2022 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła dupilumab jako pierwszą terapię biologiczną przeznaczoną do leczenia PN. Decyzja ta była oparta na wynikach dwóch kluczowych badań klinicznych fazy 3 – PRIME oraz PRIME2, które miały charakter randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych prób klinicznych [4].

Badanie PRIME (NCT04183335) obejmowało 151 pacjentów, a PRIME2 (NCT04202679) – 160 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej dupilumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie lub placebo przez 24 tygodnie. Głównym punktem końcowym była poprawa świądu, oceniana za pomocą skali WI-NRS, natomiast kluczowe punkty drugorzędowe obejmowały redukcję liczby guzków do ≤ 5 oraz poprawę jakości życia pacjentów [4].

Wyniki obu badań potwierdziły znaczną skuteczność dupilumabu w redukcji świądu oraz liczby zmian skórnych w porównaniu do placebo (Rycina 5). W badaniu PRIME 60% pacjentów leczonych dupilumabem osiągnęło co najmniej 4-punktową redukcję w WI-NRS po 24 tygodniach, podczas gdy w grupie placebo było to jedynie 18,4% ($p < 0,001$). W badaniu PRIME2 odpowiednie wartości wyniosły 57,7% dla dupilumabu i 19,5% dla placebo ($p < 0,001$) [4].

W badaniu PRIME 48% pacjentów leczonych dupilumabem osiągnęło wynik IGA PN-S 0 lub 1 (czysta lub prawie czysta skóra), w porównaniu do 18,4% w grupie placebo ($p < 0,001$). Podobne wyniki odnotowano w badaniu PRIME2, gdzie wskaźniki te wyniosły odpowiednio 44,9% i 15,9% ($p < 0,001$) [4].

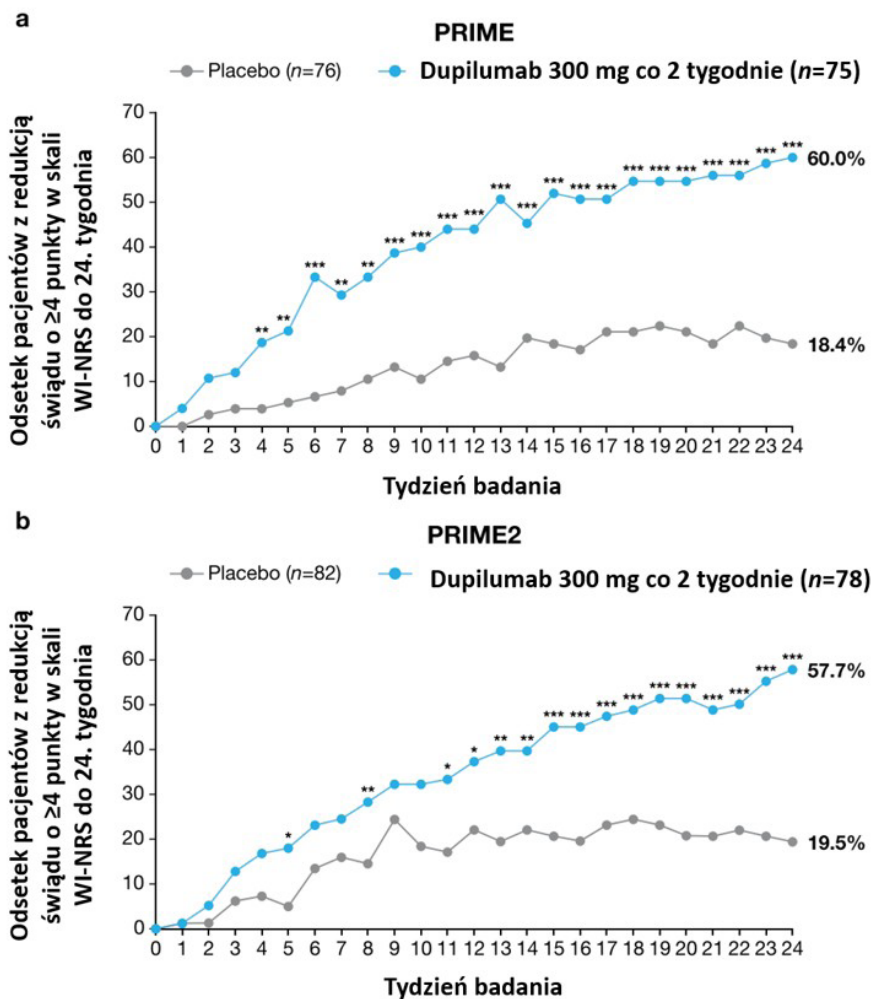
Profil bezpieczeństwa dupilumabu odpowiadał wcześniejszym obserwacjom klinicznym. W badaniach PRIME i PRIME2 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zapalenie spojówek (2,7% pacjentów w PRIME i 3,9% w PRIME2) oraz infekcje wirusowe (5,2% w grupie dupilumabu vs. 0% w grupie placebo w PRIME2) [4].

Badania PRIME i PRIME2 potwierdziły skuteczność dupilumabu w leczeniu PN, wykazując jego istotny wpływ na redukcję świądu oraz poprawę zmian skórnych. Lek ten wykazuje wysoki potencjał terapeutyczny w leczeniu PN wśród pacjentów, u których standardowe metody leczenia były nieskuteczne.

Obecnie prowadzone są badania kliniczne oceniające długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu w leczeniu PN, które rekrutują pacjentów z różnych grup wiekowych i w różnych warunkach klinicznych [4].

Jednym z badań jest CLEAR PN (NCT06087627) – badanie nieinterwencyjne, którego celem jest opisanie długoterminowego leczenia dupilumabem, ocena bezpieczeństwa terapii oraz wpływu na jakość życia pacjentów w rutynowej praktyce klinicznej [22].

Kolejnym badaniem jest GLOBOSPIN (NCT05991323) – obserwacyjne badanie rzeczywistej skuteczności dupilumabu u pacjentów z PN. Jego celem jest ocena długoterminowych efektów terapii w warunkach codziennej praktyki klinicznej, co pozwoli na weryfikację wyników badań rejestrowych w rzeczywistej populacji pacjentów [23].



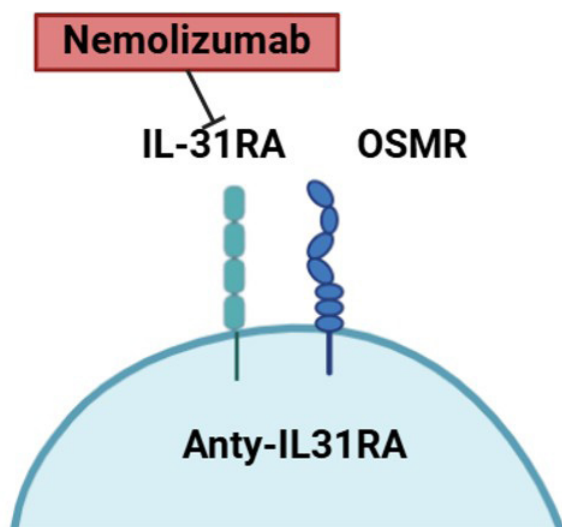
Rycina 5. Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wyniku WI-NRS o ≥ 4 punkty w czasie, w zależności od wizyty, do 24. tygodnia w badaniach PRIME (a) i PRIME2 (b), * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, test Cochran-Mantel-Haenszel został zastosowany do analizy zależności między pacjentem a zastosowaną terapią (Oznaczenia w języku polskim przetłumaczono i opracowano graficznie własnoręcznie w programie PowerPoint na podstawie oryginalnych materiałów angielskich) [4]

Dodatkowo, prowadzone jest badanie NCT06293053, które koncentruje się na populacji pediatrycznej. Ma ono na celu ocenę farmakokinetyki i bezpieczeństwa dupilumabu u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 18 lat z PN, co może poszerzyć wskazania do stosowania leku w tej grupie wiekowej [24].

Rekrutacja pacjentów do tych badań podkreśla znaczenie dupilumabu jako kluczowej terapii w PN oraz potrzebę dalszej oceny jego długoterminowej skuteczności.

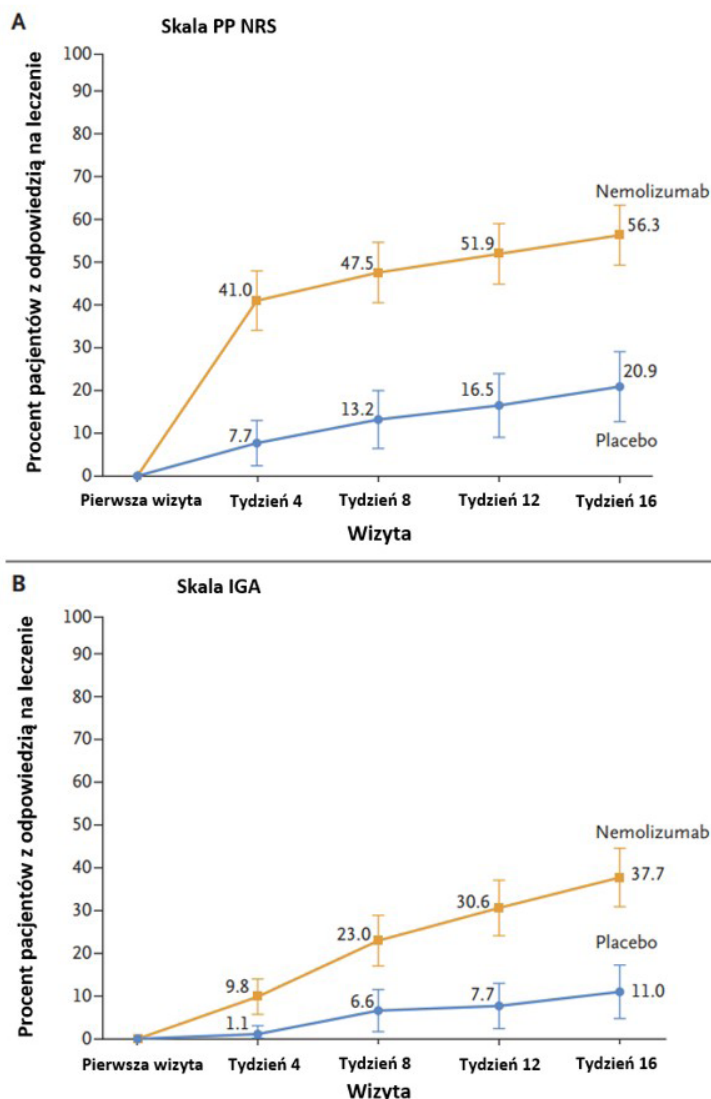
Nemolizumab – badania OLYMPIA 1 i OLYMPIA 2

Nemolizumab to rekombinowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi IL-31 (IL-31RA) (Rycina 6), który pełni kluczową rolę w patogenezie przewlekłego świądu. Na podstawie wyników badań klinicznych, w tym OLYMPIA 1 i OLYMPIA 2, FDA zatwierdziła nemolizumab w 2024 roku do leczenia przewlekłego świądu (PN) [25].



Rycina 6. Mechanizm działania nemolizumabu [opracowanie własne w programie BioRender (Created in BioRender. Gliwa, D. (2025) <https://BioRender.com/vx1w2fj>)]

Jednym z kluczowych badań dotyczących nemolizumabu było badanie kliniczne fazy 3, znane jako OLYMPIA 1 (NCT04501666). Objęło ono 286 pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią PN. Po 16 tygodniach terapii 58,4% pacjentów leczonych nemolizumabem uzyskało co najmniej 4-punktową redukcję w skali PP-NRS (*Peak Pruritus Numerical Rating Scale*), w porównaniu do 16,7% w grupie placebo ($p < 0,001$). Ponadto, 26,3% pacjentów w grupie nemolizumabu osiągnęło poprawę w skali IGA (*Investigator Global Assessment*), w porównaniu do 7,3% w grupie placebo ($p < 0,001$) [26].



Rycina 7. Odpowiedź na leczenie dla głównych punktów końcowych (w grupie zakwalifikowanej do badania); dwa główne punkty końcowe obejmowały: odpowiedź dotyczącą świądu – zdefiniowaną jako redukcja o ≥ 4 punkty w Skali Numerycznej Maksymalnego Świądu (PP NRS, *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*), której zakres wynosi od 0 do 10, gdzie wyższe wartości wskazują na większe nasilenie świądu, odpowiedź w skali Globalnej Oceny Badacza (IGA) – zdefiniowanej jako uzyskanie wyniku 0 (skóra czysta) lub 1 (prawie czysta) w skali IGA (zakres wyników od 0 do 4), przy czym redukcja w stosunku do wartości wyjściowej musi wynosić co najmniej 2 punkty w 16. tygodniu badania; panel A przedstawia odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź dotyczącą świądu w kolejnych wizytach podczas badania klinicznego, panel B pokazuje odsetek pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi w skali IGA na kolejnych wizytach (Oznaczenia w języku polskim przetłumaczono i opracowano graficznie własnoręcznie w programie PowerPoint na podstawie oryginalnych materiałów anglojęzycznych) [25]

Kolejne badanie kliniczne fazy 3, OLYMPIA 2 (NCT04501679), przeprowadzone na 274 pacjentach, wykazało podobne wyniki. Po 16 tygodniach terapii 56,3% pacjentów leczonych nemolizumabem osiągnęło istotną poprawę w skali PP-NRS, podczas gdy w grupie placebo odsetek ten wyniósł 20,9% ($p < 0,001$). Dodatkowo, 37,7% pacjentów w grupie leczonej nemolizumabem osiągnęło wynik 0 lub 1 w skali IGA, w porównaniu do 11% w grupie placebo ($p < 0,001$) (Rycina 7) [25].

W badaniach klinicznych nemolizumab wykazał korzystny profil bezpieczeństwa. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy oraz łagodne reakcje skórne. Nie odnotowano istotnych zdarzeń niepożądanych, które mogłyby stanowić zagrożenie dla życia pacjentów, co potwierdza bezpieczeństwo długoterminowego stosowania nemolizumabu w terapii PN [25, 26].

Obecnie prowadzone są badania kliniczne oceniające długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nemolizumabu w terapii PN.

Jednym z nich jest badanie NCT05052983, którego celem jest ocena trwałości odpowiedzi terapeutycznej oraz bezpieczeństwa stosowania nemolizumabu przez 24 tygodnie u pacjentów z PN. Analiza skuteczności leczenia obejmuje zarówno nasilenie świądu, jak i poprawę zmian skórnych, co umożliwi dokładniejszą ocenę długoterminowego działania leku [27].

Drugie badanie, NCT04204616, to długoterminowa obserwacja pacjentów przyjmujących nemolizumab, mająca na celu ocenę jego skuteczności i profilu bezpieczeństwa podczas przewlekłej terapii. Badanie to stanowi istotny element weryfikacji wpływu leku na jakość życia [28].

Badania OLYMPIA 1 i OLYMPIA 2 potwierdziły wysoką skuteczność nemolizumabu w redukcji świądu oraz poprawie zmian skórnych u pacjentów z PN. Lek ten wykazuje potencjał jako innowacyjna terapia, szczególnie u pacjentów, u których standardowe metody terapeutyczne były nieskuteczne. Rekrutacja pacjentów do tych badań podkreśla rosnące zainteresowanie nemolizumabem jako potencjalnym standardem leczenia PN oraz konieczność dalszych analiz nad jego długoterminowym bezpieczeństwem i skutecznością.

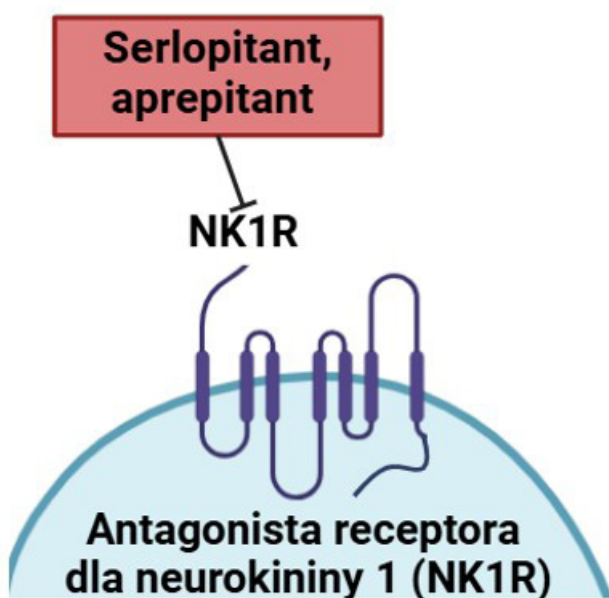
INNOWACYJNE TERAPIE W FAZIE BADAŃ KLINICZNYCH

Obecnie trwają badania nad strategiami terapeutycznymi celującymi w mechanizmy neuroimmunologiczne odpowiedzialne za przewlekły śwιάd i stan zapalny. Wśród najbardziej obiecujących leków znajdują się serlopitant, aprepitant,

nalbufina i vixarelimab. Ich zastosowanie może znacząco zmienić podejście do leczenia PN, oferując pacjentom skuteczniejsze i lepiej tolerowane terapie, które w większym stopniu redukują świąd oraz poprawiają stan skóry.

Serlopitant i aprepitant (120-150 słów)

Wśród innowacyjnych substancji badanych w terapii PN znajdują się serlopitant i aprepitant – antagoniści receptora dla neurokininy 1 (NK1R), które blokują działanie substancji P, kluczowego mediatora świądu i stanu zapalnego (Rycina 8) [21, 29].



Rycina 8. Mechanizm działania serlopitantu i aprepitantu [opracowanie własne w programie BioRender(Created in BioRender. Gliwa, D. (2025) <https://BioRender.com/051y3o6>)]

Serlopitant, jako selektywny antagonista NK1R, hamuje działanie substancji P, ograniczając przewodzenie sygnałów świądowych zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym. Jego skuteczność oceniano w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym fazy 2 (TCP-102), przeprowadzonym w Niemczech na 128 pacjentach z umiarkowaną i ciężką postacią PN. Pacjenci przyjmowali serlopitant w dawce 5 mg lub placebo doustnie raz dziennie przez 8 tygodni. Wyniki badania wykazały istotną redukcję świądu u osób leczonych

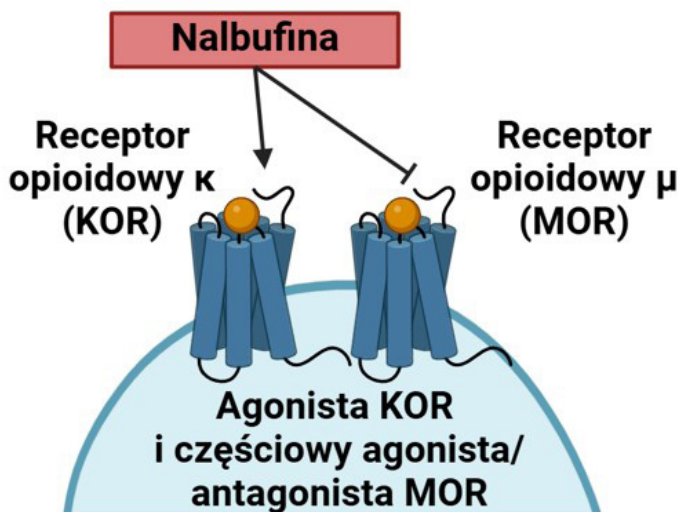
serlopitantem. Średnie wartości skali VAS w 4. i 8. tygodniu były odpowiednio niższe o 1 ($p = 0,02$) i 1,7 ($p < 0,001$) w grupie serlopitantu. Efekt terapeutyczny obserwowano już po 2 tygodniach od rozpoczęcia terapii, co sugeruje szybkie działanie leku. Ponadto, 54,4% pacjentów leczonych serlopitantem odnotowało znaczną poprawę, podczas gdy w grupie placebo odsetek ten wyniósł 28,9%, co podkreśla jego skuteczność w redukcji świądu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zapalenia nosogardzieli, biegunka oraz zmęczenie. Większość miała charakter łagodny lub umiarkowany, a poważne działania niepożądane wystąpiły jedynie u trzech pacjentów [21].

Aprepitant, podobnie jak serlopitant, działa poprzez blokadę receptora NK1, jednak wyniki badań klinicznych nie potwierdziły jego skuteczności w redukcji świądu u pacjentów z PN. W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym fazy 2 APREPRU (NCT00821652) z udziałem 58 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią PN oceniano wpływ aprepitantu podawanego w dawce 80 mg/dobę przez 4 tygodnie. Redukcja świądu w skali VAS wyniosła 1,5 punktu (20%) w grupie aprepitantu, natomiast w grupie placebo 1,1 punktu (14,5%), co nie osiągnęło istotności statystycznej. Po kolejnych 4 tygodniach nastąpił wzrost intensywności świądu o 3,8% w grupie leczonej aprepitantem, podczas gdy w grupie placebo nie zaobserwowano zmian. Dodatkowo, aprepitant nie wpływał istotnie na regresję zmian skórnych ani poprawę jakości życia pacjentów [29].

Oba badania podkreślają istotną rolę substancji P i receptora NK1 w patogenie PN. Choć serlopitant wykazał skuteczność, aprepitant nie spełnił oczekiwań jako terapia przeciwświądowa. Badania nad inhibitorami NK1R są kluczowe dla opracowania skutecznych terapii, które poprawią jakość życia pacjentów z PN.

Nalbufina

Nalbufina to syntetyczny opioid o mieszanym mechanizmie działania – jest agonistą receptorów κ oraz częściowym agonistą/antagonistą receptorów μ (Rycina 9). Dzięki tym właściwościom wykazuje potencjał w łagodzeniu świądu, co czyni ją interesującą opcją terapeutyczną dla pacjentów z PN. Mechanizm jej działania polega na modulacji transmisji sygnałów pruritogennych i bólowych w układzie nerwowym, co skutkuje zmniejszeniem intensywności świądu [30, 31].



Rycina 9. Mechanizm działania nalbufiny [opracowanie własne w programie BioRender (Created in BioRender. Gliwa, D. (2025) <https://BioRender.com/kchrwar>)]

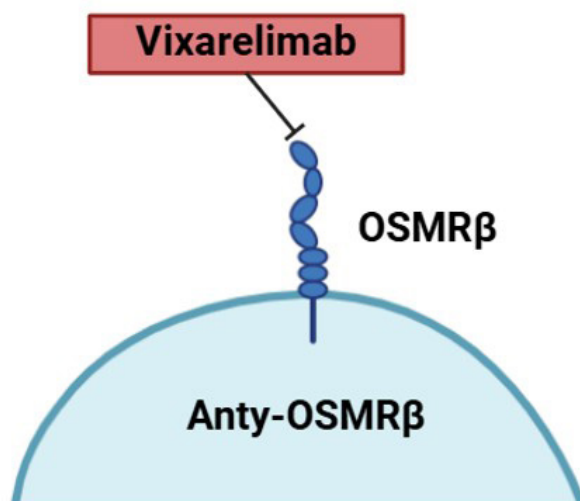
W badaniu NCT02174419 (faza 2) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo nalbufiny u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią PN. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących nalbufinę w dawce 81 mg lub 162 mg dwa razy dziennie albo placebo. Wyniki wykazały, że 44,4% pacjentów otrzymujących nalbufinę w dawce 162 mg osiągnęło co najmniej 30% redukcję świądu w skali WI-NRS, w porównaniu do 27,3% w grupie 81 mg i 36,4% w grupie placebo. Dodatkowo, 33,3% pacjentów przyjmujących wyższą dawkę osiągnęło co najmniej 50% redukcję intensywności świądu, co potwierdza skuteczność leku, w łagodzeniu objawów PN [30].

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały nudności, zawroty głowy, bóle głowy oraz zmęczenie, jednak większość miała charakter łagodny lub umiarkowany. W badaniu odnotowano pojedyncze poważne działanie niepożądane, jednakże nie było ono bezpośrednio związane z terapią [30].

Nalbufina stanowi obiecującą opcję terapeutyczną dla pacjentów z przewlekłym, opornym na leczenie świądem, wykazując skuteczność przy jednocześnie korzystnym profilu tolerancji. Konieczne są dalsze badania kliniczne, aby ocenić długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania nalbufiny w leczeniu PN [30].

Vixarelimab

Vixarelimab to ludzkie przeciwciało monoklonalne, które blokuje receptor β onkostatyny M (OSMR- β) (Rycina 10). Poprzez hamowanie szlaków IL-31 i onkostatyny M, vixarelimab zmniejsza świąd, stan zapalny oraz przebudowę skóry, co czyni go potencjalnie skutecznym lekiem w leczeniu PN [32].

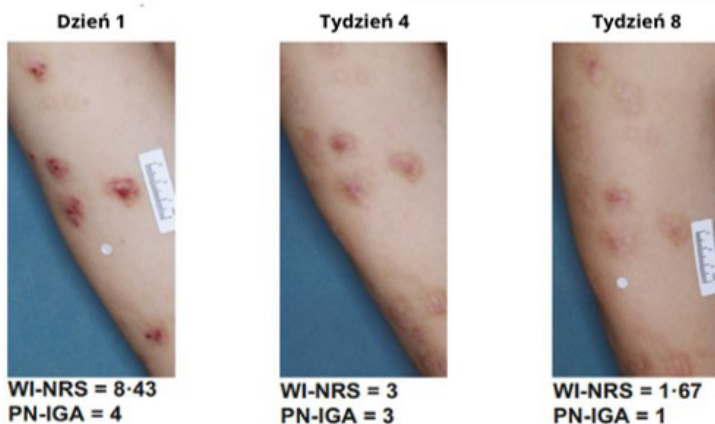


Rycina 10. Mechanizm działania vixarelimabu [opracowanie własne w programie BioRender (Created in BioRender. Gliwa, D. (2025) <https://BioRender.com/xgp4ebj>)]

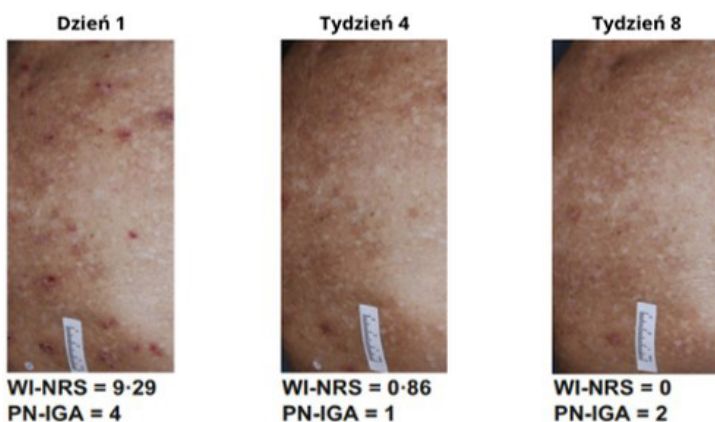
W badaniu klinicznym fazy 2a (NCT03816891) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo vixarelimabu u 50 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią PN. Po 8 tygodniach terapii pacjenci przyjmujący vixarelimab odnotowali średnią redukcję świądu o 50,6%, w porównaniu do 29,4% w grupie placebo ($p = 0,03$). Ponadto, 52,2% pacjentów leczonych vixarelimabem osiągnęło istotną klinicznie poprawę (redukcja o co najmniej 4 punkty w skali WI-NRS) [32].

Vixarelimab korzystnie wpłynął na zmiany skórne – u 30,4% pacjentów uzyskano wynik 0 lub 1 w skali PN-IGA, wskazujący na czystą lub prawie czystą skórę (Rycina 11). Dodatkowo, u pacjentów odnotowano znaczącą poprawę jakości snu, ze spadkiem utraty snu o 56,3% w porównaniu do 30% w grupie placebo ($p = 0,02$) [32].

Pacjent 1 otrzymujący vixarelimab



Pacjent 2 otrzymujący vixarelimab



Pacjent otrzymujący placebo



Rycina 11. Reprezentatywne zdjęcia przedstawiające regresję guzków od dnia 1 do tygodnia 8 u pacjentów leczonych vixarelimabem i placebo (Oznaczenia w języku polskim przetłumaczono i opracowano graficznie własnoręcznie w programie PowerPoint na podstawie oryginalnych materiałów anglojęzycznych) [31]

Podobnie jak inne leki biologiczne, vixarelimab wiązał się z pewnymi działaniami niepożądanymi. W badaniu 91,3% pacjentów zgłosiło przynajmniej jedno działanie niepożądane, najczęściej infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy oraz reakcje skórne, takie jak pokrzywka. Większość działań miała charakter łagodny lub umiarkowany, a nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych ani przypadków śmiertelnych związanych z terapią [32].

Wyniki badań potwierdzają skuteczność vixarelimabu w redukcji objawów PN oraz wskazują na jego korzystny profil bezpieczeństwa. Dalsze badania są konieczne, aby ocenić długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność tego leku w kontekście przewlekłego stosowania [32].

EKSPERYMENTALNE LEKI OCZEKUJĄCE NA WYNIKI

Oprócz zatwierdzonych terapii szereg innowacyjnych leków znajduje się w różnych fazach badań klinicznych. Poniżej, w Tabeli 1, przedstawiono terapie systemowe i miejscowe, które są obecnie oceniane pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu PN, a ich wyniki są wciąż oczekiwane [33].

Tabela 1. Eksperymentalne leki w badaniach klinicznych nad świerzbiczną guzkową – oczekujące na wyniki [33]

Lek	Mechanizm działania i cel terapeutyczny
Leczenie systemowe	
Tralokinumab	Przeciwciało monoklonalne anti-IL13
Benralizumab	Przeciwciało monoklonalne anti-IL5R α
Barzolvolimab	Inhibitor KIT (kinazy tyrozynowej komórek tucznych)
Abrocitinib	Inhibitor JAK1
Tofacitinib	Inhibitor JAK1 i JAK3
Upadacitinib	Inhibitor JAK1
Baricitinib	Inhibitor JAK1 i JAK2
Povorcitinib	Inhibitor JAK1
Leczenie miejscowe	
Palmitoiloetanolamid (PEA)	Agonista PPAR- α , modulator układu endokannabinoidowego (CB2)
Ruxolitinib	Inhibitor JAK1 i JAK2

PODSUMOWANIE

PN pozostaje wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym, mimo postępu w zrozumieniu jej patogenezy. Przewlekły charakter choroby, jej wpływ na jakość życia pacjentów oraz ograniczona skuteczność tradycyjnych metod leczenia wskazują na pilną potrzebę dalszych badań nad jej mechanizmami oraz nowoczesnymi terapiami celowanymi.

W ostatnich latach rozwój terapii biologicznych, takich jak dupilumab i nemolizumab, otworzył nowe perspektywy w leczeniu PN, oferując pacjentom skuteczniejsze i bardziej ukierunkowane metody terapeutyczne. Jednak nadal brakuje jednoznacznych biomarkerów diagnostycznych, co utrudnia wczesne rozpoznanie i indywidualizację terapii. Nie wszystkie przypadki PN odpowiadają na dostępne leczenie biologiczne, co wskazuje na konieczność identyfikacji nowych celów terapeutycznych oraz lepszego zrozumienia heterogenności klinicznej tej choroby.

Dalsze badania powinny skupić się na długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie terapii biologicznych, zwłaszcza w kontekście ich wpływu na układ immunologiczny oraz potencjalnych działań niepożądanych. Istnieje również potrzeba dalszych prac nad alternatywnymi strategiami terapeutycznymi, które mogą stanowić opcję dla pacjentów opornych na leczenie pierwszego wyboru.

Postęp w badaniach nad PN umożliwi lepsze różnicowanie jej fenotypów, co pozwoli na personalizację terapii i dobór najskuteczniejszego leczenia. Kluczowe pozostaje również monitorowanie długoterminowego wpływu nowych leków na układ odpornościowy oraz ich interakcji z innymi schorzeniami współistniejącymi.

Ze względu na wyzwania w leczeniu PN i jej istotny wpływ na jakość życia pacjentów, konieczne jest kontynuowanie badań nad nowymi terapiami. Dalszy postęp może przynieść skuteczniejsze, spersonalizowane terapie, które oprócz łagodzenia objawów, wpłyną na przebieg choroby i rokowanie pacjentów.

REFERENCJE

1. Ständer, S., Yosipovitch, G., Lacour, J. -P., Legat, F. J., Paul, C., Reich, A., Chaouche, K., Ahmad, F., & Piketty, C. (2022). Nemolizumab efficacy in prurigo nodularis: onset of action on itch and sleep disturbances. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 36(10), 1820–1825. <https://doi.org/10.1111/jdv.18377>

2. Rodriguez, D., Kwatra, S. G., Dias-Barbosa, C., Zeng, F., Jabbar Lopez, Z. K., Piketty, C., & Puelles, J. (2023). Patient Perspectives on Living With Severe Prurigo Nodularis. *JAMA Dermatology*, 159(11), 1205. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.3251>
3. Morgan, C. L., Thomas, M., St€e, S., Jabbar-Lopez, Z. K., Piketty, C., Gabriel, S., Currie, C. J., Puelles, J., Ll, C., Morgan, Benevolent, Bionorica, Cara, Celgene, CelloHealth, Clexio, DS Biopharma, Eli Lilly, Escient, Gal-derma, Gr€e unenthal, Kiniksa, Klinge Pharma, Menlo, Sanofi, Sienna, Trevi, P.G. Unna Academy, Perrigo, Pfizer, Vanda, P.G. Unna Academy Gr€e unenthal Benevolent, Bionorica, Cara, Celgene, Biopharma, Eli Lilly, Escient, Gal-derma, Kiniksa, Klinge Pharma, Menlo, Sanofi, Sienna, Trevi, Perrigo, Pfizer CelloHealth, Clexio, DS, Vanda, & Vifor and WebMD. Vifor and WebMD. (2022). Epidemiology of prurigo nodularis in England: a retrospective database analysis.
4. Yosipovitch, G., Mollanazar, N., Stander, S., Kwatra, S. G., Kim, B. S., Laws, E., Mannent, L. P., Amin, N., Akinlade, B., Staudinger, H. W., Patel, N., Yancopoulos, G. D., Weinreich, D. M., Wang, S., Shi, G., Bansal, A., & O'Malley, J. T. (2023). Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nature Medicine*, 29(5), 1180–1190. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02320-9>
5. Ryzek, A., & Reich, A. (2020). Prevalence of Prurigo Nodularis in Poland. *Acta Dermato Venereologica*, 100(10), adv00155. <https://doi.org/10.2340/00015555-3518>
6. Cao, P., Xu, W., Jiang, S., & Zhang, L. (2023). Dupilumab for the treatment of prurigo nodularis: A systematic review. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1092685>
7. Yook, H. J., & Lee, J. H. (2024). Prurigo Nodularis: Pathogenesis and the Horizon of Potential Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(10), 5164. <https://doi.org/10.3390/ijms25105164>
8. Liao, V., Cornman, H. L., Ma, E., & Kwatra, S. G. (2024). Prurigo nodularis: new insights into pathogenesis and novel therapeutics. *British Journal of Dermatology*, 190(6), 798–810. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae052>

9. Kyle A. Williams BS, Amy H. Huang MPH, Micah Belzberg, Shawn G. Kwatra MD Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.182>
10. <https://www.dupixenthcp.com/prurigo-nodularis/about/mechanism-of-action>
11. Frølund, A. S., Wiis, M. A. K., Ben Abdallah, H., Elsgaard, S., Danielsen, A. K., Deleuran, M., & Vestergaard, C. (2022). Non-Atopic Chronic Nodular Prurigo (Prurigo Nodularis Hyde): A Systematic Review of Best-Evidenced Treatment Options. *Dermatology*, 238(5), 950–960. <https://doi.org/10.1159/000523700>
12. Kwatra, S. G., Ständer, S., Yosipovitch, G., Kim, B. S., Levit, N. A., & O'Malley, J. T. (2025). Pathophysiology of Prurigo Nodularis: Neuroimmune Dysregulation and the Role of Type 2 Inflammation. *Journal of Investigative Dermatology*, 145(2), 249–256. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2024.06.1276>
13. Ma, F., Gharaee-Kermani, M., Tsoi, L. C., Plazyo, O., Chaskar, P., Harms, P., Patrick, M. T., Xing, X., Hile, G., Piketty, C., Lazzari, A., Van Delm, W., Maverakis, E., Nakamura, M., Modlin, R. L., Kahlenberg, J. M., Billi, A. C., Julia, V., Krishnaswamy, J. K., & Gudjonsson, J. E. (2024). Single-cell profiling of prurigo nodularis demonstrates immune-stromal crosstalk driving profibrotic responses and reversal with nemolizumab. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 153(1), 146–160. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.07.005>
14. Labib, A., Ju, T., Does, A. V., & Yosipovitch, G. (2022). Immunotargets and Therapy for Prurigo Nodularis.
15. Bewley A, Homey B, Pink A. Prurigo Nodularis: A Review of IL-31RA Blockade and Other Potential Treatments. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Sep;12(9):2039-2048. doi: 10.1007/s13555-022-00782-2.
16. Ständer, Sonja MDa; Pereira, Manuel P. MD, PhDa; Berger, Timothy MDb; Zeidler, Claudia MDa; Augustin, Matthias MDc; Bobko, Svetlana MDd; Brenaut, Emilie MDe; Chen, Suephy C. MDf,g; Chisolm, Sarah MDf,g; Dalgard, Florence J. MD, PhDh; Elberling, Jesper MD, PhDi; Elmariah, Sarina B. MD, PhDj; Evers, Andrea W.M. PhDk; Garcovich,

- Simone MD, PhDl; Gonçalo, Margarida MD, PhDm; Halvorsen, Jon A. MD, PhDn; Kim, Brian S. MDo; Kupfer, Jörg PhDp; Lambert, Julien MD, PhDq; Legat, Franz J. MDr; Lerner, Ethan A. MD, PhDs; Leslie, Tabi A. MDt; Lönndahl, Louise MD, PhDu; Lvov, Andrey MD, PhDd; Metz, Martin MDv; Misery, Laurent MD, PhDe; Papadavid, Evangelia MD, PhDw; Potekaev, Nikolay N. MD, PhDd; Reich, Adam MD, PhDx; Savk, Ekin MDy; Schneider, Gudrun MDz; Schut, Christina PhDp; Serra-Baldrich, Esther MD, PhDaa; Ständer, Hartmut F. MDbb; Streit, Markus MDcc; Szepietowski, Jacek C. MD, PhDdd; Tharp, Michael D. MDde; Wallengren, Joanna MD, PhDff; Nast, Alexander MDv; Weisshaar, Elke MDgg; Yosipovitch, Gil MDhh. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch* 5(4):p e42, October-December 2020. | DOI: 10.1097/itx.0000000000000042
17. Qureshi, A. A., Abate, L. E., Yosipovitch, G., & Friedman, A. J. (2019). A systematic review of evidence-based treatments for prurigo nodularis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(2), 221-226. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.022>
18. Chisolm SS. A review of the current management and burden of prurigo nodularis in the United States. *Am J Manag Care*. 2023 May;29(5 Suppl):S63-S72. doi: 10.37765/ajmc.2023.89366.
19. Paganini, C., Talamonti, M., Maffei, V., Di Raimondo, C., Bianchi, L., & Galluzzo, M. (2024). Dupilumab for Treatment of Prurigo Nodularis: Real-Life Effectiveness for up to 84 Weeks. *Journal of Clinical Medicine*, 13(3), 878. <https://doi.org/10.3390/jcm13030878>
20. Müller, S., Zeidler, C., & Ständer, S. (2023). Chronic Prurigo Including Prurigo Nodularis: New Insights and Treatments. *American Journal of Clinical Dermatology*, 25(1), 15–33. <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00818-z>
21. Ständer, S., Kwon, P., Hirman, J., Perlman, A. J., Weisshaar, E., Metz, M., & Luger, T. A. (2019). Serlopitant reduced pruritus in patients with prurigo nodularis in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(5), 1395–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.052>
22. <https://ctv.veeva.com/study/a-non-interventional-study-to-describe-the-dupilumab-long-term-treatment-safety-and-patient-reporte>

23. <https://ctv.veeva.com/study/real-world-effectiveness-of-dupilumab-in-patients-with-prurigo-nodularis-an-observational-study>
24. <https://ctv.veeva.com/study/a-study-to-investigate-the-pharmacokinetics-and-safety-of-dupilumab-in-participants-6-months-to-18>
25. Kwatra, S. G., Yosipovitch, G., Legat, F. J., Reich, A., Paul, C., Simon, D., Naldi, L., Lynde, C., De Bruin-Weller, M. S., Nahm, W. K., Sauder, M., Gharib, R., Barbarot, S., Szepietowski, J. C., Conrad, C., Fleischer, A., Laquer, V. T., Misery, L., Serra-Baldrich, E., Lapeere, H., ... OLYMPIA 2 Investigators (2023). Phase 3 Trial of Nemolizumab in Patients with Prurigo Nodularis. *The New England journal of medicine*, 389(17), 1579–1589. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2301333>
26. Ständer, S., Yosipovitch, G., Legat, F. J., Reich, A., Paul, C., Simon, D., Naldi, L., Metz, M., Tsianakas, A., Pink, A., Fage, S., Micali, G., Weisshaar, E., Sundaram, H., Metelitsa, A., Augustin, M., Wollenberg, A., Homey, B., Fargnoli, M. C., Sofen, H., ... OLYMPIA 1 Investigators (2025). Efficacy and Safety of Nemolizumab in Patients With Moderate to Severe Prurigo Nodularis: The OLYMPIA 1 Randomized Clinical Phase 3 Trial. *JAMA dermatology*, 161(2), 147–156. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.4796>
27. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05052983>
28. <https://umiamihealth.org/clinical-trials/a-longterm-study-of-nemolizumab-cd14152-in-participants-with-prurigo-nodularis-pn>
29. Tsiakanas A., Zeidler C., Riepe C., Borowski M., Forner C., Gerss J., Metz M., Staubach P., Raap U., Kaatz M., Urban M., Luger T., Ständer S. (2019). Aprepitant in Anti-histamine-refractory Chronic Nodular Prurigo: A Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over, Phase-II trial (APREPRU). *Dermato-Venereologica, Advances in dermatology and venereology* doi: 10.2340/00015555-3120
30. Weisshaar, E., Szepietowski, J. C., Bernhard, J. D., Hait, H., Legat, F. J., Nattkemper, L., Reich, A., Sadoghi, B., Sciascia, T. R., Zeidler, C., Yosipovitch, G., & Ständer, S. (2021). Efficacy and safety of oral nalbuphine extended release in prurigo nodularis: results of a phase 2 randomized controlled trial with an open-label extension phase. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 36(3), 453–461. <https://doi.org/10.1111/jdv.17816>

31. Ständer, S., Zeidler, C., Pereira, M., Szepietowski, J. C., McLeod, L., Qin, S., Williams, N., Sciascia, T., & Augustin, M. (2022). Worst itch numerical rating scale for prurigo nodularis: a psychometric evaluation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 36(4), 573–581. <https://doi.org/10.1111/jdv.17870>
32. Sofen, H., Bissonnette, R., Yosipovitch, G., Silverberg, J. I., Tying, S., Loo, W. J., Zook, M., Lee, M., Zou, L., Jiang, G.-L., & Paolini, J. F. (2023). Efficacy and safety of vixarelimab, a human monoclonal oncostatin M receptor β antibody, in moderate-to-severe prurigo nodularis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *eClinicalMedicine*, 57, 101826. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101826>
33. Shao Y, Wang D, Zhu Y, Xiao Z, Jin T, Peng L, Shen Y, Tang H. Molecular mechanisms of pruritus in prurigo nodularis. *Front Immunol*. 2023 Nov 23;14:1301817. doi: 10.3389/fimmu.2023.1301817

TRĄDZIK ODWRÓCONY – AKTUALNY STAN WIEDZY I NOWE MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Karolina Zięba, Paweł Krupa, Jakub Kmieć

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

Abstrakt: Celem niniejszej pracy jest zaprezentowanie aktualnych możliwości terapeutycznych oraz przyszłych perspektyw w leczeniu trądziku odwróconego (Hidradenitis Suppurativa, HS). HS to przewlekła, zapalna choroba skóry charakteryzująca się nawracającymi, bolesnymi guzkami i ropniami, które mogą prowadzić do powstawania przetok oraz blizn. Schorzenie to najczęściej dotyczy okolic bogatych w gruczoły apokrynowe, takich jak pachy, pachwiny, okolica pośladkowa czy piersiowa i znacząco obniża jakość życia pacjentów zarówno pod względem fizycznym, jak i psychicznym. Pomimo postępów w zrozumieniu patogenezы HS, skuteczne leczenie nadal stanowi wyzwanie. W niniejszym artykule dokonano przeglądu aktualnego stanu wiedzy na temat mechanizmów chorobowych oraz dostępnych metod terapeutycznych, ze szczególnym uwzględnieniem nowych leków testowanych w badaniach klinicznych. Omówiono najnowsze strategie leczenia, w tym terapię biologiczną, inhibitory cytokin prozapalnych oraz innowacyjne podejścia farmakologiczne, które mogą zrewolucjonizować terapię HS.

Słowa kluczowe: dermatologia, HS, IL-17, leczenie biologiczne, trądzik odwrócony

Abstract: The aim of this paper is to present current therapeutic options and future perspectives in the treatment of acne inversa (Hidradenitis Suppurativa, HS). HS is a chronic, inflammatory skin disease characterized by recurrent, painful nodules and abscesses that can lead to the formation of skin tunnels and scars. The disease most often affects areas rich in apocrine glands, such as the axilla, groin, gluteal or breast area, and significantly reduces the quality of life of patients, both physically and psychologically. Despite progress in understanding the pathogenesis of HS, effective treatment remains a challenge. This article reviews the current state of knowledge on the disease mechanisms and available therapeutic methods, with particular emphasis on new drugs tested in clinical trials. The latest treatment strategies are discussed, including biological therapies, proinflammatory cytokine inhibitors and innovative pharmacological approaches that may revolutionize the treatment of HS.

Keywords: dermatology, HS, IL-17, biologic therapy, hidradenitis suppurativa

WPROWADZENIE

Skóra człowieka to najbardziej widoczny organ, dlatego każda choroba z nią związana jest szczególnie dotkliwa nie tylko w wymiarze somatycznym, ale także psychicznym i estetycznym. HS jest chorobą zapalną powodującą znaczne zmiany skórne, które objawiają się ciągłym bólem wywołanym przez powstające guzki, ropnie i przetoki wydzielające ropę. Obszary skóry objęte chorobą obejmują okolice odbytniczo-genitalne, pachowe, pachwinowe oraz podpiersiowe. Charakter objawów HS sprawia, że choroba ta ma znaczący wpływ na życie pacjentów, z których większość to osoby młode lub w średnim wieku. Początek objawów występuje między okresem dojrzewania a 40 rokiem życia, przy czym najczęściej przypada na drugą lub trzecią dekadę życia. Częstość występowania HS globalnie szacuje się na poziomie 1% [1], natomiast w Polsce wynik ten oceniono na 1,6%, z czego szanse na wystąpienie HS u kobiet są wyższe i wynoszą 3,6 do 1 [2,3]. Te dane pokazują, jak istotną jednostką chorobową jest HS, nie tylko dla indywidualnych pacjentów, ale również dla ogółu społeczeństwa w wymiarze ekonomiczno-społecznym. Dlatego ważne jest, aby HS było odpowiednio rozpoznawane i leczone oraz aby kontynuować i rozwijać metody terapii tej jednostki chorobowej.

PATOGENEZA HS

Patogeneza HS jest złożona i wieloczynnikowa. Zrozumienie przyczyn tej jednostki chorobowej było przedmiotem wielu badań, które pozwoliły przybliżyć patomechanizm HS. Jednakże mimo ciągłego poszerzania wiedzy na temat tej choroby należy kontynuować prace nad jej poznaniem, ponieważ mechanizm patogenezy nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. HS jest klasyfikowane jako prze-wlekła choroba autozapalna, w której ważną rolę odgrywają zmiany genetyczne oraz epigenetyczne. Kolejnym istotnym czynnikiem jest wpływ równowagi hormonalnej, mikrobioty oraz elementów stylu życia, takich jak palenie wyrobów tytoniowych czy nadwaga [4].

Na podstawie badań histologicznych wykazano, że zjawiskiem podstawowym prowadzącym do HS jest hiperkeratoza mieszkowa, występująca głównie w miejscach wyprzeniowych skóry bogatych w gruczoły apokrynowe. Hiperkeratoza prowadzi do okluzji, czego konsekwencją jest gromadzenie się łoju i torbielowa ekspansja mieszka włosowego. We wczesnych fazach choroby gromadzenie się bakterii, w tym bakterii beztlenowych, doprowadza do miejscowego stanu

zapalnego mieszka. Następnie torbielowato poszerzone mieszki włosowe mogą pękać, co powoduje rozprzestrzenianie się stanu zapalnego oraz migrację komórek i cytokin w odpowiedzi na zapalenie mieszka. Widoczne na skórze guzki zapalne są objawem napływu komórek układu odpornościowego do skóry właściwej, wynikającego z masywnego rozpadu kolejnych torbielowatych mieszków włosowych. Przewlekły stan zapalny doprowadza, w wyniku odpowiedzi immunologicznej organizmu, do tworzenia się ropy, zniszczenia tkanek, łuszczycowego pogrubienia naskórka i autoreaktywności. Konsekwencją tych zjawisk jest powstanie pasm proliferujących keratynocytów, które tworzą blizny i przetoki w skórze [1].

Patofizjologia

Mechanizm immunologiczny w HS jest złożony i obejmuje szeroki zakres odpowiedzi ze strony komórek oraz ich cytokin. Wśród najważniejszych wymienia się działanie czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor* - TNF) oraz komórki pomocnicze T CD4+ (Th17) wydzielające IL-17, których poziomy według badań korelują ze stopniem zaawansowania choroby [5]. Kolejną istotną grupę stanowią interleukina 1 β (IL-1 β) oraz odpowiedź ze strony limfocytów B, makrofagów i neutrofilii [6, 7]. Mieszki włosowe, które uległy okluzji, zaczynają wydzielać alarminy. Jednocześnie bakterie, które przeniknęły do mieszka i zostały tam uwięzione, wydzielają wzorce molekularne związane z patogenami (ang. *pathogen-associated molecular patterns* - PAMP). Są to pierwsze sygnały zwiastujące proces chorobotwórczy HS. Obecne w mieszku makrofagi i komórki dendrytyczne, szczególnie wrażliwe na alarminy i PAMP, zostają pobudzone do uwalniania cytokin prozapalnych, w tym TNF- α i IL-1 β . Te mediatory następnie aktywują lokalne keratynocyty, fibroblasty oraz komórki śródbłonna do wydzielania chemokin oddziałujących na komórki układu immunologicznego, promując ich przemieszczanie do skóry wokół ogniska zapalnego. Kolejnym działaniem TNF- α jest regulacja proporcji Th17 do limfocytów T regulatorowych na korzyść Th17 [8]. Dodatkowo IL-1 β stymuluje fibroblasty, czego skutkiem jest produkcja metaloproteiny macierzy pozakomórkowej (MMP) [9, 10]. Uszkodzenia powstałe w przebiegu HS są zasiedlane głównie przez limfocyty T typu T17 oraz T1, które charakteryzują się wysoką produkcją cytokin IL-17A i IL-17F oraz interferonu gamma (IFN- γ). Limfocyty te są częściowo odpowiedzialne za produkcję TNF- α [8]. Głównym efektem dla IL-17 w skórze są keratynocyty, które po pobudzeniu zaczynają wydzielać chemokiny, MMP, białka przeciwdrobnoustrojowe oraz

specyficzne cytokiny, takie jak G-CSF, IL-36 oraz IL-1 β . Ważnym aspektem w HS jest również wpływ innych cytokin, takich jak TNF- α , który wzmacnia efekty działania IL-17, potęgując reakcje organizmu na stan zapalny w mieszkach włosowych [11]. IL-17 dodatkowo działa jako inhibitor różnicowania keratynocytów, co związane jest z tworzeniem przetok w przebiegu HS [12]. IL-17, stymulując makrofagi do produkcji IL-1 β , która jest pirogenem, pogłębia proces zapalny, zwiększając odpowiedź immunologiczną. Jednocześnie badania wykazują, że IL-1 β jest głównym mediatorem stanu zapalnego w HS [13,14].

Rola genów

Genetyka w HS odgrywa istotną rolę, ponieważ aż do 40% chorych posiada co najmniej jednego członka rodziny z tym samym rozpoznaniem [15]. Według badań dziedziczenie HS podlega złożonemu dziedziczeniu poligenicznemu, a współczynnik dziedziczności HS szacuje się na poziomie 70% [16]. Y-sekretaza jest kluczowym enzymem w procesie odpowiedzi immunologicznej oraz w dojrzewaniu i homeostazie komórek mieszków włosowych. Zmiany w funkcji y-sekretazy mają również wpływ na występowanie HS poprzez oddziaływanie na szlak sygnałowy Notch, odpowiedzialny m.in. za homeostazę epidermalną, różnicowanie komórek skóry oraz funkcjonowanie gruczołów łojowych [17,18]. Mutacje w genach takich jak PSENEN, PSEN1, NCSTN, które są odpowiedzialne za wytwarzanie y-sekretazy, w badaniach zostały powiązane z rodzinnym HS o atypowym lub ciężkim przebiegu [19,20].

Rola mikrobioty

Mikrobiom skóry oraz układu pokarmowego wykazuje związek z zachorowalnością oraz przebiegiem HS [21]. Badania wskazują, że na aktywność choroby wpływa zmniejszona bioróżnorodność gatunków bakterii występujących na skórze, w szczególności gatunków *Peptoniphilus* i *Porphyromonas* [22]. W rezultacie tej dysbiozy dochodzi do nadregulacji nabłonkowych peptydów przeciwdrobnoustrojowych oraz następczej aktywacji inflamasomów za pośrednictwem sygnalizacji receptora Toll [23]. Ponadto substancje wydzielane przez bakterie zawierają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, takie jak octany, propioniany oraz maślany, mogące aktywować receptory szlaków węglowodorów aromatycznych oraz szlaki GP130, które mają wpływ na powstawanie procesu zapalnego [24]. Podobne zmniejszenie różnorodności mikrobioty zostało zaobserwowane

w układzie pokarmowym. Zmiany w wydzielaniu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz modulacje procesów zapalnych zachodzące w układzie pokarmowym u osób z HS wykazują podobieństwo do zmian dysbiotycznych na skórze [24]. Kwestią sporną pozostaje, czy mikrobiom jest przyczyną choroby, czy jednak to stan zapalny powoduje dysbiozę, która następnie tylko pogłębia proces zapalny [25]. Jedną z hipotez zakłada niespecyficzne hamowanie receptora Toll w monocytach i makrofagach wywołane podaniem antybiotyków jako ich główny mechanizm działania w tej chorobie, pomijając ich zdolności bakteriobójcze. Ta teoria pomijałaby wpływ mikrobiomu jako sprawcy HS, jednak wyjaśniałaby skuteczność terapii antybiotykami w przypadku stanu zapalnego wywołanego bakteriami opornymi na antybiotyki oraz w chorobie jałowej [26, 27].

Rola stylu życia

Wpływ czynników stylu życia, takich jak otyłość oraz używanie wyrobów tytoniowych, na zachorowalność i przebieg HS jest znaczący [28]. Badania wskazują, że ryzyko wystąpienia HS u otyłych pacjentów jest nawet od 3 do 4-krotnie większe niż w populacji kontrolnej oraz wśród pacjentów pediatrycznych [29, 30]. Choroba metaboliczna, której jedną ze składowych jest otyłość, jest związana z HS. Według badań chorzy na HS mają o 87% większe szanse na diagnozę choroby metabolicznej w porównaniu z resztą populacji [31]. Pacjenci z wysokim indeksem BMI klasyfikują się wyżej w skali Hurley'a, statystycznie posiadają więcej obszarów ciała zajętych chorobą oraz zgłaszają więcej zaostrzeń niż pacjenci z niskim indeksem BMI [32]. Aż do 80% pacjentów z HS jest palących lub zgłasza palenie papierosów w przeszłości, a u osób palących wystąpienie objawów HS jest szybsze o 4 do 5 lat w porównaniu z populacją kontrolną [33, 34]. Palenie tytoniu wydaje się również korelować z otyłością: 75% palaczy tytoniu, u których zdiagnozowano HS, cierpi na otyłość [35].

SKALE KLINICZNE STOSOWANE W OCENIE NASILENIA I ODPOWIEDZI NA LECZENIE U PACJENTÓW Z HS

Skala Hurley'a stanowi pierwszy, najbardziej znany, najczęściej stosowany i cytowany sposób oceny trądziku odwróconego, który nadal pozostaje preferowanym narzędziem w praktyce klinicznej. Wprowadzona przez Hurley'a w 1989 roku, klasyfikacja ta umożliwia stratyfikację pacjentów z HS w oparciu o charakterystykę zmian chorobowych oraz ich rozległość [36].

Tabela 1. Skala Hurley'a [36]

Stopień	Opis kliniczny
Hurley I	Prześciowe zmiany zapalne niepowodujące bliznowacenia.
Hurley II	Oddzielne zmiany obejmujące nawracające ropnie z tworzeniem tuneli i bliznowacieniem; występują pojedyncze lub mnogie zmiany rozdzielone prawidłowo wyglądającą skórą.
Hurley III	Zlewające się zmiany z tworzeniem tuneli, bliznowacieniem i stanem zapalnym.

Warto pamiętać, że klasyfikacja Hurley'a dotyczy konkretnego obszaru ciała, a nie całego pacjenta. Przyjęło się, że jeśli pacjent ma zmiany w różnych miejscach ciała na różnych poziomach Hurley'a, to najcięższy stopień określa kategorię całego pacjenta. Ta zasada ma istotne znaczenie kliniczne, ponieważ umożliwia całościową ocenę zaawansowania choroby i właściwe dostosowanie strategii terapeutycznej [37].

Physician's Global Assessment for Hidradenitis Suppurativa (HS-PGA) jest systemem klasyfikacji, który przyporządkowuje pacjentów do sześciu kategorii ciężkości choroby na podstawie zaledwie czterech elementów stwierdzanych podczas badania fizykalnego: liczby ropni, liczby drążących przetok, liczby guzków zapalnych oraz obecności/nieobecności guzków niezapalnych. Dzięki temu jest narzędziem szybkim i łatwym w zastosowaniu, jednak w znacznym stopniu zależy od umiejętności klinicysty w rozróżnianiu podstawowych zmian chorobowych występujących w trądziku odwróconym [37, 38].

Kliniczna Odpowiedź w Trądziku Odwróconym (ang. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*- HiSCR) to narzędzie do oceny skuteczności leczenia, oparte na tych samych elementach co skala HS-PGA. Nie służy do określenia stopnia ciężkości choroby w danym momencie, ale mierzy poprawę (lub jej brak) u pacjenta między dwoma punktami w czasie. Na tej podstawie pacjenci są dzieleni na dwie kategorie:

1. Reagujący na leczenie (ang. *responders*), u których wystąpiła redukcja co najmniej 50% ropni i guzków zapalnych względem wartości początkowej, bez wzrostu liczby ropni lub przetok. Taką odpowiedź na leczenie można określić jako HiSCR50. Z racji na wielkość redukcji zmiany możemy dodatkowo wyróżnić: HiSCR75 ($\geq 75\%$ redukcji zmian zapalnych), HiSCR90 ($\geq 90\%$ redukcji zmian zapalnych).
2. Niereagujący na leczenie (ang. *non-responders*), u których próg 50% regresji zmian nie został osiągnięty.

Głównym ograniczeniem skali HiSCR jest fakt, że została opracowana i zatwierdzona tylko dla pacjentów, którzy na początku choroby mają co najmniej trzy ropnie lub guzki zapalne oraz maksymalnie 20 przetok zawierających wydzielinę. Wystąpienie nowej przetoki lub ropnia wystarczy, by zakwalifikować pacjenta jako niereagującego na leczenie [39-41].

Międzynarodowy system oceny nasilenia trądziku odwróconego (IHS4) jest to formuła, która opiera się na tych samych elementach co skala HiSCR, czyli: liczba guzków zapalnych, liczba ropni, liczba przetok i przedstawia się w postaci wzoru:

$$\text{IHS4} = (\text{liczba guzków}) + 2 \times (\text{liczba ropni}) + 4 \times (\text{liczba przetok z wydzieliną}).$$

Wynik IHS4 umożliwia określenie zaawansowania choroby: 0–3 punktów – postać łagodna, 4–10 punktów – postać umiarkowana, 11 i więcej – postać ciężka [42].

AKTUALNE METODY LECZENIA KONWENCJONALNEGO HS

Do obecnych metod leczenia HS, nie wliczając leczenia biologicznego, należą antybiotykoterapia, sterydoterapia, retinoidy oraz leczenie chirurgiczne. Każda z terapii oferuje pewne korzyści, ale zawiera również swoje ograniczenia oraz możliwe powikłania. Dlatego bardzo ważne jest, aby wybór ścieżki terapeutycznej w przypadku HS był odpowiednio dostosowany do potrzeb każdego pacjenta.

Antybiotykoterapia jest jedną z pierwszych linii leczenia HS niezależnie od stopnia zaawansowania choroby. Według polskich wytycznych antybiotyki można stosować zarówno miejscowo, jak i systemowo. Jedynym antybiotykiem do stosowania miejscowego jest klindamycyna, zalecana w łagodnej (IHS4 1-3) postaci HS, w formie 1% maści dwa razy na dobę. W terapii ogólnoustrojowej antybiotykami z wyboru są klindamycyna, tetracykliny lub terapia łączona klindamycyną oraz ryfampicyną. Takie leczenie systemowe jest zalecane w umiarkowanej (IHS4 4-10) i ciężkiej postaci (IHS4 >11) choroby. W przypadku stanu zapalnego powstałego w wyniku ostrych zaostrzeń oraz w leczeniu opornych guzków i przetok wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) zalecają stosowanie doogniskowych iniekcji z acetonidu triamcynolonu w dawce 10-40 mg/ml w celu szybkiego zmniejszenia stanu zapalnego.

W przypadku retinoidów zalecenia wskazują na ich pozytywne działanie we wczesnych fazach choroby (Hurley I do II) oraz w postaci folikularnej HS. Stosowanymi preparatami są acytretyna lub etretynat. Przed włączeniem retinoidów należy pamiętać o badaniu aktywności enzymów wątrobowych, stężeniu lipidów oraz o działaniu teratogennym tych leków [43]. Rezorcynol jest środkiem złuszczącym do miejscowego stosowania przez pacjentów z HS. Działa keratolitycznie, antyseptycznie oraz zapobiega świądowi, co pozwala na redukcję objawów bezpośrednio utrudniających życie pacjentom, takich jak ból czy świąd. Rezorcynol zalecany jest od początku choroby w fazie niezapalnej (Hurley I) aż do łagodnej postaci zapalnej choroby (IHS 1-3). Jednakże w przypadku zaostżeń zaleca się podjęcie próby opanowania tego stanu poprzez zwiększenie częstotliwości stosowania leku (z raz dziennie na dwa razy dziennie), ze stopniową redukcją dawki w zależności od tolerancji i osiągniętego efektu [44].

Niezależnie od stopnia zaawansowania choroby zaleca się działania niefarmakologiczne. Redukcja masy ciała, regularna pielęgnacja skóry oraz zaprzestanie palenia tytoniu mogą znacząco poprawić stan pacjenta, ponieważ wykazano związek pomiędzy tymi czynnikami ryzyka a zachorowalnością oraz postępem choroby.

Przebieg HS związany jest również z przewlekłym bólem, dlatego ważne jest, aby ten aspekt choroby został odpowiednio uwzględniony podczas terapii, co będzie skutkować poprawą jakości życia pacjentów. W zależności od stopnia nasilenia bólu zaleca się stosowanie NLPZ oraz leków opioidowych. Dodatkową korzyścią ze stosowania NLPZ jest ich działanie przeciwzapalne. W HS zaleca się stosowanie tych leków w standardowych schematach dawkowania [44]. W przypadku leczenia ostrego bólu należy stosować leki opioidowe, takie jak kodeina i hydrokodon, w standardowych schematach dawkowania, jednakże ich wykorzystanie powinno być ograniczone do przypadków opornych na inne metody leczenia ze względu na ryzyko powikłań i działanie uzależniające tych leków.

Farmakoterapia w HS ma swoje ograniczenia i czasami nie przynosi zadowalającego efektu terapeutycznego. W takich przypadkach leczenie chirurgiczne jest opcją, która może rozwiązać problemy niepoddające się innym metodom terapii HS. Metody chirurgiczne w HS to: chirurgiczne usuwanie poszczególnych zmian oraz chirurgiczne wycięcie nieodwracalnie uszkodzonej tkanki. W przypadku pierwszej metody można wykonać nacięcie i drenaż, elektrochirurgię lub usunięcie zmiany laserem CO₂. Nacinanie i drenaż są wykorzystywane głównie w celu szybkiego łagodzenia objawów i zapobiegania ewentualnemu rozprzestrzenianiu się bakterii, jednakże ta metoda charakteryzuje się bardzo wysokim

współczynnikiem nawrotów [45]. Laser CO₂ pozwala na odparowanie guzków, ropni oraz przetok przy jednoczesnym oszczędzeniu zdrowych tkanek. Metoda ta ma niski odsetek nawrotów (11,8%) [46]. W przypadku pacjentów z HS w stopniu Hurley II i III zaleca się wycięcie obszaru gruczołów apokrynowych z marginesem zajętej chorobą skóry oraz tkanki pod nią. W zależności od radykalności procedury i sposobu rekonstrukcji powstałych ran, stopień nawrotowości zmian waha się od 39% do nawet 0% [47-49].

NOWE KIERUNKI W TERAPII HS – BADANIA KLINICZNE

Adalimumab

Adalimumab był pierwszym lekiem biologicznym zatwierdzonym przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci trądziku odwróconego. Adalimumab to w pełni ludzkie, rekombinowane przeciwciało monoklonalne IgG1 o wysokim powinowactwie do czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α). Lek ten jest stosowany z powodzeniem w leczeniu różnych chorób autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego [50]. W leczeniu HS adalimumab został zatwierdzony do podawania podskórnego według schematu: 160 mg w dniu 0, 80 mg w dniu 15, a następnie od dnia 29 – 40 mg co tydzień lub 80 mg co dwa tygodnie [51].

Zatwierdzenie adalimumabu przez FDA zostało w głównej mierze dokonane na podstawie wyników badań PIONEER I oraz PIONEER II. W badaniu wzięło udział łącznie 633 pacjentów w 101 ośrodkach w 14 krajach, których losowo przydzielono do otrzymywania placebo lub adalimumabu (PIONEER I: odpowiednio 154 pacjentów i 153 pacjentów; PIONEER II: po 163 pacjentów w każdej grupie), z umiarkowaną do ciężkiej postaci zapalenia gruczołów potowych (całkowita liczba ropni i guzków zapalnych ≥ 3) oraz niewystarczającą odpowiedź na doustne leczenie antybiotykami).

Badania fazy 3 trwały 36 tygodni i obejmowały dwa podwójnie ślepe okresy kontrolowane placebo: 12-tygodniowy (okres 1) i 24-tygodniowy (okres 2). W okresie 1 pacjenci zostali losowo przypisano (1:1) do grupy otrzymującej co tydzień adalimumab 40 mg lub placebo przez 12 tygodni. W okresie 2 pacjenci leczeni wcześniej adalimumabem byli ponownie przydzielani do dalszego leczenia, a osoby z grupy placebo przechodziły na adalimumab (w badaniu PIONEER

I) lub pozostawały na placebo (w badaniu PIONEER II). W pierwszym okresie badań znacznie więcej pacjentów otrzymujących adalimumab osiągnęło pierwotny punkt końcowy skuteczności (HiSCR) w 12. tygodniu niż w grupie placebo (PIONEER I: 41,8% vs. 26,0%, $P=0,003$; PIONEER II: 58,9% vs. 27,6%, $P<0,001$). W badaniu PIONEER II adalimumab wykazał także lepsze wyniki w drugorzędowych punktach końcowych, takich jak redukcja liczby ropni i guzków zapalnych ($P=0,01$) oraz zmniejszenie bólu o 30% ($P<0,001$). Wśród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w 12. tygodniu, skuteczność leczenia stopniowo malała. W drugim okresie badań nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności między pacjentami przyjmującymi adalimumab co tydzień, co dwa tygodnie lub placebo – niezależnie od ich wcześniejszej odpowiedzi na leczenie. W grupie pacjentów, którzy początkowo otrzymywali placebo, 41,4% (PIONEER I) i 15,9% (PIONEER II) uzyskało odpowiedź kliniczną w 36. tygodniu po przejściu na adalimumab. Podsumowując, w obu badaniach fazy 3 wyniki w 12. tygodniu potwierdziły skuteczność zastosowania adalimumabu w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego HS, a większość działań niepożądanych była łagodna lub umiarkowana, bez dowodów na zwiększone ryzyko poważnych działań niepożądanych w przypadku adalimumabu w porównaniu z placebo. W 12. tygodniu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną, był znacząco wyższy w grupie otrzymującej adalimumab niż w grupie placebo [52].

Secukinumab

Secukinumab to przeciwciało monoklonalne, które selektywnie atakuje IL-17A. Jest to pierwszy inhibitor IL-17 zatwierdzony zarówno przez EMA, jak i FDA do leczenia umiarkowanego do ciężkiego HS u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalną terapię systemową. Pacjencie przyjmują lek w dawce 300 mg co 4 tygodnie, z opcją zwiększenia częstotliwości do podawania leku co 2 tygodnie w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie [53].

Oceny efektów selektywnego hamowania IL-17A przez Secukinumab dokonano w badaniach SUNSHINE oraz SUNRISE. Były to identyczne wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepiene badania fazy 3 przeprowadzone w 219 ośrodkach w 40 krajach. Badania objęły grupę 1084 pacjentów, którzy cierpieli na postać umiarkowaną do ciężkiej HS (zdefiniowaną jako ≥ 5 zmian zapalnych obejmujących ≥ 2 różne obszary anatomiczne) przez co najmniej 1 rok. W obu badaniach pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1:1) do otrzymywania podskórnego secukinumabu w dawce 300 mg

co 2 tygodnie, podskórnego secukinumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie lub podskórnego placebo.

W badaniu SUNSHINE 45% pacjentów przyjmujących secukinumab co 2 tygodnie odnotowało poprawę, w porównaniu do 34% pacjentów w grupie placebo ($p = 0,0070$). Secukinumab przyjmowany co 4 tygodnie również wykazał lepsze wyniki niż placebo, ale różnica nie była statystycznie istotna ($p = 0,042$). W badaniu SUNRISE 42% pacjentów przyjmujących secukinumab co 2 tygodnie oraz 46% pacjentów przyjmujących go co 4 tygodnie uzyskało poprawę, w porównaniu do 31% pacjentów w grupie placebo, co więcej poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia badania. Nie zgłoszono żadnych zgónów związanych z badaniem, a profil bezpieczeństwa secukinumabu był zgodny z wcześniejszymi wynikami badań, bez nowych nieoczekiwanych efektów ubocznych. Podsumowując, leczenie secukinumabem wykazało skuteczność w redukcji objawów zapalenia gruczołów potowych, zwłaszcza w dawce podawanej co 2 tygodnie [54]. Mimo udowodnionej skuteczności secukinumabu, nadal istnieją niewyjaśnione kwestie dotyczące optymalnych dawek, czynników wpływających na skuteczność, możliwego schematu leczenia oraz długoterminowych konsekwencji terapii u pacjentów z HS. Aby lepiej zrozumieć te aspekty, prowadzone są obecnie cztery badania kliniczne: NCT04179175, NCT05921994 (ANIMA), NCT06444087 (SPECTRA) oraz NCT05583604. Ich zakończenie planowane jest na lata 2026 - 2027 [55].

Bimekizumab

Bimekizumab to przeciwciało monoklonalne ukierunkowane na interleukinę 17A i 17F – kluczowe mediatory stanu zapalnego w patogenezie HS. Lek ten został już zatwierdzony do leczenia łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów oraz osiowego zapalenia stawów kręgosłupa. Obecnie oczekuje na zatwierdzenie przez FDA w leczeniu trądziku odwróconego, choć w Europie uzyskał już dopuszczenie do obrotu w tym wskazaniu w 2024 r. [56].

W badaniach BE HEARD I i II ($N = 1014$ pacjentów) - identycznie zaprojektowanych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, wieloośrodkowych badaniach fazy 3, pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postaci HS zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:2:2:1 do otrzymywania podskórnego bimekizumabu w dawce 320 mg co 2 tygodnie przez 48 tygodni, bimekizumabu w dawce 320 mg co 2 tygodnie do 16. tygodnia, następnie co 4 tygodnie do 48. tygodnia, bimekizumabu w dawce 320 mg co 4 tygodnie do

48. tygodnia lub placebo do 16. tygodnia, następnie bimekizumabu w dawce 320 mg co 2 tygodnie. W obu badaniach odnotowano wyższy odsetek odpowiedzi w porównaniu z placebo - w badaniu BE HEARD I: 138 z 289 pacjentów (48%) w grupie bimekizumabu w porównaniu z 21 z 72 pacjentów (29%) w grupie placebo (iloraz szans 2,23; 97,5% CI 1,16–4,31; $p = 0,0060$); w badaniu BE HEARD II: 151 z 291 pacjentów (52%) w zestawieniu z 24 z 74 (32%) w grupie placebo (OR 2,29; 97,5% CI 1,22–4,29; $p = 0,0032$). Dodatkowo, w badaniu BE HEARD II efekt terapeutyczny uzyskano także w grupie otrzymującej bimekizumab co 4 tygodnie – 77 z 144 pacjentów (54%) osiągnęło HiSCR50 w porównaniu do 24 z 74 pacjentów (32%) w grupie placebo (OR 2,42; 97,5% CI 1,22–4,80; $p = 0,0038$). Odpowiedzi na leczenie utrzymywały się lub poprawiały aż do 48. tygodnia. Poważne działania niepożądane zgłoszono u 40 pacjentów (8%) w BE HEARD I oraz u 24 pacjentów (5%) w BE HEARD II podczas 48-tygodniowego leczenia bimekizumabem. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały zapalenie gruczołów potowych w obu badaniach. W BE HEARD I często występowały również zakażenia koronawirusem i biegunka, natomiast w BE HEARD II – drożdżycy jamy ustnej i ból głowy. Podsumowując, pierwotny wynik HiSCR50 był znacząco wyższy w grupie otrzymującej bimekizumab co 2 tygodnie niż w grupie placebo w 16. tygodniu w obu badaniach, przy czym odpowiedzi utrzymywały się i poprawiały do 48. tygodnia. W badaniach BE HEARD I i II bimekizumab wykazał zarówno klinicznie istotną poprawę objawów choroby, jak i korzystne zmiany w wynikach zgłaszanych przez pacjentów, w tym w zakresie jakości życia (DLQI) oraz odczuwanego bólu skóry (HSSDD). Dane te potwierdzają, że bimekizumab jest obiecującą nową opcją terapeutyczną dla pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią HS [57].

Brodalumab

Brodalumab jest przeciwciałem monoklonalnym dopuszczonym przez FDA do leczenia dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, u których wcześniejsze leczenie miejscowe i systemowe okazało się nieskuteczne. Jest to ludzkie przeciwciało IgG2, które – w odróżnieniu od innych inhibitorów IL-17, takich jak ixekizumab i secukinumab – nie wiąże się bezpośrednio z interleukiną IL-17A, lecz blokuje jej receptor - IL-17RA. Receptor ten jest wspólnym punktem działania kilku interleukin z rodziny IL-17, w tym IL-17A, IL-17C, IL-17E i IL-17F. Poprzez jego blokadę brodalumab hamuje aktywację szeregu procesów zapalnych zależnych od IL-17, m.in. produkcję cytokin,

chemokin i enzymów takich jak IL-6, IL-8, COX-2, metaloproteinazy macierzy (MMP), czynnik NF- κ B oraz GM-CSF. Ze względu na ten mechanizm działania brodalumab staje się przedmiotem zainteresowania również w leczeniu innych schorzeń zapalnych, takich jak trądzik odwrócony [58].

Opis przypadku dotyczy 50-letniego mężczyzny z 20-letnią historią trądziku odwróconego oraz 15-letnią historią łuszczycy dłoni i stóp, oporną na miejscowe leczenie. Pacjent miał prawidłowe BMI i był umiarkowanym palaczem. Klinicznie stwierdzono ciężką postać HS (Hurley III, IHS4 = 56) z licznymi ropniami, guzkami i przetokami w okolicy pachwin, pośladków i krocza. Dodatkowo stwierdzono zmiany łuszczycowe na dłoniach i stopach oraz silny ból (VAS 10) i znaczne pogorszenie jakości życia (DLQI 28). Wcześniejsze leczenie antybiotykami, chirurgią i terapiami biologicznymi (etanercept, infliksimab, adalimumab) przyniosło jedynie przejściową poprawę. Zdecydowano się na terapię brodalumabem (210 mg w postaci zastrzyków podskórnych w tygodniach 0, 1 i 2, a następnie 210 mg co drugi tydzień) w połączeniu z acytretyną. Zmiany łuszczycowe ustąpiły szybko, a acytretyna została odstawiona po 24 tygodniach. Objawy HS stopniowo się poprawiały – w 12. tygodniu pacjent osiągnął odpowiedź HiSCR, a IHS4 spadł do 10 w 48. tygodniu, z istotną redukcją bólu (VAS 3) i poprawą jakości życia (DLQI 8). W 136. tygodniu uzyskano niemal całkowitą remisję objawów HS (IHS4 = 5, VAS = 1, DLQI = 4). Leczenie było dobrze tolerowane, bez działań niepożądanych. Historia pacjenta wskazuje na fakt, iż w przyszłości brodalumab może stanowić wartościową alternatywę terapeutyczną w leczeniu ciężkiego HS, szczególnie u pacjentów opornych na inne terapie biologiczne [59].

W celu oceny skuteczności brodalumabu dokonano retrospektywnego przeglądu grupy 8 pacjentów z HS leczonych tym lekiem. U wszystkich pacjentów wcześniej odnotowano niepowodzenie co najmniej jednej terapii biologicznej: adalimumab ($n = 8$), infliksimab ($n = 5$), ustekinumab ($n = 2$), guselkumab ($n = 1$) oraz anakinra ($n = 1$). U jednego pacjenta nieskuteczne okazały się aż cztery różne leki biologiczne, u dwóch – trzy terapie, u kolejnych dwóch – dwie, natomiast u trzech pacjentów niepowodzenie dotyczyło jedynie adalimumabu. U siedmiu pacjentów zaobserwowano poprawę kliniczną w 16. tygodniu, a jedynie u jednego stwierdzono pierwotne niepowodzenie leczenia. Trzy osoby doświadczyły wtórnego braku skuteczności. Sześciu pacjentów otrzymywało dodatkowe leczenie – głównie antybiotyki i metforminę. Wszyscy pacjenci pozostający na brodalumabie przyjmują jednocześnie antybiotyki. Wartość wskaźnika jakości życia DLQI przed terapią wynosiła średnio 20,6, a po 16 tygodniach spadła do 16,8, co odpowiada średniej redukcji o 3,9 punktu (23%). U czterech osób

redukcja DLQI przekroczyła 4 punkty. Nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych, zakażeń drożdżakowych ani przypadków nieswoistego zapalenia jelit [60].

Sonelokimab

Sonelokimab (wcześniej określany jako M1095) to nowoczesne, trójwarściowe nanociało (Nanobody®), które jednocześnie wiąże interleukiny IL-17A i IL-17F oraz ludzką albuminę surowicy. Dzięki wiązaniu albuminy możliwe jest zwiększenie stężenia leku w miejscach obrzęku zapalnego, co może poprawiać jego skuteczność terapeutyczną. Nanociała stanowią nową klasę białek terapeutycznych opartych na przeciwciałach jednodomenowych, które zawierają wyłącznie łańcuch ciężki, co nadaje im niewielki rozmiar, wysoką stabilność i dobrą przenikalność do tkanek [61].

W październiku 2023 r. ogłoszono wyniki fazy II, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego MIRA z udziałem 234 pacjentów. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sonelokimabu u osób z umiarkowanym do ciężkiego HS. Uczestników losowo przydzielono do jednej z czterech grup terapeutycznych: sonelokimabu w dawce 120 mg, sonelokimabu w dawce 240 mg, placebo lub adalimumabu. Głównym punktem końcowym było osiągnięcie HiSCR75 w 12. tygodniu leczenia. Znacząco większy odsetek pacjentów otrzymujących sonelokimab w dawce 120 mg (43,3%) i 240 mg (34,8%) osiągnął HiSCR75 w porównaniu z placebo (14,7%), przy różnicy 29% na korzyść sonelokimabu 120 mg ($p = 0,0002$). W kolejnych tygodniach (do tygodnia 24.) utrzymywano co 4-tygodniowe leczenie podtrzymujące, które pozwoliło na dalszą poprawę, m.in. w zakresie całkowitego ustępowania guzków zapalnych, ropni i kanałów drenazowych, a także w subiektywnych ocenach jakości życia i bólu skóry. Warto zaznaczyć, że lepsze wyniki osiągnięto w grupie 120 mg również w HiSCR90 (37,9% vs. 27,6% dla dawki 240 mg). Sonelokimab wykazał korzystny profil bezpieczeństwa, zgodny z dotychczas znanymi właściwościami inhibitorów IL-17, bez nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Na podstawie tych wyników, sonelokimab został zakwalifikowany do dalszego rozwoju w fazie III [62].

CJM112

CJM112 to nowe, w pełni ludzkie monoklonalne przeciwciało klasy IgG1/ κ skierowane przeciwko interleukinie 17A (IL-17A), wykazujące wysokie powinowactwo zarówno do IL-17A, jak i heterodimeru IL-17AF. Dzięki swojemu mechanizmowi działania CJM112 skutecznie blokuje szlak zapalny zależny od IL-17, odgrywający kluczową rolę w patogenezie chorób autoimmunologicznych. Preparat ten wykazał już użyteczność kliniczną w badaniu typu First-in-Human (FIH) przeprowadzonym u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy, co potwierdza jego potencjał terapeutyczny [63].

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne fazy II, którego celem była ocena skuteczności, bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki i farmakodynamiki CJM112 u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią HS. W badaniu uczestniczyło 66 pacjentów, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej placebo lub CJM112. Terapia trwała 16 tygodni, po czym nastąpił 16-tygodniowy okres obserwacji. Pacjenci w grupie leczonej otrzymywali CJM112 w dawce 300 mg podskórnie raz w tygodniu przez 5 tygodni, a następnie co 2 tygodnie do końca 16. tygodnia. Głównym celem badania była ocena poprawy według skali HS-PGA, definiowanej jako spadek o co najmniej 2 punkty w 16. tygodniu. Wyniki wykazały, że w grupie otrzymującej CJM112 odpowiedź terapeutyczną osiągnęło 32,3% pacjentów, w porównaniu do 12,5% w grupie placebo. CJM112 miał profil bezpieczeństwa zbliżony do placebo. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to zapalenie nosogardła, nudności, biegunka i bóle głowy, z nieco częstszym występowaniem zapalenia nosogardła i nudności w grupie leczonej [64].

Spesolimab

Spesolimab (BI-655130) to humanizowane, wysoko swoiste i silnie wiążące przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, skierowane przeciwko receptorowi interleukiny 36 (IL-36R). Charakteryzuje się wysokim powinowactwem (stała dysocjacji: 24 pM), korzystnymi właściwościami biofizycznymi oraz brakiem reaktywności funkcjonalnej z IL-36R innych gatunków. Czystość, jednorodność i rozpuszczalność spesolimabu są porównywalne do innych przeciwciał monoklonalnych, a jego interakcje z białkami surowicy są minimalne. W maju 2023 r. spesolimab został zatwierdzony przez FDA do leczenia uogólnionej łuszczycy krostkowej, co dodatkowo potwierdza jego potencjał kliniczny. W kontekście

hidradenitis suppurativa (HS) spesolimab budzi zainteresowanie jako potencjalny środek terapeutyczny, ponieważ u pacjentów z HS wykazano podwyższone poziomy IL-36 w skórze i surowicy [65].

W fazie II badania klinicznego PoCC (NCT04762277), które objęło 52 pacjentów z 25 ośrodków w 12 krajach, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo spesolimabu w leczeniu HS. Pacjentów losowo przydzielono w stosunku 2:1 do grupy leczonej spesolimabem (3600 mg dożylnie w pierwszych trzech tygodniach, następnie 1200 mg podskórnie co 2 tygodnie) lub placebo, przez okres 12 tygodni. Głównym punktem końcowym była zmiana liczby ropni i guzków zapalnych w 12. tygodniu. Średni spadek wyniósł – 38,8% w grupie spesolimabu i –34,7% w grupie placebo, co oznacza niewielką różnicę między grupami. Mimo to spesolimab wykazał pewną przewagę – zaobserwowano większą redukcję liczby przetok drenujących w grupie aktywnie leczonej: 67% pacjentów miało ich mniej w tygodniu 12 w porównaniu z 39% w grupie placebo. U części pacjentów (25%) liczba przetok spadła do zera, w porównaniu do 7% w grupie placebo. Dodatkowo, u pacjentów leczonych spesolimabem zaobserwowano większą poprawę kliniczną w skali IHS4 (–9,0 w zestawieniu z 4,9 w grupie placebo), lepsze wyniki w HiSCR50 (31% w porównaniu z 18%), oraz mniejszy odsetek rzutów choroby (9% do 18%). Poprawie uległy także wskaźniki jakości życia, choć różnice były umiarkowane. Leczenie spesolimabem było ogólnie dobrze tolerowane – najczęstsze działania niepożądane obejmowały zakażenia, reakcje w miejscu podania, bóle głowy i zapalenie nosogardła. Wszystkie zdarzenia miały charakter łagodny lub umiarkowany. Podsumowując, spesolimab wykazał obiecujący potencjał jako przyszła opcja terapeutyczna w leczeniu HS, szczególnie ze względu na jego wpływ na redukcję przetok drenujących i korzystny profil bezpieczeństwa [66].

Povorcitinib

Povorcitinib (INCB054707) to doustny, małocząsteczkowy, selektywny inhibitor kinazy JAK1, należący do klasy leków ukierunkowanych na szlak sygnałowy JAK-STAT. Jego działanie polega na hamowaniu aktywności JAK1, co prowadzi do modulacji odpowiedzi immunologicznej poprzez zmniejszenie ekspresji cytokin prozapalnych [67].

W 2. fazie randomizowanego, wieloośrodkowego badania, kontrolowanego placebo ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwa povorcitinibu. W badaniu wzięło udział 209 pacjentów z HS, których przydzielono losowo do otrzymywania povorcitinibu w dawce 15, 45 lub 75 mg lub placebo przez 16 tygodni (15

mg, n = 52; 45 mg, n = 52; 75 mg, n = 53; placebo, n = 52). 16-tygodniową terapię ukończyło 83,3% pacjentów. Leczenie povorcitinibem znacząco zmniejszyło liczbę ropni i guzków zapalnych w porównaniu z placebo (zmiana najmniejszych kwadratów (SE) od wartości początkowej wynosiła -5,2 (0,9), -6,9 (0,9) i -6,3 (0,9) dla povorcitinibu 15, 45 i 75 mg, w porównaniu do -2,5 (0,9) dla placebo). W 16. tygodniu poprawę kliniczną zaobserwowano u większej liczby pacjentów przyjmujących povorcitinib (około 44–48%) niż w grupie placebo (28,8%). Podczas badania liczbowo niższy odsetek pacjentów leczonych povorcitinibem doświadczył ≥ 1 zaostrzenia (15 mg, 25,0%; 45 mg, 21,6%; 75 mg, 17,0%) w porównaniu z placebo (41,2%). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u około 60% pacjentów w grupie leczonej oraz 65,4% w grupie placebo. Povorcitinib przyczynił się także do poprawy jakości życia pacjentów, zmniejszając odczuwany ból skóry, świąd oraz uczucie zmęczenia. Badanie wykazuje na skuteczność povorcitinibu w leczeniu HS, nie wykazując przy tym żadnych dowodów na zwiększoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych w zależności od dawki [68].

Upadacytinib

Upadacytinib to doustny, selektywny inhibitor kinazy Janus (JAK), charakteryzujący się wyższą preferencyjnością wobec JAK1 w porównaniu z innymi izoformami tej kinazy. Mechanizm działania upadacytinibu polega na hamowaniu szlaków sygnałowych za pośrednictwem JAK-STAT, co prowadzi do zmniejszenia ekspresji cytokin prozapalnych i modulacji odpowiedzi immunologicznej [69].

W fazie 2 randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania, kontrolowanego placebo (NCT04430855) poddano analizie skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania upadacytinibu w leczeniu HS. Badanie przeprowadzono w 28 ośrodkach w 3 krajach (Stany Zjednoczone, Kanada i Japonia) pomiędzy 14 lipca 2020 r. a 16 lutego 2022 r. Pacjenci w liczbie sześćdziesięciu ośmiu, zostali przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej raz dziennie upadacytinib w dawce 30 mg (n = 47) lub placebo (n = 21). Po 12 tygodniach pacjenci otrzymujący placebo przeszli do zaślepionego przyjmowania upadacytinibu w dawce 15 mg, a pacjenci otrzymujący upadacytinib 30 mg kontynuowali przypisane leczenie do 48. tygodnia. W 12. tygodniu znacznie większy odsetek pacjentów otrzymujących upadacytinib osiągnął HiSCR50 w porównaniu z wcześniej określonym wskaźnikiem placebo (38,3% w porównaniu z 25,0%). W 12. tygodniu leczenia odsetek pacjentów osiągających HiSCR50 po przyjmowaniu upadacytinibu

w dawce 30 mg nadal wzrastał aż do 40. tygodnia. W grupie placebo 19 pacjentów (90,5%) w 12. tygodniu zmieniło terapię na upadacytynib w dawce 15 mg. U tych pacjentów poprawa (osiągnięcie HiSCR50) nastąpiła już w ciągu pierwszych 4 tygodni po rozpoczęciu leczenia upadacytynibem i utrzymywała się aż do 40. tygodnia. Podsumowując, leczenie upadacytynibem wykazało poprawę i trwałą kontrolę zmian i bólu u dorosłych z postacią umiarkowaną do ciężkiej HS, co wskazuje na możliwość wykorzystania inhibitorów JAK1 jako realną opcję terapeutyczną w leczeniu HS [70].

DYSKUSJA

HS stanowi poważny problem medyczny i społeczny, dotycząc około 1% populacji globalnej i 1,6% populacji w Polsce, z wyraźną przewagą występowania u kobiet. Schorzenie znacząco obniżając jakość życia pacjentów, stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny, zarówno w aspekcie diagnostycznym, jak i terapeutycznym.

Ostatnie lata przyniosły znaczący postęp w zrozumieniu mechanizmów immunologicznych leżących u podstaw HS, co z kolei umożliwiło opracowanie nowych strategii terapeutycznych. Terapie biologiczne, ukierunkowane na konkretne szlaki zapalne, wykazują obiecujące wyniki w kontrolowaniu objawów choroby oraz poprawie jakości życia pacjentów.

Adalimumab, jako pierwszy lek biologiczny zatwierdzony przez FDA do leczenia HS, stanowi ważny punkt odniesienia dla nowszych terapii. Wyniki badań PIONEER I i II wykazały, że po 12 tygodniach leczenia 41,8% (PIONEER I) i 58,9% (PIONEER II) pacjentów osiągnęło odpowiedź kliniczną HiSCR w porównaniu do 26,0% i 27,6% w grupach placebo. Warto jednak zauważyć, że skuteczność adalimumabu wykazuje tendencję malejącą w dłuższej perspektywie czasowej, co wskazuje na potrzebę opracowania strategii terapeutycznych o bardziej trwałym działaniu.

Nowe strategie terapeutyczne koncentrują się na hamowaniu szlaku IL-17, który odgrywa kluczową rolę w patogenezie HS. Secukinumab, selektywnie blokujący IL-17A, wykazał skuteczność w badaniach SUNSHINE i SUNRISE, szczególnie w schemacie podawania co 2 tygodnie (45% pacjentów osiągnęło poprawę w porównaniu do 34% w grupie placebo). Obserwacje te potwierdzają znaczenie IL-17A w patogenezie HS i wskazują na potencjał terapeutyczny ukierunkowania na ten szlak. Bimekizumab, hamujący zarówno IL-17A, jak i IL-17F, wykazał jeszcze lepsze wyniki w badaniach BE HEARD I i II, z odsetkiem

odpowiedzi HiSCR50 wynoszącym 48% i 52% w porównaniu do 29% i 32% w grupach placebo. Szczególnie godne uwagi jest utrzymywanie się, a nawet poprawa wyników leczenia przez 48 tygodni, co może świadczyć o przewadze podwójnego hamowania IL-17A/F nad selektywnym blokowaniem IL-17A. Wyniki te potwierdzają znaczenie interleukiny 17 w patogenezie trądziku odwróconego. Jak przedstawiono w przeglądzie patofizjologii, IL-17 wpływa na keratynocyty, pobudzając je do wydzielania chemokin, metaloproteinaz, białek przeciwdrobnoustrojowych i specyficznych cytokin (G-CSF, IL-36, IL-1 β), a także hamuje różnicowanie keratynocytów, przyczyniając się do tworzenia przetok.

Sonelokimab, reprezentujący nową klasę nanociał trójwartościowych, wykazał w badaniu MIRA imponujące wyniki - 43,3% pacjentów osiągnęło HiSCR75 w porównaniu do 14,7% w grupie placebo. Ten wyższy odsetek HiSCR75 (w porównaniu do standardowo raportowanego HiSCR50) sugeruje, że jednoczesne blokowanie IL-17A/F oraz zwiększone stężenie leku w miejscach zapalenia może prowadzić do lepszej odpowiedzi klinicznej.

Spesolimab, ukierunkowany na receptor IL-36, wykazał umiarkowaną skuteczność w zmniejszaniu liczby ropni i guzków zapalnych, natomiast znacząco wpłynął na redukcję przetok drenujących - u 67% pacjentów ich liczba zmniejszyła się, w porównaniu do 39% w grupie placebo. Jest to istotna obserwacja, biorąc pod uwagę, że przetoki są jednym z najbardziej uciążliwych objawów HS, znacząco wpływających na jakość życia pacjentów.

Inhibitory JAK (povorcitinib i upadacytinib) reprezentują obiecujące podejście terapeutyczne w leczeniu HS. Povorcitinib znacząco zmniejszył liczbę ropni i guzków zapalnych, z odpowiedzią kliniczną u 44% pacjentów w porównaniu do 28,8% w grupie placebo. Podobnie upadacytinib osiągnął 38,3% HiSCR50 w porównaniu do 25,0% w grupie placebo, z poprawą utrzymującą się do 40. tygodnia. Wyniki te wskazują, że hamowanie szlaku JAK-STAT może być skuteczną strategią w leczeniu HS.

Wprowadzenie terapii biologicznych do leczenia HS stanowi istotny krok naprzód w porównaniu do tradycyjnych metod terapeutycznych. Szczególnie obiecujące efekty przynoszą inhibitory IL-17, zwłaszcza te oddziałujące jednocześnie na IL-17A i IL-17F, wykazując skuteczność w łagodzeniu objawów oraz poprawie komfortu życia pacjentów. Z uwagi na wieloczynnikową patogenezę HS – obejmującą aspekty genetyczne, immunologiczne, mikrobiologiczne oraz związane ze stylem życia – konieczne jest zastosowanie wielowymiarowego podejścia terapeutycznego. Dalsze badania powinny skupiać się na identyfikacji

podtypów pacjentów, bezpośrednim porównywaniu skuteczności dostępnych terapii oraz długoterminowej analizie ich bezpieczeństwa.

REFERENCJE

1. Sabat R, Alavi A, Wolk K, et al. Hidradenitis suppurativa. *The Lancet*. 2025;405(10476):420-438. doi:10.1016/s0140-6736(24)02475-9
2. Prevalence of HS in Poland. EHSF - European Hidradenitis Suppurativa Foundation, Subspecialty Session, Berlin, 32nd EADV Congress 2023
3. Canoui-Poitaine F, Le Thuaud A, Revuz JE, et al. Identification of Three Hidradenitis Suppurativa Phenotypes: Latent Class Analysis of a Cross-Sectional Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(6):1506-1511. doi:10.1038/jid.2012.472
4. Nielsen VW, Thomsen SF, Naik HB. Hidradenitis suppurativa pathogenesis: Extrinsic factors. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2024;91(6):S17-S21. doi:10.1016/j.jaad.2024.07.1524
5. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(5):1045-1058. doi:10.1016/j.jaad.2019.08.090
6. Sabat R, Šimaitė D, Gudjonsson JE, et al. Neutrophilic granulocyte-derived B-cell activating factor supports B cells in skin lesions in hidradenitis suppurativa. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023;151(4):1015-1026. doi:10.1016/j.jaci.2022.10.034
7. Del Duca E, Morelli P, Bennardo L, Di Raimondo C, Nisticò SP. Cytokine Pathways and Investigational Target Therapies in Hidradenitis Suppurativa. *IJMS*. 2020;21(22):8436. doi:10.3390/ijms21228436
8. Moran B, Sweeney CM, Hughes R, et al. Hidradenitis Suppurativa Is Characterized by Dysregulation of the Th17:Treg Cell Axis, Which Is Corrected by Anti-TNF Therapy. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017;137(11):2389-2395. doi:10.1016/j.jid.2017.05.033
9. Witte-Händel E, Wolk K, Tsaousi A, et al. The IL-1 Pathway Is Hyperactive in Hidradenitis Suppurativa and Contributes to Skin Infiltration and Destruction. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019;139(6):1294-1305. doi:10.1016/j.jid.2018.11.018

10. Moran B, Smith CM, Zaborowski A, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome reduces inflammation in hidradenitis suppurativa skin. *British Journal of Dermatology*. 2023;189(4):447-458. doi:10.1093/bjd/ljad184
11. Sabat R, Gudjonsson JE, Brembilla NC, van Straalen KR, Wolk K. Biology of Interleukin-17 and Novel Therapies for Hidradenitis Suppurativa. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2023;43(12):544-556. doi:10.1089/jir.2023.0105
12. Sato E, Yano N, Fujita Y, Imafuku S. Interleukin-17A suppresses granular layer formation in a 3-D human epidermis model through regulation of terminal differentiation genes. *The Journal of Dermatology*. 2020;47(4):390-396. doi:10.1111/1346-8138.15250
13. Shah A, Alhusayen R, Amini-Nik S. The critical role of macrophages in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Inflamm Res*. 2017;66(11):931-945. doi:10.1007/s00011-017-1074-y
14. Frew JW, Hawkes JE, Krueger JG. A systematic review and critical evaluation of inflammatory cytokine associations in hidradenitis suppurativa. *F1000Res*. 2018;7:1930. doi:10.12688/f1000research.17267.1
15. Vellaichamy G, Dimitrion P, Zhou L, et al. Insights from γ -Secretase: Functional Genetics of Hidradenitis Suppurativa. *Journal of Investigative Dermatology*. 2021;141(8):1888-1896. doi:10.1016/j.jid.2021.01.023
16. Kjærsgaard Andersen R, Clemmensen SB, Larsen LA, et al. Evidence of gene-gene interaction in hidradenitis suppurativa: a nationwide registry study of Danish twins. *British Journal of Dermatology*. 2022;186(1):78-85. doi:10.1111/bjd.20654
17. Seyed Jafari SM, Hunger RE, Schlapbach C. Hidradenitis Suppurativa: Current Understanding of Pathogenic Mechanisms and Suggestion for Treatment Algorithm. *Front Med*. 2020;7. doi:10.3389/fmed.2020.00068
18. Levra Levron C, Piacenti G, Donati G. Antibodies get under the skin. *eLife*. 2024;13. doi:10.7554/elife.104040
19. Wang B, Yang W, Wen W, et al. γ -Secretase Gene Mutations in Familial Acne Inversa. *Science*. 2010;330(6007):1065-1065. doi:10.1126/science.1196284

20. Ingram JR. The Genetics of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic Clinics*. 2016;34(1):23-28. doi:10.1016/j.det.2015.07.002
21. McCarthy S, Barrett M, Kirthi S, et al. Altered Skin and Gut Microbiome in Hidradenitis Suppurativa. *Journal of Investigative Dermatology*. 2022;142(2):459-468.e15. doi:10.1016/j.jid.2021.05.036
22. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, et al. The Follicular Skin Microbiome in Patients With Hidradenitis Suppurativa and Healthy Controls. *JAMA Dermatol*. 2017;153(9):897. doi:10.1001/jamadermatol.2017.0904
23. Moran B, Smith CM, Zaborowski A, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome reduces inflammation in hidradenitis suppurativa skin. *British Journal of Dermatology*. 2023;189(4):447-458. doi:10.1093/bjd/ljad184
24. Naik HB, Nassif A, Ramesh MS, et al. Are Bacteria Infectious Pathogens in Hidradenitis Suppurativa? Debate at the Symposium for Hidradenitis Suppurativa Advances Meeting, November 2017. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019;139(1):13-16. doi:10.1016/j.jid.2018.09.036
25. Tatian A, Bordbar S, Sarkissian SD, et al. Adalimumab therapy is associated with increased faecal short chain fatty acids in hidradenitis suppurativa. *Experimental Dermatology*. 2022;31(12):1872-1880. doi:10.1111/exd.14665
26. Nosrati A, Ch'en PY, Torpey ME, et al. Efficacy and Durability of Intravenous Ertapenem Therapy for Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2024;160(3):312. doi:10.1001/jamadermatol.2023.6201
27. Frew JW. Hidradenitis suppurativa is an autoinflammatory keratinization disease: A review of the clinical, histologic, and molecular evidence. *JAAD International*. 2020;1(1):62-72. doi:10.1016/j.jdin.2020.05.005
28. van Straalen KR, Vanlaerhoven AMJD, Ardon CB, van der Zee HH. Body mass index at the onset of hidradenitis suppurativa. *J Deutsche Derma Gesell*. 2021;19(3):437-439. doi:10.1111/ddg.14433
29. Tzellos T, Zouboulis CC, Gulliver W, Cohen AD, Wolkenstein P, Jemec GBE. Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol*. 2015;173(5):1142-1155. doi:10.1111/bjd.14024

30. Riis PT, Saunte DM, Sigsgaard V, et al. Clinical characteristics of pediatric hidradenitis suppurativa: a cross-sectional multicenter study of 140 patients. *Arch Dermatol Res.* 2020;312(10):715-724. doi:10.1007/s00403-020-02053-6
31. Miller IM, Ellervik C, Vinding GR, et al. Association of Metabolic Syndrome and Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2014;150(12):1273. doi:10.1001/jamadermatol.2014.1165
32. Theut Riis P, Saunte DM, Benhadou F, et al. Low and high body mass index in hidradenitis suppurativa patients—different subtypes? *Acad Dermatol Venereol.* 2017;32(2):307-312. doi:10.1111/jdv.14599
33. Schneider-Burrus S, Kalus S, Fritz B, Wolk K, Gomis-Kleindienst S, Sabat R. The impact of hidradenitis suppurativa on professional life. *British Journal of Dermatology.* 2022;188(1):122-130. doi:10.1093/bjd/ljac027
34. O’Keeffe C, Kirby B. Cigarette smoking precedes the onset of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatology.* 2022;61(9). doi:10.1111/ijd.16117
35. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A. Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):709-714. doi:10.1111/bjd.15939
36. Shaver RL, Jemec GBE, Freese R, Alavi A, Lowes MA, Goldfarb N. A survey of clinicians regarding preferred severity assessment tools for hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatology.* 2020;60(6). doi:10.1111/ijd.15295
37. Revuz J. Évaluation clinique de la sévérité de l’hidradénite suppurée – maladie de Verneuil. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie.* 2015;142(12):729-735. doi:10.1016/j.annder.2015.07.012
38. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, et al. Adalimumab for the Treatment of Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. *Ann Intern Med.* 2012;157(12):846-855. doi:10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00004
39. van Straalen KR, Ingram JR, Augustin M, Zouboulis CC. New treatments and new assessment instruments for Hidradenitis suppurativa. *Experimental Dermatology.* 2022;31(S1):33-39. doi:10.1111/exd.14609

40. Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, et al. HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *Acad Dermatol Venereol.* 2015;30(6):989-994. doi:10.1111/jdv.13216
41. Ingram JR. Hidradenitis suppurativa outcome measures and treatment goals. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1293-1294. doi:10.1111/bjd.13396
42. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS 4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1401-1409. doi:10.1111/bjd.15748
43. Pastuszka M, Kaszuba A. Review paper Acitretin in psoriasis treatment – recommended treatment regimens. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii.* 2012;29(2):94-103
44. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):619-644. doi:10.1111/jdv.12966
45. Chawla S, Toale C, Morris M, Tobin AM, Kavanagh D. Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa: A Narrative Review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2022;15(1):35-41
46. HAZEN PG, HAZEN BP. Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic Surgery.* 2010;36(2):208-213. doi:10.1111/j.1524-4725.2009.01427.x
47. Riddle A, Westerkam L, Feltner C, Sayed C. Current Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatol Surg.* 2021;47(3):349-354. doi:10.1097/dss.0000000000002892
48. DeFazio MV, Economides JM, King KS, et al. Outcomes After Combined Radical Resection and Targeted Biologic Therapy for the Management of Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa. *Annals of Plastic Surgery.* 2016;77(2):217-222. doi:10.1097/sap.0000000000000584
49. Matusiak Ł, Walecka I, Reich A, et al. Polish guidelines for the diagnosis and treatment of hidradenitis suppurativa. *pd.* 2024;111(1):1-19. doi:10.5114/dr.2024.140820

50. Ellis CR, Azmat CE. Adalimumab. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024
51. Chen SX, Greif C, Gibson RS, Porter ML, Kimball AB. Advances in biologic and small molecule therapies for hidradenitis suppurativa. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2022;23(8):959-978. doi:10.1080/14656566.2022.2070429
52. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*. 2016;375(5):422-434. doi:10.1056/nejmoa1504370
53. Snyder CL, Gibson RS, Porter ML, Kimball AB. Secukinumab in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Immunotherapy*. 2023;15(17):1449-1457. doi:10.2217/imt-2023-0103
54. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *The Lancet*. 2023;401(10378):747-761. doi:10.1016/s0140-6736(23)00022-3
55. ClinicalTrials.gov
56. Shams RB, Sayed CJ. Bimekizumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Immunotherapy*. 2024;16(16-17):1005-1013. doi:10.1080/1750743x.2024.2401308
57. Kimball AB, Jemec GBE, Sayed CJ, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and BE HEARD II): two 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trials. *The Lancet*. 2024;403(10443):2504-2519. doi:10.1016/s0140-6736(24)00101-6
58. Golbari NM, Basehore BM, Zito PM. Brodalumab. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2023
59. Vagnozzi E, Bruni M, Esposito M, Fagnoli MC. Brodalumab for severe hidradenitis suppurativa: a case of clinico-radiologic improvement and literature review. *Journal of Dermatological Treatment*. 2023;34(1). doi:10.1080/09546634.2023.2270091

60. Kearney N, Hughes R, Kirby B. Treatment of hidradenitis suppurativa with brodalumab in biologic treatment failures: experiences from a specialty clinic. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2023;48(7):790-792. doi:10.1093/ced/llad130
61. Papp KA, Weinberg MA, Morris A, Reich K. IL17A/F nanobody sonelokimab in patients with plaque psoriasis: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2b study. *The Lancet*. 2021;397(10284):1564-1575. doi:10.1016/s0140-6736(21)00440-2
62. Immunotherapeutics M. MoonLake Immunotherapeutics announces the full dataset from its 24-week MIRA clinical trial, establishing the Nanobody® sonelokimab as a highly promising and differentiated therapeutic solution for hidradenitis suppurativa. MoonLake; 2023
63. Kaul M, Jarvis P, Rozenberg I, et al. First-in-human study demonstrating the safety and clinical efficacy of novel anti-IL-17A monoclonal antibody CJM112 in moderate to severe plaque psoriasis. *Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(5):1143-1151. doi:10.1111/jdv.17071
64. Kimball AB, Loesche C, Prens EP, et al. IL-17A is a pertinent therapeutic target for moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: Combined results from a pre-clinical and phase II proof-of-concept study. *Experimental Dermatology*. 2022;31(10):1522-1532. doi:10.1111/exd.14619
65. Morita A, Okubo Y, Imafuku S, Terui T. Spesolimab, the first-in-class anti-IL-36R antibody: From bench to clinic. *The Journal of Dermatology*. 2024;51(11):1379-1391. doi:10.1111/1346-8138.17449
66. Alavi A, Prens EP, Kimball AB, et al. Proof-of-concept study exploring the effect of spesolimab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *British Journal of Dermatology*. 2024;191(4):508-518. doi:10.1093/bjd/ljae144
67. Alavi A, Hamzavi I, Brown K, et al. Janus kinase 1 inhibitor INCB054707 for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: results from two phase II studies*. *Br J Dermatol*. 2022;186(5):803-813. doi:10.1111/bjd.20969
- 68.

69. Kirby JS, Okun MM, Alavi A, et al. Efficacy and safety of the oral Janus kinase 1 inhibitor povorcitinib (INCB054707) in patients with hidradenitis suppurativa in a phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging, placebo-controlled study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2024;90(3):521-529. doi:10.1016/j.jaad.2023.10.034
70. Parmentier JM, Voss J, Graff C, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol*. 2018;2(1). doi:10.1186/s41927-018-0031-x
71. Ackerman LS, Schlosser BJ, Zhan T, et al. Improvements in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa with upadacitinib: Results from a phase 2, randomized, placebo-controlled study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Published online February 2025. doi:10.1016/j.jaad.2024.12.046
- 72.

CONCIZUMAB W PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ W PRZEBIEGU HEMOFILII A I B

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

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

Abstrakt: Hemofilia jest to dziedziczne, wrodzone zaburzenie krzepnięcia krwi, u podstawy którego leży mutacja w genach kodujących czynniki krzepnięcia: VIII (hemofilia A) lub IX (hemofilia B). Objawia się występowaniem częstych i trudnych do opanowania krwawień, mogących wystąpić samoistnie lub po urazie. Podstawą w opiece na pacjentami z hemofilią, od długiego czasu jest terapia zastępcza koncentratami czynników VIII lub IX przez całe życie. Jej skuteczność mogą ograniczać przeciwciała (inhibitory) neutralizujące te czynniki. To skłoniło badaczy do poszukiwania innych możliwości terapeutycznych dla pacjentów z tymi inhibitorami. Jedną z alternatyw jest zastosowanie środków omijających inhibitory (np. rekombinowany, aktywowany czynnik VII), jednak one również posiadają swoje ograniczenia. W świecie intensywnie rozwijającej się nauki, dużą rolę odgrywa obecnie terapia niezastępcza hemofilii. Przykładem jest concizumab (Alhemo®), czyli lek zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration-FDA*) do rutynowej profilaktyki krwawień u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z hemofilią A lub B, z inhibitorami czynników VIII lub IX. Jego nowatorski mechanizm działania polega na hamowaniu funkcji inhibitora szlaku czynnika tkankowego (ang. *Tissue Factor Pathway Inhibitor-TFPI*). Wykazał on zadowalającą skuteczność w redukcji częstości krwawień i dobry profil bezpieczeństwa u pacjentów w badaniach klinicznych. W trakcie tych badań przeanalizowano różne aspekty tej profilaktyki. Jak przy wielu terapiach, występują też pewne ograniczenia, które należy uwzględnić, aby móc w pełni ocenić jej potencjał.

Słowa kluczowe: concizumab, hemofilia, krwawienia, TFPI

Abstract: Haemophilia is a hereditary, congenital blood clotting disorder, which is caused by a mutation in the genes encoding coagulation factors: VIII (haemophilia A) or IX (haemophilia B). It manifests itself in the occurrence of frequent and difficult to control bleedings, which can occur spontaneously or after trauma. The basis for the care of patients with haemophilia has long been replacement therapy with concentrates of factors: VIII or IX throughout life. Its effectiveness can be limited by antibodies (inhibitors) neutralizing these factors. This has prompted researchers to look for other therapeutic options for patients with these inhibitors. One of the alternatives is the use of agents that bypass these inhibitors (e.g. recombinant, activated factor VII), but they also have their limitations. In the world of rapidly developing science, non-replacement therapy

for hemophilia currently plays an important role. An example is concizumab (Alhemo®), a drug approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for routine prophylaxis of bleeding in patients aged ≥ 12 years with haemophilia A or B with factor VIII or IX inhibitors. Its innovative mechanism of action involves inhibiting the function of the tissue factor pathway inhibitor (TFPI). It has demonstrated satisfactory efficacy in reducing the frequency of bleeding and a good safety profile in patients in clinical trials. During these studies, various aspects of this prophylaxis were analyzed. As with many therapies, there are also certain limitations that must be taken into account in order to fully assess its potential.

Keywords: bleeding, concizumab, haemophilia, TFPI

WPROWADZENIE

Hemofilia jest chorobą krwi zaliczaną do grupy osoczowych skaz krwotocznych. To wrodzone zaburzenia krzepnięcia spowodowane niedoborem lub brakiem jednego z dwóch białek krzepnięcia w osoczu: czynnika VIII (FVIII) w hemofilii A, kodowanego przez gen *F8* oraz czynnika IX (FIX) w hemofilii B, kodowanego przez gen *F9*. Obie postaci hemofilii są sprzężone z chromosomem X i dotyczą głównie mężczyzn. Kobiety są zazwyczaj nosicielkami mutacji i mogą mieć obniżony poziom FVIII lub FIX, co często wiąże się z łagodnymi objawami [1]. Szacuje się, że częstość występowania hemofilii A wynosi 7/100 tys. osób, a hemofilii B 1/100 tys. FVIII i FIX są elementami złożonej kaskady białek krzepnięcia, która kończy się utworzeniem skrzepu fibrynowego w określonym miejscu krwawienia. Hemostaza jest inicjowana po naruszeniu śródbłonna naczyń krwionośnych, umożliwiając czynnikowi tkankowemu (TF) kontakt i aktywację FVII [1, 2]. Wyróżnia się trzy stopnie ciężkości hemofilii: łagodną, umiarkowaną i ciężką. Nasilenie objawów zależy od stężenia czynników w osoczu. Najważniejszym z objawów są krwawienia (zewnętrzne lub wewnętrzne), które w postaci łagodnej i umiarkowanej najczęściej występuje po urazie. W ciężkiej hemofilii (FVIII lub FIX <1 j.m./dl) dochodzi do samoistnych lub pourazowych krwawień, często obejmujących stawy i inne tkanki, w tym tych zagrażających życiu lub funkcjonowaniu narządów. Głównym powikłaniem są nawracające krwawienia do stawów, prowadzące do artropatii hemofilowej, która powoduje przewlekły ból i stopniową utratę ich funkcji [1-3]. Do najgroźniejszych krwawień u osób z hemofilią należy krwawienie wewnątrzczaszkowe, które jest główną przyczyną zgonów w tej grupie pacjentów. Równie niebezpieczne jest krwawienie do tylnej ściany gardła oraz dna jamy ustnej, ponieważ może prowadzić do zaburzeń oddychania. W badaniach laboratoryjnych u chorych dotkniętych tą chorobą zauważalne może być wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT),

zwłaszcza w przebiegu ciężkiej hemofilii, najczęściej przy prawidłowym czasie protrombinowym (PT).

Aby zminimalizować ryzyko krwawień, u osób z ciężką lub umiarkowaną hemofilią od najmłodszych lat stosuje się profilaktykę z wykorzystaniem koncentratów czynników krzepnięcia. Leczenie substytucyjne odgrywa kluczową rolę w zapobieganiu krwawieniom u osób z hemofilią, przyczyniając się do zmniejszenia śmiertelności i ryzyka przewlekłej artropatii. Polega na podawaniu koncentratów FVIII lub FIX – zarówno doraźnie w przypadku wystąpienia krwawienia, jak i profilaktycznie, zgodnie z ustalonym schematem, aby im zapobiegać [2, 4]. Mimo że udowodniono wysoką skuteczność wspomnianej terapii zarówno w zapobieganiu krwawieniom, jak i w ostrych krwotokach, pozostaje wyzwaniem jakim jest zwalczanie wytwarzanych przeciwciał neutralizujących podczas jej stosowania [2, 5]. Przeciwciała neutralizujące anty-FVIII lub anty-FIX, częściej nazywane inhibitorami, są wytwarzane w konsekwencji stosowania terapii substytucyjnej, głównie u chorych, którzy wcześniej nie byli leczeni (dotyczy to od 25% do 40% pacjentów) [6]. W przypadku obecności inhibitorów, zwłaszcza przy wysokich mianach, terapia zastępcza czynnikami krzepnięcia nie jest skuteczna w przywracaniu hemostazy. W ostatnich latach opracowano nowe bioinżynierijne cząsteczki czynnika VIII i IX, o poprawionej farmakokinetyce. Niektóre z tych cząsteczek stanowią ulepszoną wersję wcześniej stosowanych terapii, podczas gdy inne są zupełnie nowymi produktami. Zastosowanie technologii fuzji i koniugacji, takich jak fuzja z albuminą lub fragmentem Fc immunoglobulin oraz koniugacja z glikolem polietylenowym, doprowadziło do opracowania kilku preparatów FVIII i FIX o wydłużonym okresie półtrwania (ang. *extended half-life-EHL*). Produkty te zostały zatwierdzone do leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z wrodzoną hemofilią A i B [7, 8]. Leczenie ostrych krwawień wymaga zastosowania alternatywnych środków hemostatycznych, które omijają hamujące działanie przeciwciał, takich jak rekombinowany, aktywowany czynnik VII oraz aktywowany koncentrat kompleksu protrombinowego. Jednak ostatecznie mają wiele wad: ich skuteczność jest często nieoptymalna, niespójna i nieprzewidywalna, stosowanie ich wiąże się z ryzykiem zakrzepicy, a ich aktywność hemostatyczna nie może być łatwo monitorowana.

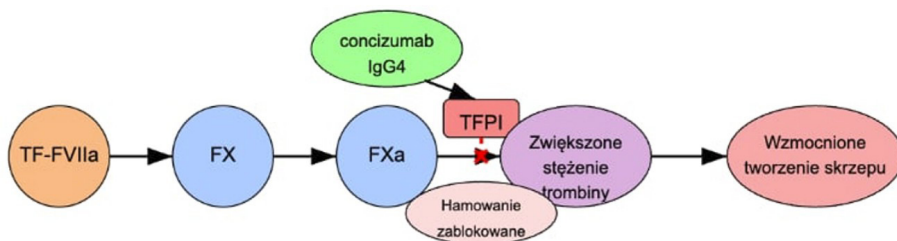
W związku z tym, aby wypełnić lukę terapeutyczną, opracowano kilka nowych cząsteczek, z których wszystkie są dostarczane podskórnie oraz zapewniają skuteczną profilaktykę pomimo obecności inhibitorów [9]. Na ich czele stanął emicizumab, czyli humanizowane bispecyficzne przeciwciało monoklonalne, które poprawia funkcję hemostatyczną, naśladując funkcję kofaktora aktywowanego

czynnika VIII [10]. Innowacyjne terapie mogą przywrócić równowagę hemostazy poprzez celowane działanie na naturalne inhibitory kaskady krzepnięcia, takie jak antytrombina, inhibitor szlaku czynnika tkankowego (TFPI) oraz aktywowane białko C [9, 11-13]. Wreszcie, w tym dynamicznie rozwijającym się obszarze terapeutycznym pojawił się nowoczesny lek jakim jest concizumab. Niniejsza praca podsumowuje dotychczasową wiedzę na temat concizumabu, mając na celu ocenę jego roli w nowoczesnym podejściu do leczenia hemofilii

CONCIZUMAB

Przełomową terapią dla pacjentów z hemofilią A i B okazuje się nowy lek concizumab (Alhemo®), który w grudniu 2024 roku został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do stosowania w regularnej profilaktyce w celu zapobiegania lub zmniejszenia częstotliwości epizodów krwawienia u dorosłych oraz dzieci w wieku 12 lat i starszych z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII lub hemofilią B z inhibitorami czynnika IX [14]. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG4, skierowane przeciwko inhibitorowi szlaku czynnika tkankowego (TFPI). Wiąże się z domeną Kunitza-2 TFPI, uniemożliwiając jego interakcję z aktywowanym czynnikiem X. Mechanizm jego działania polega na osłabieniu działania hamującego TFPI pod wpływem concizumabu, co pozwala aktywowanemu czynnikowi X (FXa), powstającemu w wyniku aktywności kompleksu FVIIa/TF, na intensyfikację produkcji trombiny i inicjację tworzenia skrzepu poprzez zewnątrzpochozny szlak krzepnięcia. Mechanizm działania concizumabu został schematycznie przedstawiony na rycinie 1. [15, 16]. Concizumab jest podawany raz dziennie we wstrzyknięciu podskórnym przy użyciu jednorazowego, wielodawkowego pena. Pierwszego dnia pacjenci otrzymują dawkę nasycającą wynoszącą 1mg/kg m.c., a następnie od dnia drugiego 0,2mg/kg m.c. Po 8 tygodniach dawka może zostać zmodyfikowana (zwiększona lub zmniejszona) na podstawie określonego w badaniu kontrolnym stężenia leku w osoczu [14]. Leczenie powinno rozpocząć się w stanie bezkrwawienia. Przed rozpoczęciem profilaktyki concizumabem należy przerwać stosowanie środków omijających (leczenie rFVIIa powinno zostać zakończone co najmniej 12 godzin wcześniej, a terapia aPCC co najmniej 48 godzin wcześniej) [15, 16]. Farmakokinetyka concizumabu została szczegółowo przeanalizowana w badaniach klinicznych, obejmujących pacjentów z hemofilią A i B, zarówno z inhibitorami, jak i bez nich. Jako przeciwciało monoklonalne klasy IgG4, concizumab charakteryzuje się specyficzną, nieliniową kinetyką, obejmującą powolną

absorpcję, długi okres półtrwania (od 39h do 195h) i zależność farmakokinetyki od masy ciała pacjenta [15-17]. Concizumab wykazuje umiarkowaną objętość dystrybucji, ograniczoną głównie do przestrzeni wewnątrznaczyniowej, a główną drogą jego eliminacji jest degradacja białkowa [15, 16]. Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów podczas stosowania terapii concizumabem zalicza się reakcje nadwrażliwości z występującym w miejscu podania rumieniem, wysypką oraz świądem [14].



Rycina 1. Schematycznie przedstawiony mechanizm działania concizumabu [15, 16]

BADANIA NAD CONCIZUMABEM

Concizumab został szeroko przebadany zarówno w badaniach przedklinicznych jak i klinicznych. Niezwykły potencjał leku, jaki wykazano przedklinicznie, skłoniło naukowców do przetestowania go następnie u ludzi. Przykładowo, w badaniach na modelach królików z hemofilią wywołaną przeciwciałami przeciwko czynnikowi VIII krzepnięcia, concizumab wyraźnie zmniejszał u nich utratę krwi i czas krwawienia po urazie. Ponadto, już wtedy wykazano, że lek wykazywał skuteczność zarówno po podaniu dożylnym jak i podskórnym [18]. W innych badaniach, przeprowadzonych na makakach jawańskich, skupiono się bardziej na farmakokinetyce concizumabu. Jak wykazano, lek ten po podaniu podskórnym miał wysoką biodostępność wynoszącą powyżej 90 % i stosunkowo niski klirens oraz osiągnął stan stacjonarny po tygodniu. Badania te nie tylko potwierdziły potencjalną skuteczność tego przeciwciała monoklonalnego podawanego podskórnie, ale także pokazały, że bardzo dobrze się on wchłania, jest stosunkowo wolno eliminowany z organizmu i może wywierać długotrwały efekt [19]. Z kolei, w jednym z badań *in vitro*, wykorzystującym linię komórkową pochodzącą z komórek żyły pępowinowej (przypominającą ludzkie komórki śródbłonna) udowodniono rolę concizumabu w neutralizowaniu działania TFPI [20]. W trakcie

badan przedklinicznych na zwierzętach naukowcy doszli także do innych kluczowych wniosków takich jak ten, że concizumab jest bardziej odpowiedni do profilaktyki krwawień, a w przypadku leczenia ostrego krwawienia bardziej stosowne jest zastosowanie rekombinowanego czynnika VIIa (rFVIIa). Poza tym nie wykazano w tych badaniach efektu synergistycznego przy łączonym stosowaniu concizumabu i rFVIIa. Jednak ogólnie potwierdzono dobrą skuteczność concizumabu w zmniejszaniu krwawienia i jego wysokie bezpieczeństwo u zwierząt. Obiecujące rezultaty tych badań skłoniły naukowców do rozpoczęcia fazy klinicznej z udziałem ludzi [21-23]. Na początku, celem było zbadanie bezpieczeństwa concizumabu u pacjentów z hemofilią A lub B. Jak się okazało był on dla nich bezpieczny, a występujące działania niepożądane były głównie o stopniu łagodnym lub umiarkowanym, co wykazano w badaniach pierwszej fazy o nazwach: explorer1 i explorer3. W badaniu explorer1 brali udział zarówno pacjenci z hemofilią A lub B jak i zdrowi ochotnicy. Lek był im podawany dożylnie (w dawkach 0,5–9000 µg/kg m.c.) lub podskórnie (w dawkach 50–3000 µg/kg m.c.). Z kolei w badaniu explorer3 brali udział pacjenci z hemofilią A (bez inhibitorów czynnika VIII), których podzielono na grupy otrzymujące różne dawki podawanego podskórnie concizumabu (0,25 mg/kg m.c., 0,5 mg/kg m.c., 0,8 mg/kg m.c.) lub placebo. Tak jak wspomniano, był on dla nich bezpieczny, a dodatkowo zauważono, że dla większej dawki leku, wskaźniki krwawienia u pacjentów były bardziej obniżone [17, 24]. Z kolei w innym badaniu fazy 1- explorer2 badano rolę concizumabu w stymulowaniu generowania trombiny u pacjentów z hemofilią A (z inhibitorem czynnika VIII i bez niego) lub B oraz u zdrowych ochotników. W tym celu do próbek osocza chorujących na hemofilię pacjentów, dodano concizumab w różnych stężeniach, a zdrowym ochotnikom podawano go podskórnie co drugi dzień w dawce 0,25 mg/kg m.c. (przez 15 dni). Następnie poziomy trombiny w próbkach osocza pacjentów chorych jak i próbkach zdrowych ochotników pobranych po podaniu podskórnym leku, mierzono za pomocą testu generacji trombiny. Ogólnie rzecz biorąc lek powodował zwiększenie generowania trombiny, a efekt ten był silniejszy przy wyższych stężeniach concizumabu [25]. Explorer4 i explorer5 są badaniami 2 fazy, które jako kolejne analizowały bezpieczeństwo concizumabu, ale także bardziej skupiły się na jego skuteczności w obniżaniu wskaźnika krwawienia u pacjentów chorujących na hemofilię A lub B z inhibitorami czynników VIII lub IX (explorer4) oraz u pacjentów z ciężką hemofilią A bez inhibitora czynnika VIII (explorer5). W obu badaniach, lek był dobrze tolerowany i bezpieczny oraz wykazywał skuteczność w redukowaniu szacunkowej rocznej częstości krwawień u pacjentów (była ona

trochę niższa w badaniu explorer4) [26]. Te obiecujące rezultaty spowodowały, że lek był dalej intensywnie badany w badaniach fazy 3: explorer7 i explorer8. Oba skupiały się na dokładnej ocenie skuteczności concizumabu wyrażającej się w redukcji liczby epizodów krwawienia u pacjentów z hemofilią A lub B z inhibitorami czynników VIII lub IX (explorer 7) lub bez inhibitorów (explorer8). Ponadto, badania te rekrutowały pacjentów już od 12 roku życia. Porównywano w nich grupy pacjentów z hemofilią otrzymujących profilaktykę concizumabem z grupami nieotrzymującą jej i leczonymi na żądanie. Jak się okazało, lek skutecznie redukował częstość krwawień u pacjentów i był lepszy od braku profilaktyki (leczenia doraźnego). Mimo chwilowego wstrzymania obu badań z powodu nieśmiertelnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u trzech pacjentów (jeden w explorer7 i dwóch w explorer8), w analizie bezpieczeństwa po zmodyfikowaniu dawki podskórnie podawanego concizumabu i wznowieniu badań, określono, że lek był ogólnie bezpieczny i nie powodował poważnych działań niepożądanych [27, 28]. Dwa poniższe podrozdziały dotyczą kolejno dwóch najbardziej kluczowych i reprezentatywnych badań klinicznych spośród wymienionych powyżej: explorer4 i explorer7. Obecnie trwa również inne badanie 3 fazy- explorer10, które ocenia skuteczność profilaktyki concizumabem u dzieci z hemofilią A lub B (z lub bez inhibitorów czynników VIII lub IX) w wieku poniżej 12 roku życia [29].

Explorer4

Explorer4 jest to wielośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie fazy 2, które miało na celu ocenić skuteczność raz dziennie stosowanego podskórnie concizumabu w prewencji krwawień samoistnych lub pourazowych u pacjentów z hemofilią A lub B z inhibitorami (czynnika VIII lub IX). W badaniu brało udział łącznie 26 pacjentów, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej profilaktykę concizumabem (9 pacjentów z hemofilią A i 8 pacjentów z hemofilią B) lub do grupy otrzymującej leczenie na żądanie rekombinowanym czynnikiem VIIa (7 pacjentów z hemofilią A i 2 pacjentów z hemofilią B). Zakwalifikowano do niego mężczyzn w wieku ≥ 18 lat chorujących na hemofilię typu A lub B z obecnością inhibitorów (czynnika VIII lub IX) o wysokim mianie, którzy doświadczyli co najmniej 6 leczonych epizodów krwawienia w ciągu 24 tygodni lub 12 leczonych epizodów krwawienia w ciągu 52 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe. Pacjentom poddanym profilaktyce podano najpierw dawkę nasycającą concizumabu wynoszącą 0,5 mg/kg m.c. , a następnie raz dziennie 0,15 mg/kg m.c. Tym pacjentom, u których w ciągu ostatnich 12 tygodni profilaktyki

concizumabem doszło do ≥ 3 samoistnych epizodów krwawienia, dawkę zwiększono do 0,2 mg/kg m.c. Głównym punktem końcowym tego badania była oszacowana roczna częstość krwawień spontanicznych lub pourazowych, gdzie liczbę epizodów określono w analizie pierwotnej po 24 tygodniach stosowania leku. Z kolei do drugorzędowych punktów końcowych zaliczały się: bezpieczeństwo, odpowiedź immunologiczna na lek, a także bezpieczeństwo leczenia rekombinowanym czynnikiem VIIa po wcześniejszym zastosowaniu concizumabu, które określano na podstawie liczby działań niepożądanych w czasie 24 godzin od podania czynnika. Zgodnie z uzyskanymi wynikami, wskaźnik oszacowanej rocznej częstości krwawień u pacjentów w grupie profilaktyki concizumabem był niższy i wynosił 4,5, w porównaniu z grupą leczoną na żądanie rekombinowanym czynnikiem VIIa, gdzie wskaźnik ten w przybliżeniu wynosił 20 i był porównywalny z wartościami sprzed włączenia do badania. Procent krwawień spontanicznych i pourazowych w grupie z concizumabem był podobny, a najczęstszą ich lokalizacją były stawy. Nie odnotowano w tej grupie żadnych poważnych epizodów krwawień o stopniu ciężkim. W kwestii bezpieczeństwa, profilaktyka concizumabem była dobrze tolerowana u pacjentów i odnotowano nieliczne, głównie łagodne działania niepożądane takie jak: siniaki, krwiaki w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie nosogardła oraz zakażenie górnych dróg oddechowych. Poza tym, u pacjentów z grupy leczonej concizumabem, nie zarejestrowano żadnych skutków ubocznych, w ciągu 24 godzin po podaniu rekombinowanego czynnika VIIa w leczeniu krwawienia przełomowego. W kwestii immunogenności concizumabu, u trzech pacjentów wykryto przeciwciała przeciwko lekowi, jednak ich miana nie były wysokie i nie spowodowały istotnych zmian we wzorcach krwawienia, ani nie doprowadziły do wystąpienia działań niepożądanych. Hemostatyczną aktywność leku odzwierciedlały również wyniki badań krwi pacjentów. W ich osoczu wykryto głównie podwyższone poziomy protrombiny 1 i 2 oraz D-dimerów, czego nie zauważono w przypadku grupy leczonej na żądanie rekombinowanym czynnikiem VIIa [26, 30].

Explorer7

Explorer 7 jest to prospektywne, wielośrodkowe, otwarte badanie fazy 3 oceniające bezpieczeństwo i skuteczność podskórnej profilaktyki concizumabem u pacjentów z hemofilią A lub B (z obecnością inhibitorów czynników: VIII i IX). W badaniu brało udział 133 mężczyzn z hemofilią A (80 pacjentów) lub B (53 pacjentów) w wieku ≥ 12 lat. Spośród nich, losowo przydzielono 52 pacjentów do

grupy nieotrzymującej profilaktyki (grupa pierwsza-19 pacjentów) lub do grupy otrzymującej profilaktykę concizumabem (grupa druga- 33 pacjentów). Pozostałych mężczyzn przydzielono nielosowo do dwóch grup otrzymujących profilaktykę concizumabem w ramach ogólnej oceny bezpieczeństwa leczenia. Kryteriami włączenia do badania były: wiek minimalny 12 lat, masa ciała minimum 25 kg oraz wcześniejsze leczenie preparatami omijającymi inhibitory czynników krzepnięcia. Przed włączeniem do badania pacjenci byli leczeni: na żądanie środkami omijającymi inhibitory czynników krzepnięcia (mężczyźni z grupy 1 i 2), concizumabem w badaniu explorer⁴ (mężczyźni z grupy 3) oraz na żądanie lub profilaktycznie środkami omijającymi (mężczyźni z grupy 4). Pacjentom z grupy otrzymującej concizumab podawano początkowo dawkę nasycającą 1,0 mg/kg m.c. w pierwszym dniu a następnie dawką podtrzymującą 0,25 mg/kg m.c. od dnia drugiego. Leczenie to zostało, jednak wstrzymane przez komisję ds. bezpieczeństwa ze względu wystąpienie nieśmiertelnego incydentu zakrzepowo-zatorowego u jednego pacjenta. Badanie później wznowiono i wprowadzono modyfikację dawki podtrzymującej z 0,25 mg/kg m.c. do 0,2 mg/kg m.c. raz dziennie. Dawka nasycająca się nie zmieniła. Następnie po 4 tygodniach oceniono stężenie substancji leczniczej w osoczu. Na podstawie tego, u niektórych pacjentów zmniejszono dawkę concizumabu: zwiększano do 0,25 mg/kg m.c. (przy osoczym stężeniu <200 ng/ml) lub zmniejszano do 0,15 mg/kg m.c. (przy osoczym stężeniu >4000 ng/ml). Badanie skupiało się przede wszystkim na ocenie skuteczności concizumabu w redukowaniu liczby epizodów krwawienia u pacjentów z ciężką i umiarkowaną postacią hemofilii A lub B (z obecnością inhibitorów czynników: VIII lub IX) oraz porównaniem tego z brakiem profilaktyki. Pierwszorzędnym punktem końcowym była oszacowana średnia roczna częstość leczonych krwawień spontanicznych oraz pourazowych, którą określono w analizie pierwotnej wtedy, gdy wszyscy pacjenci z grupy 1 ukończyli 24 tydzień udziału w badaniu oraz gdy wszyscy pacjenci z grupy 2 byli leczeni concizumabem przez co najmniej 32 tygodnie. Do drugorzędowych punktów końcowych należały z kolei: bezpieczeństwo oraz zmiana w funkcjonowaniu fizycznym, bólu ciała, witalności, zdrowiu psychicznym i innych domenach ocenianych w 36-elementowej ankiecie zdrowotnej (SF-36v2) od rozpoczęcia podawania concizumabu do 24 tygodnia profilaktyki. W analizie skuteczności wykazano, że doszło do ponad 85 % redukcji leczonych krwawień spontanicznych i pourazowych w grupie otrzymującej profilaktykę concizumabem w porównaniu do grupy z brakiem profilaktyki. Oszacowana średnia roczna częstość krwawień u pacjentów z randomizowanej grupy otrzymującej profilaktykę lekiem wynosiła 1,7. Natomiast

w grupie pacjentów nieotrzymujących profilaktyki i leczonych na żądanie lekami omijającymi średnia ta wynosiła 11,8. Z kolei całkowita mediana rocznej częstości krwawień w grupach otrzymujących lek wynosiła 0 w porównaniu z grupą bez profilaktyki, gdzie wartość ta wynosiła 9,8. W kontekście bezpieczeństwa, do najczęstszych działań niepożądanych, które wystąpiły u chorych poddanych profilaktyce concizumabem należały kolejno: bóle stawowe (u 10% pacjentów), rumień pojawiający się w miejscu wstrzyknięcia (u 7% pacjentów) i zakażenie górnych dróg oddechowych (u 6% pacjentów). U jednego pacjenta z grupy randomizowanej otrzymującej profilaktykę tak jak wspomniano wystąpił poważny incydent zakrzepowo-zatorowy, który spowodował u niego przerwanie leczenia. U niektórych pacjentów wykryto również przeciwciała neutralizujące concizumab, jednak jak zaobserwowano, nie miało to wpływu na wzorce krwawienia, farmakodynamikę oraz farmakokinetykę leku. Ponadto, zauważono, że wyższe stężenie concizumabu w osoczu wiązało się z wyższymi poziomami d-dimerów oraz fragmentów protrombiny 1 i 2 u pacjentów. Tej zależności nie zarejestrowano w przypadku poziomów fibrynogenu, antytrombiny i płytek krwi. Leczenie doprowadziło także do obniżenia stężenia wolnego inhibitora szlaku czynnika tkankowego w osoczu, średnio z 88,3 ng/ml przy rozpoczęciu leczenia do 10,7 ng/ml w 24 tygodniu leczenia. W przypadku grupy nieotrzymującej profilaktyki poziomy tego inhibitora w osoczu były podobne na początku i w 24 tygodniu badania. W ankiecie zdrowotnej SF-36v2 nie było znaczącej różnicy w wynikach dotyczących bólu ciała i funkcjonowania fizycznego między obiema grupami. Wyniki w innych domenach dotyczących jakości życia pacjentów (np. ogólny stan zdrowia, vitalność, zdrowie psychiczne) wyraźnie faworyzowały profilaktykę concizumabem. Ponadto, w kwestionariuszu preferencji pacjenta, zdecydowana większość wskazała, że woli concizumab od poprzedniego leczenia [16, 27, 31].

PODSUMOWANIE

Hemofilia jest to choroba dziedziczna, spowodowana mutacją w obrębie genów kodujących czynniki krzepnięcia: VIII (hemofilia A) lub IX (hemofilia B). Może mieć ona różny przebieg, od łagodnego do ciężkiego, a ten ostatni charakteryzuje się bardzo częstymi i nawracającymi krwawieniami spontanicznymi lub pourazowymi, a nawet krwotokami zagrażającymi życiu jeśli nie są odpowiednio leczone. Od długiego czasu podstawowym leczeniem u pacjentów z hemofilią jest terapia zastępcza czynnikami: VIII lub IX (podawanymi w infuzji dożylniej),

która jak najbardziej może przynosić pozytywne efekty. Jednak problem zaczyna się wtedy, gdy u pacjentów produkowane są znaczne ilości przeciwciał (inhibitorów) przeciwko tym czynnikom, znacznie osłabiając ich działanie. Kolejną opcją są wówczas środki omijające te inhibitory: rekombinowany aktywowany czynnik VIIa oraz aktywowany koncentrat kompleksu protrombiny. Mają one, jednak szereg ograniczeń, takich jak niepewna, nieprzewidywalna skuteczność profilaktyki, zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych, brak możliwości łatwego monitorowania ich aktywności hemostatycznej oraz dość wysoki koszt [2, 16]. Dlatego też skupiono się później na alternatywnym podejściu w leczeniu hemofilii, czyli hamowaniu funkcji inhibitorów: antytrombiny oraz inhibitora szlaku czynnika tkankowego, które naturalnie hamują proces krzepnięcia. Na horyzoncie pojawił się wówczas właśnie concizumab, będący przeciwciałem monoklonalnym skierowanym na TFPI. Badania zarówno przedkliniczne jak i kliniczne potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo profilaktycznego, podskórnego podawania concizumabu. Ten sposób podawania stanowi zdecydowanie duże udogodnienie dla pacjentów. Zgodnie z tymi badaniami, lek ten skutecznie redukował częstość krwawień u pacjentów z hemofilią A lub B, zarówno z inhibitorami czynników VIII lub IX jak i bez nich. Profilaktyka ta znacznie przewyższała pod tym względem leczenie doraźne krwawień np. rekombinowanym czynnikiem VIIa. W kwestii bezpieczeństwa, lek ten oczywiście również bardzo dobrze się sprawdził u pacjentów, a jeśli występowały działania niepożądane to były one głównie łagodne. Pacjenci w trakcie leczenia concizumabem prezentowali także wyższe poziomy D-dimerów oraz fragmentów protrombiny 1 i 2 oraz niższy poziom TFPI, świadcząc o większej aktywności układu krzepnięcia. Przeciwciała przeciwko lekowi, pojawiające się u niektórych pacjentów nie wpływały generalnie na jego skuteczność ani wystąpienie dodatkowych działań niepożądanych. Poza tym, w badaniach poruszano także takie kwestie jak wpływ profilaktyki na jakość życia pacjentów i obciążenie pacjentów leczeniem oraz preferencje pacjentów dotyczące leczenia. Wpływ na jakość życia był oceniany w badaniu explorer7 przy pomocy kwestionariusza ogólnego SF-36v2 oraz kwestionariusza specyficznego dla hemofilii Haem-A-QoL. Zebrane od pacjentów wyniki wyraźnie wskazywały na poprawę jakości życia w porównaniu z brakiem profilaktyki concizumabem. Mało inwazyjna droga podania leku, podskórna, przemawiała za niższym obciążeniem pacjentów leczeniem w porównaniu np. ze środkami omijającymi podawanymi dożylnie. Poza tym większość pacjentów zgłaszała preferencję w stosunku do profilaktyki concizumabem w porównaniu z ich poprzednim leczeniem [16, 27].

Obiecujące rezultaty tych badań spowodowały, że lek Concizumab (Alhe-mo®) został ostatecznie zatwierdzony 20.12.2024 przez FDA do rutynowej profilaktyki w celu zapobiegania lub zmniejszania częstości krwawienia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z hemofilią A lub B z inhibitorami czynników VIII lub IX [14]. Jest to na pewno duży krok w kierunku poprawy sytuacji pacjentów zarówno dorosłych jak i również dzieci z tą chorobą, którzy słabo reagowali na inne formy leczenia. Na rynku znajduje się także inny podawany podskórnie lek- emicizumab (Hemlibra®), którego dopuszczono do profilaktyki krwawień u pacjentów (doro-słych i pediatrycznych) z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII lub bez nich [32]. Jest to również przeciwciało monoklonalne, którego rola polega z kolei na wiązaniu i łączeniu aktywowanego czynnika IX i czynnika X, naśladując w ten sposób funkcję kofaktoryczną aktywowanego czynnika VIII [2, 33] Concizumab może mieć nad nim przewagę na pewno pod względem szerszego zastosowania (concizumab może być stosowany także u pacjentów z hemofilią B). Jednak na ten moment badania bezpośrednio porównujące concizumab i emicizumab pod względem skuteczności i bezpieczeństwa są ograniczone, więc na takie analizy z pewnością trzeba jeszcze poczekać Obecnie bardzo intensywnie rozwija się również terapia genowa hemofilii. Przykładem jest zatwierdzony valoctocogene roxaparvovec (Roctavian®) oparty na wektorze AAV5 (Adeno Associated Virus 5) i przeznaczony do leczenia dorosłych, chorujących na ciężką hemofilią A, bez wykrytych wcześniej przeciwciał anty-AAV5. Jest on podawany w pojedynczej dawce dożylnie, umożliwiając produkcję prawidłowego czynnika VIII w wątrobie. Terapia genowa ma jednak swoje ograniczenia takie jak: niska skuteczność lub jej brak w pewnych grupach pacjentów (jak np. dla Roctavianu®, pacjenci z wykrytymi przeciwciałami anty-AAV5), niepewność odnośnie trwałości uzy-skanych efektów leczenia, możliwa toksyczność wobec wątroby oraz wysoki koszt terapii [2, 34].

Podsumowując, profilaktyka concizumabem może być bardzo korzystnym rozwiązaniem dla pacjentów z hemofilią (A lub B), zarówno z inhibitorami od-powiednich czynników krzepnięcia jak i bez nich. Przemawiają za tym: jego no-watorski mechanizm działania (niezależność od czynników VIII i IX), łatwość podawania, dobry profil bezpieczeństwa oraz dobra skuteczność w ograniczaniu liczby epizodów krwawienia. Istnieją jednak pewne ograniczenia tej profilakty-ki, które należy wziąć pod uwagę. Po pierwsze, profilaktyka ta może się okazać niewystarczająca w przypadku ciężkich krwawień okołoperacyjnych. W takich sytuacjach będzie pojawiać się prawdopodobnie konieczność zastosowania dodat-kowych środków hemostatycznych. Może się to też wtedy wiązać ze zwiększonym

ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Pacjenci powinni być na pewno monitorowani pod kątem tych powikłań (obserwacja objawów oraz badania parametrów krzepnięcia). Pewnym ograniczeniem może być także brak specyficznych, rutynowych testów laboratoryjnych za pomocą, których można by było bezpośrednio monitorować efekt concizumabu, szczególnie dla ukierunkowania postępowania okołoperacyjnego [2]. Problemem, z którym można się spotkać jest również pojawienie się w organizmie przeciwciał przeciwko lekowi. W badaniach nie wykazano istotnych zmian we wzorcach krwawienia, ani nie zaobserwowano dodatkowych działań niepożądanych w związku z występowaniem tych przeciwciał u pacjentów. Na pewno konieczne jest jednak zachowanie czujności pod tym kątem. Mimo tych ograniczeń, concizumab jest bardzo skuteczny w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A lub B zarówno z inhibitorami odpowiednich czynników krzepnięcia, jak i bez nich. Na chwilę obecną konieczna jest jeszcze długoterminowa ocena jego efektów oraz dokładne zbadanie możliwości włączenia go u pacjentów poniżej 12 roku życia.

REFERENCJE

1. Mannucci PM, Tuddenham EGD. The Hemophilias — From Royal Genes to Gene Therapy. *N Engl J Med.* 2001;344(23):1773-1779. doi:10.1056/nejm200106073442307
2. Mancuso ME, Mahlangu JN, Pipe SW. The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing. *The Lancet.* 2021;397(10274):630-640. doi:10.1016/s0140-6736(20)32722-7
3. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, i in. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). *Acta Haematologica Polonica.* 2016;47(2):86-114. doi:10.1016/j.achaem.2016.04.009
4. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, i in. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26(S6):1-158. doi:10.1111/hae.14046
5. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood.* 2015;125(13):2038-2044. doi:10.1182/blood-2015-01-528414

6. Chan AK, Alamelu J, Barnes C, i in. Nonacog beta pegol (N9-GP) in hemophilia B: First report on safety and efficacy in previously untreated and minimally treated patients. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2020;4(7):1101-1113. doi:10.1002/rth2.12412
7. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, i in. Phase 3 Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein in Hemophilia B. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2313-2323. doi:10.1056/nejmoa1305074
8. Mahdi AJ, Obaji SG, Collins PW. Role of enhanced half-life factor <sc>VIII</sc> and <sc>IX</sc> in the treatment of haemophilia. *Br J Haematol*. 2015;169(6):768-776. doi:10.1111/bjh.13360
9. Cardinal M, Kantaridis C, Zhu T, i in. A first-in-human study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-06741086, an anti-tissue factor pathway inhibitor mAb, in healthy volunteers. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(9):1722-1731. doi:10.1111/jth.14207
10. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, i in. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med*. 2012;18(10):1570-1574. doi:10.1038/nm.2942
11. Gu JM, Zhao XY, Schwarz T, i in. Mechanistic Modeling of the Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Relationship of Tissue Factor Pathway Inhibitor-Neutralizing Antibody (BAY 1093884) in Cynomolgus Monkeys. *AAPS J*. 2017;19(4):1186-1195. doi:10.1208/s12248-017-0086-4
12. Polderdijk SGI, Adams TE, Ivanciu L, Camire RM, Baglin TP, Huntington JA. Design and characterization of an APC-specific serpin for the treatment of hemophilia. *Blood*. 2017;129(1):105-113. doi:10.1182/blood-2016-05-718635
13. Miesbach W, Meijer K, Coppens M, i in. Gene therapy with adeno-associated virus vector 5–human factor IX in adults with hemophilia B. *Blood*. 2018;131(9):1022-1031. doi:10.1182/blood-2017-09-804419
14. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves drug to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes for patients with hemophilia A with inhibitors or hemophilia B with inhibitors. FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves->

- drug-prevent-or-reduce-frequency-bleeding-episodes-patients-hemophilia-inhibitors. Published December 20, 2024. Accessed March 30, 2025.
15. Novo Nordisk Canada Inc. Concizumab (Alhemo™): Canadian Product Monograph. 2023. <https://www.novonordisk.ca>. Accessed May 1, 2023.
16. Keam SJ. Concizumab: First Approval. *Drugs*. 2023;83(11):1053-1059. doi:10.1007/s40265-023-01912-6
17. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, i in. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(5):743-754. doi:10.1111/jth.12864
18. Hilden I, Lauritzen B, Sørensen BB, i in. Hemostatic effect of a monoclonal antibody mAb 2021 blocking the interaction between FXa and TFPI in a rabbit hemophilia model. *Blood*. 2012;119(24):5871-5878. doi:10.1182/blood-2012-01-401620
19. Agersø H, Overgaard RV, Petersen MB, i in. Pharmacokinetics of an anti-TFPI monoclonal antibody (concizumab) blocking the TFPI interaction with the active site of FXa in Cynomolgus monkeys after iv and sc administration. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014;56:65-69. doi:10.1016/j.ejps.2014.02.009
20. Hansen L, Petersen LC, Lauritzen B, i in. Target-mediated clearance and bio-distribution of a monoclonal antibody against the Kunitz-type protease inhibitor 2 domain of Tissue Factor Pathway Inhibitor. *Thrombosis Research*. 2014;133(3):464-471. doi:10.1016/j.thromres.2013.12.015
21. Lauritzen B, Hilden I. Concizumab promotes haemostasis via a tissue factor-factor VIIa-dependent mechanism supporting prophylactic treatment of haemophilia: Results from a rabbit haemophilia bleeding model. *Haemophilia*. 2019;25(6). doi:10.1111/hae.13861
22. Lauritzen B, Olling J, Abel KL, i in. Administration of recombinant FVIIa (rFVIIa) to concizumab-dosed monkeys is safe, and concizumab does not affect the potency of rFVIIa in hemophilic rabbits. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019;17(3):460-469. doi:10.1111/jth.14380

23. Pasca S. Concizumab as a Subcutaneous Prophylactic Treatment Option for Patients with Hemophilia A or B: A Review of the Evidence and Patient's Perspectives. *JBM*. 2022;Volume 13:191-199. doi:10.2147/jbm.s242219
24. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, i in. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(11):2184-2195. doi:10.1111/jth.14272
25. Waters EK, Sigh J, Friedrich U, Hilden I, Sørensen BB. Concizumab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody, induces increased thrombin generation in plasma from haemophilia patients and healthy subjects measured by the thrombin generation assay. *Haemophilia*. 2017;23(5):769-776. doi:10.1111/hae.13260
26. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, i in. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood*. 2019;134(22):1973-1982. doi:10.1182/blood.2019001542
27. Tran H, von Mackensen S, Abraham A, i in. Concizumab prophylaxis in persons with hemophilia A or B with inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer7 study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2024;8(4):102476. doi:10.1016/j.rpth.2024.102476
28. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S, i in. Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *The Lancet Haematology*. 2024;11(12):e891-e904. doi:10.1016/s2352-3026(24)00307-7
29. U.S. National Library of Medicine. Open-label study investigating efficacy, safety, and pharmacokinetics of concizumab prophylaxis in children below 12 years with hemophilia A or B with or without inhibitors. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05135559>. Published November 26, 2021. Accessed March 30, 2025.

30. Shapiro A, Castaman G, Cepo K, i in. Efficacy and Safety of Subcutaneous Prophylaxis with Concizumab in Patients with Hemophilia a or B with Inhibitors: Results from explorer4, a Phase 2, Randomized, Open-Label, Controlled Trial. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):1139-1139. doi:10.1182/blood-2019-122809
31. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, i in. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2023;389(9):783-794. doi:10.1056/nejmoa2216455
32. U.S. Food and Drug Administration. FDA zatwierdza emicizumab-kxwh w leczeniu hemofilii A z inhibitorami czynnika VIII lub bez nich. FDA. Opublikowano 14 grudnia 2018. Dostęp 30 marca 2025. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-emicizumab-kxwh-hemophilia-or-without-factor-viii-inhibitors>
33. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, i in. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818. doi:10.1056/nejmoa1703068
34. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first gene therapy for adults with severe hemophilia. FDA. Published June 29, 2023. Accessed May 30, 2025. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-adults-severe-hemophilia>

INNOWACJE WYKORZYSTYWANE W DZIEDZINIE SZCZEPIEŃ

**Dominika Hamerla, Wiktor Jakiela, Aleksandra
Kiszka, Jakub Kancerek, 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: Szczepionka to preparat, który pozwala uzyskać odpowiedź immunologiczną podobną do naturalnej odporności, którą organizm uzyskałby po przebyciu zakażenia czy choroby, a głównym jej celem jest ochrona organizmu przed ciężkim przebiegiem choroby i jej powikłaniami. Szczepionki są więc ważną częścią historii medycyny, dzięki nim medycy zdołali uchronić miliony istnień przed śmiercią. Niestety w Polsce zmniejsza się wyszczepialność, według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego (PZH – PIB), liczba uchybień od szczepień w 2021 roku przekroczyła 61 tysięcy, z tendencją wzrostową. Ta tendencja się utrzymuje i posiada różne przyczyny, takie jak wpływ dezinformacji czy brak zaufania do systemu opieki zdrowotnej. W celu poprawy tego zjawiska w 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wprowadziła 10-letnią strategię „Immunization Agenda 2030” (A Global Strategy to Leave No One Behind), która stawia szczepienia na pierwszym miejscu do uzyskania pełnego dobrostanu fizycznego i psychicznego. Jej założenia mają na celu obniżenie śmiertelności, zachorowalności oraz ciężkiego przebiegu chorób, dla których istnieją szczepienia, poprzez poprawę dostępności do szczepień na całym świecie oraz zwiększenie liczby wprowadzanych nowych preparatów na rynek. Możliwe, że przyczyni się to także rozwojowi oraz zwiększenia zasięgu działalności opieki zdrowotnej, dzięki większej dostępności do wysokiej jakości preparatów oraz osiągnięcia powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego. Aby wypełnić wymienione wyżej cele w 2023 roku w Republice Korei odbyło się na Globalne forum badań nad szczepionkami i szczepieniami (GVIRF). Podczas tego spotkania zostały podsumowane błędy popełnione w pandemii COVID-19 oraz zdecydowano o rejestracji nowych szczepionek: szczepionce przeciw RSV dla starszych i ciężarnych, szczepionce przeciw nowemu wirusowi dengi, oraz szczepionce przeciw COVID-19, która wcześniej była użytkowana na podstawie zezwolenia na stosowanie jej w nagłych wypadkach. W niniejszym rozdziale autorzy przedstawia przeszłość, a także nowe techniki w tej dziedzinie.

Słowa kluczowe: nowe techniki, odpowiedź immunologiczna, szczepionka

Abstract: A vaccine is a preparation that allows an immune response similar to the natural immunity that the body would have after an infection or disease, with the main purpose of protecting against the severity of the disease and its complications. Vaccines are therefore an important part of medical history; thanks to them, medics have managed to save millions of lives from death. Unfortunately, in Poland, vaccination coverage is declining; according to the National Institute of Public Health (PZH - PIB), the number of vaccination evasions in 2021 exceeded 61 000, with an upward trend. This trend is continuing and has various causes, such as the impact of misinformation or lack of trust in the health system. In order to improve this in 2020, the World Health Organisation (WHO) introduced the 10-year strategy, 'Immunization Agenda 2030' (A Global Strategy to Leave No One Behind), which puts vaccination at the forefront of achieving complete physical and mental wellbeing. It aims to reduce mortality, morbidity and severity of diseases for which vaccination exists by improving access to vaccination worldwide and increasing the number of new formulations brought to market. It is also likely to contribute to the development and expansion of healthcare coverage, through greater accessibility to quality preparations and the achievement of universal health coverage. To fulfil the above-mentioned goals, the Global Vaccine and Immunization Research Forum (GVIRF) was held in the Republic of Korea in 2023. At this meeting, the mistakes made in the COVID-19 pandemic were summarised and it was decided to register new vaccines: an RSV vaccine for the elderly and pregnant women, a vaccine against the new dengue virus, and a vaccine against COVID-19, which had previously been used under emergency authorisation. In this chapter, the authors will present past as well as new techniques in this field.

Keywords: immune response, new techniques, vaccine

WSTĘP

Historia szczepień to proces, który sięga znacznie dalej niż wynalezienie pierwszej szczepionki przeciw ospie. Obejmuje ona również rozwój nowoczesnych technologii szczepionkowych, w tym innowacyjnych szczepionek opartych na mRNA. Początki tej historii sięgają XVIII wieku, kiedy to Edward Jenner opracował pierwszą skuteczną szczepionkę przeciw ospie prawdziwej. Jego badania wykazały, że osoby, które przeszły krowiankę, nabywały odporność na ospę. To odkrycie stało się fundamentem dla dalszego rozwoju szczepień. Po wynalezieniu szczepionki przeciw ospie prawdziwej zaczęły powstawać szczepionki na inne choroby zakaźne, takie jak wścieklizna, tężec czy błonica. Historia szczepionek ma również swoją ciemną stronę, na przykład tragedię związaną z wadliwą szczepionką BCG, która miała miejsce w Lübecku w Niemczech w 1930 roku. W wyniku tej katastrofy 77 noworodków zmarło po otrzymaniu skażonej szczepionki BCG, zawierającej ludzką *Mycobacterium tuberculosis*. Po tym zdarzeniu twórcy BCG Albert Calmette i Camille Guérin, zostali zwolnieni z odpowiedzialności, a winę poniosły osoby, które odpowiadały za wprowadzenie skażonej szczepionki i zostały oskarżone o zaniedbanie. Wydarzenie to podkreśliło konieczność wprowadzenia ścisłych standardów w obrocie materiałami

zakaźnymi. Tragedia ta była także ważnym przypomnieniem o odpowiedzialności naukowców, gdyż eksperymentalne terapie mogą zaszkodzić niewinnym osobom. Mimo kontrowersji, BCG pozostaje istotnym narzędziem w leczeniu raka pęcherza moczowego, stanowiąc pierwszorzędną terapię w przypadkach nieinwazyjnego raka pęcherza.

Kolejne dekady XX wieku były okresem intensywnego rozwoju szczepionek. W latach 40. i 50. XX wieku rozpoczęto masowe szczepienia przeciwko polio, co doprowadziło do niemal całkowitego wyeliminowania tej choroby w wielu częściach świata. Przełomem w historii szczepień było opracowanie szczepionek opartych na nowoczesnych technologiach, takich jak szczepionki wektorowe oraz mRNA. Szczepionki przeciw COVID-19, które powstały w rekordowym czasie, stanowią przykład najnowszych osiągnięć w tej dziedzinie, wykorzystujących zaawansowaną biotechnologię. Istnieją jednak wyzwania, takie jak opór wobec szczepionek oraz problemy z dostępnością w krajach o niskich dochodach. W przyszłości rozwój nowych technologii oraz zwiększenie dostępności szczepionek mogą przyczynić się do dalszej eliminacji wielu groźnych chorób.[1,2]

RODZAJE SZCZEPIONEK

Szczepionki oparte na mRNA

Szczepionki mRNA to jedna z najnowocześniejszych technologii, która zyskała ogromną popularność podczas pandemii COVID-19. Ich działanie polega na dostarczeniu do komórek organizmu materiału genetycznego (mRNA), kodującego białko patogenu – na przykład białko kolca (spike) wirusa SARS-CoV-2. Organizm zaczyna wytwarzać to białko, co wywołuje odpowiedź immunologiczną. W ten sposób układ odpornościowy „uczy się” rozpoznawać i zwalczać patogen w przypadku przyszłego kontaktu.

Zalety:

- Szybka produkcja i możliwość łatwej modyfikacji w odpowiedzi na zmieniające się warianty patogenów.
- Wysoka skuteczność, co potwierdziły szczepionki przeciw COVID-19.

Szczepionki wektorowe (oparte na wirusach)

Szczepionki wektorowe wykorzystują zmodyfikowanego wirusa (często pozbawionego zdolności do replikacji), który pełni rolę nośnika materiału

genetycznego patogenu do komórek organizmu. W rezultacie komórki zaczynają produkować białka charakterystyczne dla patogenu, co stymuluje odpowiedź immunologiczną.

Przykład: Szczepionki przeciw COVID-19 opracowane przez firmy takie jak AstraZeneca oraz Johnson & Johnson. W tych szczepionkach wektorem jest adenowirus.

Zalety:

- Skuteczność wobec niektórych patogenów.
- Możliwość stosunkowo łatwej produkcji na dużą skalę.

Szczepionki subunitowe (częściowe)

Szczepionki subunitowe zawierają jedynie wybrane fragmenty patogenu, najczęściej białka odpowiedzialne za wywoływanie odpowiedzi immunologicznej. Zazwyczaj są to białka znajdujące się na powierzchni patogenu, które organizm rozpoznaje jako obce.

Przykłady: szczepionka przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV) oraz szczepionki przeciw grypie.

Zalety:

- Niższe ryzyko powikłań w porównaniu do tradycyjnych szczepionek żywych.
- Wysoki poziom bezpieczeństwa, ponieważ nie zawierają całego patogenu

Szczepionki inaktywowane i żywe atenuowane

Szczepionki inaktywowane zawierają martwe formy patogenów, które zostały zabite lub zneutralizowane. Choć nie są zdolne do wywołania choroby, nadal potrafią pobudzić układ odpornościowy do działania. Przykład: szczepionka przeciw poliomyelitis (IPV).

Szczepionki żywe atenuowane zawierają osłabione formy patogenów. Choć nadal są żywe, zostały zmodyfikowane tak, by nie wywoływały choroby, ale skutecznie stymulowały odpowiedź immunologiczną. Przykład: szczepionka skojarzona przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR).

Zalety:

- Szczepionki żywe atenuowane często zapewniają długotrwałą odporność, ponieważ organizm reaguje na cały patogen.

- Szczepionki inaktywowane są bardzo bezpieczne, ponieważ nie zawierają żywego patogenu i nie mogą wywołać choroby.

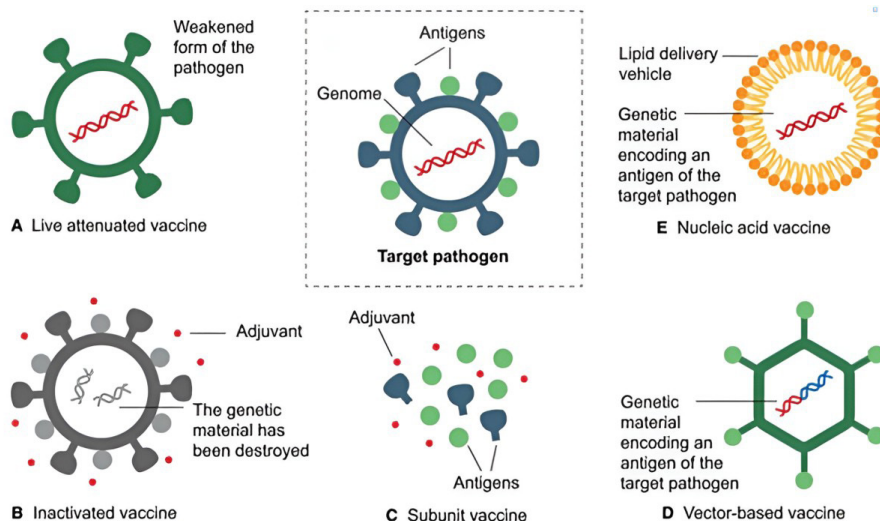
Szczepionki toksoidowe

Szczepionki toksoidowe zawierają toksyny wytwarzane przez bakterie, które zostały inaktywowane, tak aby nie wywoływały choroby. Układ odpornościowy uczy się rozpoznawać i neutralizować toksynę, a nie samą bakterię.

Przykład: szczepionki przeciw tężcowi, błonicy i krztuścowi.

Zalety:

- Dobrze tolerowane przez organizm.
- Skuteczne w zapobieganiu chorobom bakteryjnym wywoływanym przez toksyny. [3–5]



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono rodzaje szczepionek [2]

JAK POPRAWIĆ SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIONEK?

Ewolucję technologii stosowanej w rozwoju szczepionek dzieli się ją na trzy podejścia: empiryczne, nowoczesne i nową falę technologii. Podejście empiryczne obejmuje użycie całych mikroorganizmów, ich osłabianie, inaktywację oraz szczepionki podjednostkowe. Nowoczesne podejście wprowadziło postęp dzięki

koniugacji chemicznej, technologii rekombinowanego DNA oraz wirusologii odwrotnej. Nowa fala technologii obejmuje biokoniugację, wektory wirusowe, biologię syntetyczną, samowzmacniające się mRNA oraz nowe adiuwanty i moduły dla antygenów błonowych.

Warto skupić się na nowoczesnych adiuwantach szczepionkowych, które odgrywają kluczową rolę w poprawie skuteczności szczepionek, zwłaszcza tych opartych na białkach lub innych podjednostkach, które nie zawsze indukują silną odpowiedź immunologiczną. Adiuwanty to substancje dodawane do szczepionek w celu wzmocnienia siły i trwałości odpowiedzi immunologicznej na antygen, co zapewnia lepszą ochronę przed patogenami. Tradycyjne adiuwanty, takie jak sole aluminium, stosowane w wielu szczepionkach, nie zawsze okazują się wystarczająco skuteczne w obliczu nowych wyzwań zdrowotnych. W związku z tym istnieje rosnące zapotrzebowanie na opracowanie nowych, bardziej zaawansowanych adiuwantów, które mogłyby wspomóc szczepionki w walce z chorobami stanowiącymi współczesne zagrożenie, takimi jak wirusy o zmiennych profilach immunologicznych czy choroby nowotworowe.

Nowe adiuwanty mają na celu zwiększenie skuteczności szczepionek w trudnych warunkach, np. takich jakie panują u osób starszych, które często mają osłabiony układ odpornościowy. Nanocząstki mogą dostarczać antygeny w sposób bardziej precyzyjny i skuteczny, umożliwiając ich lepszą prezentację układowi odpornościowemu. Badania koncentrują się na opracowaniu nośników nanocząsteczkowych, które pozwolą na dostarczenie szczepionki bezpośrednio do miejsc, gdzie odpowiedź immunologiczna jest szczególnie potrzebna, na przykład do węzłów chłonnych. Adiuwanty oparte na nanotechnologii mogą również przyczynić się do dłuższego utrzymania odpowiedzi immunologicznej, co jest istotne w przypadku chorób wymagających długoterminowej ochrony. Rośnie także zainteresowanie biomimetycznymi adiuwantami, które naśladują naturalne mechanizmy obronne organizmu, co może prowadzić do uzyskania bardziej złożonej odpowiedzi immunologicznej. Jednym z obiecujących obszarów badawczych jest wykorzystanie nanocząsteczkowych adiuwantów do opracowania szczepionek przeciwko chorobom tropikalnym, które wciąż stanowią poważne zagrożenie zdrowotne w wielu częściach świata, takim jak malaria, denga czy wirus Zika.

Kolejną obiecującą dziedziną jest wykorzystanie mikrobiomu w rozwoju adiuwantów. Badania wskazują, że mikrobiom, czyli zbiór mikroorganizmów zamieszkujących organizm ludzki, odgrywa kluczową rolę w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej. Innowacyjne adiuwanty mogą wykorzystywać

interakcje z mikrobiomem w celu zwiększenia skuteczności szczepionek, co stanowi nowy i ekscytujący kierunek w tej dziedzinie.[6–8]

Do poprawy skuteczności szczepionek mogą przyczynić się także liposomy jako nośniki w szczepionkach. Liposomy to nanostruktury lipidowe, które mogą pełnić rolę nośników antygenów w szczepionkach, umożliwiając ich stabilność oraz kontrolowane uwalnianie. Dodatkowo mogą również działać jako adiuwanty, wspomagając układ odpornościowy i zwiększając odpowiedź immunologiczną. Szczepionki liposomowe mogą łatwo dostosować się do różnych rodzajów antygenów, co czyni je obiecującą platformą produkcji szczepionek. Tradycyjnie szczepionki podawane są drogą iniekcji, co może wiązać się z bólem i stresem dla pacjentów. Istnieją jednak metody podania liposomowych szczepionek w sposób minimalnie inwazyjny lub nieinwazyjny, takie jak doustne, donosowe oraz transdermalne.

Zalety szczepionek liposomowych:

- Bezpieczeństwo i biokompatybilność: Liposomy są uznawane za bezpieczne i dobrze tolerowane przez organizm, co czyni je obiecującymi nośnikami w szczepionkach.
- Zwiększenie efektywności: Dzięki właściwościom adiuwantowym, liposomy mogą poprawić skuteczność szczepionek, nawet przy stosunkowo niskich dawkach antygenów.
- Szerokie zastosowanie: Liposomy mogą służyć do dostarczania różnych rodzajów antygenów, w tym białek, peptydów oraz kwasów nukleinowych.

Pomimo obiecujących wyników, szczepionki liposomowe wciąż napotykają wyzwania, takie jak trudności w masowej produkcji, konieczność optymalizacji formulacji oraz zapewnienia długoterminowej stabilności. Kolejnym problemem jest przejście z fazy badań laboratoryjnych do produkcji komercyjnej, co wymaga współpracy z przemysłem farmaceutycznym oraz innymi instytucjami. Istnieje również potrzeba dalszych badań nad poprawą transportu szczepionek do odpowiednich komórek i tkanek oraz opracowaniem nowych technologii podania.

Szczepionki liposomowe mogą odegrać istotną rolę w przyszłych strategiach szczepień, szczególnie dzięki łatwiejszej aplikacji – na przykład w warunkach terenowych czy w krajach rozwijających się – oraz większej akceptacji ze strony pacjentów, którzy mogą preferować mniej inwazyjne metody podania.

Choć szczepionki należą do największych osiągnięć medycyny, nadal brakuje skutecznych preparatów przeciw wielu chorobom, a mechanizmy działania

tych już dostępnych często nie są w pełni poznane. Tradycyjnie opracowywanie szczepionek opierało się na badaniach empirycznych, w których preparaty tworzone na podstawie ogólnych zasad i licznych testów. Współczesna medycyna precyzyjna koncentruje się natomiast na projektowaniu szczepionek dostosowanych do indywidualnych cech biologicznych pacjenta, takich jak genotyp czy profil odpowiedzi immunologicznej, co pozwala na skuteczniejszą i bezpieczniejszą ochronę przed chorobami.

Wykorzystanie sztucznej inteligencji (AI) i uczenia maszynowego odgrywa kluczową rolę w analizie dużych zbiorów danych, identyfikowaniu wzorców oraz przewidywaniu odpowiedzi na szczepionki w różnych populacjach. AI może również przyspieszyć proces projektowania nowych szczepionek, umożliwiając ocenę ich skuteczności i bezpieczeństwa jeszcze przed rozpoczęciem badań klinicznych. Tworzenie szczepionek często wymaga integracji danych pochodzących z różnych poziomów biologicznych, co wiąże się z wyzwaniami dotyczącymi kompatybilności danych, budowy odpowiednich baz danych oraz prowadzenia analiz w sposób zrozumiały i możliwy do zastosowania w praktyce klinicznej.

Nowe podejście do wakcynologii uwzględnia indywidualne różnice w odpowiedzi immunologicznej u różnych pacjentów, a także specyficzne cechy mikroorganizmów, które mogą stosować różne strategie unikania odpowiedzi immunologicznej. Dzięki precyzyjnej medycynie możliwe jest opracowanie szczepionek, które będą skuteczniejsze w różnych grupach ludzi, biorąc pod uwagę takie czynniki jak różnice genetyczne, wiek, płeć, stan zdrowia czy środowisko. Ontologia może także przyczynić się do rozwoju szczepionek przeciwko nowotworom, umożliwiając lepsze zrozumienie molekularnych mechanizmów raka oraz identyfikację odpowiednich antygenów nowotworowych, które mogłyby zostać wykorzystane w szczepionkach terapeutycznych.

W przypadku chorób infekcyjnych, dzięki lepszemu zrozumieniu mechanizmów immunologicznych, możliwe jest projektowanie bardziej efektywnych szczepionek, które będą skuteczniejsze w zwalczaniu chorób o zmiennym profilu odporności, takich jak HIV czy malaria.[9,10]

SZCZEPIONKI W RÓŻNYM OKRESIE ŻYCIA

Chociaż szczepienia stanowią kluczowe narzędzie w zapobieganiu chorobom zakaźnym, u niektórych dzieci odpowiedź na szczepionki bywa osłabiona lub zmniejszona, co może prowadzić do większej podatności na infekcje.

Jednym z ważnych zagadnień jest rola mikrobioty w kształtowaniu odpowiedzi immunologicznej niemowląt. Zmiany w składzie mikrobioty mogą mieć wpływ na to, jak układ odpornościowy rozpoznaje i reaguje na szczepionki. Na przykład, różnice w mikrobiomie między dziećmi karmionymi piersią a tymi, które były karmione sztucznie, mogą prowadzić do odmiennych odpowiedzi immunologicznych, co z kolei może wpływać na skuteczność szczepionek. Karmienie piersią sprzyja rozwojowi bardziej zróżnicowanej mikrobioty, co poprawia zdolność układu odpornościowego do reagowania zarówno na patogeny, jak i na szczepionki.

Niemowlęta urodzone drogą naturalną mają bardziej zróżnicowany mikrobiom, który rozwija się w wyniku kontaktu z bakteriami obecnymi w kanale rodym matki. Poród przez cesarskie cięcie może zakłócić ten proces, prowadząc do zmiany składu mikrobiomu i potencjalnych różnic w odpowiedziach immunologicznych, w tym na szczepionki. Zwraca się również uwagę na rolę antybiotyków w kształtowaniu mikrobioty niemowląt, co może wpłynąć na ich zdolność do skutecznego reagowania na szczepionki. Antybiotyki, szczególnie stosowane w pierwszych miesiącach życia, mogą zaburzyć równowagę mikrobiomu, co z kolei może obniżyć efektywność odpowiedzi immunologicznej. Choć antybiotyki są niezbędne w leczeniu infekcji, ich wpływ na mikrobiotę może prowadzić do długofalowych konsekwencji zdrowotnych, w tym zmniejszonej skuteczności szczepionek.

Odpowiedzi immunologiczne niemowląt na szczepionki mogą być mniej intensywne w porównaniu do odpowiedzi u starszych dzieci czy dorosłych, co wynika z niedojrzałości układu odpornościowego w pierwszych miesiącach życia. Z tego powodu niemowlęta wymagają szczególnej uwagi przy projektowaniu szczepionek, aby odpowiedzi immunologiczne były odpowiednio wzmocnione.

Istnieje możliwość wykorzystania mikrobioty jako naturalnych adiuwantów, które mogłyby wspomagać odpowiedź immunologiczną na szczepionki. Zamiast polegać wyłącznie na chemicznych adiuwantach, takich jak aluminium, istnieje potencjał w wykorzystaniu naturalnych składników mikrobiomu do wspierania odpowiedzi na szczepionki. Badania nad mikrobiomem w kontekście szczepień są wciąż w początkowej fazie, ale sugerują, że dalsze zrozumienie roli mikrobioty w procesie immunizacji mogłoby prowadzić do opracowania nowych metod wzmocnienia odpowiedzi immunologicznych.

Podsumowując, kluczową rolę w kształtowaniu odpowiedzi immunologicznych na szczepionki odgrywają mikrobiota, dieta, sposób porodu oraz wczesna interwencja medyczna. Zrozumienie tych czynników i ich wpływu na rozwój

układu odpornościowego niemowląt jest istotne dla poprawy skuteczności szczepień oraz zapobiegania chorobom zakaźnym w populacjach dziecięcych.

Istnieje kilka kluczowych czynników wpływających na niski poziom szczepień wśród dorosłych. Jednym z głównych problemów jest brak motywacji do szczepienia, który często wynika z przekonania, że szczepienia są mniej istotne w dorosłym życiu, zwłaszcza jeśli osoba czuje się zdrowa i nie postrzega siebie jako narażoną na choroby zakaźne. W związku z tym wiele osób nie dostrzega pilnej potrzeby regularnego szczepienia, traktując je jako obowiązek wyłącznie w dzieciństwie.

Pomimo dostępnych informacji, wiele osób nie zdaje sobie sprawy z poważnych konsekwencji zdrowotnych, jakie mogą wynikać z chorób, którym można zapobiec, takich jak grypa, pneumokoki czy ospa wietrzna. Często wynika to z przekonania, że ryzyko zakażenia jest niewielkie lub że choroby te mają łagodniejszy przebieg u dorosłych. W efekcie nie postrzegają szczepionek jako istotnego elementu dbania o zdrowie. Należy szczególnie podkreślać znaczenie komunikacji i edukacji w zakresie szczepień. Istotne jest, aby wiadomości o szczepionkach były jasne, dostępne i wiarygodne, przekonując dorosłych, że korzyści płynące ze szczepienia zdecydowanie przewyższają potencjalne ryzyko.

Z wiekiem układ odpornościowy ulega osłabieniu, zarówno pod względem szybkości reakcji, jak i efektywności w rozpoznawaniu nowych patogenów. Skutkuje to większą podatnością osób starszych na infekcje oraz cięższym przebiegiem wielu chorób zakaźnych. Przykładem mogą być choroby takie jak grypa, zapalenie płuc czy COVID-19, które w tej grupie wiekowej często prowadzą do poważnych powikłań, a nawet śmierci. W tym kontekście szczepienia stanowią kluczowy element ochrony zdrowia seniorów.

Mimo dostępności szczepionek, wskaźniki ich stosowania wśród osób starszych wciąż pozostają niezadowalająco niskie. Zwiększenie akceptacji szczepień w tej grupie wiekowej stanowi jedno z wyzwań, które należy pokonać. Seniorzy często mają wątpliwości co do bezpieczeństwa szczepionek, zwłaszcza w kontekście ewentualnych skutków ubocznych w przypadku istniejących chorób przewlekłych. Dodatkowo starsze osoby mogą napotykać trudności logistyczne związane z dostępem do szczepień, takie jak problemy z dotarciem do punktu szczepień, a także kwestie mobilności i transportu. Te problemy, w połączeniu z obawami dotyczącymi skuteczności szczepionek u osób starszych, sprawiają, że wdrożenie szczepień w tej grupie jest bardziej skomplikowane niż w innych populacjach.[11–14]

HPV I HBV

Mimo dostępności skutecznych i bezpiecznych szczepionek przeciwko HBV od ponad 40 lat, wskaźniki nowych zakażeń wciąż pozostają wysokie, co stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia, prowadząc do przewlekłego zapalenia wątroby, marskości oraz raka wątroby. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) stawia sobie cel zmniejszenia liczby przypadków HBV o 90% w ramach "Immunization Agenda 2030". Choć tradycyjne szczepionki odgrywają kluczową rolę, napotyka my na wyzwania związane z wielodawkowym schematem szczepień oraz zmniejszoną skutecznością u dorosłych. Nowe szczepionki z ulepszonymi adiuwantami, alternatywnymi antygenami oraz innowacyjnymi metodami podawania mają potencjał przezwyciężenia tych trudności. Istotnym krokiem w kierunku powszechnej immunizacji jest rozwój i walidacja szczepionek dwudawkowych dla dzieci, co może zwiększyć pokrycie szczepieniami i przyczynić się do realizacji celu globalnej eliminacji HBV.

Szczepionka przeciwko HPV jest jednym z najważniejszych narzędzi prewencyjnych w redukcji ryzyka zachorowań na nowotwory związane z infekcjami tym wirusem, takie jak rak szyjki macicy, rak odbytu, rak gardła oraz inne nowotwory narządów płciowych. HPV jest odpowiedzialny za znaczną część przypadków tych nowotworów, a szczepionka stanowi skuteczną metodę zapobiegania. Wprowadzenie szczepionek przeciwko HPV do publicznych programów immunizacyjnych w wielu krajach przyczyniło się do spadku zachorowalności na te rodzaje raka, zwłaszcza w krajach o wyższym poziomie dochodów, gdzie programy szczepień są szeroko dostępne.

Pomimo dostępności szczepionek przeciwko HPV, globalny zasięg szczepień wciąż pozostaje niewystarczający, szczególnie w krajach rozwijających się. Istnieje kilka barier, które utrudniają osiągnięcie pełnego zasięgu szczepieniami na całym świecie. Należą do nich: ograniczony dostęp do szczepionek, brak edukacji zdrowotnej, społeczne uprzedzenia oraz rosnąca dezinformacja na temat bezpieczeństwa szczepionek.

W kontekście strategii zwiększania globalnego zasięgu szczepień ważne jest: zwiększenie dostępności szczepionek w krajach o niskich i średnich dochodach, gdzie dostęp do takich szczepionek jest ograniczony; dostosowanie programów szczepień do różnych grup wiekowych – w wielu krajach szczepienia są skierowane głównie do dziewcząt, a rosnące znaczenie ma rozszerzenie programów o chłopców, aby zapewnić pełną ochronę przed HPV i związanymi z nim nowotworami; wprowadzenie nowych technologii, które umożliwią łatwiejszą

produkcję i dystrybucję szczepionek przeciwko HPV w skali globalnej; oraz działania edukacyjne i informacyjne.

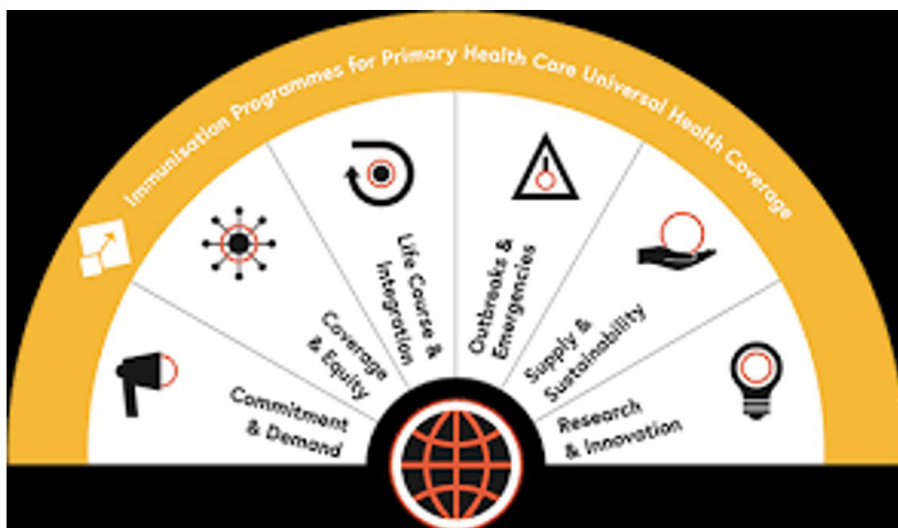
Należy podkreślić znaczenie współpracy międzynarodowej w zakresie szczepień przeciwko HPV, zwłaszcza rolę organizacji międzynarodowych, takich jak WHO, w promowaniu globalnych inicjatyw zdrowotnych oraz zwiększaniu dostępności szczepionek w krajach o niskich dochodach. WHO i inne organizacje działające w obszarze zdrowia publicznego dążą do wprowadzenia szczepionki przeciwko HPV do programów immunizacji dzieci na całym świecie, co mogłoby znacząco zmniejszyć liczbę zachorowań na nowotwory związane z HPV. [15,16]

IMMUNIZATION AGENDA IA2030

„Agenda Immunization 2030” skupia się na opracowaniu zintegrowanego podejścia do szczepień przez całe życie, mającego na celu zapewnienie powszechnego dostępu do szczepionek oraz eliminację nierówności w dostępie do immunizacji na całym świecie. Dokument podkreśla również konieczność uwzględnienia różnych grup wiekowych, kultur i lokalnych wyzwań przy projektowaniu strategii szczepień, aby osiągnąć cele globalnego programu immunizacji do 2030 roku. Całkowite koszty związane z produkcją, dystrybucją i administracją szczepionek dla 194 krajów na całym świecie mogą sięgnąć setek miliardów dolarów, aby zrealizować cele szczepień przeciwko 14 patogenom: wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, Hib, HPV, japońskiemu zapaleniu mózgu, odrze, zapaleniu opon mózgowych typu A, *Streptococcus pneumoniae*, rotawirusowi, różyczce, żółtej febrze, błonicy, tężcowi, krztuścowi oraz gruźlicy. Choć koszty będą wysokie, inwestycje te przyczynią się do zapobiegania chorobom zakaźnym, zmniejszenia obciążenia systemów opieki zdrowotnej w przyszłości oraz poprawy ogólnego stanu zdrowia publicznego na całym świecie. Kraje, w których dostępność szczepionek jest ograniczona, to m.in. niektóre państwa Afryki Subsaharyjskiej, takie jak Nigeria, Czad, Somalia i Sudan, gdzie dostęp do podstawowej opieki zdrowotnej jest utrudniony z powodu konfliktów, niestabilności politycznej i ubóstwa. Do tej grupy należy również Syria, Jemen, Afganistan i Republika Środkowoafrykańska, gdzie konflikty zbrojne poważnie utrudniają dostęp do szczepień dziecięcych. Ponadto, kraje o niskich dochodach w innych częściach świata, takie jak niektóre państwa Azji Południowej (np. Nepal, Bangladesz) czy Ameryki Środkowej (np. Honduras), borykają się z brakiem odpowiedniej infrastruktury zdrowotnej oraz trudnościami w dostarczaniu szczepionek do odległych wiosek.

Aby osiągnąć pełną immunizację, konieczne jest zwiększenie wysiłków na rzecz dostosowania programów szczepień do lokalnych warunków, co obejmuje m.in. poprawę infrastruktury, logistyki oraz finansowania w krajach rozwijających się. Należy także zwiększyć rolę innowacji technologicznych w produkcji i dystrybucji szczepionek. W kontekście szybko zmieniających się patogenów i pojawiających się nowych chorób zakaźnych, konieczny jest rozwój szybszych metod produkcji szczepionek, które będą mogły być szybko dostosowane do nowych zagrożeń zdrowotnych, takich jak epidemie wirusowe. Kolejnym ważnym aspektem jest edukacja zdrowotna i poprawa komunikacji społecznej. Zwiększenie świadomości na temat korzyści płynących ze szczepień, szczególnie w obliczu dezinformacji i oporu wobec szczepień, jest kluczowe dla podniesienia wskaźników szczepień. W tym kontekście zaleca się większe zaangażowanie lokalnych społeczności w kampanie informacyjne i edukacyjne, które mogą przyczynić się do poprawy akceptacji szczepionek. Istotne jest także wzmocnienie globalnej współpracy w zakresie monitorowania chorób zakaźnych oraz szybszego reagowania na epidemie. Współpraca międzynarodowa, zarówno na poziomie rządowym, jak i w ramach organizacji pozarządowych, jest niezbędna do skutecznego stawienia czoła globalnym zagrożeniom zdrowotnym, takim jak pandemia COVID-19. [17–21]

Forum w 2021 roku odbywało się w kontekście trwającej pandemii COVID-19, co skutkowało dużym naciskiem na szybki rozwój i dystrybucję szczepionek przeciwko COVID-19, a także na wyzwania związane z produkcją, dostępnością i globalną dystrybucją tych szczepionek. Podczas dyskusji Globalnego Forum Badań nad Szczepionkami i Szczepieniami, które miało miejsce w 2023 roku, zgromadzili się eksperci z różnych organizacji międzynarodowych, takich jak Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), Narodowy Instytut Zdrowia (NIH), GAVI oraz Fundacja Billa i Melindy Gatesów, a także przedstawiciele przemysłu farmaceutycznego i organizacji pozarządowych. Wymieniono się wiedzą na temat innowacji w produkcji szczepionek, strategii immunizacyjnych i wyzwań związanych z globalną dystrybucją. W 2023 roku omawiano również kontynuację i rozwój współpracy międzynarodowej w kontekście przyszłych zagrożeń zdrowotnych, z naciskiem na wzmocnienie zdolności wczesnego wykrywania epidemii oraz szybszego opracowywania i dystrybucji szczepionek. [22,23]



Rycina 2. Na rycinie przedstawiono cele do zrealizowania przez „Immunization Agenda 2030”[34]

DYSKUSJA

Zjawisko hesytancji szczepionkowej polega na opóźnianiu przyjmowania szczepionek lub całkowitej odmowie ich przyjęcia, mimo ich dostępności oraz uznanej skuteczności i bezpieczeństwa w zapobieganiu chorobom zakaźnym. Pozostaje jednym z największych wyzwań zdrowia publicznego na świecie, stanowiąc przeszkodę w realizacji globalnych celów zdrowotnych, takich jak eliminacja chorób zakaźnych. Hesytancja szczepionkowa to nie tylko kwestia dostępu do szczepionek, ale również obawy dotyczące ich bezpieczeństwa, dezinformacja i brak zaufania do systemów ochrony zdrowia. Współczesne wyzwania zdrowotne, takie jak rosnąca liczba przypadków niechęci do szczepień, zmieniające się priorytety zdrowia publicznego oraz wpływ mediów społecznościowych na opinię publiczną, dodatkowo komplikują sytuację. Problem ten staje się coraz bardziej widoczny zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się, wywierając istotny wpływ na postęp w zwalczaniu chorób, którym można skutecznie zapobiegać dzięki szczepieniom – takich jak odra, polio czy gruźlica. Niechęć do szczepień może być szczególnie nasilona w grupach społecznych, które są już w jakiś sposób marginalizowane lub mają ograniczony dostęp do rzetelnych informacji na temat zdrowia. Należy podjąć wysiłki w zakresie edukacji publicznej, aby rozwiązać mity

dotyczące szczepień i dostarczyć rzetelnych informacji na temat ich bezpieczeństwa i korzyści zdrowotnych. Należy również stawiać na bardziej zindywidualizowane podejście w komunikacji, aby lepiej dotrzeć do różnych grup ludzi, w tym do tych, którzy mogą być bardziej podatni na dezinformację.[24,25]

Pandemia COVID-19 stanowiła dramatyczne przypomnienie o tym, jak ważną rolę w ochronie zdrowia publicznego odgrywają szczepionki. W ciągu zaledwie kilku miesięcy opracowano szczepionki, które okazały się skuteczne w walce z nowym patogenem, co jest wynikiem szybkiego rozwoju nowych technologii oraz pogłębiania wiedzy o patogenach i funkcjonowaniu układu odpornościowego. Prace nad szczepionkami COVID-19 stanowiły również podstawę dla rozwoju nowych technologii, które mogą zostać wykorzystane w walce z innymi poważnymi wyzwaniami zdrowotnymi, takimi jak oporność na antybiotyki, choroby przewlekłe czy nowotwory.

Szczepionki stały się nowym kierunkiem badań jako narzędzia prewencyjne w leczeniu uzależnień, szczególnie uzależnienia od nikotyny, kokainy i innych substancji. W badaniach osoby zaszczepione przeciwko nikotynie wykazywały znacznie wyższe poziomy specyficznych przeciwciał w porównaniu do grupy placebo, co sugeruje, że te szczepionki mogą skutecznie stymulować układ odpornościowy do neutralizacji nikotyny we krwi, ograniczając tym samym jej działanie uzależniające. Wskazuje to na potencjał szczepionek jako innowacyjnego podejścia do leczenia uzależnień, szczególnie w połączeniu z innymi metodami terapeutycznymi, takimi jak terapia behawioralna czy leki stosowane w leczeniu uzależnienia. Zauważono również, że dalszy rozwój szczepionek przeciw uzależnieniom, zwłaszcza w kontekście uzależnienia od nikotyny, może stanowić ważny element w globalnej walce z chorobami związanymi z paleniem tytoniu, które są główną przyczyną zgonów na świecie. [26,27]

Szczepionki doustne, które mogą być przyjmowane w formie żywności, stanowią obiecującą alternatywę dla tradycyjnych metod szczepień, szczególnie w krajach rozwijających się, gdzie trudności w dostępie do szczepionek są poważnym problemem zdrowotnym. Jadalne szczepionki mogą przyczynić się do zmniejszenia częstości występowania chorób, takich jak zapalenie wątroby, szczególnie w regionach o niskich dochodach. Mają również potencjał, aby wpisać się w Agendę na 2030 rok, odnosząc się do kwestii zrównoważonego rozwoju, obejmujących zarówno problem niedożywienia, jak i niski poziom immunizacji dzieci w krajach rozwijających się.

Niechęć do szczepień jest szczególnie nasiloną w krajach o niskich dochodach, gdzie problemy z dostępem do opieki zdrowotnej, w tym szczepionek,

są bardziej odczuwalne. W 2022 roku około 14,3 miliona dzieci na całym świecie nie otrzymało pierwszej dawki szczepionki DTP, a wiele dzieci nie zostało zaszczepionych przeciwko innym chorobom, takim jak polio czy odra. Problemy te wynikają z przerw w dostawach szczepionek, niedostatecznej infrastruktury zdrowotnej oraz trudności logistycznych związanych z dotarciem do odległych i trudnodostępnych regionów. Koszty operacyjne związane z dotarciem do takich obszarów, jak transport, przechowywanie szczepionek w odpowiednich warunkach czy wynajem pojazdów, są znacznie wyższe, co utrudnia realizację programów szczepień. Zjawisko to jest szczególnie widoczne w krajach dotkniętych konfliktami, wojnami i kryzysami humanitarnymi. [28–30]

Zgodnie z raportami, dane z 2023 roku wskazują, że globalne wskaźniki szczepień pozostają poniżej poziomów sprzed pandemii COVID-19. W szczególności wskaźniki szczepienia dzieci pierwszą i trzecią dawką szczepionki DTP oraz pierwszą dawką szczepionki przeciwko odrze (MCV1) nadal nie osiągają poziomu 90%, co oznacza, że nie udało się osiągnąć optymalnych wskaźników, które były typowe przed wybuchem pandemii.

W obliczu tych wyzwań konieczne jest podejmowanie działań na poziomie międzynarodowym, aby odbudować zaufanie społeczne do szczepień, zwłaszcza w regionach zmagających się z niestabilnością polityczną oraz silnymi ruchami antyszczepionkowymi. Istotne będzie również usprawnienie systemów dystrybucji szczepionek oraz monitorowanie ich dostępności w trudno dostępnych regionach, szczególnie w krajach o niższych dochodach. W tym kontekście kluczową rolę mogą odegrać organizacje międzynarodowe, takie jak WHO, UNICEF, GAVI, oraz inne instytucje zajmujące się zdrowiem publicznym. Ponadto, rozwój nowych form szczepionek, takich jak szczepionki doustne, które mogą być łatwiej dostępne w krajach rozwijających się, stanowi obiecującą alternatywę, zwłaszcza w regionach z trudnym dostępem do opieki zdrowotnej.

Również w kontekście dorosłych, infrastruktura i mechanizmy dostarczania szczepionek są mniej rozwinięte w porównaniu do szczepień pediatrycznych. Większość programów szczepień koncentruje się na dzieciach, natomiast badania nad efektywnymi metodami wdrażania szczepień dla dorosłych są wciąż ograniczone. Dodatkowo, nierówności w dostępie do szczepionek w wielu krajach związane z ograniczonymi zasobami finansowymi oraz trudnościami logistycznymi stanowią poważną przeszkodę w dotarciu do najbardziej potrzebujących.

Wszystkie te działania muszą być wspierane przez odpowiednią politykę zdrowotną, która będzie uwzględniać specyficzne potrzeby krajów o różnych

poziomach rozwoju, z naciskiem na zrównoważony rozwój i zapewnienie dostępu do innowacji zdrowotnych na całym świecie.

Podsumowując, choć w ostatnich latach poczyniono pewne postępy w zakresie szczepień, nadal istnieje wiele wyzwań, które należy pokonać, aby zapewnić globalną sprawiedliwość zdrowotną i skutecznie przeciwdziałać chorobom, którym można zapobiegać dzięki szczepieniom. Szczepienia pozostają kluczowym narzędziem zdrowia publicznego, a ich skuteczna realizacja wymaga wspólnego zaangażowania rządów, organizacji międzynarodowych, społeczności lokalnych i liderów opinii- lekarzy, naukowców czy osób publicznych.[23,29,31,32]

PODSUMOWANIE

Szczepienia mają długą i bogatą historię, która rozpoczęła się od prostych odkryć w XVIII wieku, a dziś obejmuje nowoczesne, zaawansowane technologie. Przez cały czas szczepienia odgrywają ważną rolę w walce z chorobami zakaźnymi na całym świecie, przynosząc ogromne korzyści zdrowotne i społeczne. Wyzwania, takie jak opór wobec szczepień czy nierówności w dostępie do nich, wymagają dalszego zaangażowania w rozwój nowych technologii oraz polityki zdrowotnej.

Rozwój nowoczesnych adiuwantów otwiera drogę do skuteczniejszych szczepionek, które mogą odegrać kluczową rolę w walce z wieloma groźnymi chorobami oraz nowotworami.

Integracja ontologii z danymi biomedycznymi oraz postępy w technologii będą miały kluczowe znaczenie dla opracowywania bardziej spersonalizowanych szczepionek. Oczekuje się, że te innowacje umożliwią nie tylko tworzenie nowych szczepionek, ale także lepsze monitorowanie i dostosowanie szczepień do indywidualnych potrzeb pacjentów.

Niechęć do szczepień stanowi poważne wyzwanie, które wymaga zrozumienia wieloaspektowych przyczyn tego zjawiska oraz podjęcia działań na różnych frontach, aby poprawić wskaźniki szczepień i zminimalizować ryzyko epidemii chorób, którym można zapobiec dzięki wdrożeniu odpowiednich programów szczepień.

Pilnie potrzebne jest przyspieszenie programów szczepień na całym świecie, szczególnie w kontekście odbudowy po pandemii COVID-19. Należy kontynuować działania mające na celu zwiększenie dostępności szczepionek, zwłaszcza w krajach dotkniętych konfliktami, a także przeciwdziałać dezinformacji oraz budować zaufanie do szczepień. Jest to kluczowe dla osiągnięcia globalnych celów zdrowia publicznego i zapewnienia ochrony przed chorobami zakaźnymi

w przyszłości. Choć programy szczepień stanowią istotny element walki z chorobami zakaźnymi, dotarcie do trudnodostępnych populacji wiąże się z wysokimi nakładami finansowymi. Zwiększenie efektywności tych programów wymaga uwzględnienia specyfiki terenów trudno dostępnych oraz opracowania rozwiązań logistycznych, które pozwolą obniżyć koszty, przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej jakości realizacji szczepień. [2,5,7,15,24,32,33]

REFERENCJE

1. Nakayama DK. A Novel Microbe, Immunization Deaths, and Vaccination on Trial: BCG and the Lübeck Disaster of 1930. *Am Surg.* 2025;91(4):672-676. doi:10.1177/00031348251313994
2. Montero DA, Vidal RM, Velasco J, et al. Two centuries of vaccination: historical and conceptual approach and future perspectives. *Front Public Health.* 2024;11:1326154. doi:10.3389/fpubh.2023.1326154
3. Poria R, Kala D, Nagraik R, et al. Vaccine development: Current trends and technologies. *Life Sci.* 2024;336:122331. doi:10.1016/j.lfs.2023.122331
4. Karch CP, Burkhard P. Vaccine technologies: From whole organisms to rationally designed protein assemblies. *Biochem Pharmacol.* 2016;120:1-14. doi:10.1016/j.bcp.2016.05.001
5. Ferlenghi I, Cozzi R, Scarselli M. Structural Vaccinology: A Three-dimensional View for Vaccine Development. *Curr Top Med Chem.* 2013;13(20):2629-2637. doi:10.2174/15680266113136660187
6. Saleemi MA, Zhang Y, Zhang G. Current Progress in the Science of Novel Adjuvant Nano-Vaccine-Induced Protective Immune Responses. *Pathogens.* 2024;13(6):441. doi:10.3390/pathogens13060441
7. Verma SK, Mahajan P, Singh NK, et al. New-age vaccine adjuvants, their development, and future perspective. *Front Immunol.* 2023;14:1043109. doi:10.3389/fimmu.2023.1043109
8. Fernández-Prada M, López Trigo JA, Bayas JM, Cambronero MDR. Quo vadis en vacunas: desde la aproximación empírica a la nueva oleada tecnológica. *Rev Esp Geriatria Gerontol.* 2020;55(3):160-168. doi:10.1016/j.regg.2019.09.001

9. Aroffu M, Manca ML, Pedraz JL, Manconi M. Liposome-based vaccines for minimally or noninvasive administration: an update on current advancements. *Expert Opin Drug Deliv.* 2023;20(11):1573-1593. doi:10.1080/17425247.2023.2288856
10. Xie J, Zi W, Li Z, He Y. Ontology-based Precision Vaccinology for Deep Mechanism Understanding and Precision Vaccine Development. *Curr Pharm Des.* 2021;27(7):900-910. doi:10.2174/1381612826666201125112131
11. Kwetkat A, Leischker A, Endres AS, Heppner HJ. Impfen im Alter: eine Übersicht. *Z Für Gerontol Geriatr.* 2023;56(8):679-687. doi:10.1007/s00391-023-02265-1
12. Pichichero ME. Variability of vaccine responsiveness in early life. *Cell Immunol.* 2023;393-394:104777. doi:10.1016/j.cellimm.2023.104777
13. Doherty TM, Ecarnot F, Gaillat J, Privor-Dumm L. Nonstructural barriers to adult vaccination. *Hum Vaccines Immunother.* 2024;20(1):2334475. doi:10.1080/21645515.2024.2334475
14. Wen FT, Malani A, Cobey S. The Potential Beneficial Effects of Vaccination on Antigenically Evolving Pathogens. *Am Nat.* 2022;199(2):223-237. doi:10.1086/717410
15. Broeckhoven E, Dallmeier K. Mission 2030: Toward universal hepatitis B immunization. *Hum Vaccines Immunother.* 2025;21(1):2473222. doi:10.1080/21645515.2025.2473222
16. Giannone G, Giuliano AR, Bandini M, et al. HPV vaccination and HPV-related malignancies: impact, strategies and optimizations toward global immunization coverage. *Cancer Treat Rev.* 2022;111:102467. doi:10.1016/j.ctrv.2022.102467
17. Immunization agenda 2030: A global strategy to leave no one behind. *Vaccine.* 2024;42:S5-S14. doi:10.1016/j.vaccine.2022.11.042
18. Wallace AS, Ryman TK, Privor-Dumm L, et al. Leaving no one behind: Defining and implementing an integrated life course approach to vaccination across the next decade as part of the immunization Agenda 2030. *Vaccine.* 2024;42:S54-S63. doi:10.1016/j.vaccine.2022.11.039

19. Sriudomporn S, Watts E, Yoon Sim S, Hutubessy R, Patenaude B. Achieving immunization agenda 2030 coverage targets for 14 pathogens: Projected product and immunization delivery costs for 194 Countries, 2021–2030. *Vaccine X*. 2023;13:100256. doi:10.1016/j.jvacx.2022.100256
20. Dinga JN, Akinbobola JS, Afolayan FID, et al. Association of gross domestic product with equitable access to childhood vaccines in 195 countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2025;10(1):e015693. doi:10.1136/bmjgh-2024-015693
21. MacDonald N, Mohsni E, Al-Mazrou Y, et al. Global vaccine action plan lessons learned I: Recommendations for the next decade. *Vaccine*. 2020;38(33):5364-5371. doi:10.1016/j.vaccine.2020.05.003
22. Ford A, Hwang A, Mo AX, et al. Meeting Summary: Global Vaccine and Immunization Research Forum, 2021. *Vaccine*. 2023;41(11):1799-1807. doi:10.1016/j.vaccine.2023.02.028
23. Giersing B, Mo AX, Hwang A, et al. Meeting summary: Global vaccine and immunization research forum, 2023. *Vaccine*. 2025;46:126686. doi:10.1016/j.vaccine.2024.126686
24. Male V. Vaccine hesitancy: current and future challenges. *Immunol Cell Biol*. 2023;101(5):381-382. doi:10.1111/imcb.12631
25. Dubé È, Ward JK, Verger P, MacDonald NE. Vaccine Hesitancy, Acceptance, and Anti-Vaccination: Trends and Future Prospects for Public Health. *Annu Rev Public Health*. 2021;42(1):175-191. doi:10.1146/annurev-publhealth-090419-102240
26. Rappuoli R, De Gregorio E, Del Giudice G, et al. Vaccinology in the post-COVID-19 era. *Proc Natl Acad Sci*. 2021;118(3):e2020368118. doi:10.1073/pnas.2020368118
27. Scendoni R, Bury E, Ribeiro ILA, Cameriere R, Cingolani M. Vaccines as a preventive tool for substance use disorder: A systematic review including a meta-analysis on nicotine vaccines' immunogenicity. *Hum Vaccines Immunother*. 2022;18(6):2140552. doi:10.1080/21645515.2022.2140552

28. Cebadera Miranda E, Castillo Ruiz-Cabello MV, Cámara Hurtado M. Food biopharmaceuticals as part of a sustainable bioeconomy: Edible vaccines case study. *New Biotechnol.* 2020;59:74-79. doi:10.1016/j.nbt.2020.06.005
29. Giersing B, Shah N, Kristensen D, et al. Strategies for vaccine-product innovation: Creating an enabling environment for product development to uptake in low- and middle-income countries. *Vaccine.* 2021;39(49):7208-7219. doi:10.1016/j.vaccine.2021.07.091
30. Kaur G, Danovaro-Holliday MC, Mwinnyaa G, et al. Routine Vaccination Coverage — Worldwide, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(43):1155-1161. doi:10.15585/mmwr.mm7243a1
31. Gerste AK, Majidulla A, Baidya A, et al. Lessons from a decade of adult vaccine rollout in low- and middle-income countries: a scoping review. *Expert Rev Vaccines.* 2024;23(1):688-704. doi:10.1080/14760584.2024.2375329
32. Ozawa S, Yemeke TT, Mitgang E, et al. Systematic review of the costs for vaccinators to reach vaccination sites: Incremental costs of reaching hard-to-reach populations. *Vaccine.* 2021;39(33):4598-4610. doi:10.1016/j.vaccine.2021.05.019
33. Jones CE, Danovaro-Holliday MC, Mwinnyaa G, et al. Routine Vaccination Coverage — Worldwide, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73(43):978-984. doi:10.15585/mmwr.mm7343a4
34. WHO. (2025) <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/ia2030>

LECZENIE I PRZEŁOMY W LECZENIU ZAKAŻENIA HIV

Liwia Olejniczak, Alicja Dubiel, Natalia Ostrowska, Paulina Piech

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

Abstrakt: Wirus HIV (*ang. human immunodeficiency virus*) został po raz pierwszy wyizolowany w 1983 roku, jednakże już kilka lat wcześniej nastąpił wzrost zakażeń oportunistycznych, niezwiązanych ze znanymi dotychczas chorobami prowadzącymi do upośledzenia odpowiedzi immunologicznej. Zakażenie ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności jest chorobą przewlekłą, powodującą postępujące upośledzenie odporności osoby zakażonej. Obecnie rozpowszechnione leki przeciwwirusowe pozwalają na zahamowanie namnażania się wirusa, zapobieganie rozwojowi chorób oportunistycznych i przedłużenie czasu przeżycia. Poszukuje się nowych terapii genowych, które umożliwiłyby eliminację wirusa z organizmu. W niniejszym rozdziale omówiono metody terapii zakażenia HIV, z uwzględnieniem różnych strategii leczenia antyretrowirusowego. Przedstawiono również innowacyjne podejścia, takie jak pozyskiwanie indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych iPSC (*ang. induced Pluripotent Stem Cells*) opornych na HIV-1 od pacjentów poddawanych terapii antyretrowirusowej oraz zastosowanie nowego leku – lenakapawiru.

Słowa kluczowe: HIV, indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste, lenakapawir, terapia antyretrowirusowa

Abstract: HIV *The Human Immunodeficiency Virus* was first isolated in 1983; however, opportunistic infections, unrelated to previously known diseases leading to impaired immune response, had already increased a few years earlier. Human Acquired Immunodeficiency Virus infection is a chronic disease; it causes progressive impairment of the infected person's immune response. Currently, widespread antiviral drugs make it possible to inhibit the multiplication of the virus, prevent the development of opportunistic diseases and prolong survival. New gene therapies are being sought to eliminate the virus from the body. This chapter discusses therapies for HIV infection, including various antiretroviral treatment strategies. Innovative approaches such as the derivation of HIV-1-resistant iPSCs *induced Pluripotent Stem Cells* from patients undergoing antiretroviral therapy and the use of the new drug lenacapavir are also presented.

Keywords: antiretroviral therapy, HIV, induced pluripotent stem cells, lenacapavir

WSTĘP

Pierwotnym rezerwuarem wirusa HIV były małpy afrykańskie. Około 100 lat temu doszło do przekroczenia bariery międzygatunkowej i zakażenia człowieka. W latach 70. XX wieku wirus przedostał się do Ameryki i Europy z powodu ułatwionej migracji ludności [1]. Na początkowym etapie epidemii w USA większość przypadków zachorowań odnotowano wśród mężczyzn homoseksualnych. Wtedy w środkach masowego przekazu temu nowemu zespołowi chorobowemu nadano nazwę GRID (*ang. gay related immune deficiency*). 27 czerwca 1982 r. podczas sympozjum, które miało miejsce w Waszyngtonie, została wybrana nazwa AIDS (*ang. acquired immunodeficiency syndrome*) – zespół nabytego upośledzenia odporności [2,3,4]. Tego samego roku pojawiły się doniesienia o nowych przypadkach AIDS u kobiet oraz dzieci mających mniej niż dwa lata [5]. W Polsce pierwsze przypadki zakażeń HIV rozpoznano w 1985 r. [6]. HIV należy do rodziny retrowirusów. Atakuje przede wszystkim komórki układu odpornościowego znajdujące się we krwi, szpiku kostnym oraz ośrodkowym układzie nerwowym. Zakażenie wirusem jest przenoszone przez kontakt z krwią chorego, kontakty seksualne, wertykalnie z matki na dziecko w trakcie ciąży, porodu czy karmienia piersią [1].

BIOLOGIA WIRUSA HIV

Obecnie nie wyróżnia się już grup ryzyka, lecz jedynie zachowania, które mogą prowadzić do zakażenia wirusem HIV. Należą do nich ryzykowne kontakty seksualne, używanie wspólnych igieł i/lub strzykawek podczas iniekcji substancji psychoaktywnych, a także dzielenie się akcesoriami do podania ich donosowo, takimi jak słomki czy banknoty. Ponadto ryzyko zakażenia niesie za sobą przypadkowe zakłucie lub skaleczenie ostrymi przedmiotami zanieczyszczonymi krwią osoby zakażonej [1]. Aktualnie klasyfikuje się dwa rodzaje wirusa HIV: HIV-1 i HIV-2. HIV-1 jest dominującym wariantem wirusa na skalę globalną. Natomiast HIV-2 jest rzadziej spotykany i zazwyczaj ogranicza się do regionów zachodniej Afryki oraz południowej Azji [7]. Jego mechanizm działania polega na wykorzystaniu komórek gospodarza do własnej reprodukcji. Wbudowuje on swój materiał genetyczny bezpośrednio w DNA zakażonej osoby, co sprawia, że pozostaje w jej organizmie na stałe. HIV atakuje komórki układu odpornościowego, takie jak limfocyty, makrofagi, fagocyty, granulocyty, przeciwciała oraz komórki NK (*ang. natural killer*). Cechą charakterystyczną tych komórek jest obecność na

ich błonie cząsteczki CD4 kluczowej dla ich funkcjonowania. W szczególności makrofagi, limfocyty T oraz komórki dendrytyczne, które odgrywają kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej i przeciwnowotworowej, posiadają tę strukturę. Cząsteczka CD4 odgrywa istotną rolę w komunikacji między komórkami, co pozwala organizmowi skutecznie zwalczać patogeny. To właśnie ona jest głównym celem HIV. Przyłączanie się wirusa do komórek gospodarza odbywa się dzięki białku gp120 oraz koreceptorowi CCR5 [8,9]. HIV należy do jednonicio- wych retrowirusów RNA, co oznacza, że po wnikięciu do organizmu wstrzykuje swój materiał genetyczny do komórki gospodarza. W jej wnętrzu enzym wykorzystuje odwrotną transkryptazę, aby przekształcić swoje RNA w DNA, które następnie wbudowuje w genom zakażonej komórki [9]. Podstępność wirusa HIV ujawnia się również w momencie aktywacji komórek układu odpornościowego. Gdy organizm inicjuje produkcję białek niezbędnych do obrony przed zagrożeniem, każda odpowiedź immunologiczna sprzyja replikacji wirusa. Aktywowane komórki odpornościowe, podejmując walkę z infekcją, nieświadomie stają się źródłem nowych cząstek HIV, które następnie uwalniają się z błony komórkowej i infekują kolejne komórki [10,11]. Dodatkowo wirus HIV podczas replikacji często popełnia błędy w kopiowaniu swojego materiału genetycznego. Skutkuje to powstawaniem mutacji i nowych odmian wirusa. Choć wszystkie te warianty nadal należą do HIV, mogą różnić się pod względem zachowania oraz specyficznego rodzaju komórek, które atakują. Zjawisko to określa się mianem tropizmu wirusowego [11].

WIRUS HIV- OBJAWY

Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych około 1,2 miliona osób żyje z zakażeniem wirusem HIV, jednak wielu z nich nie jest tego świadomych, głównie z powodu braku widocznych objawów klinicznych. Badania wskazują, że niemal jedna na osiem osób zakażonych nie ma wiedzy o swoim statusie serologicznym. Choć w Polsce liczba osób zakażonych HIV jest zdecydowanie niższa i wynosi około 34 000, to pomimo szerokiego dostępu do testów diagnostycznych oraz intensywnej edukacji zdrowotnej, każdego roku rejestruje się nowe przypadki zakażeń oraz zgony związane z AIDS [9].

W naturalnym przebiegu zakażenia HIV wyróżnia się następujące stadia kliniczne:

Pierwsza faza, określana jako ostra choroba retrowirusowa, pojawia się zwykle w ciągu 2–4 tygodni po kontakcie z materiałem zakaźnym i przedostaniu się

wirusa do organizmu. W tym czasie pacjent może odczuwać takie dolegliwości jak gorączka, bóle stawów i mięśni, nudności, wymioty oraz charakterystyczna plamisto-grudkowa wysypka, obejmująca tułów, twarz oraz dłonie. Rzadziej występują bóle głowy, gardła czy brzucha, a także utrata apetytu i biegunka. U około 40% zakażonych dochodzi do powiększenia węzłów chłonnych. Ten etap zakażenia trwa średnio około dwóch tygodni [12]. W przebiegu ostrej choroby retrowirusowej chorzy mają bardzo dużą liczbę kopii wirusa we krwi, ich płyny fizjologiczne są wysoce zakaźne [1].

Druga faza, znana jako stadium bezobjawowe, charakteryzuje się całkowitym brakiem symptomów klinicznych. Może trwać od około roku do nawet kilkunastu lat, w zależności od indywidualnych predyspozycji organizmu i działania układu odpornościowego [1].

Trzecia faza to przetrwała uogólniona limfadenopatia, której głównym objawem jest powiększenie węzłów chłonnych – co najmniej w dwóch okolicach ciała (z wyłączeniem pachwin). Mimo ich wyraźnej obecności podczas badania fizykalnego, węzły pozostają niebolesne i są ruchome względem podłoża. W tym okresie pacjenci często doświadczają przewlekłego zmęczenia, nawracających infekcji skóry, gardła, układu oddechowego oraz przewodu pokarmowego [13].

Czwarta faza to objawowe stadium zakażenia HIV. W tym czasie pojawia się szeroki zakres dolegliwości, w tym przewlekła gorączka (utrzymująca się dłużej niż miesiąc), półpasiec, bóle neuropatyczne spowodowane uszkodzeniem nerwów, zakażenie listeriozą, grzybice błon śluzowych i skóry, małopłytkowość, a także zapalenia narządów miednicy mniejszej, szczególnie u kobiet [1,13].

Ostatnia, piąta faza, to pełnoobjawowe AIDS, które wiąże się z zakażeniami oportunistycznymi, czyli chorobami, które u zdrowych osób przebiegają łagodnie lub bezobjawowo. W tym stadium często rozwijają się ciężkie infekcje, takie jak kandydoza, toksoplazmoza, cytomegalia, grzybice czy zapalenie płuc. Osoby z AIDS są także bardziej narażone na nowotwory, w tym mięsaka Kaposiego, raka szyjki macicy oraz chłoniaki [1,13].

4. DIAGNOSTYKA ZAKAŻENIA HIV

Dzięki zgłębieniu biologii wirusa HIV oraz mechanizmów patogenetycznych związanych z zakażeniem możliwe stało się opracowanie testów umożliwiających jego wykrycie. Obecność wirusa można stwierdzić pośrednio, analizując reakcję układu odpornościowego na patogen, co obejmuje oznaczanie swoistych przeciwciał oraz ocenę liczby limfocytów T CD4+ i CD8+. Alternatywną metodą

jest bezpośrednie wykrywanie materiału wirusowego, takiego jak RNA HIV czy białko p24 [14].

Testy EIA ang. enzyme immunoassay

Opierają się one na wiązaniu przeciwciał pacjenta z białkami HIV osadzonymi na fazie stałej (np. studzienki płytek titracyjnych, plastikowe kulki, membrany). Następnie dodawany jest znacznik immunoenzymatyczny (przeciwciało lub antygen z enzymem), który po reakcji z substratem powoduje widoczne zmiany fizyczne, takie jak zmiana koloru, fluorescencja czy luminescencja. Zmiany te są analizowane przez odpowiednie urządzenia pomiarowe — spektrofotometry, fluorometry, luminometry [15]. Specyficzność testu wynika z selektywnego wiązania antygeny z przeciwciałem. W niektórych przypadkach mogą występować reakcje nieswoiste, dlatego dodatnie wyniki wymagają potwierdzenia. Diagnostykę laboratoryjną HIV rozpoczęto w 1985 roku wraz z wprowadzeniem testów EIA I generacji, w których stosowano antygeny z hodowli wirusa i zwierzęce przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko ludzkim IgG [16]. Udoskonalone testy II generacji zastąpiły pełne białka ich rekombinowanymi fragmentami, co zwiększyło czułość testów oraz ograniczyło reakcje nieswoiste wynikające z obecności ludzkich białek w hodowlach komórkowych. Dzięki temu znacząco wzrosła swoistość badań [17]. W testach III generacji zamiast zwierzęcych przeciwciał reagujących z ludzkimi IgG zastosowano enzymatycznie znakowane antygeny HIV, tworząc „antigen sandwich” [18]. Zmiana ta zwiększyła swoistość testu oraz skróciła okienko serologiczne. Dzięki możliwości wykrywania nie tylko przeciwciał IgG, ale również przeciwciał anti-HIV klasy IgM, które pojawiają się jako pierwsze po zakażeniu, testy III generacji pozwalają na wcześniejsze rozpoznanie infekcji – nawet o trzy tygodnie szybciej niż testy poprzedniej generacji [19]. Dalszy rozwój testów EIA doprowadził do stworzenia testów IV generacji, które umożliwiają wykrycie zakażenia aż o 7 dni wcześniej niż testy III generacji. Ich innowacyjność polega na zastosowaniu w fazie stałej monoklonalnego przeciwciała anty-p24, co pozwala jednocześnie identyfikować zarówno przeciwciała anti-HIV, jak i białko p24 wirusa obecne we krwi osób zakażonych przed serokonwersją. Dzięki temu możliwe jest wykrycie infekcji jeszcze przed pojawieniem się przeciwciał na podstawie obecności p24 [20,21].

Szybkie testy diagnostyczne

Obecnie w Stanach Zjednoczonych Biuro Kontroli Leków i Żywności ang. *Food and Drug Administration* zatwierdziło cztery szybkie testy diagnostyczne wykrywające przeciwciała anti-HIV. Zostały one włączone do rutynowej diagnostyki. Testy te pozwalają na identyfikację przeciwciał anti-HIV w różnych próbkach: surowicy i osoczu (Reveal G-2 Rapid HIV-1 antibody test, Multispot HIV-1/HIV-2 rapid test), surowicy, osoczu oraz pełnej krwi (Uni-Gold Recombigen HIV test), a także w pełnej krwi, surowicy, osoczu i ślinie (OraQuick Advance rapid HIV 1/2 test) [14]. Podobnie jak testy EIA, szybkie testy pełnią funkcję wstępnych badań przesiewowych. W przypadku uzyskania wyniku pozytywnego konieczne jest jego potwierdzenie metodą Western Blot. Charakteryzują się one wysoką czułością i swoistością, zbliżoną do testów EIA. Ich największą zaletą jest możliwość uzyskania rezultatu w zaledwie kilka minut i natychmiastowego przekazania go osobie badanej już podczas pierwszej wizyty. W zależności od przeprowadzonego wywiadu, w przypadku wyniku negatywnego sugeruje się powtórzenie badania po upływie czterech tygodni. Szybkie testy znalazły szerokie zastosowanie zwłaszcza w sytuacjach, gdy konieczne jest błyskawiczne zdiagnozowanie osób mogących stanowić potencjalne źródło zakażenia, np. w przypadku ekspozycji zawodowej. Dzięki temu możliwe jest szybkie wdrożenie profilaktyki poekspozycyjnej [22].

Western Blot

Test Western Blot (WB) polega na selektywnym wiązaniu przeciwciał skierowanych przeciwko różnym antygenom wirusowym. Białka HIV, wcześniej rozdzielone elektroforetycznie, unieruchomione na filtrze, wiążą się z przeciwciałami, a wizualizacja zachodzi w sposób immunoenzymatyczny, ukazując się w postaci prążków. Wynik pozytywny określa się na podstawie obecności przeciwciał dla co najmniej trzech produktów dwóch genów HIV: gag i env [23]. Podobnie jak testy EIA, Western Blot bazuje na swoistym wiązaniu antygen-przeciwciało, jednak w przeciwieństwie do EIA umożliwia identyfikację konkretnych białek HIV, przeciwko którym wykryto przeciwciała. Jest to kluczowe dla potwierdzenia wiarygodności wyniku. Aby uniknąć błędów wynikających z reakcji krzyżowej, test uznaje się za pozytywny tylko wtedy, gdy wykryte zostaną przeciwciała przeciwko co najmniej dwóm różnym antygenom HIV. Praktyka wykazała, że nie tylko liczba, ale i rodzaj wykrytych antygenów mają znaczenie. Najbardziej swoiste reakcje

dotyczą białek otoczki wirusa (gp120, gp41, gp160), natomiast przeciwciała anty-p24 i anty-p17 często powodują reakcje nieswoiste. W związku z tym wynik pozytywny potwierdza się, gdy wykryte zostaną przeciwciała przeciwko gp120 i gp41 [24]. Testy WB mają niższą czułość niż EIA III generacji, co sprawia, że nie każdy pozytywny wynik EIA znajduje potwierdzenie w WB. Wprowadzenie testów EIA IV generacji zwiększyło liczbę rozbieżnych wyników, co wymaga rozszerzenia strategii diagnostycznej. W przypadku niezgodności pomiędzy wynikami EIA i WB zaleca się dodatkowe badania – oznaczenie białka p24 lub PCR RNA HIV. Pozwala to wykryć zakażenie przed serokonwersją i umożliwia wcześniejsze rozpoczęcie terapii [14,23].

Testy wykrywające antygen p24

Białko rdzenia HIV, p24, charakteryzuje się wysoką specyficznością i występuje w ilości co najmniej pięciokrotnie większej niż inne białka wirusowe, co czyni je cennym markerem w diagnostyce zakażeń. Testy wykrywające p24 opierają się na zasadzie testów EIA, jednak zamiast antygeny HIV na podłożu znajduje się monoklonalne przeciwciało skierowane przeciwko białku p24. Dzięki temu testowi możliwe jest wykrycie wolnego p24, pojawiającego się wyłącznie w fazie przed serokonwersją oraz w stadium AIDS. W innych okresach zakażenia p24 tworzy kompleksy z przeciwciałami, co utrudnia jego wykrycie standardowym testem. Aby umożliwić oznaczenie, konieczne jest wcześniejsze rozbicie tych kompleksów. W tym celu stosuje się obniżenie pH [25] lub krótkie gotowanie [26].

Testy wykrywające RNA HIV

Obecnie dostępnych jest wiele komercyjnych testów, wykorzystujących techniki takie jak PCR (*ang. Polymerase Chain Reaction*), NASBA (*ang. Nucleic Acid Sequence-Based Amplification*) czy bDNA (*ang. branched DNA*). Żadna z tych metod nie mierzy ilości RNA bezpośrednio – kluczowym mechanizmem jest specyficzne przyłączanie znacznika do wirusowego RNA, co inicjuje reakcję barwną. Jej intensywność mierzona jest spektrofotometrycznie lub fluorometrycznie, a następnie, na podstawie prób kontrolnych, przeliczana na ilość cząsteczek w badanym materiale. Różnice między metodami polegają głównie na sposobie wykrywania. W technikach NASBA i PCR do jednej cząsteczki RNA przyłącza się pojedynczy znacznik, natomiast w bDNA ich liczba sięga nawet 2000. Ponadto detekcja RNA w PCR i NASBA wymaga wcześniejszego namnażania

materiału genetycznego. Testy te służą głównie do monitorowania skuteczności terapii antyretrowirusowej i nie są standardową metodą diagnostyki HIV. Wynika to z faktu, że poziom RNA HIV może być bardzo niski, czasem poniżej progu detekcji, co prowadzi do fałszywie ujemnych wyników. Z kolei wyjątkowa czułość tej metody sprawia, że nawet minimalne zanieczyszczenie materiału może skutkować wynikiem fałszywie dodatnim. Ze względu na stabilność i utrzymujący się wysoki poziom przeciwciał, oznaczanie ich jest metodą bardziej wiarygodną i znacznie tańszą. Testy wykrywające RNA HIV znajdują zastosowanie w przypadkach, gdy przeciwciała nie są jeszcze wykrywalne, a istnieje podejrzenie zakażenia na podstawie wywiadu lub objawów ostrej fazy infekcji [14,27].

LECZENIE STANDARDOWE- TERAPIA ANTYRETROWIRUSOWA

Wprowadzenie terapii ARV (*ang. antiretroviral*) antyretrowirusowej całkowicie odmieniło naturalny przebieg zakażenia wirusem HIV, przekształcając je z choroby nieuleczalnej w schorzenie przewlekłe, poddające się skutecznej kontroli. Głównym celem terapii ARV jest osiągnięcie supresji wirusologicznej, definiowanej jako obniżenie wirerii HIV RNA poniżej 50 kopii/ml, oraz odbudowa układu immunologicznego, przejawiająca się wzrostem zarówno odsetka, jak i liczby bezwzględnej limfocytów T CD4. Obecne wytyczne zalecają wdrożenie leczenia ARV u wszystkich pacjentów zakażonych HIV, przy czym dobór schematu terapeutycznego powinien uwzględniać indywidualne potrzeby chorego [28].

Na wczesnym etapie epidemii HIV/AIDS, gdy patogen odpowiedzialny za rozwój choroby nie był jeszcze poznany, brakowało zarówno leków antyretrowirusowych, jak i technicznych możliwości opracowania terapii ukierunkowanej bezpośrednio na HIV. Pierwszym zarejestrowanym lekiem hamującym replikację wirusa była azydotyminy AZT, nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy NRTI (*ang. nucleoside reverse transcriptase inhibitor*). Choć wzbudziła nadzieję na zahamowanie postępu choroby, jej stosowanie wiązało się z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak bóle mięśni, bóle głowy, nudności, bezsenność czy istotne obniżenie stężenia hemoglobiny, zwłaszcza przy początkowo stosowanych dawkach. Dodatkowo przyjmowanie leku było utrudnione ze względu na konieczność jego podawania w nocy i spożywania z dużą ilością płynów. Kolejne badania wykazały, że choć AZT prowadziła do krótkotrwałej poprawy u pacjentów w ciężkim stanie, nie wpływała na przebieg kliniczny zakażenia, szczególnie

gdy stosowano ją u osób bezobjawowych z liczbą limfocytów CD4 >350/μl, co wynikało głównie z szybkiego rozwoju lekooporności wirusa [29,30].

W krótkim czasie okazało się, że monoterapia nie jest w stanie skutecznie i trwale zahamować replikacji HIV. Pomimo początkowych, obiecujących rezultatów terapii, wirus ulegał mutacjom, prowadząc do selekcji wariantów opornych na leczenie, co nieuchronnie skutkowało spadkiem skuteczności stosowanego schematu terapeutycznego. Przełom w terapii HIV nastąpił w 1996 roku [31,32] wraz z wprowadzeniem terapii skojarzonej cART (*ang. combined antiretroviral therapy*) opartej na jednoczesnym zastosowaniu trzech leków działających na dwóch różnych etapach cyklu replikacyjnego wirusa. To innowacyjne podejście znacząco zmieniło przebieg epidemii i stanowiło kluczowy krok w skutecznym kontrolowaniu zakażenia [33].

SKOJARZONA TERAPIA ANTYWIRUSOWA

Przez ponad dwie dekady kluczową zasadą leczenia antyretrowirusowego pozostawało jednoczesne stosowanie trzech leków należących do dwóch odrębnych grup farmakologicznych. Podstawę terapii, określaną mianem backbone, niezmiennie stanowiły dwa nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy NRTIs (*ang. nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), których działanie polega na hamowaniu aktywności odwrotnej transkryptazy – enzymu wirusowego zależnej od RNA polimerazy DNA [34].

Początkowo, jako trzeci lek w schemacie terapeutycznym najczęściej wykorzystywano inhibitor proteazy PI (*ang. protease inhibitor*), który działa na późnym etapie cyklu replikacyjnego HIV. Blokowanie wirusowej proteazy prowadzi do zaburzenia dojrzewania nowo powstałych wirionów, uniemożliwiając im zdolność do zakażenia kolejnych komórek. Leki z tej grupy charakteryzują się wysoką skutecznością w hamowaniu replikacji wirusa oraz znaczną barierą genetyczną, jednak ich stosowanie wiąże się z ryzykiem występowania zaburzeń metabolicznych, takich jak hipercholesterolemia czy insulinooporność [34,35].

Alternatywną grupą leków od wielu lat stosowaną w terapii skojarzonej (cART) w połączeniu z NRTIs stanowią nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy NNRTIs (*ang. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*). W odmiennym mechanizmie niż NRTIs hamują one proces transkrypcji wirusowego RNA. Wyróżniają się dobrą tolerancją, jednak ich istotnym ograniczeniem pozostaje niska bariera genetyczna, co wiąże się z podwyższonym ryzykiem

selekcji szczepów lekoopornych, zwłaszcza w przypadku suboptymalnej współpracy pacjenta [36].

Obecnie w praktyce klinicznej, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, najczęściej do terapii w połączeniu z NRTIs wykorzystuje się inhibitory integrazy INSTIs (*ang. integrase strand transfer inhibitors*), których działanie polega na blokowaniu integracji wirusowego DNA z genomem komórkowym. W ostatnich latach wprowadzono nową, powszechnie zalecaną przez międzynarodowe wytyczne strategię terapeutyczną, polegającą na stosowaniu dwulekowej terapii antyretrowirusowej, w której dwa różne leki działają na odmiennych etapach cyklu replikacyjnego HIV [37].

NOWA STRATEGIA LECZENIA ANTYRETROWIRUSOWEGO – TERAPIA DWULEKOWA

Uwzględniając wyniki siedmiu randomizowanych badań klinicznych możliwe stało się zastosowanie schematu dwulekowego jako terapii pierwszego wyboru. W tym kontekście rekomenduje się połączenie dolutegrawiru (DTG) z lamiwudyną (3TC) [28].

Obalenie dotychczasowego dogmatu trójkowej terapii antyretrowirusowej stało się szczególnie możliwe głównie dzięki wynikom dwóch wieloośrodkowych badań – GEMINI-1 oraz GEMINI-2. Przeprowadzono je z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, a ich pełna moc statystyczna oraz udział ponad 1400 pacjentów zapewniły wiarygodność uzyskanych rezultatów. Wyniki te wykazały, że schemat dwulekowy obejmujący dolutegrawir i lamiwudynę nie ustępuje skutecznością terapii trójkowej, w której u pacjentów dotychczas niepoddawanych leczeniu zastosowano dolutegrawir w połączeniu z dizoproksylem tenofowiru (TDF) oraz emtrycyabiną (FTC) [38].

Podobnie jak terapia trójkowa, połączenie dolutegrawiru z lamiwudyną hamuje replikację HIV na dwóch etapach, oddziałując zarówno na proces transkrypcji, jak i integracji wirusa. Odpowiednio dobrany połowiczny czas eliminacji tych substancji umożliwia podawanie terapii raz na dobę. Z perspektywy codziennej praktyki klinicznej kluczowe znaczenie ma fakt, iż dolutegrawir, dzięki wysokiej barierze genetycznej, rzadko prowadzi do pojawienia się mutacji warunkujących lekooporność, nawet w przypadku niepowodzenia wirusologicznego [37,39,40].

Wyniki kolejnego badania - STAT dostarczają obiecujących danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii dolutegrawirem w skojarzeniu

z lamiwudyną u pacjentów nowo zdiagnozowanych, leczonych zgodnie z modelem „test and treat” (testuj i lecz). Strategia ta zakłada rozpoczęcie leczenia antyretrowirusowego w ciągu 14 dni od postawienia diagnozy, jeszcze przed oceną koinfekcji wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV – hepatitis B virus), funkcji nerek oraz ewentualnej lekooporności[41]. Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo schematu DTG + 3TC jako terapii pierwszego wyboru, co stanowi istotny argument wspierający wdrażanie terapii dwulekowej u osób rozpoczynających leczenie antyretrowirusowe [42].

W innym badaniu klinicznym TANGO uczestniczyło ponad 700 dorosłych pacjentów zakażonych HIV, uprzednio leczonych trójlekowym schematem terapeutycznym opartym na alafenamidzie tenofowiru (TAF). W trakcie badania część chorych została przełączona na terapię dwulekową z wykorzystaniem dolutegrawiru (DTG) oraz lamiwudyny (3TC). Po 96 tygodniach analiza wyników wykazała, że skuteczność wirusologiczna była porównywalna z terapią trójlekową. Uzyskane wyniki wskazują, że wdrożenie terapii dwulekowej stanowi istotną opcję modyfikacji dotychczasowego schematu leczenia, przyczyniającą się do ograniczenia toksyczności farmakoterapii oraz redukcji kosztów [43,44].

Terapia ta wiąże się z rzadszym występowaniem działań niepożądanych oraz lepszymi parametrami funkcji nerek i markerów obrotu kostnego [38,39].

PRZEŁOMOWE BADANIA DOTYCZĄCE LECZENIA ZAKAŻEŃ HIV

Indukowane pluripotentjalne komórki macierzyste, uzyskane od pacjentów zakażonych HIV-1 i poddanych terapii, po modyfikacji genetycznej mogą różnicować się w komórki odpornościowe wykazujące oporność na zakażenie HIV-1 [45].

Celem badania była *in vitro* ocena podatności na zakażenie HIV-1 zarówno CCR5-tropowymi, jak i CXCR4-tropowymi szczepami wirusa wśród komórek odpornościowych, zwłaszcza makrofagów, wyprowadzonych z indukowanych pluripotentjalnych komórek macierzystych pochodzących z jednojądrzastych komórek krwi obwodowej PBMC (*ang. Peripheral Blood Mononuclear Cells*). iPSC uzyskano od pacjentów zakażonych HIV-1 poddanych terapii antyretrowirusowej i poddano je edycji genu CCR5 w celu oceny ich oporności na zakażenie [45,46,47].

Do badań wykorzystano PBMC sześciu pacjentów, którzy byli zakażeni HIV przez ponad 20 lat, a ART stosowali od 1 do 12 lat przed rozpoczęciem eksperymentu [45].

Z PBMC pacjentów uzyskano iPSC, które następnie poddano edycji genu CCR5 przy użyciu technologii TALEN lub CRISPR-Cas9 w połączeniu z systemem PiggyBac, aby wprowadzić delecję 32-bp występującą naturalnie w tym genie. Następnie zmodyfikowane iPSC różnicowano w kierunku makrofagów i poddano ekspozycji na szczepy HIV-1 o tropizmie CCR5 oraz wirusy o podwójnym tropizmie CCR5/CXCR4. Cały proces, obejmujący uzyskanie iPSC, edycję genetyczną oraz różnicowanie w komórki odpornościowe, przeprowadzono w warunkach *in vitro*, w systemie bezpodajnikowym i wolnym od ksenogenicznych składników [46].

Pozyskano w ten sposób, zarówno iPSC typu dzikiego (bez edycji genetycznej), jak i poddane modyfikacji komórki z delecją w genie CCR5. Po ich zróżnicowaniu w komórki odpornościowe i ekspozycji na wirusa HIV-1 wykazano, że zmutowane linie iPSC charakteryzowały się opornością na zakażenie szczepami CCR5-tropowymi, a także – choć w mniejszym stopniu – na wirusy HIV-1 CCR5/CXCR4 dualtropowe, w porównaniu z niezmodyfikowanymi liniami iPSC [45,46].

Przeprowadzone badanie wykazało, że komórki odpornościowe uzyskane z iPSC poddanych edycji genetycznej mogą wykazywać odporność na określone szczepy HIV-1. Wyniki te mają istotne znaczenie zarówno dla rozwoju strategii opartych na wykorzystaniu komórek macierzystych *in vitro*, jak i dla opracowania nowych podejść terapeutycznych ukierunkowanych na eliminację infekcji HIV [47].

LENAKAPAWIR

Pomimo wieloletnich postępów HIV nadal zakaża ponad milion osób rocznie, a skuteczna szczepionka wciąż pozostaje nieosiągalna. Jednak pojawienie się lenakapawiru, innowacyjnego leku iniekcyjnego, daje nadzieję na skuteczniejszą profilaktykę. Jednorazowe podanie zapewnia ochronę na sześć miesięcy, a wyniki badań klinicznych potwierdziły jego wyjątkową skuteczność – 100% wśród młodych kobiet w Afryce i 99,9% w zróżnicowanych grupach na całym świecie [48].

Badanie PURPOSE 2 wykazało, że stosowanie lenakapawiru (LEN) dwa razy w roku wiązało się z 96% redukcją ryzyka zakażenia wirusem HIV. Spośród 2180 uczestników otrzymujących LEN, jedynie dwa przypadki nowych zakażeń zostały odnotowane, podczas gdy w grupie 1087 osób stosujących codziennie doustny TDF/FTC (fumarany dizoproksylu tenofowiru/emtrycytabina) odnotowano dziewięć nowych infekcji. Lenakapawir wykazał 96% skuteczność

w porównaniu z oszacowaną częstością zakażeń w populacji ogólnej (2,37 na 100 osób) oraz był o 89% efektywniejszy niż codzienna doustna terapia TDF/FTC w prewencji nabycia wirusa HIV. Zarówno LEN, jak i doustne TDF/FTC były dobrze tolerowane, a analiza danych nie wykazała istotnych zagrożeń dla bezpieczeństwa ani nowych działań niepożądanych [49,50].

Otrzymane wyniki stanowią kontynuację wcześniejszych obserwacji z badania PURPOSE 1, w którym wśród kobiet cisplciowych w Afryce Subsaharyjskiej stosujących LEN nie odnotowano żadnych zakażeń wirusem HIV. Zestawione rezultaty obu badań dostarczają jednoznacznych dowodów na wysoką skuteczność LEN w profilaktyce HIV w różnych grupach populacyjnych na całym świecie [49].

Mechanizm działania lenakapawiru opiera się na stabilizacji kapsydu HIV, co blokuje kluczowe etapy replikacji wirusa. Choć wcześniej koncepcja ta wydawała się niepraktyczna, obecnie otwiera nowe perspektywy w leczeniu chorób wirusowych. Lek początkowo opracowany dla pacjentów opornych na terapię stał się przełomowym narzędziem profilaktycznym. Jego długodziałająca formuła rozwiązuje problem niskiej adherencji, który utrudnia skuteczność działania codziennych doustnych leków PrEP oraz iniekcji podawanych co dwa miesiące, np. kabotegrawiru. To szczególnie istotne w społecznościach mierzących się ze stygmatyzacją i ograniczonym dostępem do opieki zdrowotnej [51,52].

Mimo ogromnego potencjału, globalne wdrożenie leku będzie zależeć od kosztów, dostępności produkcji i infrastruktury medycznej. Oczekuje się, że zatwierdzenie przez organy regulacyjne nastąpi w 2025 roku. Lenakapawir, jako część szerszej strategii biotechnologicznej, może znacząco ograniczyć rozprzestrzenianie HIV i stać się najdłużej działającą formą profilaktyki, stanowiąc kluczowy krok w walce z pandemią [48].

PODSUMOWANIE

Wirus HIV, początkowo wyizolowany w 1983 roku, jest retrowirusem atakującym komórki układu odpornościowego poprzez przyłączanie się do receptora CD4 i koreceptora CCR5, wykorzystującym enzym odwrotną transkryptazę do wbudowania swojego materiału genetycznego w genom gospodarza. Diagnostyka zakażenia HIV opiera się zarówno na testach pośrednich jak i bezpośrednich, przy czym kluczowe znaczenie mają testy immunoenzymatyczne oraz Western Blot jako metoda potwierdzająca. Wprowadzenie terapii antyretrowirusowej przekształciło zakażenie HIV z choroby nieuleczalnej w schorzenie przewlekłe,

umożliwiając supresję wirusologiczną i rekonstrukcję układu immunologicznego. Przełomem w terapii HIV było wprowadzenie skojarzonej terapii antyretrowirusowej, obejmującej trzy leki działające na dwóch różnych etapach cyklu replikacyjnego wirusa. Współczesne wytyczne umożliwiają stosowanie schematów dwulekowych, zwłaszcza połączenia dolutegrawiru z lamiwudyną, co potwierdziły badania GEMINI, TANGO i STAT. Innowacyjne podejście, wykorzystujące indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste poddane edycji genu CCR5 za pomocą technologii TALEN lub CRISPR-Cas9 prowadzi do uzyskania komórek odpornościowych opornych na zakażenie HIV-1 o tropizmie CCR5. Przełomowym osiągnięciem w profilaktyce HIV jest lenakapawir - długodziałający lek iniekcyjny stabilizujący kapsyd wirusa, którego podanie zapewnia ochronę przez sześć miesięcy. Badania kliniczne PURPOSE 1 i PURPOSE 2 wykazały wyjątkową skuteczność lenakapawiru w zapobieganiu zakażeniom HIV, osiągającą 100% ochrony wśród kobiet w Afryce i 96% redukcję ryzyka zakażenia w porównaniu z populacją ogólną. Długodziałająca formuła lenakapawiru rozwiązuje problem niskiej adherencji pacjentów, co jest szczególnie istotne w społecznościach mierzących się ze stygmatyzacją i ograniczonym dostępem do opieki zdrowotnej. Kompleksowe strategie biotechnologiczne, obejmujące zarówno terapie genowe jak i nowe farmakoterapeutyki, stanowią kluczowy krok w dążeniu do ograniczenia globalnej pandemii HIV/AIDS.

REFERENCJE

1. Parfieniuk-Kowerda dr n. med. A. Wirus HIV: przyczyny zakażenia, objawy i leczenie. Wwww.mp.pl. Published April 27, 2022. Accessed February 11, 2025. <https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/HIV-AIDS/158254>
2. Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *The New England Journal of Medicine*. 1981;305(24):1431-1438. doi:<https://doi.org/10.1056/NEJM198112103052402>
3. .Centers for Disease Control (CDC). *Pneumocystis carinii* pneumonia among persons with hemophilia A. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 1982;31(27):365-367. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6815443/>

4. Centers for Disease Control (CDC). Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants--New York, New Jersey, California. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1982;31(49):665-667. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6819445/>
5. MASUR H. Opportunistic Infection in Previously Healthy Women. *Annals of Internal Medicine*. 1982;97(4):533. doi:<https://doi.org/10.7326/0003-4819-97-4-533>
6. SPF. Current trends in HIV / AIDS epidemiology in Poland, 1999-2004. *Santepubliquefrance.fr*. Published 2019. Accessed March 13, 2025. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/article/current-trends-in-hiv-aids-epidemiology-in-poland-1999-2004>
7. Siripurapu R, Ota Y. Human Immunodeficiency Virus. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2023;33(1):147-165. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nic.2022.07.014>
8. Gładysz A, Knysz B. Zakażenia HIV I AIDS -Poradnik Dla Lekarzy Pod Redakcją Andrzeja Gładysza I Brygidy Knysz.; 2014. Accessed March 13, 2025. <https://www.hiv-aids.edu.pl/uploads/f3e4bca5773d8414c19e612ab1e96865cb858346.pdf>
9. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *The Lancet*. 2006;368(9534):489-504. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69157-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69157-5)
10. Moylett EH, Shearer WT. HIV: Clinical manifestations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;110(1):3-16. doi:<https://doi.org/10.1067/mai.2002.125978>
11. Barańkiewicz G. Zakażenia wirusem HIV/AIDS. *Termedia*. Published September 22, 2003. <https://www.termedia.pl/Zakazenia-wirusem-HIV-AIDS,8,1160,0,0.html>
12. Szetela B, Knysz B, Gąsiorowski J. AIDS. *Www.mp.pl*. Published July 15, 2025. Accessed March 13, 2025. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.2>
13. Wiercińska-Drapało A. *podyplomie.pl - Zakażenie HIV*. *Podyplomie.pl*. Published 2023. Accessed March 13, 2025. <https://podyplomie.pl/wiedza/neurologia/137>

14. Grażyna Konieczny, Andrzej Lipniacki, Andrzej Piasek, Dorota Rogowska-Szadkowska: Diagnostyka zakażenia HIV. Wskazówki dla osób pracujących w Punktach Anonimowego Testowania [w:] <https://www.hiv-aids.edu.pl/uploads/812a4a22d48b2c8d45c1b939429444d5e604832f.pdf>
15. Barrett JE, Dawson G, Heller J, et al. Performance evaluation of the Abbott HTLV III EIA, a test for antibody to HTLV III in donor blood. *American journal of clinical pathology*. 1986;86(2):180-185. doi:<https://doi.org/10.1093/ajcp/86.2.180>
16. Ward JW, Grindon AJ, Feorino PM, Schable C, Parvin M, Allen JR. Laboratory and epidemiologic evaluation of an enzyme immunoassay for antibodies to HTLV-III. *JAMA*. 1986;256(3):357-361. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3014173/>
17. Bäckér U, Gathof A, Howe J, et al. A new second-generation anti-HIV-1 enzyme immunoassay using recombinant envelope and core proteins. *AIDS*. 1988;2(6):477-480. doi:<https://doi.org/10.1097/00002030-198812000-00011>
18. Zaaijer HL, Exel-Oehlers P v., Kraaijeveld T, Altena E, Lelie PN. Early detection of antibodies to HIV-1 by third-generation assays. *The Lancet*. 1992;340(8822):770-772. doi:[https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92303-w](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92303-w)
19. Busch MP, Lee LL, Satten GA, et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Wiley online library*. 1995;35(2):91-97. doi:<https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1995.35295125745.x>
20. Brust S, Duttmann H, Feldner J, Lutz Gürtler, Rigmor Thorstensson, Simon F. Shortening of the diagnostic window with a new combined HIV p24 antigen and anti-HIV-1/2/O screening test. *Journal of Virological Methods*. 2000;90(2):153-165. doi:[https://doi.org/10.1016/s0166-0934\(00\)00229-9](https://doi.org/10.1016/s0166-0934(00)00229-9)
21. Weber B, Mbargane Fall EH, Berger A, Doerr HW. Reduction of Diagnostic Window by New Fourth-Generation Human Immunodeficiency Virus Screening Assays †. *Journal of Clinical*

- Microbiology. 1998;36(8):2235-2239. doi:<https://doi.org/10.1128/jcm.36.8.2235-2239.1998>
22. Krajowe Centrum ds. AIDS. Program edukacyjny - Portal edukacyjny Krajowego Centrum ds. AIDS. [Hiv-aids.edu.pl](https://www.hiv-aids.edu.pl). Published 2023. Accessed March 13, 2025. <https://www.hiv-aids.edu.pl/program-edukacyjny/wykonywanie-szybkich-testow-w-kierunku-anty-hiv>
 23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interpretation and Use of the Western Blot Assay for Serodiagnosis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infections. www.cdc.gov. Published July 21, 1989. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001431.htm>
 24. Śląskie Laboratoria Analityczne. Human Immunodeficiency Virus (test potwierdzenia Western-Blot). Śląskie Laboratoria Analityczne. Published April 25, 2019. Accessed March 13, 2025. <https://sla.pl/badanie/human-immunodeficiency-virus-test-potwierdzenia-western-blot-hiv-western-blot/>
 25. Nishanian P, Huskins KR, Stehn S, Detels R, Fahey JL. A Simple Method for Improved Assay Demonstrates that HIV p24 Antigen Is Present as Immune Complexes in Most Sera from HIV-Infected Individuals. *The Journal of Infectious Diseases*. 1990;162(1):21-28. doi:<https://doi.org/10.1093/infdis/162.1.21>
 26. Schüpbach J, Böni J. Quantitative and sensitive detection of immune-complexed and free HIV antigen after boiling of serum. *Journal of Virological Methods*. 1993;43(2):247-256. doi:[https://doi.org/10.1016/0166-0934\(93\)90080-b](https://doi.org/10.1016/0166-0934(93)90080-b)
 27. Gąsiorowski J, Knysz B, Gładysz A. Diagnostyka zakażenia HIV. [Www.mp.pl](https://www.mp.pl). Published 2025. Accessed March 13, 2025. <https://www.mp.pl/aids/aids-hiv/diagnostyka/107869>
 28. Witak-Jędra M. Rekomendacje leczenia pacjentów zakażonych HIV – miejsce terapii dwulekowej. [Podyplomie.pl](https://podyplomie.pl). Published online November 24, 2022. doi:<https://doi.org/1050430311/JW5VCJWYzoMYEOeW8fQD>
 29. Hamilton JD, Hartigan PM, Simberkoff MS, et al. A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency virus infection. *Results of the Veterans Affairs*

- Cooperative Study. *The New England journal of medicine*. 1992;326(7): 437-443. doi:<https://doi.org/10.1056/NEJM199202133260703>
30. PubMed. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee. *Lancet* (London, England). 1994;343(8902):871-881. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7908356/>
 31. Zhang L, Ramratnam B, Tenner-Racz K, et al. Quantifying Residual HIV-1 Replication in Patients Receiving Combination Antiretroviral Therapy. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(21):1605-1613. doi:<https://doi.org/10.1056/nejm199905273402101>
 32. Dornadula G. Residual HIV-1 RNA in Blood Plasma of Patients Taking Suppressive Highly Active Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 1999;282(17):1627. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.282.17.1627>
 33. Bociąga-Jasik M. Medycyna po Dyplomie - HIV – terapia dwulekowa. *Podyplomie.pl*. Published 2020. Accessed March 13, 2025. <https://podyplomie.pl/medycyna/39026>
 34. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. *JAMA*. 2016;316(2):191-210. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2016.8900>
 35. Ryom L, Cotter A, De Miguel R, et al. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. *HIV medicine*. 2020;21(10):617-624. doi:<https://doi.org/10.1111/hiv.12878>
 36. Parczewski M, Witak M, Bogusz J, Przemysław AW. ZASADY OPIEKI NAD OSOBAMI ŻYJĄCYMI Z HIV ZALECENIA PTN AIDS 2024 Redakcja Wydania 2024.; 2024. Accessed March 13, 2025. https://www.ptnaids.pl/images/pliki/zalecenie_2024-caloscZAKLADKI.pdf
 37. Corado K, Caplan MR, Daar ES. Two-drug regimens for treatment of naïve HIV-1 infection and as maintenance therapy. *Frontiers in Immunology*. 2018;Volume 12(10):3731-3740. doi:<https://doi.org/10.2147/iddt.s140767>

38. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naïve Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1999). 2020;83(3):310-318. doi:<https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002275>
39. Soriano V, Fernandez-Montero JV, Benítez-Gutierrez L, et al. Dual antiretroviral therapy for HIV infection. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017;16(8):923-932. doi:<https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1343300>
40. Scott LJ. Dolutegravir/Lamivudine Single-Tablet Regimen: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs*. 2019;9(12):10.1007/s40265-01901247-1. doi:<https://doi.org/10.1007/s40265-019-01247-1>
41. Rolle CP, Berhe M, Singh T, et al. Dolutegravir/lamivudine as a first-line regimen in a test-and-treat setting for newly diagnosed people living with HIV. *AIDS (London, England)*. 2021;35(12):1957-1965. doi:<https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002979>
42. ClinicalTrials.gov. Rapid Test and Treat Dolutegravir Plus Lamivudine Study in Newly Diagnosed Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Adults. *Clinicaltrials.gov*. Published 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03945981>
43. ClinicalTrials.gov. Switch Study to Evaluate Dolutegravir Plus Lamivudine in Virologically Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 Positive Adults (TANGO). *Clinicaltrials.gov*. Published 2025. Accessed March 13, 2025. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03446573>
44. Cento V, Perno CF. Two-drug regimens with dolutegravir plus rilpivirine or lamivudine in HIV-1 treatment-naïve, virologically-suppressed patients: Latest evidence from the literature on their efficacy and safety. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020;20(10):228-237. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.08.010>
45. Teque F, Lin Y, Xie F, et al. Genetically-edited induced pluripotent stem cells derived from HIV-1-infected patients on therapy can give rise to immune cells resistant to HIV-1 infection. *AIDS*. 2020;34(8):1141-1149. doi:<https://doi.org/10.1097/qad.0000000000002539>

46. MedycynaPraktyczna.pl. Pozyskiwanie komórek iPSC opornych na zakażenie HIV-1, pochodzących od pacjentów zakażonych HIV-1, będących w trakcie ter. Wwww.mp.pl. Published 2025. Accessed March 13, 2025. <https://www.mp.pl/aids/przeglad-badan/241484>
47. Kang H, Minder P, Park MA, Mesquitta WT, Torbett BE, Slukvin II. CCR5 Disruption in Induced Pluripotent Stem Cells Using CRISPR/Cas9 Provides Selective Resistance of Immune Cells to CCR5-tropic HIV-1 Virus. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. 2015;4(2):e268. doi:<https://doi.org/10.1038/mtna.2015.42>
48. MedycynaPraktyczna.pl. Przełom roku 2024 - lenacapawir. Wwww.mp.pl. Published 2024. Accessed March 13, 2025. <https://www.mp.pl/aids/aktualnosci/369301>
49. Bekker LG, Das M, Quarraisha Abdool Karim, et al. Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(13). doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa2407001>
50. World. Long-acting injectable lenacapavir continues to show promising results for HIV prevention. Who.int. Published September 26, 2024. <https://www.who.int/news/item/26-09-2024-long-acting-injectable-lenacapavir-continues-to-show-promising-results-for-hiv-prevention>
51. EG/PAP. Przełom w walce z HIV? Opracowano metodę profilaktyki, która w 100 proc. chroni przed zakażeniem. Pulsmedycyny.pl. Published July 26, 2024. Accessed March 13, 2025. <https://pulsmedycyny.pl/medycyna/choroby-zakazne/przelom-w-walce-z-hiv-opracowano-metode-profilaktyki-ktora-w-100-proc-chroni-przed-zakazeniem/>
52. Dvory-Sobol H, Shaik N, Callebaut C, Rhee MS. Lenacapavir: a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2022;17(1):15-21. doi:<https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000713>

NOWE PERSPEKTYWY MONONUKLEOTYDU NIKOTYNAMIDOWEGO JAKO SUPLEMENTU OPÓŹNIAJĄCEGO PROCES STARZENIA SIĘ

Gabriela Mysiek, Monika Otocka,
Dominika Nicz, Szymon Nolewajka, Katarzyna Lis

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

Abstrakt: Starzenie się jest naturalnym procesem organizmu. Znaczący spadek NAD⁺ wraz z wiekiem w głównej mierze skutkuje upośledzeniem prawidłowej pracy mitochondrium, co związane jest ściśle ze starzeniem się i dysfunkcją komórki. Sugeruje się, iż wewnątrzkomórkowe sirtuiny są ściśle powiązane z tym procesem. Pomimo zdolności organizmu do samodzielnej syntezy NAD⁺, jego ilość w komórkach nie jest wystarczająca do zapewnienia ich prawidłowej pracy. W związku z tym trwają aktywne poszukiwania suplementów hamujących procesy starzenia. Dostępnych na rynku jest wiele substancji przeciwstarzeniowych, jednak największe nadzieje wiąże się z mononukleotidem nikotynamidowym. W wielu badaniach klinicznych wykazał się pozytywnym działaniem, nie tylko opóźniając procesy starzenia, ale także hamując progresję chorób związanych typowo z wiekiem takich jak choroba Alzheimera, niedokrwienie mięśnia sercowego czy cukrzyca typu 2. Celem poniższej pracy jest przedstawienie działania oraz ocena ryzyka związana ze stosowaniem mononukleotydu nikotynamidowego na podstawie dostępnych badań klinicznych.

Słowa kluczowe: mononukleotyd nikotynamidowy, NMN, sirtuiny, NAD⁺

Abstract: Aging is a natural process of the body. A significant decrease in NAD⁺ with age mainly results in impaired normal mitochondrial function, which is closely related to aging and cell dysfunction. It has been suggested that intracellular sirtuins are closely related to this process. Despite the body's ability to synthesize NAD⁺ on its own, the amount of NAD⁺ in cells is not sufficient to ensure their proper function. As a result, there is an active search for supplements that inhibit the aging process. There are many anti-aging substances available on the market, but the greatest hopes are for nicotinamide mononucleotide. In a number of clinical trials, it has shown positive effects, not only delaying the aging process, but also inhibiting the progression of diseases typically associated with aging, such as Alzheimer's disease, myocardial ischemia and type 2 diabetes mellitus. The purpose of the following paper is to present the effects and risk assessment associated with the use of nicotinamide mononucleotide based on available clinical trials.

Keywords: NAD⁺, nicotinamide mononucleotide, NMN, sirtuins

WSTĘP

Jak powszechnie wiadomo, średnia długość życia gwałtownie wzrosła od początku XX wieku. Według danych w 2019 roku liczba osób powyżej 65 roku życia wynosiła 702,9 miliona na świecie, natomiast prognozy szacują podwojenie tego wyniku do 2050 roku [1]. Starzenie się jest naturalnym procesem związanym ze zmianami metabolicznymi powstającymi na skutek nieprawidłowego funkcjonowania kilkunastu szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za prawidłową pracę komórki [2,3]. Stopniowa dysfunkcja mitochondrium skutkująca zmniejszoną zdolnością oddechową, a w konsekwencji zmniejszonym potencjałem błonowym organellum oraz zwiększoną produkcją wolnych rodników tlenowych jest jednocześnie przyczyną jak i skutkiem starzenia się komórki [4]. Wraz z wiekiem spada ilość obecnego dinukleotynu nikotynamidoadeninowego (ang. *nicotinamide adenine dinucleotide*, *NAD+*), koenzymu niezbędnego do prawidłowego przeprowadzenia procesów energetycznych w mitochondrium [1,3,5]. Dodatkowo dinukleotyd nikotynamidoadeninowy wpływa na kluczowe funkcje komórki takie jak naprawa DNA, przebudowa chromatyny czy odpowiednie działanie komórek odpornościowych [5]. Mononukleotyd nikotynamidowy (ang. *nicotinamide mononucleotide*, *NMN*) może być przekształcany w *NAD+* przy udziale adenylotransferazy NMN, co podniesie jego poziom, sukcesywnie zapobiegając szybszemu starzeniu się komórki [1,6]. W ostatnim czasie szeroko badano wpływ suplementacji substancji przeciw starzejących, między innymi NMN oraz jego wpływu na zahamowanie progresji chorób typowo związanych z wiekiem takich jak choroba Alzheimera, cukrzyca typu 2, otyłość oraz związana z nią choroba niedokrwienna mózgu [1,7].

STARZENIE SIĘ KOMÓRKI – DYSFUNKCJA MITOCHONDRIÓW

Nieprawidłowa praca mitochondriów jest ściśle powiązana ze starzeniem się komórki. Ich dysfunkcja, często definiowana jako zmniejszona zdolność oddechowa wiąże się ze zmniejszonym potencjałem błony mitochondrialnej, a co za tym idzie zwiększoną produkcją wolnych rodników tlenowych (ang. *Reactive oxygen species*, *ROS*) [4]. Chociaż kluczową funkcją tych podwójnie obłonionych organelli jest fosforylacja oksydacyjna, ich rola w utrzymaniu homeostazy poprzez regulację stężenia wapnia, syntezę prekursorów metabolicznych takich jak hem, metabolizm kwasów tłuszczowych i aminokwasów czy sygnalizacja apoptozy ma fundamentalne znaczenie [8]. Starzenie się mitochondrium jest ściśle powiązane

z sirtuinami, wewnątrzkomórkowymi enzymami działającymi potranslacyjnie, które aktywowane są pod wpływem znacznego stresu komórkowego generującego reaktywne formy tlenu [7,8].

Podstawowymi cząsteczkami w komunikacji mitochondrialnej są 5'-monofosforan adenozyiny (ang. *adenosine 5'-monophosphate*, AMP), NAD⁺ oraz duża liczba metabolitów mitochondrialnych na przykład pośrednie produkty cyklu kwasu trikarboksylowego, takie jak bursztynian i fumaran [9].

ROLA SIRTUIN

Dinukleotyd nikotynamidoadeninowy występuje w dwóch formach, utlenionej w postaci NAD⁺ oraz zredukowanej – NADH. Ponad 20 lat temu stwierdzono, że jest niezbędny do prawidłowego działania sirtuin (ang. *Sirtuins*, SIRT) istotnych w metabolizmie energetycznym i zachowaniu prawidłowej funkcji mitochondriów [10]. Rodzina tych deacetylaz zależnych od NAD⁺ i transferaz ADP-rybozylowych składa się z 7 członków (SIRT1-SIRT7). Sirtuiny 3,4 i 5 zlokalizowane są głównie w mitochondriach, przez co nazywane są sirtuinami mitochondrialnymi [11]. Są czujnikami prawidłowego stosunku NAD⁺ do NADH [12]. Obecność SIRT3 zauważono nie tylko w tym podwójnie obłonionym organelum, ale także w jądrze komórkowym jako substancje stabilizującą heterochromatynę i przeciwdziałającą procesom starzenia się w ludzkich mezenchymalnych komórkach macierzystych (ang. *human mesenchymal stem cells*, hMCS) [11,12]. SIRT3 pełni kluczową rolę w regulacji metabolizmu energetycznego mitochondriów oraz ich ochronie przed stresem oksydacyjnym. Mechanizm ten obejmuje translokację głównej sirtuiny mitochondrialnej do wnętrza organelum, jej interakcję z syntazą ATP, a także przywrócenie prawidłowego potencjału błonowego [12-14]. W badaniach przeprowadzonych na myszach, jej brak wiązał się z drastycznym wzrostem acetylacji białek. Natomiast nieobecność SIRT4 czy SIRT5 nie powoduje takowej hiperacetylacji [11]. Można więc powiedzieć, że SIRT3 wpływa na długość życia człowieka [13].

Cichy regulator informacji 2 (ang. *silent information regulator 2*, Sir2) w szerokim stopniu reguluje procesy komórkowe obejmujące wyciszanie telomerycznego i rybosomalnego DNA, modulację wewnątrzkomórkowej sygnalizacji cyklu komórkowego oraz co najważniejsze reguluje metabolizm poprzez deacetylację histonów i innych kofaktorów [15].

SIRT1 u ssaków jest blisko spokrewniony z Sir2, dzięki czemu może regulować naprawę DNA, cykle komórkowe i apoptozę. Efekt ten przekłada się na

zapobieganie chorobom charakterystycznym dla procesu starzenia, w tym schorzeniom neurodegeneracyjnym, a także zaburzeniom metabolicznym czy nowotworom [3,15].

JAK POWSTAJE NAD⁺

Jak wcześniej wspomniano NAD⁺ jest podstawowym, jak i głównym koenzymem w metabolizmie energetycznym. Jego poziom jest determinantą szybkości starzenia się komórek, w związku z czym niedobór tego składnika powoduje zaburzenia funkcji mitochondrium [16]. Synteza dinukleotydu nikotynamidoadeninowego jest możliwa na dwóch drogach, zewnątrzkomórkowej oraz wewnątrzkomórkowej. Znane są przynajmniej trzy szlaki syntezy: szlak *de novo* z tryptofanu (1), szlak ratunkowy (2) oraz szlak Preiss-Handler (3) [17].

Szlak syntezy *de novo* z tryptofanu – szlak kynureninowy

Szlak kynureninowy (ang. *Kynurenin pathway*, *KP*) jest jedynym szlakiem generującym NAD *de novo* z tryptofanu [18]. Główny szlak katabolizmu tego egzogenego aminokwasu jest kontrolowany przez dwa ograniczające szybkość enzymy: 2,3-dioksygenazę tryptofanową (ang. *tryptophan-2,3-dioxygenase*, *TDO*) i 2,3-dioksygenazę indoloaminową (ang. *indoleamine 2,3-dioxygenase*, *IDO*) [19]. Pierwszy z podanych enzymów katalizuje przekształcenie tryptofanu w kinureninę (ang. *Kynurenine*, *KYN*) zwłaszcza w wątrobie, natomiast *IDO* działa głównie w komórkach układu odpornościowego i mózgu. Preferencyjnie *KYN* jest przekształcana w 3-hydroksykynureninę (ang. *3-hydroxykynurenine*, *3HK*), z której powstaje kolejno kwas 3-hydroksyantranilowy (ang. *3-hydroxyanthranilic acid*, *3HAA*), kwas chinolinowy (ang. *quinolinic acid*, *QA*) i ostatecznie NAD⁺ [20]. Część kynureniny jest metabolizowana do kwasu kynureninowego (ang. *kynurenic acid*, *KynA*) przy udziale aminotransferazy kynureninowej (ang. *kynurenine aminotransferase*, *KAT*) [20,21]. Warto wspomnieć, że w przeciwieństwie do innych metabolitów pośrednich tryptofanu, *KynA* nie ma właściwości toksycznych, oraz działa neuroprotektoryjne dzięki hamowaniu receptorów kwasu glutaminowego [21,22]. Kwas kynureninowy, zredukowana forma fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego lub zwyczajnie nadmiar substratów mogą aktywować 2,3-dioksygenazę tryptofanową. Chociaż *IDO* jest obecne w wielu tkankach, jego aktywność jest znacznie niższa niż *TDO*. Jednakże pod wpływem

czynników prozapalnych, takich jak interleukina 6 (IL-6) oraz czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α), może ulegać znacznemu zwiększeniu [21].

Szlak ratunkowy

85% całkowitego NAD⁺ jest wytwarzane w szlaku ratunkowym [23]. Jego głównym zadaniem jest przekształcenie nikotynamidu (ang. *Nicotinamide*, *NAM*) w NAD⁺ w dwuetapowej reakcji [24]. W pierwszej części reakcji NAM jest przekształcany do NMN przy udziale fosforybozylotransferazy nikotynamidowej (ang. *Nicotinamide phosphoribosyltransferase*, *NAMPT*). Następnie, w kluczowym etapie pozyskiwania dinukleotydu nikotynamidoadeninowego, NMN jest przemieniany do postaci NAD⁺ + dzięki adenylotransferazie mononukleotydu nikotynamidowego (ang. *Nicotinamide mononucleotide adenyltransferase*, *NMNAT*) [23-25]. NAMPT można znaleźć w większości ludzkich tkanek, zaczynając od krwi czy tkanki tłuszczowej, a kończąc na płynie mózgowo-rdzeniowym czy tkance trzustki [26]. W ludzkim organizmie występują trzy izoformy NMNAT. Pierwsza z nich jest obecna w największym stężeniu w jądrze komórkowym, druga lokalizuje się głównie w mózgu, szczególnie w cytozolu komórek zawierających liczne przedziały błonowe, natomiast trzecia jest charakterystyczna dla wątroby, serca, mięśni szkieletowych oraz erytrocytów. Biorąc pod uwagę rolę tego enzymu oraz jego powszechne występowanie w tkankach można wywnioskować, że jest on niezbędny do przetrwania organizmu [27].

Witaminę B₃ tworzą 3 składowe: kwas nikotynowy (ang. *nicotinic acid*, *NA*), inaczej zwany niacyną, nikotynamid oraz rybozyd nikotynamidu (ang. *nicotinamide riboside*, *NR*) [28]. NR może zostać alternatywnie przekształcony w NAM za pomocą fosforylasy nukleozydów purynowych (ang. *Purine nucleoside phosphorylase*, *PNP*), bądź w NMN dzięki izoformie 1-2 kinazy rybozydu nikotynamidu (ang. *Nicotinamide Riboside Kinase*, *NMRK*). Warto zaznaczyć, że samo NAD⁺ może zostać przekształcone do pierwotnego prekursora NAM przy udziale konsumentów NAD⁺ [24].

Szlak Preiss-Handler

Szlak Preiss – Handler’a składa się z trzech etapów. W pierwszym z nich jedna z wcześniej wspomnianych składowych witaminy B₃, kwas nikotynowy, jest metabolizowana dzięki fosforybozylotransferazie nikotynianowej (ang. *nicotinate phosphoribosyltransferase*, *NAPRT*) do mononukleotydu kwasu nikotynowego

(ang. *nicotinic acid mononucleotide*, *NAMN*) [29,30]. Powstały NAMN jest następnie przekształcany przez NMNAT, ten sam enzym biorący udział w szlaku ratunkowym, do dinukleotydu adeninowego kwasu nikotynowego (ang. *nicotinic acid adenine dinucleotide*, *NAAD+*). Warto więc zauważyć, że NMNAT jest zdolny do rozpoznawania i wykorzystywania NMN jak i NAMN jako swoich substratów [31]. W kolejnym etapie NAAD+ przekształcany jest do końcowego produktu, czyli NAD+, dzięki syntetazie NAD+ (ang. *NAD+ synthetase*, *NADSYN1*) [31,32].

Szlak Preiss – Handler’a ma największe znaczenie w nerkach, wątrobie czy jelitach, natomiast nie stwierdzono jego znaczącej ekspresji w ośrodkowym układzie nerwowym [31].

JAK RADZIĆ SOBIE Z PROCESEM STARZENIA SIĘ

Jak wspomniano na początku pracy, dysfunkcja mitochondriów może zostać uznana za podstawowy mechanizm starzenia się komórki. Jednakże niestabilność genomowa, stopniowe skracanie telomerów czy wyczerpanie komórek macierzystych także mają udział w tym procesie [33]. W rezultacie doszło do szybkiego rozwoju medycyny ukierunkowanej na wczesne wykrywanie oraz leczenie zaburzeń typowo związanych ze starzeniem się [34]. Wśród metod leczniczych można wyróżnić odpowiednią dietę, bogatą w kluczowe składniki odżywcze jak witaminy, minerały, rozgałęzione aminokwasy czy wielonienasycone kwasy tłuszczowe [33,34]. Udowodnione zostało, że prawidłowa podaż probiotyków czy polifenoli bądź terpenoidów również zapobiega lub promuje prawidłowe starzenie się [34]. Ćwiczenia fizyczne, leki farmakologiczne oraz zmiany genetyczne także wywierają wpływ na ten proces. Warto zaznaczyć, że modyfikacje genetyczne zwiększające poziom sirtuin wydłużają życie u organizmów modelowych takich jak drożdże, nicienie oraz muchy, jednakże ze względu na niezdolność do kontrolowania takich zmian u ludzi, medycyna skupia się na interwencjach niezwiązanych z genetyką [33].

Dieta

Według badań dieta śródziemnomorska może znacząco wpływać na zmniejszenie ilości zmian genomowych w komórce. Spożywanie bioaktywnych związków, będących jej podstawą, takich jak melatonina, fitosterole, witaminy czy karotenoidy ogranicza skracanie telomerów i powstawanie mutacji. Dieta

śródziemnomorska, dzięki swoim właściwościom przeciwzapalnym oraz zdolności do redukcji liczby wolnych rodników tlenowych, opóźnia rozwój chorób związanych z procesem starzenia się, takich jak choroba Alzheimera [35].

Post przerywany współgra z dobowym rytmem wydzielania hormonów i przekaźników stymulujących czynniki transkrypcyjne do ekspresji. Udowodniono zależności pomiędzy sygnalizacją okołodobową tych czynnych substancji, a sygnalizacją postu/karmienia na poziomie molekularnym poprzez regulację ekspresji NAMPT oraz modyfikowanie deacetylaz SIRT [36].

Coraz większą popularność na świecie zyskuje dieta ketogeniczna, w której poziom tłuszczu i powstających z nich ketonów przeważa nad spożywanymi węglowodanami. Podstawowym związkiem jest β -hydroksymasłan (ang. *β -hydroxybutyrate*, *β -HB*), którego stężenie we krwi zwykle jest mniejsze niż 0,5 mmol/l. Udowodniono, że suplementacja β -HB u modelowego organizmu robaka poprawiła jego żywotność średnio wydłużając czas przeżycia o 20% [37].

Suplementy diety

Zmiany w diecie, odpowiednia podaż snu czy ćwiczenia fizyczne nie są jednak wystarczające, aby w zadowalający sposób zapobiec chorobom związanym typowo z wiekiem, a co za tym idzie wydłużyć i poprawić jakość życia. Znając mechanizmy odpowiedzialne za starzenie się komórki zaczęto prowadzić badania z wykorzystaniem suplementacji naturalnych metabolitów i substancji takich jak metformina, kwas hialuronowy, tauryna, akarboza, rapamycyna i wiele innych [38].

Metformina jest jednym z najczęściej przepisywanych leków hipoglikemizujących dla pacjentów z cukrzycą typu 2 (ang. *Diabetes mellitus 2*, *DM2*) [36]. Stosunkowo niedawno odkryto, że obniża częstość występowania chorób związanych z wiekiem nie tylko u pacjentów z DM2, lecz także i bez. Badania kliniczne sugerują, że osoby przyjmujące metforminę, mają lepsze funkcje poznawcze i zmniejszoną śmiertelność w porównaniu z badanymi, którzy tego leku nie stosują [39]. Jej działanie oparte jest na blokowaniu mitochondrialnego kompleksu I. Skutkuje to zahamowaniem fosforylacji oksydacyjnej, zwiększeniem stosunku AMP: ATP, a tym samym do aktywowania AMPK biorącego udział w regulacji histonów [36,39]. Samo w sobie zahamowanie łańcucha oddechowego przyczynia się do obniżenia stężenia ROS, a więc zmniejszenia uszkodzeń makromolekularnych [39].

Kwas hialuronowy (ang. *hyaluronic acid*, HA) jest glikozaminoglikanem biorącym udział w wielu procesach biologicznych takich jak różnicowanie komórek, zapalenie czy gojenie ran [40]. Jednym z czynników odpowiedzialnych za starzenie się skóry są już wcześniej wspomniane reaktywne formy tlenu, które pośrednio zmniejszają syntezę i stężenie prokolagenu, tym samym zwiększając poziom zdegradowanego kolagenu [41]. Zdolność HA do zatrzymywania wody w skórze czyni go rekomendowaną substancją w regeneracji tego narządu [40,41].

Tauryna jest jednym z najobficiej występujących aminokwasów w organizmie [42]. Jej odpowiedni poziom zapewnia prawidłowe wchłanianie lipidów, sprzęganie kwasów żółciowych oraz umożliwia zachowanie prawidłowej objętości i integralności komórek [43,44]. Wykazano, że jej stężenie spada wraz z wiekiem, jednakże suplementacja tej substancji czynnej może opóźnić rozwój problemów zdrowotnych [42,43]. Według badań przeprowadzonych na myszach, osobniki, u których suplementowano taurynę zwiększyły długość życia o około 10% w porównaniu z grupą kontrolną [43].

Akarboza, tak samo jak metformina, jest lekiem hipoglikemicznym stosowanym głównie u pacjentów z DM2. Hamuje trawienie złożonych węglowodanów poprzez inhibicję α -glukozydazy [45]. Jednak jej zdolność do zapobiegania hiperglikemii poposiłkowej może przyczyniać się do spowolnienia starzenia się. Sugeruje się, iż długotrwałe podawanie akarbozy łagodzi deficyty w uczeniu się i pamięci przestrzennej, związane z wiekiem, najprawdopodobniej na skutek wyższego poziomu insulina/IGF-1 [46].

Rapamycyna jako jedyna z wyżej omówionych substancji, może zwiększać długowieczność u stosunkowo starych osobników [47,48]. Rapamycyna jest lekiem zatwierdzonym przez Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drugs Administration*, FDA) do hamowania odrzucania przeszczepu [47]. Jednakże w testach przeprowadzonych na myszach uzyskano obiecujące wyniki wydłużenia życia tych osobników niezależnie od wieku gryzonia, w jakim badana substancja została wdrożona [48]. Badania przeprowadzone w 2022 roku z udziałem ludzi, którzy stosowali rapamycynę w celach innych niż hamowanie odrzucania przeszczepu pokazało poprawę jakości życia i stanu zdrowia tych pacjentów, co otwiera nowe możliwości stosowania tego leku [49].

NMN

Dinukleotyd nikotynamidowy jest niezbędnym kofaktorem w wielu reakcjach metabolicznych, naprawie DNA czy regulacji pracy sirtuin.

Podczas starzenia się mitochondrium jego poziom może spadać nawet o 50% [50]. Jak wcześniej zostało opisane, mononukleotyd nikotynamidowy jest pośrednim metabolitem oraz bezpośrednim prekursorem niacyny [51]. Jako suplement diety zwiększa poziom NAD⁺ w organizmie [1]. Naturalnie występuje w wielu pokarmach zwierzęcych – krewetki i wołowina, oraz roślinnych takich jak edamame, brokuł, kapusta, ogórek, grzyby czy awokado, jednak brak jest badań czy codzienne zapotrzebowanie na NMN może być pokryte wyłącznie dietą [1,52]. Mononukleotyd nikotynamidowy powstaje na skutek reakcji nukleozydu, posiadającego nikotynamid i rybozę, z grupą fosforanową, przy udziale NAMPT [1,7]. Fosforibozylotransferaza nikotynamidowa występuje w postaci zewnątrzkomórkowej jako eNAMPT, oraz wewnątrzkomórkowej – jako iNAMPT. Przeprowadzone badania na gryzoniach wykazały spadek iNAMPT u starszych myszy, co prowadziło do ogólnoustrojowego spadku NAD⁺ [7]. Działanie przeciwstarzeniowe NMN jest szeroko badane w różnych próbach klinicznych, natomiast niedawno odkryto także jego związek z prewencją chorób związanych z wiekiem jak choroba Alzheimera, otyłość, niedokrwienie mózgu i serca czy cukrzyca typu 2 [1].

Badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo mononukleotydu nikotynamidowego

Początkowe badania na myszach przyniosły obiecujące efekty. Zdrowe osobniki, obciążone nowotworami poddano suplementacji NMN. Nie zaobserwowano wzrostu liczby nowych guzów bądź ich pojawienia się w nowych tkankach. Dodatkowo mediana długości życia samic myszy wzrosła o 8,5%, podczas gdy u samców pozostała bez zmian. Spowodowane jest to najprawdopodobniej specyficznym dla płci wpływem NMN na metabolizm NAD⁺ [50]. Ze względu na nieznane bezpieczeństwo suplementacji NMN u ludzi przeprowadzono badanie na 10 ochotnikach płci męskiej [53]. W tej niezaślepionej próbie podawano pacjentom dawki mononukleotydu nikotynamidowego 100, 250 i 500 mg raz dziennie doustnie [7,53]. Parametry kliniczne ochotników były oceniane przez 5 godzin po każdym podaniu [53]. Nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych zmian w ciśnieniu krwi, częstości pracy serca, wahań temperatury czy saturacji [7,53]. W badaniach laboratoryjnych zauważono jednak delikatny wzrost poziomu bilirubiny w surowicy, razem ze spadkiem chlorków, glukozy i kreatyniny niezależnie od podawanej dawki [53]. Na tej podstawie stwierdzono, że dawki NMN są skutecznie i bezpiecznie metabolizowane przez organizm ludzki [7].

Ponieważ grupa kliniczna była zbyt mała i nie zawierała kontroli placebo, w innej, podwójnie ślepej, randomizowanej próbie klinicznej badaniu poddano 30 zdrowych chętnych, którzy przez dwanaście tygodni przyjmowali NMN w dawce 250 mg raz dziennie doustnie [7,54,55]. W testach fizjologicznych jak i badaniach krwi nie zaobserwowano znaczących nieprawidłowości, zauważono jednak znaczący wzrost poziomu NAD⁺ w grupie ochotników przyjmującej NMN. Ponadto poziomy NAMT także wzrósł [54,55].

Następnym etapem badań było ustalenie optymalnej i maksymalnej dawki mononukleotydu nikotynamidowego, którą można bezpiecznie suplementować doustnie [56]. 80 dorosłych w wieku 40-65 lat w randomizowanym, podwójnie ślepym wieloośrodkowym badaniu w Indiach przez 60 dni zażywało różne dawki raz dziennie doustnie NMN – placebo, 300, 600 lub 900 mg [56,57]. W głównej mierze oceniano stężenie NAD⁺ we krwi w zależności od dawki substancji czynnej. Celem drugorzędnym była ocena bezpieczeństwa i tolerancji leku poprzez monitorowanie wydolności fizycznej, wykonując sześciominutowy test chodzenia czy ocenę wieku biologicznego krwi przy użyciu kalkulatora Aging.Ai 3.0. Najwyższe stężenia NAD⁺ oraz najlepszą wydolność fizyczną wykazała się grupa suplementująca 600 mg NMN [57]. Wyniki przyniosły obiecujące rezultaty, gdyż stwierdzono wzrost stężenia NAD⁺ w każdej grupie proporcjonalnie do zażywanej dawki oraz polepszenie sprawności fizycznej [56]. Najlepszą skuteczność kliniczną uzyskano w grupie suplementującej 600mg/dobę [57]. W trakcie badania nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem NMN [56]. Udowodniono także, że przyjmowanie dawek do 900 mg/dobę jest skuteczne i dobrze tolerowane [56,57].

Z powodu braku badań dotyczących bezpieczeństwa stężenia substancji czynnej >1000 mg przeprowadzono kolejną randomizowaną, podwójnie ślełą próbę [58]. W tym trwającym 4 tygodnie badaniu brało udział 31 pacjentów w wieku od 20-65 lat, którzy przyjmowali doustnie 1250 mg/dobę bądź placebo [58,59]. Nie stwierdzono niekorzystnych skutków dla organizmu ani znacznego wzrostu bilirubiny całkowitej czy spadku stężenia glukozy i chlorków [59]. Udowodniono, że tak duża dawka jest bezpieczna i dobrze tolerowana przy suplementacji maksymalnie 4 tygodnie [58,59].

Badania kliniczne oceniające wpływ mononukleotydu nikotynamidowego na progresję chorób związanych typowo z wiekiem

Ze względu na niewiadomy wpływ suplementacji NMN na metabolizm przeprowadzono 10-tygodniową, randomizowaną, podwójnie ślełą próbę z udziałem 25 kobiet po menopauzie, ze wskaźnikiem masy ciała 25,3 do 39,1 kg/m² i stanem przedcukrzycowym w wywiadzie [60,61]. Podstawowym celem badania była ocena wrażliwości mięśni na insulinę. Pobocznym choć nie mniej ważnym aspektem była ocena masy tkanki tłuszczowej, zmian w ciśnieniu krwi czy stężeniu glukozy [60]. Pacjentki losowo przydzielono do grupy przyjmującej placebo bądź NMN w stężeniu 250 mg/dobę raz dziennie doustnie. Po zakończonym badaniu pobrano próbkę mięśnia czworogłowego uda, na podstawie której nie stwierdzono zmiany stężenia NAD⁺ czy nikotynamidu w grupie przyjmującej NMN, jednakże zaobserwowano wzrost metabolitów mononukleotydu nikotynamidowego co sugeruje, że leczenie NMN zwiększyło obrót mięśniowy NAD⁺. Nie odnotowano zmian w żadnym z pobocznych celów badania [61].

W 2022 roku zakończono proces kliniczny oceniający wpływ suplementacji NMN na ciśnienie tętnicze [62]. Podejrzewano, że u pacjentów z tą jednostką chorobową dochodzi do spadku stężenia NAD⁺ w komórkach śródbłonna naczyniowego. Badaniu poddano 21 pacjentów w wieku od 18 do 65 lat, z łagodnym nadciśnieniem tętniczym mieszczącym się w granicach od 130/80 do 159/99 oraz podzielono na losowe grupy przyjmujące placebo bądź mononukleotyd nikotynamidowy 400mg przez dwa miesiące [62,63]. Wyniki próby potwierdziły spadek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o 6,11 mmHg i 3,56 mmHg oraz poprawę funkcji naczyniowej na skutek wzrostu stężenia dinukleotynu nikotynamidoadeninowego [64].

Podczas 3-dniowego badania, w którym myszom z nokautem genu *Ndufs4* podawano dootrzewnowo 500 mg/kg NMN, zauważono zmniejszona acetylację białek mitochondrialnych, co wywiera działanie kardioprotekcyjne. W kolejnej próbie u gryzoni z niedoborem *KLF₄* specyficznym dla serca z niewydolnością NMN pozwoliło utrzymać mitochondrialną homeostazę [57]. W związku z tak dobrymi wynikami na zwierzętach, w 2023 roku postanowiono przeprowadzić badanie kliniczne z udziałem ludzi. 40 pacjentów z planowanym zabiegiem LVAD na 4 dni przed operacją przyjmowało 1000 mg NR dwa razy dziennie do dnia trzeciego, ostatnią dawkę leku przyjęli wieczorem przed zabiegiem. Podczas operacji została pobrana świeża tkanka z wierzchołka lewej komory. Celem badania było sprawdzenie hipotezy czy NR poprawia funkcję mitochondriów

i zmniejsza odpowiedź zapalną u pacjentów z niewydolnością serca. Wyniki próby nie zostały jeszcze opublikowane [65].

Powszechnie wiadomo, że wraz z wiekiem spada jakość i ilość pęcherzyków oraz oocytów co stanowi częsty problem reprodukcyjny u samic. Wykazano, że długotrwała suplementacja mononukleotydu nikotynamidowego częściowo poprawia funkcjonowanie tego układu [7]. Postanowiono zbadać wpływ NMN na pacjentki z zespołem policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome, PCOS*) [66]. Kobiety wieku od 20 do 40 lat przez 8 tygodni przyjmowały 600 mg/dzień NMN bądź placebo, w zależności od grupy przydziału. Wyniki badania tj. zmiany stężenia hormonów endokrynnych, objętość jajników, liczba pęcherzyków czy tolerancja glukozy jak i nieprzewidziane skutki uboczne nie zostały jeszcze opublikowane [67].

Innym równie ważnym aspektem, w którym aktywnie bada się działanie mononukleotydu nikotynamidowego są choroby neurologiczne. Choroba Alzheimera jest jedną z głównych chorób neurodegeneracyjnych, która charakteryzuje się obniżonym poziomem ATP w neuronach. Suplementacja NMN u gryzoni z tą jednostką chorobową zwiększyła ich zdolności poznawcze poprzez przywrócenie prawidłowej funkcji mitochondriów oraz działanie neuroprotektoryjne [51]. W innym mysim modelu zaobserwowano spadek stężenia NAD⁺ w komórkach niedokrwionego mózgu. Suplementacja NMN pojedynczą dawką również pozwoliła na jego podniesienie czego efektem jest ochrona narządu przed niedokrwieniem. Dodatkowo hamuje fragmentację mitochondriów co umożliwia ochronę hipokampa po niedokrwieniu [68]. Na ten moment brak jest badań pod tym kątem z udziałem ludzi [7].

Skutki uboczne wiążące się ze stosowaniem mononukleotydu nikotynamidowego

Jak wcześniej wspomniano mononukleotyd nikotynamidowy ma dobry profil bezpieczeństwa, jednakże nie są zbadane potencjalne skutki przy długotrwałym stosowaniu tego suplementu. Wiadomo, że NMN może allosterycznie aktywować NADazę zwaną SARM1 (ang. *Sterile Alpha And TIR Motif Containing 1*). Powoduje to gwałtowny wzrost konsumpcji NAD⁺ co w końcu prowadzi do degeneracji aksonów [69]. W próbach z udziałem psów rasy beagle po doustnym podawaniu dużych dawek NMN wynoszących 1340 mg/dobę zaobserwowano znaczny wzrost kreatyniny, co w przyszłości może się wiązać z niewydolnością nerek. Z drugiej strony inne badanie, tym razem z udziałem ludzi, w którym

suplementowano dawkę 1250 mg/dobę nie wiązało się z takimi skutkami ubocznymi [59]. Przeprowadzone do tej pory próby kliniczne nadal badają farmakokinetkę i mechanizmy metaboliczne NMN jednak ważne jest, aby pamiętać, że nie wszystkie komórki są zdolne do konwersji prekursorów NAD⁺ do aktywnego metabolicznie NAD⁺ [70].

DYSKUSJA

Pomimo dostępności dużej liczby suplementów diety działających przeciwstarzeniowo, chęć poprawienia jakości życia osób starszych sprawia, że ciągle poszukiwane są nowe substancje czynne.

Środowisko naukowe pokłada duże nadzieje w mononukleotydzie nikotynamidowym, który charakteryzuje się skutecznym działaniem przeciwstarzeniowym oraz minimalnymi efektami ubocznymi. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na duży potencjał terapeutyczny NMN, jednak należy podchodzić do nich z ostrożnością. Większość przeprowadzonych prób obejmowała stosunkowo niewielkie grupy badawcze i trwała krótko, co znacząco ogranicza możliwość oceny długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności. Istnieją również dane sugerujące, że NMN może aktywować enzym SARM1, który paradoksalnie odpowiada za degenerację aksonów, co może zwiększać ryzyko rozwoju chorób neurodegeneracyjnych. Ponadto wyniki badań na zwierzętach wskazują, że stosowanie wysokich dawek NMN (np. 1340 mg/dzień) może negatywnie wpływać na funkcjonowanie nerek, co wiąże się ze wzrostem stężenia kreatyniny.

Zasadne wydaje się porównanie skuteczności NMN z innymi znanymi substancjami o działaniu przeciwstarzeniowym, takimi jak resweratrol, metformina czy suplementy zawierające NAD⁺. Wciąż brakuje jednak wystarczających danych dotyczących biodostępności NMN oraz jego zdolności do przekraczania bariery krew–mózg, co ma istotne znaczenie w kontekście zastosowań w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych.

W związku z tym dalsze badania powinny koncentrować się nie tylko na wydłużeniu czasu obserwacji i zwiększeniu liczby uczestników, ale także na analizie mechanizmów działania NMN na poziomie komórkowym i molekularnym. Dopiero wtedy możliwe będzie jednoznaczne określenie, czy NMN może być bezpiecznym i skutecznym środkiem wspomagającym terapię chorób związanych z procesem starzenia.

REFERENCJE

1. Nadeeshani H, Li J, Ying T, Zhang B, Lu J. Nicotinamide mononucleotide (NMN) as an anti-aging health product – Promises and safety concerns. *Journal of Advanced Research*. 2022;37(37):267-278.
2. Niu KM, Bao T, Gao L, et al. The Impacts of Short-Term NMN Supplementation on Serum Metabolism, Fecal Microbiota, and Telomere Length in Pre-Aging Phase. *Frontiers in Nutrition*. 2021;8. doi:<https://doi.org/10.3389/fnut.2021.756243>
3. Tabibzadeh S. Signaling pathways and effectors of aging. *Frontiers in Bioscience*. 2021;26(1):50-96. doi:<https://doi.org/10.2741/4889>
4. Miwa S, Kashyap S, Chini E, von Zglinicki T. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *Journal of Clinical Investigation*. 2022;132(13). doi:<https://doi.org/10.1172/jci158447>
5. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.08.003>
6. Covarrubias AJ, Perrone R, Grozio A, Verdin E. NAD⁺ metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020;22(2):119-141. doi:<https://doi.org/10.1038/s41580-020-00313-x>
7. Yamamoto T, Byun J, Zhai P, Ikeda Y, Oka S, Sadoshima J. Nicotinamide Mononucleotide, an Intermediate of NAD⁺ Synthesis, Protects the Heart from Ischemia and Reperfusion. Hosoda T, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e98972. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098972>
8. Ur Rahman S, Qadeer A, Wu Z. Role and Potential Mechanisms of Nicotinamide Mononucleotide in Aging. *Aging and Disease*. Published online July 27, 2023. doi:<https://doi.org/10.14336/AD.2023.0519-1>
9. Harrington JS, Ryter SW, Plataki M, Price DR, Choi AMK. Mitochondria in health, disease, and aging. *Physiological Reviews*. 2023;103(4):2349-2422. doi:<https://doi.org/10.1152/physrev.00058.2021>
10. Burtscher J, Soltany A, Visavadiya NP, et al. Mitochondrial stress and mitokines in aging. *Aging Cell*. 2023;22(2). doi:<https://doi.org/10.1111/acel.13770>

11. Zapata-Pérez R, Wanders RJA, Karnebeek CDM, Houtkooper RH. NAD + homeostasis in human health and disease. *EMBO Molecular Medicine*. 2021;13(7). doi:<https://doi.org/10.15252/emmm.202113943>
12. Ji Z, Liu GH, Qu J. Mitochondrial sirtuins, metabolism, and aging. *Journal of Genetics and Genomics*. 2022;49(4):287-298. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.11.005>
13. Zong Y, Li H, Liao P, et al. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9(1):1-29. doi:<https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>
14. Zhou L, Pinho R, Gu Y, Radak Z. The Role of SIRT3 in Exercise and Aging. *Cells*. 2022;11(16):2596. doi:<https://doi.org/10.3390/cells11162596>
15. Guo Y, Jia X, Cui Y, et al. Sirt3-mediated mitophagy regulates AGEs-induced BMSCs senescence and senile osteoporosis. *Redox Biology*. 2021;41:101915. doi:<https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101915>
16. Chen C, Zhou M, Ge Y, Wang X. SIRT1 and aging related signaling pathways. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2020;187:111215. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111215>
17. Wang H, Sun Y, Pi C, et al. Nicotinamide Mononucleotide Supplementation Improves Mitochondrial Dysfunction and Rescues Cellular Senescence by NAD+/Sirt3 Pathway in Mesenchymal Stem Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(23):14739-14739. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms232314739>
18. Christiano C, Heidi Soares Cordeiro, Tran N, Chini EN. NAD metabolism: Role in senescence regulation and aging. *Aging Cell*. Published online July 9, 2023. doi:<https://doi.org/10.1111/acel.13920>
19. Castro-Portuguez R, Sutphin GL. Kynurenine pathway, NAD+ synthesis, and mitochondrial function: targeting tryptophan metabolism to promote longevity and healthspan. *Experimental gerontology*. 2020;132:110841. doi:<https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.110841>
20. Fiore A, Murray PJ. Tryptophan and indole metabolism in immune regulation. *Current Opinion in Immunology*. 2021;70:7-14. doi:<https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.12.001>

21. Savitz J. The kynurenine pathway: a finger in every pie. *Molecular Psychiatry*. 2019;25(1):131-147. doi:<https://doi.org/10.1038/s41380-019-0414-4>
22. Izabela Zakrocka, Wojciech Zakuska. Kynurenine pathway in kidney diseases. *Pharmacological Reports*. 2021;74(1):27-39. doi:<https://doi.org/10.1007/s43440-021-00329-w>
23. Hughes TD, Güner OF, Iradukunda EC, Phillips RS, Bowen JP. The Kynurenine Pathway and Kynurenine 3-Monooxygenase Inhibitors. *Molecules*. 2022;27(1):273. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules27010273>
24. Su M, Qiu F, Li Y, Che T, Li N, Zhang S. Mechanisms of the NAD⁺ salvage pathway in enhancing skeletal muscle function. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2024;12. doi:<https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1464815>
25. Tribble JR, Hagström A, Jusseaume K, et al. NAD salvage pathway machinery expression in normal and glaucomatous retina and optic nerve. *Acta Neuropathologica Communications*. 2023;11(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s40478-023-01513-0>
26. Park JW, Park SE, Koh W, et al. Hypothalamic astrocyte NAD⁺ salvage pathway mediates the coupling of dietary fat overconsumption in a mouse model of obesity. *Nature Communications*. 2024;15(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41467-024-46009-0>
27. Wei Y, Xiang H, Zhang W. Review of various NAMPT inhibitors for the treatment of cancer. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13. doi:<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.970553>
28. Brazill JM, Li C, Zhu Y, Zhai RG. NMNAT: It's an NAD⁺ synthase... It's a chaperone... It's a neuroprotector. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2017;44:156-162. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gde.2017.03.014>
29. Warren A, Porter RM, Reyes-Castro O, et al. The NAD salvage pathway in mesenchymal cells is indispensable for skeletal development in mice. 2023;14(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41467-023-39392-7>
30. Sanvictores T, Chauhan S. Vitamin B5 (Pantothenic Acid). PubMed. Published 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563233/>

31. Membrez M, Migliavacca E, Christen S, et al. Trigonelline is an NAD⁺ precursor that improves muscle function during ageing and is reduced in human sarcopenia. *Nature Metabolism*. Published online March 19, 2024;1-15. doi:<https://doi.org/10.1038/s42255-024-00997-x>
32. Lundt S, Ding S. NAD⁺ Metabolism and Diseases with Motor Dysfunction. *Genes*. 2021;12(11):1776-1776. doi:<https://doi.org/10.3390/genes12111776>
33. Ghanem MS, Caffa I, Monacelli F, Alessio Nencioni. Inhibitors of NAD⁺ Production in Cancer Treatment: State of the Art and Perspectives. *International journal of molecular sciences*. 2024;25(4):2092-2092. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms25042092>
34. Du Y, Gao Y, Zeng B, Fan X, Yang D, Yang M. Effects of anti-aging interventions on intestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2021;13(1). doi:<https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1994835>
35. Bjørklund G, Shanaida M, Lysiuk R, et al. Natural Compounds and Products from an Anti-Aging Perspective. *Molecules*. 2022;27(20):7084. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules27207084>
36. Carmen Andreo-López M, Contreras-Bolívar V, Muñoz-Torres M, García-Fontana B, García-Fontana C. Influence of the Mediterranean Diet on Healthy Aging. *ProQuest*. 2023;24(5):4491. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms24054491>
37. Ros M, Carrascosa JM. Current nutritional and pharmacological anti-aging interventions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(3):165612. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.165612>
38. Stojić V, Štrbac T, Stanimirović A. New Anti-Aging Strategies: A Narrative Review. doi: 10.15570/actaapa.2023.29; 19AD.
39. Li Y, Tian X, Luo J, Bao T, Wang S, Wu X. Molecular mechanisms of aging and anti-aging strategies. *Cell communication and signaling*. 2024;22(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12964-024-01663-1>
40. Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. *Cell Metabolism*. 2020;32(1):15-30. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.001>

41. Juncan AM, Moisă DG, Santini A, et al. Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. *Molecules*. 2021;26(15):4429. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules26154429>
42. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermato-Endocrinology*. 2012;4(3):253-258. doi:<https://doi.org/10.4161/derm.21923>
43. Singh P, Kishore Gollapalli, Stefano Mangiola, et al. Taurine deficiency as a driver of aging. *Science*. 2023;380(6649). doi:<https://doi.org/10.1126/science.abn9257>
44. Santulli G, Urna Kansakar, Fahimeh Varzideh, Mone P, Jankauskas SS, Lombardi A. Functional Role of Taurine in Aging and Cardiovascular Health: An Updated Overview. *Nutrients*. 2023;15(19):4236-4236. doi:<https://doi.org/10.3390/nu15194236>
45. Jong CJ, Sandal P, Schaffer SW. The Role of Taurine in Mitochondria Health: More Than Just an Antioxidant. *Molecules*. 2021;26(16):4913. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules26164913>
46. Du N, Yang R, Jiang S, et al. Anti-Aging Drugs and the Related Signal Pathways. *Biomedicines*. 2024;12(1):127. doi:<https://doi.org/10.3390/biomedicines12010127>
47. Harrison DE, Strong R, Alavez S, et al. Acarbose improves health and lifespan in aging HET3 mice. *Aging Cell*. 2019;18(2):e12898. doi:<https://doi.org/10.1111/accel.12898>
48. Chung CL, Lawrence I, Hoffman M, et al. Topical rapamycin reduces markers of senescence and aging in human skin: an exploratory, prospective, randomized trial. *GeroScience*. 2019;41(6):861-869. doi:<https://doi.org/10.1007/s11357-019-00113-y>
49. Selvarani R, Mohammed S, Richardson A. Effect of rapamycin on aging and age-related diseases—past and future. *GeroScience*. 2020;43. doi:<https://doi.org/10.1007/s11357-020-00274-1>
50. Kaeberlein TL, Green AS, Haddad G, et al. Evaluation of off-label rapamycin use to promote healthspan in 333 adults. *GeroScience*. Published online May 16, 2023. doi:<https://doi.org/10.1007/s11357-023-00818-1>

51. Kane AE, Chellappa K, Schultz MB, et al. Long-term NMN treatment increases lifespan and healthspan in mice in a sex dependent manner. *bioRxiv: The Preprint Server for Biology*. Published online June 27, 2024:2024.06.21.599604. doi:<https://doi.org/10.1101/2024.06.21.599604>
52. Chu X, Raju RP. Regulation of NAD⁺ metabolism in aging and disease. *Metabolism*. 2022;126:154923. doi:<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154923>
53. Fabiana G, Glaucia Maria Pastore. NAD⁺ Precursors Nicotinamide Mononucleotide (NMN) and Nicotinamide Riboside (NR): Potential Dietary Contribution to Health. *Current Nutrition Reports*. Published online June 5, 2023. doi:<https://doi.org/10.1007/s13668-023-00475-y>
54. Irie J, Inagaki E, Fujita M, et al. Effect of oral administration of nicotinamide mononucleotide on clinical parameters and nicotinamide metabolite levels in healthy Japanese men. *Endocrine Journal*. 2020;67(2):153-160. doi:<https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0313>
55. Okabe K, Yaku K, Uchida Y, et al. Oral Administration of Nicotinamide Mononucleotide Is Safe and Efficiently Increases Blood Nicotinamide Adenine Dinucleotide Levels in Healthy Subjects. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9. doi:<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.868640>
56. Nakagawa T. 臨床研究等提出・公開システム. *Niph.go.jp*. Published 2022. Accessed March 17, 2025. <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041200034>
57. Yi L, Maier AB, Tao R, et al. The efficacy and safety of β -nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation in healthy middle-aged adults: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-dependent clinical trial. *GeroScience*. 2022;45(1). doi:<https://doi.org/10.1007/s11357-022-00705-1>
58. Liao G, Xie Y, Peng H, et al. Advancements in NMN biotherapy and research updates in the field of digestive system diseases. *Journal of Translational Medicine*. 2024;22(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12967-024-05614-9>

59. Ishida A. UMIN Clinical Trials Registry. Umin.ac.jp. Published 2021. Accessed March 18, 2025. https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000049188
60. Fukamizu Y, Uchida Y, Shigekawa A, Sato T, Kosaka H, Sakurai T. Safety evaluation of β -nicotinamide mononucleotide oral administration in healthy adult men and women. *Scientific Reports*. 2022;12(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-022-18272-y>
61. Yoshino M, Yoshino J, Kayser BD, et al. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women. *Science*. 2021;372(6547). doi:<https://doi.org/10.1126/science.abe9985>
62. Effect of “Nicotinamide Mononucleotide” (NMN) on Cardiometabolic Function (NMN). *Clinicaltrials.gov*. Published 2025. Accessed March 19, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03151239>
63. Pilot Study of Nicotinamide Mononucleotide Supplementation in Patients With Hypertension. *Clinicaltrials.gov*. Published 2025. Accessed March 20, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04903210>
64. Nicotinamide Mononucleotide in Hypertensive Patients. *ctv.veeva.com*. Published 2025. Accessed March 21, 2025. <https://ctv.veeva.com/study/nicotinamide-monomucleotide-in-hypertensive-patients>
65. Qiu Y, Xu S, Chen X, et al. NAD⁺ exhaustion by CD38 upregulation contributes to blood pressure elevation and vascular damage in hypertension. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023;8(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01577-3>
66. Mechanistic Studies of Nicotinamide Riboside in Human Heart Failure (NRH). *Clinicaltrials.gov*. Published 2025. Accessed March 23, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04528004>
67. Effect of NMN (Nicotinamide Mononucleotide) on Polycystic Ovary Syndrome (NMN). *Clinicaltrials.gov*. Published 2025. Accessed March 23, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05305677?cond=nmn&rank=3>
68. Wpływ NMN (mononukleotydu nikotynamidu) na zespół policystycznych jajników (NMN). *Ichgcp.net*. Published March 14, 2022. Accessed March 23, 2025. <https://ichgcp.net/pl/clinical-trials-registry/NCT05305677>

69. Klimova N, Fearnow A, Long A, Kristian T. NAD⁺ precursor modulates post-ischemic mitochondrial fragmentation and reactive oxygen species generation via SIRT3 dependent mechanisms. *Experimental Neurology*. 2020;325:113144. doi:<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113144>
70. Marín-Blázquez M, Rovira J, Ramírez-Bajo MJ, Zapata-Pérez R, Rabadán-Ros R. NAD⁺ enhancers as therapeutic agents in the cardiorenal axis. *Cell Communication and Signaling*. 2024;22(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12964-024-01903-4>
71. Song Q, Zhou X, Xu K, Liu S, Zhu X, Yang J. The Safety and Anti-Ageing Effects of Nicotinamide Mononucleotide in Human Clinical Trials: An Update. *Advances in Nutrition*. 2023;14(6). doi:<https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.08.008>

Z radością oddajemy w Państwa ręce dwudziesty drugi tom monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.". Niniejsze wydanie stanowi świadectwo niezwykle dynamicznego rozwoju medycyny, w której coraz śmielej łączą się innowacyjne koncepcje terapeutyczne, zaawansowane technologie i głębsze zrozumienie biologii chorób.

Monografia ta skierowana jest do szerokiego grona odbiorców – badaczy, klinicystów, inżynierów biomedycznych oraz studentów kierunków medycznych. Wierzymy, że zaprezentowany wybór tematów ukáže, jak interdyscyplinarna staje się współczesna medycyna i jak blisko jesteśmy tworzenia terapii jeszcze bardziej spersonalizowanych, skutecznych i bezpiecznych.

Ze wstępu

ISBN: 978-83-68410-32-7